



**MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA**



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Optimización del uso de carbapenems dentro de un Programa
de Optimización de uso de Antibióticos (PROA) en un
hospital de tercer nivel**

Alumno: Valderrey Pulido, Manuel

Tutor: Rosa Fuster Ruiz de Apodaca

Curso: 2014/15

1/9/2015

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
1.1. Resumen	3
1.2. Abstract	4
2. INTRODUCCIÓN	5
3. HIPÓTESIS	11
4. OBJETIVOS	11
4.1. Objetivo principal	11
4.1.1. Objetivos específicos	11
5. METODOLOGÍA	12
5.1. Ambito de estudio	12
5.2. Diseño	13
5.3. Dificultades y limitaciones	18
6. CRONOGRAMA	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
7. ASPECTOS ÉTICOS	20
7.1. Consideraciones generales	20
7.2. Confidencialidad de los datos	20
8. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS PREVISIBLES	20
9. PRESUPUESTO	21
10. BIBLIOGRAFÍA	22
11. ANEXOS	27

1. RESUMEN

1.1. RESUMEN

Los carbapenems son uno de los tipos de antibióticos de amplio espectro más usados a nivel hospitalario y por regla general no son usados de forma correcta, ya que a corto plazo son fármacos relativamente seguros y crean una falsa sensación de seguridad en el prescriptor. Dado el elevado número de pacientes en tratamiento con carbapenems, la optimización de estos antibióticos es un objetivo importante a corto, medio y largo plazo. Conocer la situación de la infección hospitalaria y del consumo de carbapenems es indispensable para su control. Un estudio detallado de la utilización de estos fármacos en un contexto hospitalario puede mejorar considerablemente su uso. Este estudio se ha desarrollado para mejorar la efectividad y seguridad de estos fármacos mediante la intervención de profesionales especializados en el estudio de este tipo de antibióticos y de medidas optimizadoras no impositivas. La realización de este estudio podría tener un gran beneficio directo en el paciente y favorecer la futura formación y desarrollo de profesionales especializados en la optimización de antibióticos. Además podría ayudar a concienciar al hospital de los problemas de la infección hospitalaria y del uso incorrecto de carbapenems, evitando posibles resistencias, aportando ahorro en costes económicos directos e indirectos, reduciendo efectos adversos y tiempo innecesario de ingreso a los pacientes, derivados de la utilización inadecuada de este tipo de fármacos.

Palabras claves: *Carbapenem, optimización, antibiótico.*

1.2. ABSTRACT

Carbapenems are among the most used widely spectrum antibiotics in hospitals and generally are not used correctly, since they are drugs with reduced side effects and create a false sense of security in the prescriber. Because of the high number of patients treated with carbapenems, optimizing these antibiotics is an important objective in short, medium and long term. Knowing the situation of hospital infection and consumption of carbapenems is essential for its control. A detailed study of the use of these drugs in the hospital setting could significantly improve its use. This study has been developed to improve the effectiveness and safety of these drugs through the intervention of specialized professionals in the study of carbapenem and not mandatory measures. The completion of this study may have an important direct benefit for the patient and can promote future training and development of professionals specialized in the optimization of antibiotics. It could also help to educate the hospital's professionals of the problems of hospital infection and the misuse of carbapenems, avoiding possible resistance, providing savings in direct and indirect economic costs, reducing adverse effects and unnecessary hospitalization time for patients, arising from the inadequate use of these drugs.

Key words: *carbapenem, optimization, antibiotic*

2. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las opciones disponibles para tratar infecciones se están limitando debido a la continua aparición de resistencias que ya no es compensada con el desarrollo de nuevos antibióticos. La aparición de resistencias es un problema muy grave para el sistema sanitario, por poner un ejemplo, en Estados Unidos, la bacteria *Escherichia coli* *Meticilin resistente* es causa de más muertes que el virus VIH, el enfisema pulmonar, la enfermedad de Parkinson y el homicidio juntos^{1,2} y se han tenido que desarrollar estrategias para combatir este problema de forma efectiva^{3,4,5}.

Aunque la prescripción de antibióticos está mejorando por la concienciación de los profesionales sanitarios, se estima que entre el 30-50% de los tratamientos antibióticos pautados en el medio hospitalario no están correctamente prescritos por diferentes razones, dosis subóptimas, antibiótico no adecuado por resistencias o cobertura, o tratamiento antibiótico no recomendado^{6,7}.

Son varias las razones que pueden influir en esta cifra tan elevada de tratamientos incorrectos entre ellas están, la enorme variabilidad de resistencias de los microorganismos entre los diferentes hospitales, que los antibióticos son fármacos prescritos por médicos de todas las especialidades médicas y que para el buen uso antibiótico se requiere de una formación continuada y actualizada. El uso de los antibióticos provoca una falsa seguridad en el médico prescriptor que conduce a terapias inadecuadas, como prolongaciones innecesarias de los tratamientos o espectros de cobertura redundantes y/o desproporcionados⁸, esto es incluso más importante en los carbapenems ya que son fármacos relativamente seguros^{9,10}. Por último, existen limitaciones prácticas como son el tiempo de procesamiento de muestras microbiológicas o los retrasos que se producen entre la prescripción y la administración¹¹.

En una encuesta realizada a nivel nacional en la que se valoraba si los hospitales tenían establecido algún tipo medida programada para la optimización del uso de antibióticos, tan sólo el 40% de los 78 hospitales encuestados las realizaban. En esta encuesta destacaba la escasez de recursos destinados a este fin y el escaso apoyo institucional recibido por las personas que se dedicaban a estos programas¹¹.

Debido a la gran carga de trabajo de los profesionales que llevan a cabo medidas relacionadas con la optimización del uso de antibióticos y al poco apoyo institucional que reciben resulta muy difícil compatibilizar la labor asistencial con la puesta en marcha de este tipo de medidas. Sin embargo, dada la importancia del uso correcto de antibióticos, es importante disponer de personal correctamente formado y específico para el desarrollo de programas y medidas encaminadas a mejorar la atención, tratamiento y seguridad de los pacientes, y de la sociedad en general.

La puesta en práctica de estas medidas de mejora se lleva a cabo mediante los denominados Programas de Optimización del uso de Antibióticos en hospitales (PROA) cuyos objetivos son mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de los antimicrobianos, incluyendo aquí las resistencias, y garantizar la utilización de tratamientos coste-efectivos¹¹.

Estos grupos PROA suelen estar formados por al menos un farmacéutico, un microbiólogo y un médico infectólogo¹¹.

Dentro de estos programas se incluyen diferentes estrategias a desarrollar con el fin de mejorar el uso de antibióticos, y se dividen en tres grupos:

- Educativas, en las que se busca mejorar la formación de los prescriptores mediante charlas y campañas periódicas.
- Optimizadoras, que están encaminadas a mejorar el empleo de antibióticos, mediante medidas no impositivas y/o de ayuda. En este sentido, en los últimos años ha surgido un gran interés por introducir estas actividades optimizadoras mediante técnicas de asesoría prospectiva al prescriptor, por su mejor aceptación y su potencial eficacia a largo plazo. En esta técnica el prescriptor pauta sin restricción; posteriormente, se realiza una evaluación de la prescripción y se elaboran unas recomendaciones específicas al respecto, sin que éstas impliquen una acción restrictiva o impositiva. Deben realizarse en tiempo real y tienen la ventaja de poder actuar sobre la prescripción de antimicrobianos de uso común, evita limitar la autonomía del prescriptor, ya que se realizan recomendaciones, no imposiciones, y evita un retraso potencial en el inicio de la terapia ya que el antimicrobiano ya está pautado¹².

- Restrictivas, que pretenden reducir la prescripción de determinados antibióticos, bien para reducir el riesgo de generar rápidamente resistencias, bien por coste o toxicidad¹³.

Dentro de estos grupos hay gran variedad de medidas de mejora que se pueden desarrollar en un hospital para optimizar el uso de antibióticos. Actualmente en el ámbito hospitalario muchas de estas medidas ya están incluidas para algunos fármacos, sin embargo, sería adecuado mejorarlas y reforzarlas.

Una de las recomendaciones adecuadas para la optimización del uso de antibióticos es el control de la duración del tratamiento evitando prolongaciones innecesarias. Es una estrategia que ofrece margen para optimizar el fármaco, y puede aportar ventajas como limitar el desarrollo de resistencias, reducir costes innecesarios y mejorar la seguridad del paciente¹². No hay una duración de tratamiento concreta establecida, el objetivo es individualizarla en función del paciente. En cualquier caso y de forma muy general, en la bibliografía se recomienda suspender tras 48-72h¹⁴ de desaparecer los síntomas de infección y no se recomiendan tratamientos que superen los 10-14 días¹⁵; llegada esta fecha se debe valorar la situación clínica y la necesidad de continuar con el antibiótico.

Otra de las medidas considerada adecuada, es promover la obtención de muestra para cultivo de la zona sospechosa de infección, previa a la administración del carbapenem prescrito. De esta forma la muestra no se “contamina” con el antibiótico y se obtiene en poco tiempo un antibiograma¹⁶ (si la muestra es positiva) lo que permite llevar a cabo un desescalado antibiótico, que no es más que la adecuación del tratamiento antimicrobiano a los resultados de los estudios microbiológicos, lo que permite que el antibiótico sea dirigido frente a la infección concreta que ha aparecido en el paciente y deja de ser necesario el uso de un antibiótico de amplio espectro; tan sólo resultaría útil continuar con un carbapenem en casos concretos, cuando las resistencias de la bacteria no permiten el uso de otro antibiótico de un espectro más reducido. Con esta medida a su vez se consigue reducir los días de administración de los carbapenems.

Los carbapenems prescritos en la mayoría de las ocasiones son usados “empíricamente”, es decir antes de recibir el resultado del antibiograma. El desescalado antibiótico es probablemente la medida más importante de este PROA, ya que permite optimizar el uso de los carbapenems en el hospital de manera directa, reduciendo efectos adversos, incidencia de *Clostridium difficile* y resistencias^{17,18,19,20}.

En el caso de los carbapenem (ertapenem, meropenem, imipenem) los problemas derivados de la mala utilización de los antibióticos se agudizan, ya que son de los antibióticos de amplio espectro más usados en el ámbito hospitalario (sobre todo meropenem e imipenem, ertapenem se suele reservar para casos muy concretos). La utilización inadecuada de estos fármacos puede conllevar a consecuencias muy graves, como resistencias emergentes a carbapenem de diversas bacterias^{21,22,23,24} o la aparición de otras bacterias multirresistentes como el *Clostridium difficile*, que está relacionado con el uso de antibióticos de amplio espectro ya que éstos destruyen la flora bacteriana del intestino, donde se instala la bacteria y provoca la llamada colitis pseudomembranosa que causa diarreas persistentes y muy graves pudiendo incluso causar la muerte^{25,26}. Otra de las problemas de la mala utilización de los carbapenems, son los tratamientos prolongados innecesariamente, que como ya se ha comentado antes, lo que pueden provocar es, además de destruir nuestra flora bacteriana, producir un perjuicio para el paciente, ya que aumentan las probabilidades de sufrir efectos adversos; puede aumentar el tiempo de estancia hospitalaria, ya que son fármacos que tan sólo se pueden administrar por vía intravenosa (perjuicio para el paciente y mayor coste hospitalario indirecto); y causan un mayor coste en fármacos para el sistema sanitario, ya que los carbapenem tienen un precio elevado.

Las resistencias a los carbapenems (meropenem, imipenem) por *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* plantea un grave problema terapéutico. A menudo, las únicas opciones de tratamiento son tigeciclina (solo para *Acinetobacter*) o regímenes basados en colistina, que se asocian con pobres resultados y altas tasas de toxicidad²⁷. Ertapenem es un tipo de carbapenem que tiene gran actividad frente a Enterobacterias, incluyendo bacterias productoras de beta lactamasas de espectro-extendido (BLEE)²⁸, pero no tiene actividad apreciable contra *A. baumannii* o *P. aeruginosa*. Por esta falta de actividad frente a los organismos Gram-negativos no fermentadores de lactosa, puede haber un beneficio potencial, en términos de resistencia a los antimicrobianos, al usar ertapenem en lugar de otros carbapenems. Estudios recientes han informado de que la susceptibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a imipenem ha permanecido estable²⁹ y, en algunos casos, incluso mejorado³⁰ después de la introducción de ertapenem en los protocolos del hospital. Sin embargo, es importante señalar que no hay una relación directa entre la introducción ertapenem y la mejora de la susceptibilidad en *P. aeruginosa* sobre imipenem, ya que esta susceptibilidad es de

carácter multifactorial. Al menos, la evidencia sugiere que la introducción de ertapenem no influye negativamente a la susceptibilidad a imipenem en *P. aeruginosa*.

Luego hay otros aspectos a tener en cuenta cuando se usa un carbapenem como tratamiento y disponer de un grupo PROA específico ayudaría a optimizarlo y evitar complicaciones derivadas del mismo. Algunos de estos problemas derivados del uso de carbapenem se detallan a continuación:

- En pacientes con riesgo de convulsiones, se ha visto en algunos estudios³¹ que meropenem y ertapenem (tasa de convulsiones <1%) son más seguros que imipenem (tasa de convulsiones 3-33%) , ya que tienen menor incidencia de convulsiones³², aunque se cree por los estudios³³ realizados que está mayor incidencia está relacionada con casos de insuficiencia renal o dosis elevadas de imipenem^{34,35} (>2gr/día) además hay cierta controversia ya que en otros estudios no se ha demostrado que esté aumentado el riesgo de convulsiones con imipenem, incluso se ha visto que es seguro en cuanto a la prevención de convulsiones en pacientes críticos con enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central³⁶.
- Otro problema que puede estar relacionado con el uso de carbapenem es el uso concomitante de ácido valproico, fármaco muy común usado como antiepiléptico. El uso conjunto de estos fármacos provoca una reducción de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico hasta niveles subterapéuticos^{37,38,39} favoreciendo la aparición de convulsiones.
- Ertapenem (suele estar reservado para casos específicos) también es usado a nivel hospitalario. Ya que ertapenem se une altamente a las proteínas tisulares, se hizo un estudio para evaluar su eficacia en pacientes con hipoalbuminemia comparado con imipenem/meropenem. Los resultados sugerían que los pacientes tratados con ertapenem e hipoalbuminemia (2 g/dl) tiene mayor probabilidad de muerte en comparación con los tratados con imipenem/meropenem y con hipoalbuminemia, y con respecto a los pacientes con albúmina normal (4g/dl)⁴⁰.

Por todo lo anteriormente descrito el objetivo de este estudio es la optimización del uso de los antibióticos carbapenems en el ámbito hospitalario mediante la creación de un grupo multidisciplinar experto en el uso de antibióticos que evalúe los tratamientos con carbapenems y establezca recomendaciones a los prescriptores.



3. HIPÓTESIS

La intervención de un grupo PROA en pacientes ingresado tratados con carbapenems con respecto a los tratamientos de pacientes ingresados tratados con carbapenems que no han sido revisados por un grupo PROA conlleva una mejora en el uso de este tipo de antibióticos (ya sea aumentando o disminuyendo dosis según necesidades concretas de cada paciente, desescalando a un antibiótico de menor espectro o suspendiéndolo en los casos en los que no sea necesario su continuación), una disminución de los efectos adversos asociados a este tipo de fármacos, y una reducción de los días de estancia hospitalaria.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Optimizar el uso de carbapenems, a través de la intervención de un grupo PROA, en todos los pacientes tratados con carbapenems en un hospital de tercer nivel.

4.1.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Aumentar el porcentaje de cultivos solicitados previos a la administración de carbapenems (Imipenem, Meropenem y Ertapenem).
- Disminuir las prolongaciones innecesarias de tratamiento con carbapenems.
- Aumentar el porcentaje de carbapenems prescritos con indicación adecuada.
- Aumentar el número de pacientes con dosis adecuadas de carbapenems.

4.1.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Disminuir el porcentaje de pacientes en los que aparece infección por *Clostridium difficile* derivada del uso de carbapenem.

- Disminuir los días de estancia hospitalaria en pacientes tratados con carbapenems.
- Evaluar el grado de aceptación de las recomendaciones de un grupo PROA sobre los tratamientos de pacientes tratados con carbapenems.

5. METODOLOGÍA

5.1. ÁMBITO DE ESTUDIO

El estudio se llevará a cabo en el Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, con la colaboración de los Servicios de Microbiología y Medicina Interna-Infeciosas

El HCUVA es el hospital de referencia de la Región de Murcia y pertenece al Área de Salud I (Murcia/Oeste). Dispone de 863 camas, de las cuales 100 corresponden al Servicio de Pediatría, y atiende, según datos de actividad asistencial de 2008, a 192.000 pacientes al año, siendo la población atendida en el pabellón infantil de 56.000 pacientes pediátricos al año y en el general de 100.000 pacientes adultos al año.

5.2. DISEÑO

El estudio se realizará en dos fases:

1. La primera es una fase observacional retrospectiva en la que se revisarán por parte de un farmacéutico los tratamientos de los pacientes ingresados con carbapenem pautado en los seis meses previos a la implantación de un sistema estructurado de intervención.
2. La segunda fase es un estudio intervencional prospectivo, en el que un grupo de especialistas relacionados con antibióticos (grupo PROA) revisan los tratamientos de pacientes ingresados con carbapenem pautado y establecen recomendaciones con la intención de optimizar el uso de estos antibióticos.

Posteriormente se llevará a cabo un análisis de los datos obtenidos y se presentarán los resultados a la dirección del hospital.

Habrá un farmacéutico hospitalario para realizar la fase 1, análisis de datos, presentación de resultados y recogida de datos de la fase 2 y presentación al grupo PROA.

El grupo PROA responsable de la segunda parte del estudio, estará formado por un farmacéutico hospitalario, un microbiólogo y un médico infectólogo.

Tamaño muestral: Según los cálculos de consumo en el hospital se estima que se verán 400 tratamientos de pacientes en cada período, en total 800.

Fase 1

Estudio retrospectivo observacional en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca en la que se lleva a cabo la revisión por parte del farmacéutico de las prescripciones de la totalidad de los pacientes que hayan estado durante al menos 1 día completo en tratamiento con algún carbapenem y realizadas a través del sistema de Prescripción Electrónica desde el 1 de Mayo al 31 de Octubre de 2015. Se escogen 6 meses para tener un alto marco muestral, dado que los carbapenems son fármacos bastante habituales a nivel hospitalario Según los cálculos de consumo en el hospital, hay aproximadamente unos 80 tratamientos mensuales con carbapenems.

- Periodo de análisis: 1 Noviembre a 31 de Noviembre de 2015 (1 meses).

- Marco muestral: El tamaño muestral considerado es la totalidad de los pacientes ingresados que hayan llevado prescrito carbapenem durante al menos 1 día completo durante los 6 meses previos. Por datos anteriores se calcula que se analizarán unos 400 tratamientos de pacientes que lleven prescrito algún carbapenem.
 - Criterios de inclusión: Pacientes ingresados, pacientes adultos y pediátricos, pacientes en tratamiento con carbapenem de al menos 1 día.
 - Criterios de exclusión: No hay criterios de exclusión

- Fuentes de datos:
 - Módulo de prescripción e históricos de administración del programa de Prescripción electrónica y Unidosis.
 - Programa de resultados microbiológicos.
 - Revisión historia clínicas de aquellos pacientes incluidos en el estudio.

- Variables a recoger:
 - Duración de tratamiento
 - Sexo
 - Edad
 - Asociación con otros antibióticos
 - Solicitudes de cultivo previo a la administración realizadas (se considera solicitud de cultivo previo si la muestra para el cultivo se ha obtenido en menos de 4 días a la prescripción del antibiótico)
 - Consumo de carbapenem en dosis prescritas en el sistema de prescripción.
 - Pacientes con indicación adecuada
 - Resultados de cultivos negativos
 - Resultados de cultivos positivos (tipo de muestra analizada, microorganismo aislado y perfil de sensibilidad antibiótica)
 - Días de estancia hospitalaria
 - Aparición de *Clostridium difficile*
 - Pacientes con dosis adecuadas de carbapenem.

Una vez analizados los datos recogidos para la 1ª evaluación, se pasará a la fase 2 de la evaluación.

Fase 2

Estudio prospectivo de intervención en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca en la que se lleva a cabo la revisión por parte del farmacéutico de las prescripciones de la totalidad de los pacientes que hayan estado durante al menos 1 día completo en tratamiento con algún carbapenem y realizadas a través del sistema de Prescripción Electrónica desde el 1 de Diciembre de 2015 al 31 de Mayo de 2016, y se realizarán en los casos necesarios las medidas correspondientes mediante un programa de intervención estructurado dirigido por el grupo PROA:

1.- Intervenciones generales en el programa de prescripción electrónica (PPE).

- En pacientes con duraciones de tratamiento antibiótico con carbapenem de más de 10 días se indicará que se valore la continuación del tratamiento.
- Mensaje “toma de cultivo al prescribir un antibiótico perteneciente al grupo carbapenémico”, que el facultativo prescriptor debe confirmar para poder confirmar el tratamiento.

2.- El sistema estructurado de intervención consiste en que un farmacéutico revisa los tratamientos de todos los pacientes que llevan prescrito algún carbapenem y completa una hoja de recogida de datos con las variables del estudio (ANEXO 1, para registro y posterior presentación de resultados). Tres días a la semana el grupo PROA, con esos datos anteriormente recogidos y accediendo al programa de prescripción y al de microbiología, hará una revisión de los tratamientos de los pacientes con carbapenems. En los casos en los que sea pertinente su modificación, se contactará con el médico responsable del paciente. Se indicará la recomendación consensuada (ya sea disminución/aumento de dosis o cambio de antibiótico) según los protocolos de tratamiento antibiótico empírico del hospital, donde se incluyen si (en este caso los carbapenems) son usados en 1ª línea, 2ª línea o tratamiento de rescate según la infección y paciente concretos. Posteriormente el farmacéutico responsable de la recogida de datos comprueba si la intervención ha sido aceptada o no.

- Periodo de análisis: 1 Diciembre de 2015 a 31 de Mayo 2016 (6 meses).
- Marco muestral: El tamaño muestral considerado es la totalidad de los pacientes ingresados que hayan llevado prescrito carbapenem durante al menos 1 día completo durante los 6 meses a estudio. Por datos anteriores se calcula que se analizarán unos 400 tratamientos de pacientes que lleven prescrito algún carbapenem.
 - Criterios de inclusión: Pacientes ingresados, pacientes adultos y pediátricos, pacientes en tratamiento con carbapenem de al menos 1 día, pacientes que firmen el consentimiento informado.
 - Criterios de exclusión: No hay criterios de exclusión
- Fuentes de datos:
 - Módulo de prescripción e históricos de administración del programa de Prescripción electrónica y Unidosis.
 - Programa de resultados microbiológicos.
 - Revisión historia clínicas, de aquellos pacientes incluidos en el estudio.
- Variables a recoger: Serán las mismas que en la fase anterior, pero en este caso de forma prospectiva. También habrá que añadir el grado de aceptación a las medidas propuestas desde el grupo PROA.

Descripción de las Variables

Las variables a estudiar son las siguientes:

- **Porcentaje total de cultivos solicitados previos a la administración de carbapenems**

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ pacientes en tratamiento con carbapenem con cultivo previo}}{\text{N}^\circ \text{ pacientes en tratamiento con carbapenem}} \times 100$$
 Para su estudio se revisarán los resultados del laboratorio de microbiología y teniendo en cuenta la fecha de solicitud de cultivo (si se ha pedido en menos de 4 días previos a la administración del carbapenem).
- **Prolongaciones innecesarias de tratamiento**

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ pacientes con duración de tratamiento no adecuada}}{\text{N}^\circ \text{ pacientes en tratamiento con carbapenem}} \times 100$$

- **Carbapenems prescritos con la indicación adecuada**
Nº pacientes con carbapenem prescrito con la indicación adecuada/ Nº pacientes en tratamiento con carbapenem x 100
- **Porcentaje de carbapenems prescritos con dosis adecuadas al inicio del tratamiento**
Nº de pacientes en tratamiento con carbapenem prescritos con la dosis adecuada/ Nº total de pacientes con carbapenem prescrito x 100
- **Porcentaje de pacientes en los que aparece infección por *Clostridium difficile***
Nº pacientes que hayan llevado carbapenem prescrito y tengan infección por *Clostridium difficile*/ Nº pacientes en tratamiento con carbapenem x 100
- **Días de estancia hospitalaria**
Media de días de estancia hospitalaria total en los pacientes que hayan llevado carbapenem durante al menos 1 día completo.
- **Grado de aceptación de la intervención del grupo PROA** (Tan sólo en la 2ª fase)
 - Nº de tratamientos con alguna recomendación/ Nº de tratamientos revisados
 - Nº recomendaciones aceptadas por el médico prescriptor/ Total de las intervenciones realizadas.

Análisis de datos

Para valorar los resultados se hará un estudio comparativo de los resultados obtenidos en los meses posteriores a la intervención con respecto a los obtenidos los meses previos a la intervención.

Se llevará a cabo un análisis descriptivo de las variables a estudio.

Las variables cualitativas se expresarán como frecuencia absoluta y frecuencia relativa en porcentajes. En las variables cuantitativas, para el estudio de ajuste a una distribución normal se aplicará la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas serán representadas como media \pm desviación estándar, y las variables que no muestren una distribución normal se representarán como la mediana y rango intercuartílico (percentil 25-percentil 75).

Para la comparativa entre los grupos se estudiará la relación de distintas variables según se haya realizado la intervención por el grupo PROA o no:

- Para las variables cualitativas se calculará el Chi-Cuadrado corrigiendo por el contraste de Continuidad de Yates en el caso de tablas de 2x2 y de Fisher cuando en estas tablas de contingencia más del 20% de las celdas no tienen un número suficiente de casos (frecuencia esperada menor a 5). En algunos casos, se realizará agrupaciones de variables que tenían una frecuencia menor a 5.
- Para las variables cuantitativas se usará el test T-Student o el test U-Mann-Whitney si las variables no seguían una distribución normal.

A continuación, se realizará un análisis de regresión logística con la intervención como variable dependiente. Se considerará significativo un valor de $p < 0,05$. Las variables con $p < 0,15$ en el análisis univariado se incluirán en el modelo de regresión multivariado.

El análisis estadístico se realizará a partir del programa informático SPSS 21.0 para Windows.

5.3. DIFICULTADES Y LIMITACIONES

El tiempo de seguimiento de los pacientes planteado no permitirá la detección de efectos adversos a largo plazo y la disminución de la aparición de resistencias en el hospital.

No se contemplan las comorbilidades que pueden tener los pacientes en tratamiento con carbapenems a la hora de medir la estancia hospitalaria.

La aparición de *Clostridium difficile* podría ser debido a otro fármaco que no fuera carbapénemico, dato que no se contempla en el estudio.

Los datos extraídos de los antibióticos carbapenémicos pueden no ser similares a otros antibióticos para futuras investigaciones.

6. CRONOGRAMA

Se representa a continuación de forma esquemática el cronograma del proyecto por meses desde el inicio del estudio:

- 1ª Fase: 1 Noviembre 2015-30 Noviembre 2015 (1 mes)
- 2ª Fase: 1 Diciembre 2015-31 Mayo 2016 (6 meses)
- Análisis de datos y presentación de resultados: 1 Abril-31 Mayo (2 meses)

Fase	Meses								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1ª evaluación-retrospectiva									
2ª evaluación-prospectiva									
3ª-Análisis de los datos y presentación de resultados									

7. ASPECTOS ÉTICOS

7.1. CONSIDERACIONES GENERALES

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (59° Asamblea General en Seúl, Corea, Octubre 2008). Ésta define los principios que deberán ser respetados escrupulosamente por todas las personas implicadas en esta investigación.

El estudio será autorizado previo a la realización del mismo por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital y deberá adjuntarse el consentimiento informado de cada paciente incluido en el estudio (ANEXO 2).

7.2. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo tendrán acceso a los mismos, el farmacéutico becario y los responsables del grupo PROA, el Comité Ético de Investigación Clínica y las autoridades sanitarias pertinentes.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se llevará a cabo de acuerdo a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y el Real Decreto 1720/2007 de desarrollo de la misma.

En la tabla de recogida de datos, los pacientes se identificarán exclusivamente por un número. En ningún momento existirá la posibilidad de identificar al paciente a partir de los datos del estudio.

8. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS PREVISIBLES

Estos datos son directamente aplicables a la práctica clínica, ya que están basados en la práctica hospitalaria habitual. Además de promover el uso racional de los antibióticos mediante la terapia educacional al revisar los tratamientos, puede llevar a un beneficio a corto, medio y largo plazo del uso de este tipo de antibióticos en el hospital. Dado el amplio uso de estos fármacos, puede ser un estudio de gran importancia e impacto directo en el ámbito hospitalario.

9. PRESUPUESTO

Se recogen a continuación los presupuestos necesarios para cada partida a realizar:

- Farmacéutico a media jornada para recogida de datos, establecimiento de indicaciones y consejos en el programa de prescripción y establecer tabla Excel de datos recogidos desde los diferentes programas.....900 Euros mensuales (un total de 8.100 euros para los 9 meses del estudio)
- Horas extra de facultativos PROA (microbiólogo, farmacéutico, médico infectólogo), 3 días semanales (Lunes, Miércoles y Viernes) por la tarde....15 euros por hora extra (En principio se hace un cálculo de unas 6 horas extra semanales por facultativo, aunque es ampliable hasta 10 horas)....270-450 euros semanales.
Se han calculado entre los meses de diciembre y mayo (que durará la fase 2), un total de 26 semanas, por tanto, el total calculado para el grupo PROA es de...7.020 €11.700€
- Ordenador disponible para el análisis de datos...500 €

El total de presupuesto necesario para la realización del proyecto es desde 15.620€ hasta un máximo de 20.300€

Si el proyecto es exitoso se valoraría ampliar plantilla para contratar grupo PROA especialista en Antibióticos y ese presupuesto sería valorado en su momento.

10. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA*. 2007;298:1763–71.
- ² Robert, J Guidos, Infectious Diseases Society of America (IDSA). Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. *Clin Infect Dis*. 2011 May 1; 52 (Suppl 5): S397-S428.
- ³ 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; 48:1-12.
- ⁴ Vila J, Rodríguez-Baño J, Gargallo-Viola D. Prudent use of antibacterial agents: are we entering in an era of infections with no effective antibacterial agents? What can we do?. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:577-9.
- ⁵ Livermore DL. Has the era of untreatable infections arrived?. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64(Suppl 1):i29-36
- ⁶ Charani E, Edwards R, Sevdalis N, Alexandrou B, Sibley E, Mullett D, Franklin BD, Holmes A. Behavior change strategies to influence antimicrobial prescribing in acute care: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2011; 53:651-62.
- ⁷ Ramos Martínez A, Muñoz Rubio E, Santiago Pérez A, García Sanz M, Manso-Manrique M, Torralba Arranz A, et al. Optimización del tratamiento antibiótico mediante la participación de expertos en antibióticos. *An Med Interna* 2007; 24: 375-8
- ⁸ Powers JH. Risk perception and inappropriate antimicrobial use: yes, it can hurt. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1350-3
- ⁹ Hornik CP et al. Adverse events associated with meropenem versus imipenem/cilastatin therapy in a large retrospective cohort of hospitalized infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Jul;32(7):748-53.

¹⁰ Linden P. Safety profile of meropenem: an updated review of over 6,000 patients treated with meropenem. *Drug Saf.* 2007;30(8):657-68.

¹¹ Rodríguez Baño J, Paño Pardo JR, Álvarez Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp* 2012; 36: 33.e1-33.e30.

¹² Owens Jr, RC et al. Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 6: 110–28

¹³ María Morante, Carmen Matoses-Chirivella, Francisco José Rodríguez Lucena, José Manuel del Moral, Montserrat Ruiz-García, Andrés Navarro-Ruiz. Actuación farmacéutica en el control de la duración del tratamiento con antimicrobianos en el ámbito hospitalario. *Rev Esp Quimioter* 2014;27(3): 159-169.

¹⁴ Álvarez Lerma F, Sierra Camerino R, Álvarez Rocha L, Rodríguez Colomo O. Política de antibióticos en pacientes críticos. *Med Intensiva* 2010; 34:600-8.

¹⁵ Carmona PM, Planells C, Cuellar MJ, Roma E, Escrivá JJ. Elaboración de una guía basada en la evidencia científica con criterios explícitos para la validación e intervención farmacéutica de la prescripción de antimicrobianos. *Farm Hosp* 2001; 25:67-9.

¹⁶ Monaco M et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Euro Surveill.* 2014 Oct 23;19(42)

¹⁷ Lew KY et al. Safety and clinical outcomes of carbapenem de-escalation as part of an antimicrobial stewardship programme in an ESBL-endemic setting. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Apr;70(4):1219-25.

¹⁸ Anucha Apisarntharak and Linda M. Mundy. Inappropriate Use of Carbapenems in Thailand: A Need for Better Education on De-escalation Therapy. *Clin Infect Dis.* (2008) 47 (6):858-859.

-
- ¹⁹ Teng CB et al. Safety and Effectiveness of Improving Carbapenem Use via Prospective Review and Feedback in a Multidisciplinary Antimicrobial Stewardship Programme. *Ann Acad Med Singapore*. 2015 Jan;44(1):19-25.
- ²⁰ Apisarnthanarak A, Bhooanusas N, Yapraserit A, Mundy LM. Carbapenem de-escalation therapy in a resource-limited setting. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Dec; 34(12):1310-3.
- ²¹ Higgins PG1, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Feb;65(2):233-8.
- ²² Monaco M et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Euro Surveill*. 2014 Oct 23;19(42)
- ²³ Vandepitte WP, Berge J, Andersson R. Clinical outcomes of children with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Med Assoc Thai*. 2014 Nov;97 Suppl 11:S129-39.
- ²⁴ Alexandre P Zavascki, Jurgen B Bulitta, and Cornelia B Landersdorfer. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. December 2013, Vol. 11, No. 12, Pages 1333-1353
- ²⁵ 16 F. F. Zhou, S. Wu, J. D. Klena, H. H. Huang. Clinical characteristics of *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* infection in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea in a university hospital in China. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* October 2014, Volume 33, Issue 10, pp 1773-1779
- ²⁶ Claudia Slimings,* and Thomas V. Riley. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* (2014)69 (4): 881-891
- ²⁷ Farah Ahmad et al. Evaluation of the potential impact of a carbapenem de-escalation program in an academic healthcare system. *Journal of Infection and Public Health* (2014) 7, 50—53

-
- ²⁸ Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Badal RE. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative anaerobic gram-negative bacilli from patients with intra-abdominal infections worldwide from 2005—2007: results from the SMART study. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34(December (6)):585—8
- ²⁹ Eagye KJ, Nicolau DP. Absence of association between use of ertapenem and change in antipseudomonal carbapenem susceptibility rates in 25 hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(5):485—90
- ³⁰ Goldstein EJ, Citron DM, Peraino V, Elgourt T, Meibohm AR, Lu S. Introduction of ertapenem into a hospital formulary: effect on antimicrobial usage and improved in vitro susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:5122
- ³¹ Miller AD et al. Epileptogenic potential of carbapenem agents: mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations. *Pharmacotherapy*. 2011 Apr;31(4):408-23
- ³² Martin-Canal G. et al. Meropenem monotherapy is as effective as and safer than imipenem to treat brain abscesses. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Mar;35(3):301-4
- ³³ Koppel BS. Seizures in the critically ill: the role of imipenem. *Epilepsia*. 2001 Dec; 42(12):1590-3
- ³⁴ Cannon JP et al. The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Aug; 69(8):2043-55.
- ³⁵ Hornik CP et al. Adverse events associated with meropenem versus imipenem/cilastatin therapy in a large retrospective cohort of hospitalized infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Jul; 32(7):748-53
- ³⁶ Hoffman J, Trimble J, Brophy GM. Safety of imipenem/cilastatin in neurocritical care patients. *Neurocrit Care*. 2009;10(3):403-7
- ³⁷ Mori H, Takahashi K, Mizutani T. Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. *Drug Metab Rev*. 2007;39(4):647-57

³⁸ Park MK et al. Reduced valproic acid serum concentrations due to drug interactions with carbapenem antibiotics: overview of 6 cases. *Ther Drug Monit.* 2012 Oct;34(5):599-603

³⁹ Suzuki E et al. Inhibition mechanism of carbapenem antibiotics on acylpeptide hydrolase, a key enzyme in the interaction with valproic acid. *Xenobiotica.* 2011 Nov;41(11):958-63

⁴⁰ Zusman O et al. Association between hypoalbuminemia and mortality among subjects treated with ertapenem versus other carbapenems: prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Jan;21(1):54-8



ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Proyecto: “Optimización en el uso de carbapenems dentro de un Programa de Optimización de uso de Antibióticos (PROA) en un hospital de tercer nivel”.

Sr.

Sra.

Srta.:

.....

El propósito de este documento es entregarle toda la información necesaria para que Ud. pueda decidir libremente si desea participar en la investigación que se le ha explicado verbalmente, y que a continuación se describe en forma resumida:

Resumen del proyecto:

Los carbapenems son uno de los tipos de antibióticos de amplio espectro más usados a nivel hospitalario y por regla general no son usados de forma correcta, ya que a corto plazo son fármacos relativamente seguros y crean una falsa sensación de seguridad en el prescriptor. Dado el elevado número de pacientes en tratamiento con carbapenems, la optimización de estos antibióticos es un objetivo importante a corto, medio y largo plazo. Conocer la situación de la infección hospitalaria y del consumo de carbapenems es indispensable para su control. Un estudio detallado de la utilización de estos fármacos en un contexto hospitalario puede mejorar considerablemente su uso. Este estudio se ha desarrollado para mejorar la efectividad y seguridad de estos fármacos mediante la intervención de profesionales especializados en el estudio de este tipo de antibióticos y de medidas optimizadoras no impositivas. La realización de este estudio podría tener un gran beneficio directo en el paciente y favorecer la futura formación y desarrollo de profesionales especializados en la optimización de antibióticos. Además podría ayudar a concienciar al hospital de los problemas de la infección hospitalaria y del uso incorrecto de carbapenems, evitando posibles resistencias, aportando ahorro en

costes económicos directos e indirectos, reduciendo efectos adversos y tiempo innecesario de ingreso a los pacientes, derivados de la utilización inadecuada de este tipo de fármacos.

Es importante señalar que todos los datos personales obtenidos son confidenciales y la información obtenida será utilizada exclusivamente para fines científicos. A su vez destacar que su participación es completamente voluntaria, si no desea participar del presente proyecto de investigación, su negativa no traerá ninguna consecuencia para usted. De la misma manera si lo estima conveniente usted puede dejar de participar en el estudio en cualquier momento de éste.

Al respecto, expongo que:

- I. He sido informado/a sobre estas herramientas de evaluación han sido usados en otras investigaciones científicas, no producen dolor y no conllevan daño físico, ni psicológico, para quien lo reciba. No existen secuelas o efectos secundarios posteriores de ningún tipo.
- II. He sido también informado/a en forma previa a la aplicación, que los procedimientos que se realicen, no implican un costo que yo deba asumir.
- III. Junto a ello he recibido una explicación satisfactoria sobre el propósito de la actividad, así como de los beneficios comunitarios que se espera éstos produzcan. Posterior a dos meses de realizada la evaluación, me informaran de manera personal y privada sobre los resultados de la misma.
- IV. Estoy en pleno conocimiento que la información obtenida con la actividad en la cual participaré, será absolutamente confidencial, y que no aparecerá mi nombre ni mis datos personales en libros, revistas y otros medios de publicidad derivadas de la investigación ya descrita.
- V. Sé que la decisión de participar en esta investigación, es absolutamente voluntaria. Si no deseo participar en ella o, una vez iniciada la investigación, no deseo proseguir colaborando, puedo hacerlo sin problemas. En ambos casos, se me asegura que mi negativa no implicará ninguna consecuencia negativa para mí.
- VI. Adicionalmente, el investigador principal: Manuel Valderrey Pulido, ha manifestado su voluntad en orden a aclarar cualquier duda que me surja sobre mi participación en la actividad realizada. Para ello, se me informa que el domicilio para estos efectos es Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, en el horario

comprendido entre las 8:30 horas y 13:00 horas de los martes, durante el período comprendido en la investigación y hasta 6 meses después de concluida ésta.

He leído el documento, entiendo las declaraciones contenidas en él y la necesidad de hacer constar mi consentimiento, para lo cual lo firmo libre y voluntariamente, recibiendo en el acto copia de este documento ya firmado.

Yo,(nombre completo), DNI o pasaporte N°..... de nacionalidad....., mayor de edad o autorizado por mi representante legal, con domicilio en, Consiento en participar en la investigación denominada: “Optimización en el uso de carbapenems dentro de un Programa de Optimización de uso de Antibióticos (PROA) en un hospital de tercer nivel”, y autorizo al profesional Manuel Valderrey Pulido, investigador responsable del proyecto y/o a quienes éste designe como sus colaboradores directos y cuya identidad consta al pie del presente documento, para realizar el procedimiento requerido por el proyecto de investigación descrito.

Fecha:/...../..... Hora:

Firma del voluntario:

Investigador responsable:-----

Nombre Firma

Co-investigador 1: -----

Nombre Firma