



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
EN MEDICINA  
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

# TRABAJO FIN DE MÁSTER

## AISLAMIENTOS DE BACTERIAS MULTIRRESISTENTES EN PACIENTES CON DEMENCIA AVANZADA: ESTUDIO DE LA EXPOSICIÓN ANTIBIÓTICA Y LA INADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN ANTIBIÓTICA.

**Alumna:** Carme Olagüe Baño.

**Tutora:** María del Mar Masiá Canuto.

Año académico 2017-2018.

## **I. Resumen.**

**Introducción.** La cifra de colonización por bacterias multirresistentes en los pacientes institucionalizados es aproximadamente del 60%. La exposición previa a antibióticos se ha enumerado como uno de los posibles factores de riesgo asociados a dicha colonización, aunque la investigación científica previa ha generado resultados dispares entre los diferentes estudios, siendo la metodología para definir la exposición antibiótica diversa entre los mismos. Los pacientes con demencia avanzada son especialmente vulnerables a la prescripción inadecuada de tratamiento antibiótico por las características intrínsecas de su patología (dificultad para la expresión de síntomas), e independientemente de su lugar de domicilio. En nuestro trabajo pretendemos analizar si existe relación entre la intensidad de la exposición antibiótica y la frecuencia de aislamientos de bacterias multirresistentes en los pacientes con demencia avanzada, independientemente de que éstos procedan del entorno ambulatorio o estén institucionalizados. Además, queremos averiguar en este grupo de pacientes la tasa de inadecuación de prescripción antibiótica para las infecciones urinarias y respiratorias.

**Material y métodos.** Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo cuya población son los pacientes con demencia avanzada mayores de 65 años ingresados, por cualquier causa, a lo largo del año 2017, en el servicio de Medicina Interna del hospital Morales Meseguer. La exposición antibiótica se define en función del número de ciclos antibióticos recibidos en el año previo al ingreso. Un tratamiento antibiótico se considera adecuado si cumple con los criterios propuestos en el estudio SPREAD. Dado que se trata de un Proyecto de Investigación no existen en el momento actual datos de los resultados ni puede generarse la discusión ni las conclusiones.

**Background.** *Long-term care facilities patients are the main reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria (60% of them are carriers). A previous antimicrobial treatment has been proposed as one of the risk factors associated with multidrug-resistant bacterial colonization. Previous scientific research shows different results between the different studies. Patients with advanced dementia are frequently exposed to antimicrobials. The implications of this practice from the perspective of the treatment contribute to the emergence of antimicrobial resistance, also in patients who are not in nursing homes. In this present work, we try to analyze the relationship between the intensity of antimicrobial exposure and the isolation of multi-resistant bacterial in patients with advanced dementia, regardless of whether they come from the outpatient setting or are institutionalized. In addition, we want to find out the rate of inadequate antibiotic prescription in this group of patients.*

**Material and methods.** *A retrospective cohort study. The population are elderly patients with advanced dementia admitted to hospitalization in the Internal Medicine department during the year 2017. Antibiotic exposure will be defined according to the number of antibiotic cycles received in the year prior to admission. An antibiotic treatment will be considered adequate if it meets the criteria proposed by the SPREAD research group.*

**Palabras clave:** “demencia”, “bacterias multirresistentes”, “factores de riesgo”, “ancianos”, “institucionalizados”. **Keywords:** “Dementia”, “Drug Resistance”, “Multiple, Bacterial”, “Risk Factors”, “Aged”, “Long term care”.

## Índice.

### Contenido

I. Resumen.....	1
Índice.....	2
II. Proyecto de Investigación Clínica. ....	3
II. 1. Introducción.....	3
II. 2. Hipótesis.....	5
II. 3. Objetivos.....	5
II. 4. Material y métodos. ....	6
II.4.1. Diseño.....	6
II.4.2. Lugar y tiempo de ejecución.....	6
II.4.4. Variables a estudio.....	8
II.4.5. Análisis de datos.....	11
II.4.6. Limitaciones y dificultades.....	12
II.5. Plan de trabajo. ....	12
II.6. Aspectos éticos.....	13
II. 7. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsible.....	13
II.8. Presupuesto.....	14
II.9. Consideraciones finales y conclusiones o recomendaciones para futuras investigaciones. .....	14
III. Bibliografía. ....	14
VI. Anexo.....	16

## II. Proyecto de Investigación Clínica.

### II. 1. Introducción.

Cada año cerca de 25.000 pacientes mueren en la Unión Europea por una infección por **bacterias multirresistentes**, que se consideran aquellos patógenos con ausencia de sensibilidad a al menos un antibiótico de tres o más familias consideradas de utilidad para el tratamiento de una determinada patología infecciosa. Los **pacientes institucionalizados** representan el mayor reservorio de **colonización** por bacterias multirresistentes. Se estima que el 60% de estos pacientes están colonizados por este tipo de microorganismos.

Se ha propuesto numerosos **factores de riesgo** para la colonización. Entre otros, se ha enumerado la exposición previa a antibióticos, la presencia de úlceras por presión, la existencia de enfermedad arterial periférica, la demencia, la presencia de incontinencia fecal o urinaria, la hospitalización previa, la duración prolongada del proceso de institucionalización y la existencia de procedimientos quirúrgicos previos. También se ha relacionado la colonización con una puntuación elevada en las escalas predictoras de mortalidad como la escala de Charlson (que relaciona la mortalidad con la comorbilidad presente en el paciente) o escalas de limitación funcional como el índice de Barthel o de Katz.

Entre todos los factores descritos, la investigación acerca de la **exposición previa a antibióticos** como factor de riesgo para colonización por bacterias multirresistentes ha arrojado resultados dispares entre sí. El estudio SPREAD(1) afirmó que entre los pacientes residentes no colonizados al inicio del estudio, la adquisición en un año de seguimiento fue del 48%, y estaba asociada a la exposición a quinolonas y cefalosporinas de tercera o cuarta generación. El estudio de Pop-Vicas A y colaboradores(2), también realizado sobre pacientes institucionalizados, concluyó que se podía considerar factores de riesgo independientes para la colonización la demencia avanzada y el entorno no ambulatorio; la exposición antibiótica previa (que se consideraba al haber recibido un ciclo antibiótico de al menos 14 días de duración en el año previo) no alcanzó la significación estadística para ser considerada un factor de riesgo independiente para la colonización por bacterias multirresistentes. El estudio de Lim CJ y colaboradores(3) sobre pacientes institucionalizados, concluyó que se consideraba factores de riesgo para la colonización la presencia de úlceras por presión en los tres meses previos, la presencia de un servicio médico *in situ* y la necesidad de curas de heridas; entre otros factores, se analizó el uso prolongado de antibióticos, el uso previo de antibióticos en el último año y la exposición a antibióticos en los tres meses previos al estudio. En el estudio realizado por O Fallon E. y colaboradores(4), sobre pacientes institucionalizados, la incontinencia fecal, la exposición a antibióticos en los 12 meses previos y una duración del tiempo de institucionalización de cuatro años o más, se consideraron factores de riesgo independientes para la colonización por bacterias multirresistentes. Según los datos del estudio español realizado por Del

Rosario-Quintana C. y colaboradores(5), se consideran factores de riesgo independientes para la colonización por bacterias multirresistentes en pacientes institucionalizados: el ingreso hospitalario en los tres meses previos, las infecciones del tracto urinario de repetición, la enfermedad arterial periférica, un índice de Barthel compatible con la dependencia total, el tiempo de ingreso y la colonización previa por bacterias multirresistentes (aunque posteriormente en el análisis multivariante, el ingreso hospitalario en los tres meses previos no fue considerado significativo).

Uno de los factores limitantes para la comparación de los diferentes trabajos científicos entre sí es la diferente metodología empleada para definir la exposición antibiótica. En alguno de estos trabajos se define de forma dicotómica según si ha existido a exposición a *algún* o a ningún fármaco en un período de tiempo por determinar antes del análisis; en otros casos, el resultado depende de la suma del número de días que los pacientes están bajo tratamiento antibiótico (habitualmente en forma de número de días de tratamiento por 1000 días de seguimiento-paciente); también se ha analizado en función del número de antibióticos empleado.

Como hemos analizado previamente, en algunos estudios se ha definido la **demencia** como factor de riesgo independiente para la colonización, con resultados estadísticamente significativos(2). Las tasas de colonización por microorganismos multirresistentes se triplican entre los pacientes con demencia avanzada(1).

La demencia es una enfermedad progresiva e incurable. El concepto de enfermedad avanzada implica que los pacientes padecen un déficit cognitivo grave, siendo en la mayor parte de los casos incapaces de reconocer a sus familiares, y que presentan limitaciones tanto en la comunicación verbal como en la capacidad de deambular de forma autónoma, así como en la realización de las actividades básicas diarias. Así mismo, suelen presentar incontinencia urinaria y fecal. En este grupo de pacientes, la expectativa de vida puede ser incluso inferior a seis meses, siendo las complicaciones clínicas más frecuentes los problemas deglutorios y las infecciones(6). En los pacientes con demencia avanzada, la evaluación clínica ante la sospecha de infección es un reto diagnóstico, ya que estos carecen de comunicación verbal efectiva, por lo que su capacidad de expresar síntomas es muy limitada. El empleo de antibióticos en los pacientes con demencia avanzada no siempre cumple criterios de adecuación clínica, lo cual ya se analizó en el estudio SPREAD, cuyas preocupantes conclusiones fueron que en el 75% de las sospechas de infección en los pacientes con demencia se iniciaba tratamiento antibiótico, aunque menos de la mitad del total de las infecciones tratadas cumplían criterios de inicio de antibioterapia, siendo la inadecuación del 60% en lo relativo a las infecciones del tracto urinario y del 34% para las infecciones respiratorias(7). El porcentaje de tratamiento antibiótico inadecuado recae en un 66% de los casos según el estudio de Mitchell SL y colaboradores. Además, se estima que un 40% de los pacientes con demencia avanzada recibe tratamiento antibiótico en las dos semanas previas a su fallecimiento(1).

El empleo inadecuado de tratamiento antibiótico en los pacientes con demencia avanzada es de suma importancia, tanto por considerarse un tratamiento innecesario cuando el objetivo terapéutico es el confort en la última etapa de vida, como por considerarse una amenaza en términos de Salud Pública por implicar la selección de cepas de bacterias multirresistentes. Con mi trabajo, pretendo averiguar si existe en esta población vulnerable una relación entre el número de ciclos antibióticos previos y la colonización o infección por microorganismos multirresistentes.

## **II. 2. Hipótesis.**

Mi hipótesis de estudio es que la demencia avanzada se asocia a la colonización e infección por bacterias multirresistentes siendo el factor de riesgo principal la intensidad de la exposición antibiótica previa, y que es independiente de la condición ambulatoria o institucionalización de los pacientes, en base a la que los pacientes con demencia avanzada son especialmente vulnerables al uso inadecuado de los fármacos antimicrobianos.

## **II. 3. Objetivos.**

El **objetivo principal** es evaluar en los pacientes con demencia avanzada si existe relación entre la intensidad de la exposición a antibióticos y la colonización o infección por bacterias multirresistentes, así como describir el porcentaje de inadecuación de tratamiento antibiótico para las infecciones más frecuentes (de origen urinario y respiratorio).

### **Objetivos específicos principales.**

- Calcular la prevalencia de aislamientos de bacterias multirresistentes en cualquier muestra microbiológica de los ancianos con demencia que ingresan en el Hospital Morales Meseguer a lo largo del año 2017, tanto provenientes del entorno ambulatorio como institucionalizados.
- Investigar a cuántos ciclos de tratamiento antibiótico han sido sometidos en el año previo a la fecha del último ingreso. Se incluirán además los ciclos antibióticos administrados durante el ingreso analizado.
- Comparar con el número de ciclos de antibióticos de los pacientes ancianos con demencia que tienen aislamientos de bacterias sensibles y que hayan ingresado a lo largo del año 2017.
- Describir el porcentaje de inadecuación de tratamiento antibiótico para las infecciones respiratorias y del tracto urinario, en nuestra muestra de pacientes con demencia ingresados a lo largo del año 2017.

- Valorar si existen diferencias en el porcentaje de inadecuación entre los pacientes con aislamientos de microorganismos sensibles y multirresistentes.

#### **Objetivos específicos secundarios.**

- Describir los antibióticos más frecuentemente empleados cuando existen aislamientos microbiológicos de bacterias multirresistentes.
- Describir los antibióticos más frecuentemente empleados cuando existen aislamientos microbiológicos de bacterias sensibles.
- Describir los microorganismos multirresistentes más frecuentemente aislados.
- Averiguar si existen diferencias en la frecuencia de aislamientos de bacterias multirresistentes entre pacientes institucionalizados o ambulatorios.
- Describir en cuántos casos el paciente recibió tratamiento antibiótico en las dos semanas previas a su fallecimiento.

## **II. 4. Material y métodos.**

### **II.4.1. Diseño.**

Se trataría de un estudio observacional analítico de cohortes retrospectivo.

### **II.4.2. Lugar y tiempo de ejecución.**

En mi estudio pretendo medir la colonización e infección por bacterias multirresistentes en los pacientes ancianos con demencia avanzada que hayan sido ingresados en mi lugar de trabajo (Hospital Morales Meseguer), en cualquiera de las unidades en relación con el servicio de Medicina Interna (la propia sección de Medicina Interna, la Unidad de Corta Estancia, la Unidad de Cuidados Paliativos y la sección de Enfermedades Infecciosas) a lo largo del último año 2017 (desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre). El tiempo de ejecución previsto sería de aproximadamente 6 meses para la recogida de datos y de 3 meses adicionales para el análisis y la redacción del documento final, con dedicación plena para el estudio en mi horario laboral habitual de 8 a 15 horas de lunes a viernes.

### **II.4.3. Sujetos.**

La **población** del estudio son los pacientes con diagnóstico de demencia avanzada, de edad mayor o igual a 65 años, que hayan ingresado por cualquier motivo en mi centro de trabajo desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de 2017, y en los que exista un hallazgo microbiológico bacteriano en alguna muestra biológica (urocultivo, hemocultivo, esputo, lavado broncoalveolar o broncoaspirado, exudado

nasal, rectal, axilar o de herida quirúrgica, o cultivo de material procedente de partes blandas).

Para localizar las historias clínicas de los pacientes pretendo solicitar al servicio de Documentación de mi centro de trabajo todos los ingresos del año 2017, en cuyo diagnóstico al alta se localice el término “demencia” y hayan sido registrados mediante la clasificación CIE-9 a través de los códigos 2900-2902, 2904-2909 y 2941, así como el código 3310 que agrupa el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Se llevará a cabo un muestro sistemático entre todos los pacientes para elegir la muestra poblacional del estudio.

En el caso de que un mismo paciente hubiera ingresado varias veces a lo largo del año 2017, se recopilarán los datos de los diferentes ingresos y se tendrá en cuenta cada uno de ellos dado que la exposición antibiótica puede haber variado entre los ingresos sucesivos.

#### **Criterios de inclusión.**

- Diagnóstico de demencia avanzada.
- Edad mayor de 65 años.
- Ingreso en el hospital Morales Meseguer entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2017.

#### **Criterios de exclusión.**

- Diagnóstico de deterioro cognitivo leve.
- Edad inferior a 65 años.

#### **Tamaño muestral y forma de cálculo.**

Para el cálculo del tamaño muestral de los tres primeros objetivos principales (prevalencia de aislamientos microbiológicos en función de ciclos antibióticos previos administrados), tendremos en cuenta los siguientes elementos:

- Nivel de confianza del 95%.
- Potencia de la prueba del 80%.
- Riesgo en expuestos y no expuestos. Para calcular el riesgo en expuestos he utilizado los datos presentes en el estudio español realizado por C. del Rosario Quintana y colaboradores(5). En su muestra de pacientes, el 41% de los pacientes institucionalizados portadores de bacterias multirresistentes habían sido sometidos a antibioterapia en los tres meses previos, mientras que el 26,4% de los no portadores habían estado sometidos a antibioterapia en los tres meses previos. Por lo tanto consideraré que el riesgo en los pacientes expuestos es del 41%. Para el cálculo del riesgo en los pacientes no expuestos he utilizado la información recogida en el “Protocolo general de vigilancia y control de microorganismos multirresistentes o de especial relevancia clínico-epidemiológica” elaborado por el Grupo de Trabajo de Vigilancia de las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria del año 2016(8), según el cual, en la población general, el 30% de las infecciones nosocomiales están

producidas por bacterias multirresistentes, asumiendo que el riesgo en no expuestos es del 30%.

- Razón de no expuestos/expuestos. Según el estudio de D'Agata y colaboradores(9), el 66% de los pacientes con demencia avanzada habían recibido como mínimo un ciclo de antibioterapia. Por lo tanto la razón de no expuestos/expuestos será de 0,52 ( $100 - 66 = 34$ ;  $34/66 = 0,52$ ).

Según los elementos previos, el tamaño muestral de mi estudio debería ser de 663 pacientes.

#### II.4.4. Variables a estudio.

Las **variables descriptivas** del estudio serán:

- Variables demográficas: edad (años –variable cuantitativa-) y sexo (masculino o femenino – variable cualitativa nominal)-.
- Motivo de ingreso (variable cualitativa nominal). El motivo de ingreso se intentará clasificar en los siguientes apartados: 1. Patología infecciosa, 2. Insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica, 3. Deterioro o focalidad neurológica, 4. Deterioro del estado general, 5. Patología abdominal (incluida la quirúrgica), 6. Disfagia, 7. Insuficiencia renal, 8. Insuficiencia respiratoria, 9. Dolor, 10. Agonía, 11. Claudicación familiar, 12. Otros.
- Fecha de ingreso y fecha del alta. A través de ambas se generará otra variable que es el tiempo de estancia (días –variable cuantitativa-).
- Recogeremos las principales comorbilidades: presencia o no de hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia. También se registrará si el paciente presenta antecedentes de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica, insuficiencia renal crónica, EPOC o hepatopatía. Todas estas variables son consideradas variables cualitativas nominales.
- Se clasificará según su *status* ambulatorio o institucionalizado (variable cualitativa nominal).
- Si es posible, se recogerá la causa de la demencia (degenerativa, vascular, otras – variable cualitativa nominal-).
- Se registrarán dos elementos clínicos típicos del paciente con demencia avanzada: la presencia de úlceras por presión y si la alimentación se realiza mediante *tube feeding* -presencia de sonda nasogástrica o gastrostomía endoscópica percutánea- o vía oral. Estas mencionadas variables con cualitativas nominales.
- En el caso de que el paciente haya fallecido, se indicará la fecha de fallecimiento.

La **variable resultado principal** (variable dependiente) son las muestras microbiológicas analizadas positivas o negativas para bacterias multirresistentes, así como los patógeno/s localizado/s en la muestra. Se definirá en función de la positividad o no del aislamiento microbiológico de bacterias multirresistentes (cualitativa nominal dicotómica), y se especificará el patógeno implicado. Una definición operativa de la variable “multirresistencia” es que el microorganismo presente ausencia de sensibilidad a al menos un antibiótico de tres o más familias consideradas de utilidad para el tratamiento de las infecciones producidas por cada una de las especies bacterianas consideradas. Habitualmente se considera que se trata de un microorganismo multirresistente cuando es resistente a tres o más de las siguientes clases de antibióticos: penicilinas de espectro extendido (ampicilina-sulbactam o piperacilina-tazobactam), cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima o ceftriaxona), aminoglucósidos, fluorquinolonas y carbapenémicos. Los microorganismos multirresistentes más frecuentemente descritos en la literatura son *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, las enterobacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido (se especificará la especie), *Acinetobacter baumannii* multirresistente, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Pseudomonas aeruginosa* productora de betalactamasas.

También considero **variable resultado** el porcentaje de inadecuación de tratamiento antibiótico para las infecciones del tracto urinario y las infecciones respiratorias, que será definida en función de los criterios propuestos por el estudio SPREAD (incluidos en la figura 1 del Anexo de este documento). Para clasificar la adecuación terapéutica en las sospechas de infección del tracto urinario distingue en función de la presencia o ausencia de sondaje vesical y tiene en cuenta la presencia de fiebre, cambios en el estado mental y la existencia de síntomas típicos del síndrome miccional o la presencia hematuria, entre otros. En el caso de las sospechas de infección respiratoria, tiene en cuenta si el paciente padece enfermedad pulmonar obstructiva crónica y clasifica en función de la presencia o ausencia de fiebre y síntomas como la tos productiva de nueva aparición, los cambios en el estado mental y signos de la exploración física como la frecuencia cardíaca y respiratoria.

Considero que se trata de **variables explicativas**:

- La exposición antibiótica, que se definirá en función del número de ciclos antibióticos en el año previo al último ingreso (variable cuantitativa).
- El antibiótico empleado (variable cualitativa nominal). Se recogerá en función la clase antibiótica en: 1. Aminoglucósidos. 2. Carbapenémicos. 3. Cefalosporinas de primera generación (cefadroxilo, cefazolina). 4. Cefalosporinas de segunda generación (cefoxitina, cefuroxima). 5. Cefalosporinas de tercera generación (cefixima, cefditoren, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima). 6. Cefalosporinas de cuarta generación (cefepime). 7. Glucopéptidos. 8. Macrólidos. 9. Monobactámicos. 10. Penicilinas. 11. Penicilinas de espectro extendido (piperacilina-tazobactam, ampicilina-sulbactam). 12. Polipéptidos. 12.

Quinolonas. 13. Sulfonamidas. 14. Tetraciclinas. 15. Clindamicina. 16. Fosfomicina. 17. Metronidazol. 18. Nitrofurantoína. 19. Otros.

- El microorganismo aislado en la muestra microbiológica (variable cualitativa).

### **Metodología de recogida de variables.**

Dado que se trata de un estudio de cohortes retrospectivo la información se genera a partir de datos secundarios, que serán recogidos tras la revisión de las historias clínicas de los pacientes (tanto informática como, si se precisa, la historia realizada en papel). Para asegurar que la recogida de estos datos sea realizada de forma fehaciente, sin errores y minimizando la pérdida de información, será llevada a cabo por mínimo tres investigadores con una estrategia de doble entrada de datos, teniendo que analizar cada uno de ellos los datos del 66% del total de la muestra de pacientes, de modo que los datos de un mismo paciente sean introducidos en dos ocasiones, cada una de ellas por un investigador diferente. Posteriormente se corroborará la similitud de la información recogida y se eliminarán los datos duplicados.

Las variables referentes a datos demográficos, así como las fechas de ingreso y alta hospitalaria, de fallecimiento (si éste se ha producido), y las variables referidas a los factores de riesgo cardiovascular o las patologías más significativas de sus antecedentes personales, al igual que el motivo de ingreso y, si es conocida, la causa de la demencia, se recogerán a través de los informes de alta hospitalaria o de consultas externas mediante el programa informático hospitalario Selene. La información referente a la condición ambulatoria o institucionalización del paciente, la presencia o no de úlceras por presión y el tipo de alimentación se recogerá a través de la información contenida en el informe de ingreso a cargo del Servicio correspondiente, especialmente teniendo en cuenta el apartado de la historia clínica centrado en la situación basal. También deberemos tener en cuenta para registrar adecuadamente estas últimas variables las notas de evolución hospitalaria de Enfermería. Al tener acceso a la historia en papel, valoraremos si tenemos acceso a la historia clínica del centro de cuidados sanitarios donde reside el paciente.

La exposición antibiótica se definirá en función del número de ciclos antibióticos proporcionados al paciente un año antes de la fecha de ingreso. La investigación de la exposición antibiótica se realizará a través del formulario de evolución de hospitalización, mediante el acceso a la hoja de tratamiento hospitalario (para lo que se precisa la historia clínica en papel) y se consultará el programa informático Ágora (a través del cual se pueden consultar las prescripciones llevadas a cabo por el médico de Atención Primaria). Las pruebas microbiológicas serán visualizadas a través del gestor disponible mediante el programa informático Selene.

La adecuación del tratamiento antibiótico se registrará en función de los criterios formulados en el estudio SPREAD, que están incluidos en el Anexo de este documento (figura 1).

#### II.4.5. Análisis de datos.

El análisis estadístico se llevará a cabo mediante el paquete estadístico SPSS Statistics versión 20. Utilizaremos un análisis descriptivo para presentar las características de los sujetos con medias (y desviación estándar) o medianas (y rango intercuartílico) para las variables cuantitativas y proporciones para las variables cualitativas. Se llevará a cabo un análisis univariante para establecer qué variables independientes están relacionadas de forma estadísticamente significativa con nuestras variables resultado y establecer el riesgo relativo crudo con el intervalo de confianza de dicha medida de asociación al 95%.

A continuación se analizará de forma más específica la técnica estadística a emplear para cada una de las variables implicadas, en función de los objetivos formulados.

La variable resultado principal es la prevalencia de aislamientos de bacterias multirresistentes en pacientes con demencia avanzada. Queremos compararla con el número de ciclos antibióticos recibidos en el año previo al ingreso de los pacientes con demencia avanzada, para responder a nuestros tres primeros objetivos específicos principales. Para ello calcularemos la media o mediana de ciclos antibióticos y en función de dicho número dicotomizaremos la variable exposición para utilizar el estadístico chi cuadrado, calcularemos el valor de significación estadística y el riesgo relativo (RR) en función de la exposición antibiótica, obteniendo el intervalo de confianza (IC) del 95% para esta medida.

Compararemos la variable resultado principal, además, con las siguientes variables: la edad (que dicotomizaremos en función de la media o mediana de edad para crear una nueva variable y emplear para su comparación con la variable principal el estadístico chi cuadrado), la presencia o ausencia de úlceras por presión (mediante la técnica chi cuadrado) y el tipo de alimentación (*tube feeding* o vía oral, para lo cual también utilizaremos el estadístico chi cuadrado). Para todas estas variables calcularemos también la medida de asociación (RR) con su IC del 95% correspondiente.

Para dar respuesta a uno de los objetivos secundarios y conocer si existen diferencias en el aislamiento de bacterias multirresistentes según la procedencia del pacientes (ambulatoria o centro sociosanitario) utilizaremos nuevamente la técnica chi cuadrado, obtendremos el nivel de significación estadística y calcularemos el RR con su IC del 95%

Un segundo objetivo principal es describir el porcentaje de inadecuación de prescripción antibiótica en los pacientes con demencia y sospecha de infección del tracto urinario y respiratorio. Utilizaremos el estadístico chi cuadrado para conocer si existen diferencias en las cifras de inadecuación de tratamiento antibiótico según la

presencia o ausencia de microorganismos multirresistentes en los cultivos microbiológicos.

Tras el análisis estadístico anterior, se realizará el análisis multivariante para calcular el riesgo relativo ajustado de aislamiento de especies multirresistentes y el intervalo de confianza al 95% de esta medida, explorando las posibles variables confusoras o modificadoras del efecto.

#### **II.4.6. Limitaciones y dificultades.**

La primera limitación al tratarse de un estudio retrospectivo es la identificación adecuada de la población, que en nuestro caso se realizará a través de la clasificación CIE-9 mediante la cual se identifican los diagnósticos al alta. La limitación reside en las diferentes formas de denominar la demencia avanzada en el diagnóstico principal o secundario al alta y su codificación posterior. Incluso, aunque el paciente padezca la enfermedad, el diagnóstico de demencia no tiene por qué ser mencionado en el diagnóstico principal o secundario, y es dependiente de la metodología con la que el médico responsable elabore el informe de alta hospitalaria. Nos encontraríamos, pues, ante un tipo de sesgo de selección, lo cual puede influir en la validez externa de nuestro estudio.

Otra limitación es el registro adecuado de la exposición antibiótica, lo que puede degenerar en un sesgo de información. En el caso de los pacientes institucionalizados no tendremos acceso a las prescripciones antibióticas que hayan sido realizadas por el médico del centro sanitario. Como medida de control de este sesgo, tendremos en cuenta que es posible, y en muchas ocasiones frecuente, que el episodio de infección tratado en un centro de cuidados sanitarios acabe produciendo un ingreso hospitalario o una atención en Urgencias, gracias a la cual podamos nosotros registrar el empleo antibiótico previo. Por otra parte, las prescripciones generadas por el médico de Atención Primaria pueden visualizarse sin problemas a través del programa informático Ágora; sin embargo, asumiremos que la prescripción antibiótica implica en todos los casos la toma de la medicación.

#### **II.5. Plan de trabajo.**

Inicialmente identificaremos a los pacientes en función del diagnóstico principal o secundario incluido en el informe de alta de hospitalización, que deberá ser proporcionado a través del servicio de Documentación del hospital, tal y como se ha descrito previamente. Se creará una base de datos en Excel en la que cada paciente será identificado mediante el número de historia clínica y tres letras correspondientes a las iniciales de su nombre y dos apellidos. Tras la realización del estudio y la publicación de los resultados, la base de datos será eliminada.

En dicho documento de Excel se recogerán las variables previamente explicadas. La investigación de la exposición antibiótica se recogerá a través del formulario de evolución de hospitalización, mediante el acceso a la hoja de tratamiento hospitalario (para lo que se precisa la historia clínica en papel) y se consultará el programa informático Ágora (a través del cual se pueden consultar las prescripciones llevadas a cabo por el médico de Atención Primaria. El proceso de recogida de datos tiene una duración estimada de aproximadamente 4-6 meses.

Tras la obtención de la información se procederá al análisis de la misma. Se elaborará el gráfico de descripción de la muestra poblacional en función de la exposición antibiótica y se llevará a cabo el análisis estadístico descrito previamente. Este trabajo analítico y de redacción intentará ser llevado a cabo durante aproximadamente de 3-4 meses.

## **II.6. Aspectos éticos.**

Este Proyectos de Investigación sobre seres humanos se compromete a respetar los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina y en la Declaración de la UNESCO sobre los derechos humanos. Así mismo, se compromete a cumplir con la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica y la protección de datos de carácter personal, según lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, Ley 41/2002 Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de Información y Documentación clínica y Ley 14/2007 de Investigación biomédica.

Los pacientes no son sometidos a exploraciones ni pruebas complementarias adicionales al ser un estudio retrospectivo, ni se generarán nuevas atenciones clínicas. El estudio deberá ser aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Morales Meseguer (área sanitaria VI de la Región de Murcia).

## **II. 7. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles.**

La mayor parte de los estudios que han sido realizados previamente se centran en el ámbito de los pacientes institucionalizados, fuera de los centros hospitalarios, de forma que no se recoge información acerca de los pacientes que viven en domicilio. Tampoco es tan habitual que se centren en el grupo específico de pacientes con demencia avanzada. Mi Proyecto de Investigación pretende obtener datos en este grupo específico de pacientes y relacionar los aislamientos microbiológicos con el porcentaje de inadecuación de prescripción antibiótica, a la cual sabemos que los pacientes con demencia con especialmente vulnerables, describiendo además en cuántos casos se ha administrado en un momento muy cercano al fallecimiento y que muestra la futilidad de una medida terapéutica en un grupo de pacientes donde lo que debe primar son los tratamientos con objetivo paliativo y buscando el confort del paciente.

En el caso de que los resultados del estudio corroboraran la hipótesis inicial se debería plantear una estrategia para dar a conocer el estudio a toda la población sanitaria involucrada en la prescripción antibiótica, pudiéndose incluso plantear un ciclo de mejora de la prescripción inadecuada.

## **II.8. Presupuesto.**

Dado que se trata de un estudio de cohortes retrospectivo en el que no se generan atenciones sanitarias ni pruebas complementarias adicionales, el presupuesto y la financiación económica no implica ningún gasto adicional para el Sistema Murciano de Salud.

## **II.9. Consideraciones finales y conclusiones o recomendaciones para futuras investigaciones.**

Aunque ya se ha tenido en cuenta en el apartado de limitaciones y dificultades del estudio, la accesibilidad de la población diana y la correcta medida de la exposición antibiótica presenta dificultades metodológicas, especialmente la segunda por no existir una fuente única que aúne las prescripciones medicamentosas dentro y fuera del hospital. Un proyecto más ambicioso que el presente precisaría la colaboración con las instituciones murcianas de ámbito público y privado, para asegurar un adecuado registro de la prescripción antibiótica realizado en dichos centros. Aún así, y teniendo en cuenta las limitaciones y los posibles sesgos, considero que las conclusiones a las que puede llegar el estudio son relevantes y deberían ser tenidas en cuenta en nuestra práctica clínica diaria, donde la prescripción antibiótica y la atención del paciente con demencia representan quehaceres habituales.

## **III. Bibliografía.**

1. Mitchell SL, Shaffer ML, Kiely DK, Givens JL, D'Agata E. The study of pathogen resistance and antimicrobial use in dementia: Study design and methodology. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014;56(1):16-22.
2. Pop-Vicas A, Mitchell SL, Kandel R, Schreiber R, D'Agata EMC. Multidrug-resistant gram-negative bacteria in a long-term care facility: Prevalence and risk factors. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(7):1276-80.
3. Lim CJ, Cheng AC, Kennon J, Spelman D, Hale D, Melican G, et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms and risk factors for carriage in long-term care facilities: A nested case-control study. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(7):1972-80.
4. O'Fallon E, Pop-Vicas A, D'Agata E. The emerging threat of multidrug-resistant gram-negative organisms in long-term care facilities. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(1):138-41.

5. Lorenzo L, Rosario-quintana C, Tosco-nú T, Manuel A, Jesús M. Revista Española de Geriátría y Gerontología Prevalencia y factores asociados a la colonización de microorganismos multirresistentes en centros de larga estancia de Gran Canaria. 2015;50(5):232-6.
6. Mitchell SL. Advanced Dementia. N Engl J Med. 2015;372(26):2533-40.
7. Mitchell SL, Shaffer ML, Loeb MB, Jane L, Habtemariam D, Kiely DK, et al. Infection Management and Multidrug-Resistant Organisms in Nursing Home Residents With Advanced Dementia. JAMA - J Am Med Assoc. 2014;174(10):1660-7.
8. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)-Grupo de Trabajo de Vigilancia de las IRAS. Protocolo de vigilancia y control de microorganismos multirresistentes o de especial relevancia clínico-epidemiológica (Protocolo-MMR). Protoc Vigil y Control Microorg multirresistentes o Espec Relev clínico-epidemiológica. 2016;
9. Manuscript A, Dementia WA. NIH Public Access. 2009;168(4):357-62.



## VI. Anexo.

Minimal criteria for initiation of antimicrobials use for a suspected infections in nursing home residents with advanced dementia

Suspected urinary tract infection	Suspected lower respiratory tract infection	Suspected skin infection	Febrile episode
<p><i>a. No indwelling foley catheter</i> Acute dysuria alone OR Temperature &gt;37.9°C AND ≥ 1 of following<sup>2</sup>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 New or worse frequency</li> <li>2 Urgency</li> <li>3 Costovertebral tenderness</li> <li>4 Gross hematuria</li> <li>5 Suprapubic pain</li> <li>6 Mental status change<sup>1</sup></li> <li>7 Rigors</li> </ol> <p><i>b. Indwelling foley catheter</i> ≥ 1 of following:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 Temperature &gt;37.9°C</li> <li>2 Rigors</li> <li>3 Change in mental status<sup>1</sup></li> </ol>	<p><i>a. Temperature &gt;38.9°C</i> ≥ 1 of following:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 Respiratory rate &lt; 25 breaths/minute</li> <li>2 New productive cough</li> </ol> <p><i>b. Temperature &lt; 38.9°C</i> New productive cough AND ≥ 1 of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 Pulse &gt; 100 beats/minute</li> <li>2 Respiratory rate &gt; 25 breaths/minute</li> <li>3 Rigors</li> <li>4 Change in mental status<sup>1</sup></li> </ol> <p><i>c. Afebrile with COPD</i> New/increased cough with purulent sputum</p>	<p>New or increased purulent drainage OR ≥ 1 of following<sup>2</sup>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 Temperature &gt;37.9°C</li> <li>2 Redness</li> <li>3 New or increased swelling</li> <li>4 Warmth</li> <li>5 Tenderness</li> </ol>	<p>Temperature &gt;37.9°C AND ≥ 1 of following:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 Change in mental status<sup>1</sup></li> <li>2 Rigors</li> <li>3 Unstable vital signs<sup>3</sup></li> </ol>

<sup>1</sup> Diagnostic criteria for delirium can be difficult to evaluate in advanced dementia, therefore any change from baseline mental status considered.

<sup>2</sup> Urgency, frequency, skin tenderness, costovertebral tenderness and suprapubic pain may be difficult to evaluate in advanced dementia but accepted criteria if present

<sup>3</sup> Unstable vital signs= systolic blood pressure < 90 mmHg systolic OR heart rate ≥ 100 beats/min OR respiratory rate ≥ 25 breaths/minute

**Figura 1.** Criterios modificados del estudio SPREAD para inicio de tratamiento antibiótico ante la sospecha de infección. Tomado de Mitchell SL, Shaffer ML, Kiely DK, Givens JL, D'Agata E. The study of pathogen resistance and antimicrobial use in dementia: Study design and methodology. Arch Gerontol Geriatr. 2014;56(1):16-22.