Facultad de Farmacia

EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL USO DE AMINOGLICOSIDOS SISTÉMICOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL DR. EDUARDO PEREIRA

TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACEUTICO

VALESKA ANDREA TAPIA CID

Director : QF. Yanneth Moya Olave

Co-Director: QF. Rodrigo Ibaceta Zamora

Co-Director: Dr. Rubén Muñoz Rocha

Valparaíso, Chile 2013

“Basta un poco de espíritu aventurero para estar siempre satisfechos, pues en esta vida, gracias a Dios, nada sucede como deseábamos, como suponíamos, ni como teníamos previsto.”

Noel Clarasó

Dedicado a mis Padres, Hermanas y Sobrino

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi familia, por su apoyo incondicional durante toda mi vida. A mis padres: María y Pedro: el motor y fuerza de cada día. Mis hermanas Tamara y Dayana mis ángeles, gracias por estar siempre conmigo a pesar de la distancia. A mi sobrino Bastián, mi gordo rico, cuando llegaste fuiste una bendición y un impulso para seguir. A mi abuelita, que desde un lugar muy lejano nos cuida y protege junto con Dios, que me guían y acompañan a cada momento.

A la Prof. Yanneth Moya, por su incondicional apoyo, paciencia y orientación en los momentos donde estaba perdida, gracias por alentarme a seguir trabajando cada día.

Quiero agradecer muy cariñosamente a Sra. Varinia Gonzalez, Sra. Elliete Campalans, Rodrigo Ibaceta, Sofía Chamorro y todo el personal de farmacia del HEP, por permitirme trabajar allí, gracias por los conocimientos entregados, experiencias y consejos de vida y permitirme crecer personal, espiritual y profesionalmente. Al Dr. Muñoz y Rodrigo por permitirme trabajar con ellos y creer en mí. A todo el personal del Hospital, becados, internos, etc. por aportar su granito de arena a este trabajo.

A mis queridos amigos, gracias por permitirme ser parte de ustedes, por acompañarme en esta etapa de universidad lejos de la familia y por compartir hermosos momentos juntos (juntas) y anecdotas que jamás olvidaré. A mi amiga Susana, por ser mi hermana y consejera, estar conmigo en momentos difíciles.

A la Prof. Silvia Bonilla y Sra. Ángela Cabellos, por sus recomendaciones, consejos y buena disponibilidad que han permitido fortalecer este trabajo.

A todos aquellos que me han brindado una palabra de aliento, por apoyarme durante todo este largo y fructífero camino. Sencillamente GRACIAS.

ÍNDICE

RESUMEN ..... ***i***

ABSTRACT ..... ***ii***

1.- INTRODUCCIÓN ***1***

1.1.-Farmacocinética y farmacodinamia. 3

1.2.- Resistencia bacteriana 5

1.3.- Toxicidad 6

1.4.- Definición del problema de estudio 10

2.- HIPÓTESIS ***11***

3.- OBJETIVOS ***12***

4.- PACIENTES Y MÉTODOS ***13***

4.1- Metodología 13

4.2.- Evaluación de reacciones adversas 14

4.3- Evaluación de efectividad 17

4.4- Evaluación farmacocinética de dosis administradas versus dosis teóricas 19

4.5.- Análisis de la información 22

5.- RESULTADOS ***23***

5.1.- Evaluación de la seguridad del tratamiento con aminoglicósido 31

5.2.- Evaluación de la efectividad del tratamiento con aminoglicósidos 34

5.3.- Evaluación farmacocinética de aminoglicósidos 37

5.4.- Evaluación de criterios de riesgo en pacientes en tratamiento con aminoglicósidos 39

6. – DISCUSIÓN ***41***

7.- CONCLUSIONES ***51***

8.- REFERENCIAS ***53***

ANEXOS ***59***

RESUMEN

Los aminoglicósidos son un grupo de antibióticos bactericidas, que impiden la síntesis de proteínas y por ende el crecimiento bacteriano, principalmente de bacterias Gram (-) aerobias. Los representantes más utilizados en la práctica clínica actual son Gentamicina y Amikacina, quienes debido a su potencial de toxicidad renal, ótica y neurotoxicidad periférica, han visto disminuido su consumo, desaprovechando la capacidad bacteriolítica de este grupo farmacológico.

Este estudio evaluó la efectividad y seguridad de ambos fármacos en pacientes hospitalizados en el Hospital Dr. Eduardo Pereira Ramírez (HEP). Para ello se monitorizó la terapia con una metodología prospectiva y observacional durante 109 días obteniendo una mayor prescripción de Amikacina (71,1%) versus Gentamicina, siendo la indicación farmacológica más utilizada el tratamiento de Infecciones del Tracto Urinario.

La evaluación de la seguridad detectó sólo 2 RAM de tipo nefrotóxica en los 35 pacientes evaluados. Por otra parte la evaluación farmacocinética y de efectividad muestra que 40,7% de los tratamientos con Amikacina están sobredosificados, mientras que para Gentamicina el 54,4% de los tratamientos están infradosificados. Finalmente, se detectó que la existencia de comorbilidades renales preexistentes es el único factor de riesgo asociado al aumento de creatinina en pacientes en tratamiento con aminoglicósidos.

ABSTRACT

Aminoglycosides are a group of bactericidal antibiotic that inhibit protein synthesis and thus bacterial growth, primarily of Gram (-) aerobic. The representatives most used in current clinical practice are Gentamicin and Amikacin, who due to their potential for renal toxicity, otic and peripheral neurotoxicity, have seen decreasing in its use, wasting the bacteriolytic capacity of this pharmacological group.

This study evaluates the effectiveness and safety of both drugs in hospitalized patients at Dr. Eduardo Pereira Ramirez Hospital (HEP). To do the therapy it was monitor with a prospective and observational methodology for 109 days getting more prescription of Amikacin (71,1%) versus Gentamicin, being the most commonly used pharmacological treatment indication of Urinary Tract Infections.

The safety assessment detected only 2 RAM of the nephrotoxic type in the 35 patients evaluated. Furthermore pharmacokinetics and effectiveness evaluation show that 40,7% of treatments are over dosed with Amikacin, while for Gentamicin 54,4% of treatment are under dosed. Finally, it was found that the existence of pre-existing renal comorbidities is the only risk factor associated with increased creatinine in patients treated with aminoglycosides.

1.- INTRODUCCIÓN

Los aminoglicósidos son un grupo de antibióticos bactericida de amplio espectro, constituidos por dos tipos de compuestos químicos unidos por un enlace glucosídico: azúcares y alcoholes cíclicos (que pueden o no ser aminados). Aquellos aminoglicósidos con importancia clínica están conformados por un aminoazúcar y un anillo aminociclitol; es importante mencionar que el grupo amino les confiere su carácter básico y, por consecuencia, la actividad frente a bacterias Gram (-), y de sus efectos tantos ototóxicos como nefrotóxicos. Su descubrimiento se realiza cuando un grupo de científicos liderados por Selman Abraham Waksman (1944) aíslan una sustancia de bacterias actinomicetos, específicamente de la cepa *Streptomyces griseus*, que posteriormente denominan Estreptomicina, un potente compuesto con actividad antimicrobiana. En años siguientes se aíslan los compuestos conocidos como Gentamicina, Neomicina y Tobramicina, que significó grandes avances en el tratamiento de enfermedades infecciosas de la época. Posteriormente, en la década de 1970, aparecen los compuestos semisintéticos, entre los que destaca la Amikacina (Palominos y Pachón, 2003; Mercado y col, 2007).

Los aminoglicósidos logran su actividad bactericida ingresando al interior de la célula procariota, donde se unen con la subunidad 30S ribosomal, impidiendo la síntesis de proteínas bacterianas funcionales, provocando la muerte del microorganismo. Su mecanismo de acción se clasifica como concentración dependiente, es decir, se logra una mayor actividad bactericida con concentraciones del antibiótico elevadas en el sitio de la infección (Palominos y Pachón, 2003). Los antibióticos aminoglicósidos se caracterizan por presentar un efecto post-antibiótico (EPA). Este fenómeno consiste en la capacidad del antimicrobiano en retardar o inhibir el crecimiento bacteriano durante un tiempo determinado después de la exposición al fármaco. Aunque no se conoce el mecanismo por

el cual son capaces de inducir EPA, se piensa que este fenómeno es un periodo de re-síntesis de proteínas que serán necesarias para el correcto funcionamiento de la célula bacteriana. La duración del EPA es afectado por factores tales como el pH, tiempo de exposición al antibiótico, concentración del fármaco alcanzado en el sitio de la infección, etc. El EPA de los aminoglicósidos tiene una duración aproximada de 2 a 6 horas en bacilos Gram (-), lo que permite administrar dosis relativamente altas de estos antibióticos, a intervalos más largos que varias semividas plasmáticas del fármaco (Labarca, 2002; Grünbaum, 2011).

Los aminoglicósidos se caracterizan por ser muy activos sobre bacterias Gram negativas aerobias (por ejemplo *Enterobacteria spp., Pseudomonas Aeruginosa, Acinetobacter spp., Escherichia Coli, Proteus vulgaris, Proteus miriabilis, Klebsiella spp., Shigella, Mycobacterium Tuberculosis,* entre otras*)* (Hanberger y col, 2012). Por este motivo uno de sus principales usos es en el tratamiento de Infecciones del tracto urinario (ITUs) (Comité de Microbiología Clínica, 2001). Los aminoglicósidos se concentran entre 25 y 100 veces más en la orina que en el plasma (Durante-Magnoni y Grammatikos, 2008). En el caso de la pielonefritis aguda han demostrado ser efectivos inclusive en monoterapia (Molina y col 2009). Por otra parte, en pacientes con infecciones intraabdominales y neutropenia febril, la terapia de elección continúa siendo la asociación de un aminoglicósido con un antibiótico betalactámico debido al sinergismo observado entre ambas familias (Morfin y Rodriguez, 2012). Su uso es avalado además en endocarditis bacteriana, en donde se utilizan en combinación con antibióticos betalatámicos o glucopéptidos (endocarditis por cocos Gram (+)) o en monoterapia (endocarditis estreptocócica) (Molina y col, 2009). El uso en infecciones del tracto respiratorio es también conocido, pero es controversial debido a la baja concentración que alcanzan los aminoglicósidos en el fluido alveolar y su inactivación, debido al pH ácido en el tejido pulmonar inflamado. En el 2007 la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

(IDSA) y la Sociedad Torácica Americana (ATS), incluyen a los aminoglicósidos como segunda línea de tratamiento en infecciones del tracto respiratorio, por sospecha o causa documentada de neumonía por *Pseudomonas Aeruginosa* (Durante-Magnoni y Grammatikos, 2008).

Usos menos conocidos son el tratamiento de la endoftalmitis, otitis externa maligna, osteomielitis y meningitis postquirúrgica, pero su uso se ha restringido debido a la existencia de alternativas con mejor respuesta y menos reacciones adversas. También se ha demostrado el uso de Gentamicina en la prevención de infecciones por catéteres urinarios (Molina y col, 2009).

1.1.-Farmacocinética y farmacodinamia.

Los aminoglicósidos son moléculas de alto peso molecular, carga policatiónica, muy hidrosolubles, carácter básico (pKa aproximado de 7,5-8), por lo que en estómago e intestino delgado se encuentran muy ionizados y no son capaces de absorberse a nivel del tracto digestivo. Los aminoglicósidos endovenosos más utilizados en la actualidad son Amikacina y Gentamicina: Amikacina es una molécula semisintética, proveniente de la familia de la kanamicina A, mientras que Gentamicina es de origen natural, aislada del género *Micromonospora purpurea* (Grünbaum, 2011).

Su unión a proteínas plasmáticas es relativamente baja, aproximadamente 10%. Se distribuyen en fluidos corporales tales como líquido sinovial, líquido ascítico, peritoneal y pleural, pero no son capaces de actuar en secreciones bronquiales, necrosis tisular y en

desechos orgánicos, así como en pacientes con abscesos, donde la penetración de estos antibióticos es inadecuada debido a las condiciones de pH bajos en estos ambientes (Palominos y pachón, 2003; Turnidge, 2003).

Amikacina al administrarse por vía parenteral alcanza un peak de concentración plasmática alrededor de los 30 a 90 minutos. Se distribuye libremente por el espacio vascular e intersticial de la mayoría de los tejidos, siendo incapaz de atravesar membranas biológicas a excepción de las células del túbulo proximal del riñón y del oído interno. Su volumen de distribución es de 0,3 L/kg y la vida media de eliminación en un paciente con función renal normal (clearance de creatinina de 90ml/min/1,73mm^3) es de 2,5- 3 horas. No se metaboliza en el cuerpo humano, excretándose libremente a través del riñón, donde es filtrada por los glomérulos y una porción es reabsorbida por las células del túbulo proximal (Sanchez, 1997; Turnidge, 2003).

Gentamicina al administrarse por vía endovenosa, alcanza niveles plasmáticos peak al cabo de 30 minutos. Es ampliamente distribuido en el líquido extracelular y el volumen de distribución aumenta en pacientes con edema y ascitis. Es capaz de cruzar la placenta y en menor proporción las meninges inflamadas. Su volumen de distribución es de 0,21 a 0,31 L/kg y la vida media es de 2-3 horas. Se elimina como fármaco inalterado por vía urinaria y el clearance del fármaco está directamente relacionado con la función renal del paciente (Flórez, 2008).

A modo general, la farmacocinética de los aminoglicósidos se puede clasificar en tres fases. La primera conocida como fase alfa, donde el aminoglicósido se distribuye desde el espacio vascular al espacio extravascular, considerando el líquido extracelular,

debido a la baja penetración celular, baja unión a proteínas plasmáticas y su hidrosolubilidad, esta fase dura entre 15 a 30 minutos, permitiendo que estos antibióticos se distribuyan libremente por el compartimiento vascular e intersticio de los tejidos. La segunda fase denominada Beta, se inicia la eliminación del antibiótico desde el plasma y el espacio extravascular, en ésta el filtrado glomerular determina la duración de la etapa, y se ve alterado el volumen de distribución. Y la fase final, denominada gamma incluye la excreción prolongada y lenta de los aminoglicósidos desde el plasma y desde el espacio extravascular, principalmente el riñón (Sanchez, 1997).

1.2.- Resistencia bacteriana

El uso inadecuado e indiscriminado de antibióticos, ha generado un aumento del fenómeno de resistencia y alteración de los perfiles de sensibilidad a los antimicrobianos. En la última década, la aparición de bacterias multiresistentes han producido un aumento en los costos de salud, además de ser un desafío clínico en el tratamiento de enfermedades infecciosas de este tipo (Muzachiodi y Ferrero, 2005; Acuña y col, 2011).

Se han establecido 3 mecanismos de resistencia para los aminoglicósidos:

- Producción de enzimas transferasas: inactivan el antimicrobiano mediante modificaciones químicas estructurales (adenilación, acetilación y fosforilación). Para la síntesis de estas enzimas, la información genética se encuentra en los plásmidos, y se transmite entre las bacterias Gram (-) por conjugación (Flórez, 2008).

- Alteración del mecanismo de transporte a la entrada de la célula procarionta, mediante una mutación o deleción del gen de una porina o de proteínas vinculadas al transporte y mantenimiento del gradiente electroquímico (Katzung y col, 2010).
- Alteración de la unión del fármaco a la subunidad ribosómica 30S mediante la mutación de la proteína receptora, que no es capaz de unirse con el antibiótico (Katzung y col, 2010).

1.3.- Toxicidad

Las reacciones adversas de esta familia de antibióticos van desde falla renal, alteraciones auditivas (a nivel coclear y vestibular) y muy rara vez bloqueo neuromuscular.

Ototoxicidad

Los aminoglicósidos producen una destrucción selectiva de las células sensoriales del oído interno, ya sea a nivel coclear (siendo el caso de Amikacina), específicamente en el Órgano de Corti, reportándose entre un 10% a 80% de los pacientes, mientras que Gentamicina afecta las células de la mácula sacular en el órgano vestibular, con una incidencia similar al caso anterior (Shayaninasab y col, 2012).

Estos antibióticos alcanzan altas concentraciones en el líquido vestibular y en la perilinfa, y se movilizan al interior de la célula por transporte activo (endocitosis). Son capaces de unirse a receptores de membrana, como por ejemplo: canales de calcio, receptores colinérgicos y receptores de membrana purinérgico, donde pueden inhibir

reversiblemente las corrientes eléctricas de las células. Aunque aún se desconoce el mecanismo específico por el cual los aminoglicósidos producen alteraciones a este nivel; se han postulado varias teorías. Una de ellas dice que estos antibióticos aumentan la permeabilidad de la membrana celular al magnesio, lo que conlleva a una depleción intracelular de este ión, y por tanto a una pérdida de la funcionalidad e integridad de la célula por alteración en la fosforilación oxidativa (Mercado y col, 2007). Otra teoría considera que los aminoglicósidos son capaces de producir especies reactivas de oxígeno (ROS). Estos productos son altamente nocivos para las células, ya que generar necrosis o muerte celular. La muerte de las células ciliadas de la cóclea se generan mediante activación de la vía apoptótica con todo el mecanismo molecular que ello implica, donde la vía intrínseca es la vía principal de inducción de muerte por los aminoglicósidos. Varios agentes químicos han sido evaluados para evitar la formación de radicales, entre ellos destaca la vitamina E, la metionina, quelantes de hierro y los salicilatos (Tabuchi y col, 2010; Rodríguez y col, 2010).

Cabe destacar, que existen dos tipos de pérdida auditiva: aguda y crónica. La primera es de tipo reversible, se cree que esta pérdida auditiva tiene relación con la administración de dosis altas de aminoglicósidos y parece generar una alteración en las corrientes de Calcio en las células ciliadas externas que puede revertirse mediante administración del ión. El daño crónico se inicia en la primera hilera de las células ciliadas, luego en la hilera media y finalmente la externa, generando una reducción del 70% de las células ciliadas. La lesión se caracteriza por una localización inicial en la base de la cóclea que luego se extiende hasta el ápex. La pérdida de audición tipo crónica es irreversible en un 10 a 55% de los pacientes (Barclay 1999).

Con el avance en la biología molecular, se han evaluado distintas mutaciones en genes mitocondriales que han sido asociados con la suceptibilidad de aparición de reacciones adversas por aminoglicósidos. Estas mutaciones producen una alteración en la

estructura del ARNt humano, que lo hace más parecido al bacteriano, por tanto, la célula es susceptible a la toxicidad por aminoglicósidos. Un estudio realizado en la población española con daño auditivo o vestibular causado por el consumo de aminoglicósidos estima que entre el 17%-33% de los pacientes eran portadores de una mutación mitocondrial, lo que conlleva una mayor susceptibilidad a la acción ototóxica de los aminoglicósidos (Mercado y col, 2007; Tabuchi y col, 2010).

Nefrotoxicidad

Estos antibióticos producen falla renal aguda no oligúrica, que puede presentarse entre los días 7 a 10 de iniciado el tratamiento. Se presenta clínicamente con disminución de la filtración glomerular, proteinuria, glucosuria, hipomagnesemia, hipocalcemia e hipokalemia (Oliveira y col, 2009). El mecanismo por el cual los aminoglicósidos generan alteraciones a nivel renal, se debe a que se unen a la membrana apical de las células del túbulo proximal, ingresan a ella por pinocitosis, y se almacenan en los lisosomas. Una vez allí, estas moléculas son capaces de modificar las propiedades biofísicas de estos organelos celulares, alterando la permeabilidad de la membrana y generando un proceso de agregación, que ocasiona la liberación de enzimas lisosomales induciendo necrosis celular. A medida que la molécula presente mas cargas positivas, más nefrotóxico es el aminoglicósido (Rivas y col, 1995).

Cabe recordar que el riñón es muy susceptible a la toxicidad por medicamentos principalmente asociado a: su alta irrigación, la presencia de metabolismo de fármacos a este nivel, a la existencia de fármacos o metabolitos que tienden a acumularse en este órgano ya que constituye la vía de excreción de metabolitos activos. Este riesgo aumenta

si se considera la acumulación de fármacos o metabolitos por alteración en la función renal, o debido a la inhibición de las enzimas hepáticas (Álvarez, 2010).

Para el caso de nefrotoxicidad inducida por aminoglicósidos los principales factores de riesgos están asociados a:

- La edad del paciente: fisiológicamente un riñón senil presenta alteraciones vasculares, hipofiltración, disfunción tubular, hipotonicidad medular, además de la disminución del número de glomérulos en un 25%.
- Presencia de comorbilidades: especialmente diabetes mellitus e hipertensión arterial.
- Disfunción hepática
- Sepsis
- Aminoglicósido administrado: tipo, dosis administrada, y tiempo de exposición al mismo. (Oliveira y col, 2009)

Neurotoxicidad periférica

Esta reacción adversa es poco frecuente. Los aminoglicósidos son capaces de inhibir la liberación de acetilcolina pre-sináptica y bloquear los receptores de aceltilcolina post-sináptica en la placa motora. Se presenta principalmente en pacientes con factores de riesgo y patologías de bases tales como miastenia gravis y en enfermedad obstructiva crónica (EPOC) y en aquellos en tratamiento con relajantes de la placa neuromuscular (succinilcolina). Clínicamente se manifiesta como parálisis muscular aguda, apnea, midriasis y parálisis flácida (Hanberger y col, 2012; Rodriguez, 2002).

1.4.- Definición del problema de estudio

En nuestro país el creciente mercado de medicamentos y la orientación de prácticas farmacéuticas centradas en el paciente han generado la necesidad de reportar las reacciones adversas y eventos adversos de manera de contribuir a optimizar la utilización de fármacos. De esta manera, el Ministerio de Salud aprobó en el 2012 la nueva Norma General Técnica N° 140 sobre el Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, que regula las materias relacionadas con los productos farmacéuticos y define un Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Uno de los grupos farmacológicos que más presenta reacciones adversas y/o eventos adversos son los antibióticos, especialmente aquellos con estrecho margen terapéutico, entre los que destacan los aminoglicósidos.

En el Hospital Dr. Eduardo Pereira Ramírez de Valparaíso existe evidencia del alto consumo de antibióticos aminoglicósidos, específicamente de Amikacina y Gentamicina en distintos servicios clínicos del centro asistencial, tal como lo manifiestan los estudio realizados por Montaño (2009) y Pando (2012). Lo anterior se fundamenta en que son considerados pilares fundamentales en el tratamiento de infecciones urinarias. De esta manera se ha manifestado un creciente interés local para optimizar la utilización de éstos antibióticos, y poder generar protocolos de uso con el objetivo de asegurar terapias antibióticas efectivas y seguras a los pacientes que se atiendan en el HEP con el menor costo individual, colectivo y de esta forma contribuir a disminuir la creciente resistencia antimicrobiana.

2.- HIPÓTESIS

La evaluación de la efectividad y seguridad en el uso de Amikacina y Gentamicina en pacientes hospitalizados en el hospital Dr. Eduardo Pereira, permitirá establecer su perfil de seguridad.

3.- OBJETIVOS

3.1.- Objetivo General

Evaluar la efectividad y seguridad del uso de Amikacina y Gentamicina en pacientes hospitalizados en el Hospital Dr. Eduardo Pereira Ramírez.

3.2.- Objetivos Específicos

- Caracterizar a los pacientes según valoraciones socio-demográficos, patológicas y farmacológicas.
- Evaluar la efectividad y dosificación de fármacos prescrita durante el estudio.
- Monitorizar y cuantificar aparición de reacciones adversas importantes en pacientes tratados.
- Establecer criterios de riesgo del uso de los aminoglicósidos utilizados.

4.- PACIENTES Y MÉTODOS

4.1- Metodología

Estudio prospectivo observacional autorizado por el comité de ética del Hospital Dr. Eduardo Pereira (HEP) y realizado en un tiempo aproximado de 100 días entre el 7 de mayo y 23 de agosto de 2013.

Criterios de inclusión:

Pacientes adultos, de ambos géneros, hospitalizados en los servicios de Medicina Interna, Cirugía y Unidad de Cuidados Intermedios (UCIM) del HEP, con prescripción de Amikacina ó Gentamicina y que expresen su deseo de participar en este estudio (Anexo 1).

Criterios de exclusión:

- Pacientes egresados o que fallezcan durante el seguimiento por causa distinta a la infección.
- Pacientes en periodo de lactancia y embarazo.
- Pacientes con alergias conocidas a aminoglicósidos.
- Pacientes con fichas clínicas incompletas, es decir, sin datos de laboratorio, tratamiento, antropometría, entre otros.

El seguimiento fármaco-terapéutico se basó en los datos obtenidos a pacientes desde una entrevista directa, como también desde las fichas clínicas y curvas de enfermería. Con la información obtenida, se elaboró una base de datos con los siguientes ítems (Anexo 2):

- Demográficos: nombre, apellidos, edad, género, peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y número de ficha. Cabe destacar que estos datos fueron cautelados por el investigador principal y transformados en un código alfa-numérico interno.
- Diagnóstico: sector, sala, cama, diagnóstico infeccioso, fecha de diagnóstico, fecha de ingreso a la unidad, fecha de defunción (si corresponde), días de hospitalización y co-morbilidades presentes.
- Tratamiento: medicamento estudiado, fecha de inicio y término de tratamiento con fármaco en estudio, frecuencia de administración, vía de administración, dosis, tiempo de infusión, antibióticos concomitantes (si corresponde), cambio de vía de administración de antibióticos y fármacos concomitantes.
- Valores de laboratorio: creatinina sérica, Clearance de creatinina, Proteina C reactiva, temperatura corporal axilar, sedimento urinario, cultivo microbiológico cuando corresponda.

4.2.- Evaluación de reacciones adversas

El equipo clínico que participó de la investigación, consensuo considerar como reacciones adversas importantes en el caso de Gentamicina y Amikacina:

- Presencia de nefrotoxicidad
- Presencia de ototoxicidad coclear y vestibular
- Presencia de neurotoxicidad periférica

Para evaluar el grado de causalidad de las reacciones adversas observadas se aplicó el Algoritmo de Naranjo (Anexo 3).

Criterio de nefrotoxicidad

La evaluación de la función renal se realizó en cada paciente que participó en el estudio mediante la ecuación de ***Cockcroft-Gault*** (Cockcroft y Gault, 1974):

$$\text{Clcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \text{ x Peso (kg)}}{72 \text{ x Cr sérica}}$$

CLcr= Clearance de Creatinina

Cr sérica= Creatinina sérica

Donde se multiplica por un factor de 0,85 en pacientes de género femenino.

La nefrotoxicidad se definió como el aumento de creatinina sérica mayor o igual a 0,5 mg/dL sobre el nivel basal (1,2 mg/dL), que según el criterio RIFLE corresponde a la categoría de menor severidad de falla aguda renal denominada “Riesgo” (Ricci y col, 2011).

Para la determinación de la severidad de la nefrotoxicidad, se evaluó según los siguientes parámetros:

Tabla 4.1: Evaluación del daño renal según niveles de creatinina sérica

Niveles de creatinina	**Leve**	Si la creatinina aumenta entre 0,1 a 0,3 mg/dL del rango normal
	Moderada	Si la creatinina aumenta entre 0,4 a 0,5 mg/dL del rango normal
	Severa	Si la creatinina aumenta entre 0,6 mg/dL o más del rango normal

Criterio de ototoxicidad

En relación a la ototoxicidad de aminoglicósidos fue evaluada la presencia de signos y síntomas clínicos (evaluados por el profesional médico a cargo de cada paciente): tinnitus, sensación de aumento de presión en los oídos, mareo, vértigo e hipoacusia.

Para la determinación de la severidad de las reacciones adversas, se evaluó según los siguientes parámetros:

Tabla 4.2: Evaluación de toxicidad vestibular y coclear

Vestibular	**Leve**	Presencia de náuseas y mareos
	Moderada	Pérdida del equilibrio y/o presencia de nistagmos
	Severa	Vértigo posicional, incapacidad de mantener el equilibrio al caminar
Coclear	**Leve**	Leve incremento del umbral auditivo, tinnitus agudo
	Moderada	Presencia de tinnitus temporal, sensación de presión en el oído. Reducción de capacidad auditiva conversacional
	Severa	Presencia de tinnitus permanente, marcada reducción de la capacidad auditiva

Criterio de neurotoxicidad periférica

Los pacientes fueron evaluados mediante signos y síntomas clínicos evaluados por el profesional médico a cargo de cada paciente: parálisis muscular aguda, apnea y parálisis flácida.

Para determinar la severidad de la reacción adversa, se evaluó según los siguientes parámetros (Tabla 4.5):

Tabla 4.3: Evaluación de neurotoxicidad por aminoglicósidos

Neurotoxicidad periférica	**Leve**	Paciente responde a pregunta realizada por el encuestador
	Moderada	Paciente entrega información espontánea sobre problemas de salud
	Severa	Paciente solicita y/o requiere la administración de medicamentos

4.3- Evaluación de efectividad

La efectividad de la terapia se evaluó en base a la respuesta clínica y a una ponderación de variables (Tablas modificada de Montaño, 2009):

Tabla 4.4: Ponderación de variables clínicas para evaluar efectividad de la terapia

VARIABLE	PUNTUACIÓN	JUSTIFICACIÓN
Leucocitosis	4	Si leucocitosis se detiene y se alcanza rango de normalidad de 5000-11000 cel/mm^3 al final de la terapia
	1	No hay mejora, leucocitosis mantenida
*Fiebre	2	Paciente que presenta una disminución de la temperatura corporal.
	1	No hay disminución de fiebre al final de la terapia
Duración del tratamiento	4	Dura la cantidad de días planificada
	1	Si requiere un alargue del tratamiento original.
Tratamiento adicional	4	Si no requiere tratamiento adicional
	1	Requiere adición de antibiótico

*Aplicable solo a aquellos pacientes que presenten el signo clínico

Tabla 4.5: Evaluación del resultado del tratamiento

TIPO DE RESPUESTA EVALUACIÓN	PONDERACIÓN RANGO	DESCRIPCIÓN DESCRIPCIÓN
Recuperación eficaz	14	Resolución completa de todos los síntomas y signos de la infección luego de suspendida la terapia
Mejoría	13-10	Resolución de la mayoría de los signos y síntomas luego de suspendida la terapia
Respuesta Insatisfactoria	<9	Persistencia o agravamiento de síntomas y signos. Muerte por la infección. Incapacidad de continuar terapia con aminoglicosidos por persistencia de efectos adversos

*Evaluación realizada por equipo médico infectología

4.4- Evaluación farmacocinética de dosis administradas versus dosis teóricas

Se relacionaron las dosis administradas a los pacientes con las determinadas según modelo farmacocinético. Para esto se consideraron los datos poblacionales de los dos fármacos en estudio que se muestran a continuación en la tabla 4.5.

Tabla 4.6: Variables farmacocinéticas de aminoglicosidos (Gilbert y col, 2006; Florez, 2008)

Variables	Amikacina	Gentamicina
Unión a proteínas plasmáticas	<30%	<30%
Volumen de distribución(L/kg)	0,25	0,26
Vida media plasmática (h)	1,4-2,3	2-3

- Cálculo de dosis de carga (DC):

$$\boldsymbol{DC = Cd\ \left(\frac{mg}{L}\right) x\ Vd\ (L)}$$

Cd= concentración deseada

mg= miligramos de medicamento

Vd= Volumen de distribución

L= litros

- Cálculo dosis de mantención (DM):

Hay que considerar el valor de la constante de eliminación (Ke):

$$\boldsymbol{Ke = \frac{0,693}{vida\ media}}$$

En pacientes con falla renal, el valor de la constante de eliminación cambia y se calcula mediante la siguiente ecuación (Dipiro y col, 2008):

Amikacina : $\boldsymbol{Ke = 0,0024 * Clearence\ de\ Creatinina + 0,01}$

Gentamicina : $\boldsymbol{Ke = 0,0029 * Clearence\ de\ creatinina + 0,015}$

Para calcular el intervalo de administración (τ) utilizamos la siguiente ecuación modificada de González, 2004:

$$\boldsymbol{\tau = \frac{\ln Cmax - \ln Cmin}{Ke} + t\ max}$$

Cmax: Concentración plasmática máxima al equilibrio

Cmin: Concentración plasmática mínima al equilibrio

t max: corresponde al tiempo en horas para alcanzar la concentración máxima después de la administración. En el caso de los aminoglicósidos la concentración máxima alcanzada por vía endovenosa, según Sarubbi y Hull, 1978 se alcanza aproximadamente a las 0,5 a 1 horas post administración, por lo que se utilizó el valor número "1" para la ecuación.

Por lo tanto, para calcular la dosis de mantención (DM) utilizamos la siguiente ecuación:

$$\boldsymbol{DM = Cmax \times Vd \times Ke \times \frac{1 - e^{-Ke*\tau}}{1 - e^{-Ke*t}}}$$

C_{max}=Concentración máxima al equilibrio Vd= Volumen de distribución

τ= Intervalo de administración t= Tiempo de infusión

Cabe mencionar que durante el estudio no se evaluó los niveles plasmáticos de fármacos, por lo que para calcular las dosis recomendadas se utilizaron concentraciones plasmáticas estándares obtenida desde la literatura científica (Dipiro y col, 2008).

Después de obtener dosis de mantenimiento, se calculó la dosis recomendada para cada paciente, es decir, ajustada a una dosis única diaria. Posteriormente se comparó la dosis ajustada con la dosis administrada a los pacientes.

Se considera “Dosificación adecuada” cuando la dosis calculada es igual a la administrada, “Sobredosificado” cuando la dosis administrada es mayor a la calculada e “Infradosificado” cuando la dosis administrada es menor a la calculada.

4.5.- Análisis de la información

La base datos y el análisis descriptivo de la información se elaboró en el programa computacional MICROSOFT OFFICE EXCEL 2007®. Los resultados fueron reportados como porcentajes o la media aritmética ± Desviación estándar, y en algunos casos fue informada la moda y mediana aritmética.

Luego se procedió a determinar las características de normalidad de la muestra en estudio, por lo que se realizó el test de Shapiro-wilk. Los datos con distribución normal se analizaron con test *t* student para datos pareados, mientras que aquellos datos que siguieron una distribución no normal, se analizaron con una metodología no paramétrica a través del test de rangos con signos de Wilcoxon. Para determinar los criterios de riesgo asociados a la terapia con aminoglicósidos, se utilizaron tablas de frecuencia de doble entrada analizadas con test de Fischer. Aquellas variables con resultado estadísticamente significativo, fueron estudiadas usando un modelo de regresión logística, informando el valor del Odds Ratio.

Las pruebas estadísticas fueron realizadas utilizando el programa computacional Statistics Data Analysis STATA 12®. Se consideró una probabilidad de diferencia estadísticamente significativo con un valor de $p \leq 0,05$.

5.- RESULTADOS

Entre el 7 de mayo y el 23 de agosto (109 días) del 2013, 51 pacientes hospitalizados en los Servicios de Medicina Interna, Cirugía y UCIM del Hospital Eduardo Pereira recibieron tratamiento antibiótico con aminoglicósidos (Amikacina y Gentamicina). De estos 50 (98,0%) aceptaron participar en el estudio firmando el Consentimiento Informado, lo que corresponde a 53 tratamientos con aminoglicósidos. De ellos, 33 se realizan con Amikacina (62,3%), mientras que 20 son con Gentamicina (37,71%). Del total de pacientes disponibles, solo 35 cumplen los criterios de inclusión, con 38 tratamientos antibióticos. Fueron excluidos 15 pacientes que no disponen de exámenes de laboratorios necesarios para la evaluación del tratamiento, peso y talla corporal (Figura 5.1).

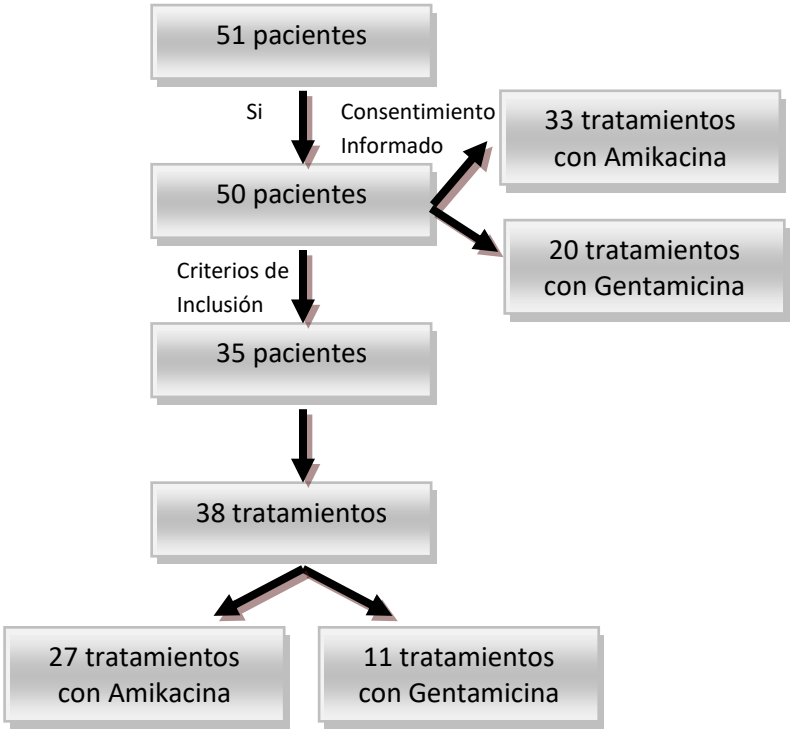


Figura 5.1: Selección de pacientes y distribución de tratamientos

35 paciente cumplen con los criterios de inclusión generando 38 tratamientos con aminoglicósidos, donde 11 son con Gentamicina y 27 con Amikacina. Dos pacientes inician tratamiento con Amikacina y continúan el tratamiento con Gentamicina, y un paciente inicia tratamiento con Gentamicina y luego sigue en tratamiento con Amikacina.

Al evaluar el servicio clínico que prescribe el aminoglicósido, se registra mayormente en el Servicio de Medicina Interna (68,4%) seguido de UCIM (23,7%) y Cirugía (7,9%). De acuerdo a la clasificación por fármaco, un 28,9% corresponde a Gentamicina y 71,1% a Amikacina. La distribución de prescripción por servicio clínico y por fármacos se observa en la Figura 5.2.

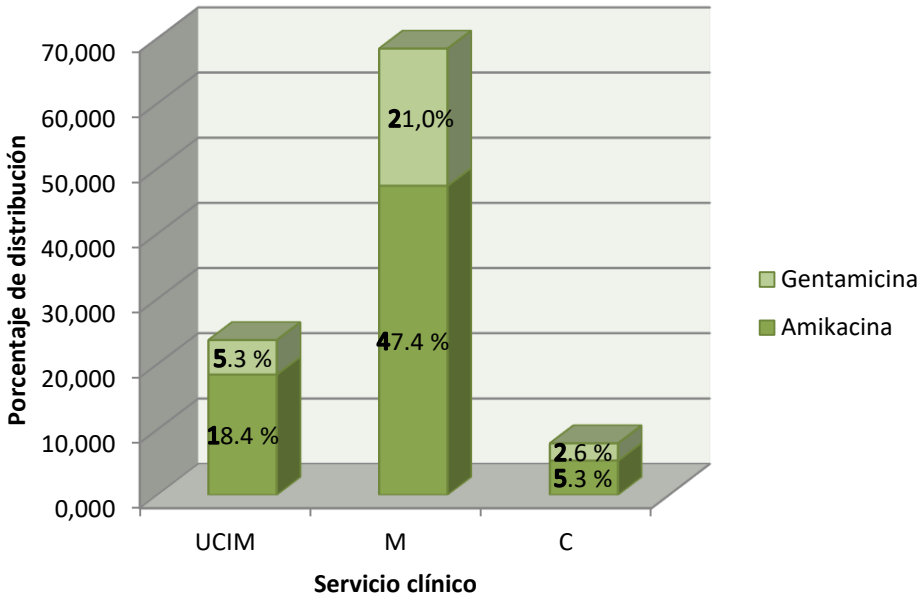


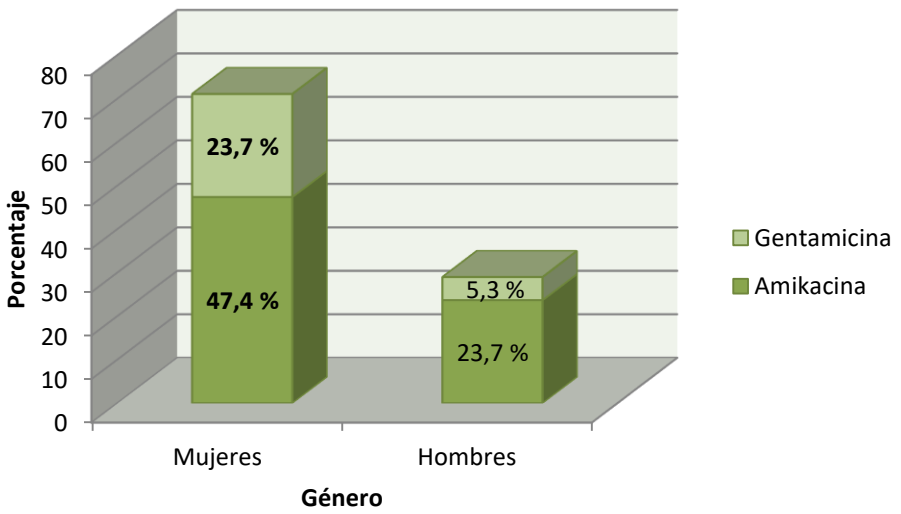
Figura 5.2: Distribución de tratamientos con aminoglicósidos por servicio clínico
UCIM: Unidad cuidados especiales; M: Medicina Interna; C: Cirugía

En cuanto a las características de régimen de dosificación de medicamentos, todos los tratamientos son administrados con una frecuencia de 24 horas a excepción de 3 tratamientos que se describen a continuación: 2 tratamientos con Amikacina que se ajustan cada 48 horas (según clearance de creatinina del paciente) y un tratamiento de Gentamicina cada 8 horas, por diagnóstico endocarditis bacteriana. La vía de administración utilizada fue la endovenosa (100% de los tratamientos). El tiempo de infusión de la administración endovenosa de los antibióticos varió entre los 0,5 a las 2 horas. Respecto de las dosis administradas, para Amikacina, la dosis promedio administrada fue de 0,889±0,22 g/día con un rango entre 0,25 g a 1g. Mientras que Gentamicina presenta un rango de dosis entre 0,04 g a 0,32 g, con un promedio de dosis de 0,171±0,074 g/día. La distribución porcentual de días de tratamiento para Amikacina corresponde a un rango entre 1 a 12 días con un promedio de 5,1±3,1 días, mientras que para Gentamicina es de 1 a 7 con promedio 4,1±1,9 días.

Luego de finalizada la terapia con aminoglicósidos, se realiza cambio a antibiótico por vía oral (esquema switch) en 9 pacientes. 2 de ellos siguen con cefadroxilo (500 mg cada 12 horas), 3 con ciprofloxacino (500 mg cada 12 horas) y 4 con cotrimoxazol forte (800/160 mg cada 12 horas). A 10 pacientes se les continúa con otros antibióticos endovenosos (ceftriaxona, cefotaxima, levofloxacino, etc) post tratamiento con los fármacos en estudio; mientras que 16 pacientes no reciben otro antibiótico por ninguna vía.

La distribución por género de la población participante en el estudio fue de 24 (68,6%) participantes de género femenino y 11 (31,4%) de género masculino. Analizando la población en estudio según el fármaco utilizado, para Amikacina 18 (47,4%) fueron de

género femenino y 9 (23,7%) fueron de género masculino, mientras 9 (23,7%) fueron de género femenino y 2 (5,3%) de género masculino para Gentamicina. (Figura 5.3)



Los participantes en el estudio fueron adultos con un rango de edad que varió entre 17 a 92 años, con un promedio de 69,43±17,63 años y una moda de 77 años. El peso corporal de los participantes se mantuvo entre 37,20 y 92,00 Kg, con un promedio de 58,54±13,48 Kg, altura entre 1,41 mt y 1,77 mt, con un promedio de 1,56±0,01 mt y un Índice de masa corporal (IMC) promedio de 23,87±4,89 Kg/mt^2 (Tabla 5.1).

Tabla 5.1: Características socio-demográficas de los pacientes en estudio (n=35)

PARÁMETRO	MÍNIMO	MÁXIMO	PROMEDIO	DE	MODA
Edad (Años)	17	92	69,43	17,63	77
Peso Corporal (Kg)	37,20	92,00	58,54	13,48	65,9
Talla (mts)	1,41	1,77	1,56	0,01	1,45
IMC (Kg/mt^2)	14	39	23,87	4,89	28

IMC: Índice de masa corporal; DE: Desviación estandar

De acuerdo a la caracterización patológica de la población en estudio, el 71,4% de los pacientes presentaron co-morbilidades de tipo cardiovasculares, la más frecuente fue hipertensión arterial. Seguido de 54,3% de los pacientes con co-morbilidades metabólicas, (principalmente diabetes mellitus). El resto de las patologías concomitantes se describen en la tabla 5.2.

Tabla 5.2: Patologías concomitantes de la población en estudio

COMORBILIDAD	PACIENTES	
	n (n=35)	%
Enfermedad cardiovascular	25	71,4
Enfermedad metabólica y endocrina	19	54,3
Enfermedad génito-urinaria y renal	10	28,6
Enfermedades del sistema nervioso	10	28,6
Neoplasia	9	25,7
Antecedentes quirúrgicos	9	25,7
Enfermedad sistema gastro-intestinal	8	22,9
Enfermedad del sistema respiratorio	5	14,3
Enfermedad sistema circulatorio y sus componentes	5	14,3
Infecciones concomitantes	3	8,6
Hipoacusia	2	5,7
Sistema músculo esquelético	2	5,7
Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo	2	5,7
Alergias	1	2,9
Sin antecedentes	2	5,7
Otro	8	22,9

Concomitantemente a su tratamiento con aminoglicósidos, los pacientes evaluados consumieron otros fármacos como parte del tratamiento de patologías de base, muchas de ellas crónicas. Así presentaban una polifarmacia que varía en un rango de 0 a 10 fármacos, siendo su moda de 5 medicamentos/paciente. Al caracterizar farmacológicamente esta polifarmacia los resultados se observan en la tabla5.3.

Tabla 5.3: Distribución por grupo farmacológico de la población en estudio

FÁRMACO CONCOMITANTE SEGÚN CLASIFICACIÓN ATC	PACIENTES (n=35)	
	N	%
Sangre y órganos formados de sangre	30	85,71
Tracto alimentario y metabolismo	27	77,14
Sistema nervioso	25	71,43
Sistema cardiovascular	21	60,00
Anti-infecciosos sistémicos	11	31,43
Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas	6	17,14
Sistema respiratorio	6	17,14
Preparados dermatológicos	2	5,71
Sistema musculo esquelético	2	5,71

Al realizar un desglose de los fármacos, se observa que 30 pacientes recibieron durante su hospitalización fármacos “relacionados con la sangre y sus componentes”, principalmente heparina no fraccionada. Los que consumían fármacos del tracto alimentario y metabolismo (n=27), principalmente se utilizan hipoglicemiante (insulina y/o meftormina). Los pacientes recibieron fármacos relacionados con el sistema nervioso (n=25), principalmente se refieren a analgésicos (metamizol), anticonvulsivantes (ácido valproico) y psicoanalépticos (haloperidol). 21 pacientes fueron consumidores de medicamentos para el tratamiento de una patología cardiovascular, principalmente antihipertensivos (losartan, enalapril, nitrendipino, etc.) y diuréticos (Furosemida, espirolonactona, etc.).

La principal indicación de los aminoglicosidos durante el estudio fue el tratamiento de infecciones urinarias (ITU), de ellas 13 (37,1%) son ITU alta y 8 (22,9%) ITU baja, mientras que en 5 (14,3%) pacientes en ficha clínica no esclarece tipo de ITU; 3 (8,6%) pacientes con diagnóstico de síndrome febril, 2 (5,7%) pacientes con diagnóstico de infección en zona abdominal y 4 (11,4%) pacientes con otros diagnósticos: infección pie diabético, observación endocarditis bacteriana, neumonía nocosomial y sepsis vascular. (Figura 5.4)

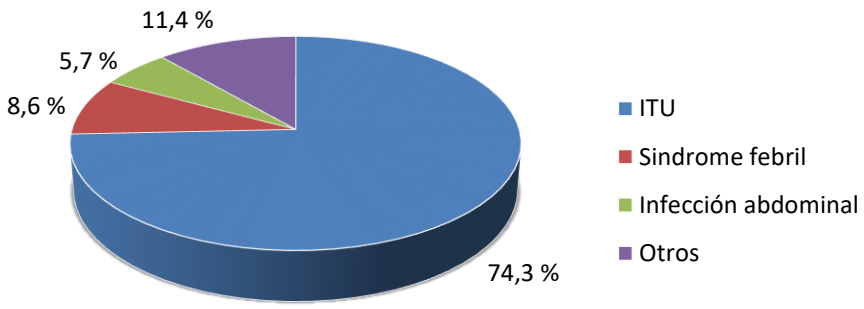


Figura 5.4: Diagnóstico de prescripción de aminoglicósidos

En cuanto a la forma de prescripción de aminoglicósidos, en un 60% de ellas se parte en forma empírica, mientras que el 40% se inicia por resultado de cultivo. Del total de prescripciones de aminoglicósidos, el 82,9 % (n=29) de los pacientes se ratifica y ajusta la terapia de acuerdo al cultivo microbiológico, mientras que el resto (17,1%) lo realiza empíricamente. Cabe destacar que en un paciente se realiza más de un cultivo, y que en 3 participantes se consideran aquellos resultados con 2 microorganismos infectantes (Tabla 5.4).

Tabla 5.4: Patógenos aislados en cultivos de pacientes estudiados (n=33)

PATÓGENO	NÚMERO DE PATÓGENOS	
	n	%
Escherichia coli	14	42,4
Pseudomonas Aeruginosa	6	18,2
Proteus mirabilis	3	9,1
Klebsiella pneumoniae	3	9,1
Klebsiella oxytoca	2	6,1
Citrobacter Koseri	1	3,0
Enterobacter aglomerans	1	3,0
Proteus vulgaris	1	3,0
Enterococcus faecalis	1	3,0
Staphylococcus aureus	1	3,0

5.1.- Evaluación de la seguridad del tratamiento con aminoglicósido

La seguridad de los tratamientos con aminoglicósidos se orienta tanto a la presencia de interacciones medicamentosas que puedan afectar el perfil de seguridad de los aminoglicósidos, como a la presencia de reacciones adversas presentadas por ellos.

Durante el periodo de estudio, solo 2 pacientes presentan reacciones adversas a aminoglicósidos, una RAM para cada fármaco en estudio (Amikacina y Gentamicina). En ambos casos es de tipo nefrotóxica, donde se presentan alteraciones de parámetros de laboratorio: creatinina sérica y potasio sérico. La RAM por Amikacina es clasificada como moderada, mientras que la RAM por Gentamicina es clasificada como leve. A lo largo del periodo de recolección de datos no se detectan reacciones adversas de tipo ototoxicidad y neurotoxicidad.

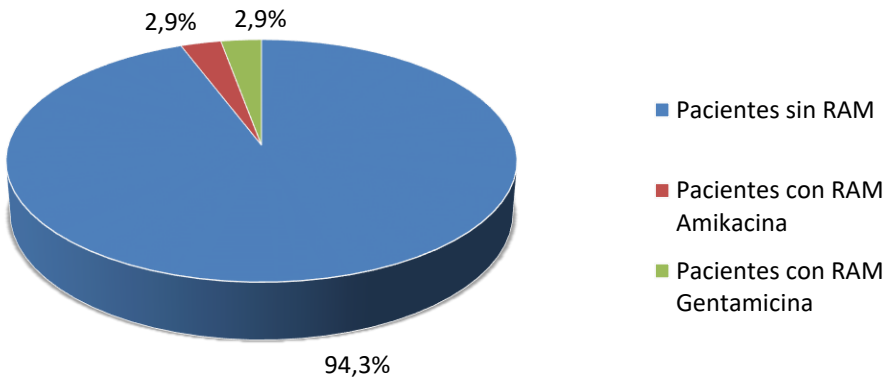


Figura 5.5: RAM detectadas en pacientes tratados con aminoglicósidos (n=35)

Aplicando la evaluación de Naranjo para determinar la causalidad de aminoglicósidos en ambas RAM, se determina categoría de “Posible”. Cabe destacar que el reporte para Amikacina, se detecta al 2º día de tratamiento, mientras que la ocasionada por Gentamicina, se detecta al 3º día de tratamiento. En ambos casos la RAM fue clasificada como grave y se debió suspender el fármaco sospechoso.

Respecto a la presencia de que una interacción favorezca la aparición de nefrotoxicidad, se realiza test de Fisher para definir la significancia estadística de la asociación de nefrotoxicidad. En el caso de los carbapenémicos, se usa Imipenem y Ertapenem y en los AINES se incluye Ketorolaco y Metamizol (Tabla 5.5).

Tabla 5.5: Evaluación de interacciones asociados a aminoglicósidos (n=38)

FÁRMACO	**n**	***P* VALOR OBTENIDO**	**SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA**
Furosemida	11	0,078	Sin significancia
Carbapenémicos	2	0,896	Sin significancia
Digoxina	2	0,896	Sin significancia
AINEs	11	0,499	Sin significancia
Hidroclorotiazida	4	0,798	Sin significancia
Vancomicina	5	0,751	Sin significancia
Enalapril	8	0,381	Sin significancia

De acuerdo a la evaluación de la nefrotoxicidad, se obtiene los valores de Creatinina Sérica antes y después del tratamiento con aminoglicósidos. El valor de creatinina sérica promedio de los tratamientos al inicio de la terapia es de 0,885 mg/dL y clearence de creatinina promedio de 64,861 mL/min. Mientras que al finalizar la terapia la

creatinina sérica promedio es de 0,882 mg/dL y clearance de creatinina de 62,862 mL/min. Las características de parámetros de monitorización de aminoglicósidos se muestran a continuación en la tabla 5.6:

Tabla 5.6: Parámetros de laboratorio al inicio y final de pacientes que reciben aminoglicósidos

PARÁMETRO	**INICIO**			**TÉRMINO**			***P***
	X	**DE**	**M**	**X**	**DE**	**M**	
Creatinina sérica (mg/dL)	0,885	0,432	0,800	0,882	0,354	0,800	0,705
Clearance de creatinina (ml/min)	64,861	32,005	60,585	62,862	30,307	54,982	0,455

X: Promedio; DE: Desviación estándar; M: Mediana; *p*: Valor estadístico obtenido

De la tabla se desprende que no presentan significancia estadística puesto que *p* es mayor a 0,05.

5.2.- Evaluación de la efectividad del tratamiento con aminoglicósidos

La evaluación de la efectividad del tratamiento con aminoglicosidos se realiza de acuerdo a los criterios establecidos previamente descritos. Del total de tratamientos analizados 14 (36,8 %) lograron categoría de “recuperación eficaz”, 16 (42,1%) “mejoría”, mientras que 8 (21,1%) tratamientos clasificaron en la categoría de “respuesta insatisfactoria”. En la tabla 5.7 se desglosa la efectividad por medicamento analizado.

Tabla 5.7: Evaluación de la efectividad del tratamiento con aminoglicósidos (n=38)

EVALUACIÓN	GENTAMICINA	AMIKACINA	TOTAL	
	n	n	n	%
Recuperación eficaz	2	12	14	36,8
Mejoría	7	9	16	42,1
Respuesta insatisfactoria	2	6	8	21,1

De esta tabla se desprende que el 81,8% de los tratamientos de gentamicina tienen respuesta clínica satisfactoria (mejoría o recuperación eficaz); mientras que para Amikacina este porcentaje es de 77,8%.

Las características de los parámetros de monitorización de la efectividad de los tratamientos con aminoglicósidos se muestran en la tabla 5.8.

Tabla 5.8: Parámetros de monitorización al inicio y final de la terapia con aminoglicósidos

PARÁMETRO	INICIO			TÉRMINO			*p*
	X	DE	M	X	DE	M	
Leucocitos (mm3)	11639,474	5735,171	10000,000	8921,053	2987,466	8550,000	**0,006**
Proteína C reactiva (mg/L)	185,205	424,039	103,700	88,508	79,691	59,900	**0,023**
Temperatura axilar (Cº)	37,087	0,906	37,000	36,658	0,543	36,650	**0,021**

X: Promedio; DE: Desviación estándar; M: Mediana; *p*: Valor estadístico obtenido

De la tabla se desprende que todos los parámetros evaluados tienen significancia estadística, ya que posee un *p* menor a 0,05.

Del mismo modo, para evaluar la influencia de los días de tratamiento en la efectividad de aminoglicósidos, esta información se observa en la Tabla 5.9 y Tabla 5.10.

Tabla 5.9: Días de tratamiento versus efectividad de Gentamicina (n=11)

Días de tratamiento	Respuesta efectiva al tratamiento		Índice de Efectividad
	SI	NO	
1-3 días	5	0	100%
4-7 días	4	2	66/
8-10 días	0	0	-
≥11 días	0	0	-

Tabla 5.10: Días de tratamiento versus efectividad de Amikacina (n=27)

Días de tratamiento	Respuesta efectiva al tratamiento		Índice de efectividad
	SI	NO	
1-3 días	8	3	72%
4-7 días	10	2	83%
8-10 días	2	1	66%
≥11 días	1	0	100%

Se observa en Tabla 5.9 y Tabla5.10 un porcentaje de eficacia mayor al 66% en todos los días de tratamiento evaluados para ambos aminoglicósidos. Amikacina concentra los días de tratamiento en el rango de 4-7 días.

5.3.- Evaluación farmacocinética de aminoglicósidos.

Para una mejor evaluación de la efectividad de los aminoglicósidos, se realiza una valoración farmacocinética, que permite comparar dosis de mantención teórica versus dosis de Amikacina y Gentamicina administradas.

Tabla 5.11: Evaluación de la dosificación de aminoglicósidos

CARACTERÍSTICA	AMIKACINA (n=27)		GENTAMICINA (n=11)	
	n	%	n	%
SOBREDOSIFICADOS	11	40,7	2	18,2
INFRADOSIFICADOS	9	33,3	6	54,5
DOSIFICACIÓN ADECUADA	7	25,9	3	27,3

De la tabla 5.11 se desprende que la mayor prevalencia en el caso de prescripción de Amikacina la tiene los pacientes con tratamientos “Sobredosificados”. Mientras que para Gentamicina, la tienen aquellos pacientes con tratamientos “Infradosificados”.

Para evaluar la farmacocinética de los aminoglicósidos y relacionar los resultados de dosificaciones inadecuadas, se cruzó esta información con los resultados de efectividad de los aminoglicósidos (Tabla 5.12 y Tabla 5.13).

Tabla 5.12: Dosificación versus efectividad de Gentamicina (n=11)

TRATAMIENTOS CON GENTAMICINA		
DOSIFICACIÓN	**N**	**EFECTIVIDAD**
INFRADOSIFICADOS	1	Respuesta insatisfactoria
	4	Mejoría
	1	Recuperación eficaz
SOBREDOSIFICADO	1	Mejoría
	1	Recuperación eficaz
DOSIFICACIÓN ADECUADA	2	Mejoría
	1	Respuesta Insatisfactoria

De la tabla se desprende que los infradosificados tienen buena respuesta al tratamiento con un buen resultado de efectividad.

Tabla 5.13: Dosificación versus efectividad de Amikacina (n=27)

TRATAMIENTOS CON AMIKACINA		
DOSIFICACIÓN	**N**	**EFECTIVIDAD**
INFRADOSIFICADOS	4	Mejoría
	5	Recuperación eficaz
SOBREDOSIFICADOS	6	Respuesta Insatisfactoria
	2	Mejoría
	3	Recuperación eficaz
DOSIFICACIÓN ADECUADA	3	Mejoría
	4	Recuperación eficaz

De la tabla se desprende que los tratamientos infradosificados en general tienen buena respuesta al tratamiento. Mientras que los sobredosificados exhiben una respuesta adecuada al tratamiento, pero una parte importante presenta una efectividad insatisfactoria.

5.4.- Evaluación de criterios de riesgo en pacientes en tratamiento con aminoglicósidos

Para establecer los criterios de riesgo, se determinan variables críticas que dependen del paciente y del fármaco. En el caso de las dependientes del paciente, se evalúa la edad mayor a 60 años, enfermedad renal preexistente y fármacos concomitantes nefrotóxicos mientras que la variable crítica que depende del fármaco corresponde a la duración de la terapia mayor a 3 días. Cada variable se compara con el aumento de creatinina sérica para relacionar el riesgo de presentar reacciones adversas a aminoglicósidos utilizando test de Fischer (Tabla 5.14).

Tabla 5.14: Evaluación de variables en pacientes en tratamiento con aminoglicósidos

VARIABLES	AUMENTO C.S.	*P*-VALOR OBTENIDO	INTERPRETACIÓN
	n		
Edad mayor a 60 años	29	0,298	Sin asociación estadística
Farmacos nefrotoxicos	22	0,584	Sin asociación estadística
Terapia mayor a 3 días	20	0,573	Sin asociación estadística
Enfermedad renal preexistente	**11**	**0,009**	**Con asociación estadística**

C.S: Creatinina sérica

De las variables evaluadas, la enfermedad renal pre-existente es aquella que presenta asociación con el aumento de creatinina sérica, por lo que se calcula el Odds Ratio (OR), utilizando el método de regresión logística (Tabla 5.15).

Tabla 5.15: OR de enfermedad renal preexistente v/s aumento de creatinina sérica

Aumento cretinina sérica	**Odds Ratio**	**EE**	**Z**	***p***	**95% Intervalo de confianza**	
Enfermedad renal preexistente	9,6	8,267	2,63	0,009	1,775	51,919

EE: Error estándar; Z: Prueba Z; *p*: Valor estadístico obtenido

Se obtiene un valor de OR de 9,6 con un intervalo de confianza de 1,775-51,919, lo que nos indica que existe una probabilidad 9,6 veces mayor de sufrir un aumento de creatinina sérica en tratamiento con aminoglicósidos si el paciente presenta enfermedad renal preexistente.

6. – DISCUSIÓN

El total de pacientes en tratamiento con aminoglicósidos y que cumplieron los criterios de inclusión fueron 35. El resto de pacientes no incluidos se concentran en los servicios de Medicina Interna y Cirugía, sin embargo en esta última es donde, en mayor proporción se observó ausencia de estos exámenes de laboratorio. Una de las posibles causas de este hecho es la alta demanda de camas en el servicio durante el estudio (campaña de invierno del Ministerio de Salud), ya que la elevada rotación de pacientes predispone a dar altas sin exámenes confirmatorios o con dificultades administrativas para su registro.

La distribución por género de la población en estudio fue mayoritariamente de género femenino, lo que se relaciona con el último CENSO poblacional del año 2002 en Chile, donde indica que el 50,5% de la población nacional es de género femenino (INE, 2013). Cabe destacar que durante el periodo que se desarrolló el estudio, en el HEP se realizan trabajos de remodelación, lo que disminuyó la población de pacientes varones en sector de Medicina Interna y Cirugía, así como lo demuestra el estudio de Garaventa (2013) donde su población de estudio fue mayoritariamente de género femenino.

Respecto a la distribución etaria de los participantes, se caracteriza por ser principalmente Adultos Mayores, con promedio de 69,4±17,6 años. Concordando con los datos de Pando (2012) quién realizó un estudio en el mismo centro y del INE (2012), donde se señala a la región de Valparaiso como la segunda con más adultos mayores en el país, estimada a junio del 2012. Además Gonçalves y col. (2010), que evalúa la farmacocinética de aminoglicósidos en pacientes críticos, en un centro hospitalario en Portugal, consigue un promedio de edad similar al obtenido (68 años).

El peso promedio de los participantes en el estudio es de 58,54 Kg, con un IMC promedio de 23,87 Kg/mt^2, valor que se ubica en el rango de normalidad. La utilidad de identificar las características antropométricas de los pacientes se debe a que en los Adultos Mayores (AM) se producen cambios en los procesos fisiológicos, modificando los procesos de farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos, determinando una respuesta farmacológica alterada (Arriaga y col, 2008). El volumen de distribución se ve claramente afectado, ya que se producen variaciones en el tamaño y composición corporal: alteración de proteínas plasmáticas, disminución de la masa muscular, aumento del tejido adiposo en 14% a 30% y disminución del agua corporal en 10% a 15%, lo que predispone con mayor frecuencia estados de deshidratación (Turnheim, 2004).

En cuanto a las comorbilidades que presentan los participantes del estudio, las principales son del tipo cardiovasculares (71,4%), patologías endocrinas, nutricionales y metabólicas (54,3%), enfermedades del sistema nervioso central y patología urinaria y renal (28,6%), las cuales están de acuerdo a la prevalencia de egresos hospitalarios a nivel de la región y comuna de Valparaíso (MINSAL, 2013a). Esta observación coincide con lo señalado en la Guía de Gestión del Adulto Mayor del MINSAL, donde indica que los factores mayormente preponderantes en el Adulto Mayor son enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial, cardiopatías e insuficiencia cardiaca; enfermedades metabólicas como diabetes mellitus y alteraciones oteo-articulares (MINSAL, 2013b).

Respecto a la cantidad de fármacos que consumen nuestros pacientes (5 medicamentos concomitantes promedio), se observa una tendencia similar a la encontrada por Martinez (2011) con un promedio de 4 medicamentos/paciente, investigación realizada en el mismo centro asistencial. El grupo farmacológico predominante en nuestros pacientes es “Sangre y órganos formados de sangre” y en segundo lugar “Tracto alimentario y metabolismo”. En el primer caso, la heparina de alto

peso molecular se utiliza como profilaxis de eventos tromboembólicos en pacientes que están inmovilizados por un tiempo prolongado, en procedimientos invasivos y pacientes con factores de riesgos asociados a eventos trombóticos, como por ejemplo: edad, obesidad, IAM, historia previa y familiar, entre otros. La evidencia demuestra en forma clara que la profilaxis farmacológica disminuye la incidencia de estos eventos (Aizman y col., 2011).

Por otro lado, en este estudio se encuentra la mayor prevalencia de prescripción de Amikacina, específicamente en el Servicio de Medicina Interna. Estos resultados difieren de los presentados por Montaño, que en el año 2009 evalúa el uso de aminoglicósidos en este mismo centro asistencial. Esta diferencia se debe en parte a la presencia de un Médico Infectologo en el establecimiento, el cual favorece el uso racional de antibióticos (Cataño, 2008). Evidencia de lo anterior es que en el análisis de consumo de Amikacina medida por la Dosis Diaria Definida por 100 días camas entre los años 2012 y 2013 muestra un aumento del consumo total de este antibiótico en los servicios de Cirugía, Medicina Interna y UCIM (Anexo 4), en contra de lo observado en el consumo de antibióticos, como cefalosporinas de 3º generación (Ceftriaxona y Cefotaxima) y quinolonas de 1º generación (Ciprofloxacino). Por otra parte, se observa el aumento de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE +), que han generado cambios en los patrones de sensibilidad en gérmenes nocosomiales produciendo elevadas tasas de resistencia a antibióticos (por ejemplo cefalosporinas), permitiendo a los aminoglicósidos ser una buena alternativa terapéutica en presencia de patógenos con estas características (Pigrau, 2013). De este modo, la “Tarjeta de Susceptibilidad Bacteriana 2013” del HEP (Anexo 5), muestra buena susceptibilidad de Bacilos Gram (-) sobre Amikacina (83%), y en Gentamicina desde un 48% a 79% en servicios clínicos no UCIM, versus cefalosporinas de tercera generación que van entre un 28% a 78% de susceptibilidad para los mismos patógenos. Igualmente, en el servicio clínico UCIM la susceptibilidad de Bacilos Gram (-) sobre de Amikacina se ubica entre 86% hasta 100%,

mientras que para Gentamicina va desde un 45% a 100%, donde los mismos microorganismos testeados presentan bajos porcentajes de susceptibilidad (24% a 100%) sobre cefalosporinas de tercera generación.

Por lo que se refiere a las características de dosificación de aminoglicósidos, las dosis promedio administradas (0,889±0,22 g/día para Amikacina y 0,171±0,074 g/día para Gentamicina), son similares a las administradas en un estudio llevado a cabo por Sweileh (2009) quién compara ambos fármacos utilizando dosis de Gentamicina de 2,5±0,94 mg/kg/día (175 mg/70kg/d) mientras que para Amikacina, los pacientes reciben una dosis promedio de 14,40±6,0 mg/kg/d (1008 mg/70kg/d). Del mismo modo, la frecuencia de dosificación se caracterizó por ser mayoritariamente en única dosis diaria. Este tipo de administración ha demostrado lograr mejores concentraciones plasmáticas (mejorando el efecto bactericida de estos fármacos), y permite disminuir los costos de administración, mejorar la eficacia terapéutica y disminuir el número de reacciones adversas (Perez y col., 2011). Esto se reafirma con un meta-análisis (Contopoulos y col., 2004) donde se observan similares resultados.

Es importante mencionar que en este estudio no se informó la dosis de carga de los aminoglicósidos, ya que estos presentan una vida media plasmática de aproximadamente 2 horas, enfatizando que este cálculo se utiliza en aquellos medicamentos que presenta vida media plasmática prolongada (mayor a 12 horas), con el objetivo de alcanzar concentraciones séricas deseadas de forma rápida (González, 2004).

El principal diagnóstico de prescripción de aminoglicósidos fue para infecciones del tracto urinario. Un metaanálisis (Vidal y col., 2007) obtiene que un gran porcentaje de estudios corresponden a tratamientos de aminoglicósidos para infecciones urinarias.

Mientras que en un estudio realizado por Bartal y col. (2003) no obtiene diferencias significativas en el número de prescripción de aminoglicósidos, con proporción similar en diagnósticos de ITU y otros diagnósticos. Por otro lado, el ajuste y confirmación del tratamiento con aminoglicósidos con un antibiograma se realiza en el 82,9% de los pacientes. La importancia de realizar este análisis es la oportunidad de contar con una estrategia para la mejor selección de las opciones terapéuticas en los tratamientos con antibióticos (Cantón, 2002). Junto con lo anterior, nos permite tener un control de las resistencias antimicrobianas, por lo que exige una monitorización continua de los patrones de resistencia, ya que se observa una creciente falta de insensibilidad de los microorganismos hacia los antibióticos (Muñoz y col., 2007).

Durante el periodo de estudio sólo se detectan 2 (5,3%) reacciones adversas a aminoglicósidos, ambas de tipo nefrotóxicidad, un número de RAM bastante bajo comparados con los presentados por Montaño (2009), que durante su investigación en el HEP, observa la aparición de un 12% de reacciones adversas (nefrotoxicidad y ototoxicidad); y con Raveh y col. (2002) que en un total de 249 pacientes, manifiesta que en el 12% de los participantes existió un aumento de creatinina sérica sobre el 50% del valor normal (sin detectar falla renal oligúrica). Es importante destacar que en ambos estudios el fármaco de mayor prescripción es la Gentamicina. Sin embargo y de acuerdo a Palominos-Pachón (2003) y Leibovici y col. (2008), el porcentaje de incidencia de aparición de reacciones adversas a aminoglicósidos, principalmente de nefrotoxicidad, oscila entre un 5% a 25%, lo que concuerda con nuestros resultados.

Para evaluar la significancia estadística de causa nefrotoxicidad se evaluó la creatinina sérica antes y después del tratamiento con aminoglicósidos, no obteniéndose una variación estadísticamente significativa (p=0,705), lo que nos lleva a concluir que en general, la función renal del paciente no sufre cambios.

Por otro lado, la evaluación de la efectividad del tratamiento con aminoglicósidos, se obtiene que un 36,8% de tratamientos logran categoría “recuperación eficaz”, 42,1% “mejoría” y 21,1% tratamientos clasifican en la categoría de “respuesta insatisfactoria”. La ponderación de variables utilizada, fue modificada del trabajo realizado por Montaño (2009), donde utiliza como criterio de efectividad la disminución de la temperatura corporal. Durante el estudio, un número no menor de pacientes (44%) no presentan alteración de este parámetro por sobre los niveles anormales, por lo que se asigna una puntuación igual a 0. Esto puede generar un sesgo en la medición de la efectividad, por lo que tratamientos que recaen en la categoría de “Respuesta insatisfactoria” y “Mejoría” podrían haber logrado mejor puntuación; ya que los Adultos Mayores pueden presentar procesos infecciosos atípicos, que ocurren por cambios fisiológicos relacionados con la edad, que lleva a una pérdida progresiva de la reserva fisiológica y funcional, limitando la respuesta normal del organismo frente a las enfermedades. Por lo mismo, presentan problemas con el mantenimiento de la temperatura corporal, por disminución de las vías eferentes involucradas con la fiebre y respuesta insuficiente del organismo frente a pirógenos (Adepipe y Lowenstein, 2006; Olivera y col., 2009).

Del mismo modo, la determinación de parámetros de laboratorio para la evaluación de la efectividad presenta diferencias estadísticamente significativas al inicio y finalización de la terapia con aminoglicósidos. Por lo mismo, la literatura científica indica que la respuesta al tratamiento debe valorarse en función de la respuesta clínica, como disminución de la fiebre, y la respuesta analítica, como disminución de la leucocitosis y PCR en el paciente (Wunderink, 2005). La PCR ha demostrado ser un buen marcador de respuesta al tratamiento, ya que pacientes que presentan descensos rápidos de este parámetro tienen buena respuesta final al tratamiento; por el contrario, en aquellos que los valores aumentan en las 48 horas después de iniciar el antibiótico, predice el fracaso terapéutico, con una sensibilidad del 77% y especificidad del 67% (Guirao y Col., 2009).

Respecto a la influencia en los días de tratamiento en la efectividad de los aminoglicósidos, se observa como mínimo un 66% de efectividad en los rangos de días evaluados. Este valor puede variar dependiendo del diagnóstico del paciente, la ubicación de la infección, el tipo de microorganismo responsable y factores de riesgo del paciente (uso de antibióticos recientemente, ITU recurrentes, embarazo, etc.). Por ejemplo, la duración del tratamiento de ITUs no complicadas puede ser de 3 días, mientras que en pielonefritis agudas o infecciones urinarias complicadas la terapia se prolonga (>7 días) (Echevarría y col., 2006; Pedreira y col., 2003).

En cuanto a la determinación farmacocinética de las dosis según parámetros poblacionales disponibles en la literatura, se encuentra un alto porcentaje de tratamientos sobredosificados (40,7%) para Amikacina e infradosificados (54,5%) para Gentamicina. Una evaluación de la dosificación de aminoglicósidos en un hospital de especialidades (Vallejos y col, 2009), determina que el mayor número de prescripciones es en Gentamicina seguido de Amikacina, pero, obteniendo resultados similares a los nuestros respecto de la dosificación de ambos antibióticos. En el caso de Amikacina, el desglose de los tratamientos sobredosificados implica que 5 tengan adecuada respuesta al tratamiento y 6 presenten respuesta insatisfactoria. Los aminoglicósidos son antibióticos cuya actividad (dosis dependiente) depende directamente de las concentraciones plasmáticas máximas sobre la concentración mínima inhibitoria. En estos antibióticos se ha demostrado que la concentración máxima peak es un buen predictor de eficacia, de disminución de resistencia bacteriana más efectiva a través del EPA más prolongado (Labarca, 2002) y con un coeficiente entre la Cmax y la CIM cuyo valor aproximado es 10, que permite suprimir la supervivencia de bacterias mutantes con CIM elevadas (Molina y col., 2009).

Para Gentamicina, los tratamientos infradosificados presentan adecuada efectividad, esto se puede justificar, ya que en su cálculo se utilizó la recomendación de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), quienes recomiendan obtener concentraciones plasmáticas entre 3-5 µg/mL, correspondientes a una dosis de Gentamicina de 5 mg/Kg/día; para un adulto de 70 kg equivalen a una dosis de 350 mg/día aproximadamente (Matthews y Lancaster, 2011; Braztler, 2013). La infradosificación en nuestros casos, no conlleva a resultados insatisfactorios, cabe destacar que nuestra población es diferente a la que sirvió de estándar para establecer los criterios ya sea en cuanto a peso, talla y parámetros de evaluación farmacocinética (volumen de distribución, unión a proteínas plasmáticas, etc.), que alteran los regímenes de dosificación estándar.

Por lo anterior, la evaluación de la dosificación es una estrategia para monitorizar la terapia antibiótica, y así mejorar la efectividad, los resultados clínicos y disminuir los efectos adversos. Por este motivo es recomendable conocer las concentraciones plasmáticas de aminoglicósidos para evitar problemas asociados a la dosificación de éstos, tanto la sobredosificación de la terapia (que genera un aumento en el riesgo de toxicidad) como de infradosificación, que puede producir una disminución en la eficacia terapéutica y generación de resistencia microbiológica. Cabe recordar que los aminoglicósidos son eliminados por vía renal, por lo que los problemas mencionados pueden presentarse en pacientes con insuficiencia renal, estados hiperdinámicos o hiperfunción glomerular y en pacientes jóvenes (Alvarez y col, 2008; SEFH, 2013). Además, se debe considerar que existen otros factores importantes que afectan la respuesta de los fármacos y que están asociados a la variabilidad inter e intra individual (edad, peso corporal, patologías concomitantes, factores fisiopatológicos y factores genéticos), que alteran parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos. Por lo que el adoptar una adecuada estrategia de dosificación, nos permita asegurar en uso racional de la terapia con aminoglicósidos (Beloso y Redal, 2010).

Por otro lado, en la evaluación de los criterios de riesgo de aminoglicósidos, obtiene relación estadísticamente significativa sólo la presencia de enfermedad renal preexistente. En la literatura se encuentran citados como factores de riesgo asociados al uso de aminoglicósidos el tipo de aminoglicósido utilizado (siendo gentamicina el más nefrotóxico) (Sweileh, 2009), frecuencia de dosis (Sweileh, 2009), la administración concomitante de diuréticos (Sweileh, 2009), patología concomitante: diabetes mellitus (Oliveira y col. 2009), hipotensión (Oliveira y col. 2009), uso de contraste iodados (Oliveira y col. 2009), duración de la terapia (Raveh y col., 2002), y número de días hospitalizados pre-tratamiento (Raveh y col., 2002). Selby y col., 2009 entre los factores de riesgos asociados a la disminución de la función renal en paciente en tratamiento con aminoglicósidos, determina que la función renal alterada antes de iniciar el tratamiento con estos antibióticos, forma parte de un criterio de riesgo asociado a la presencia de nefrotoxicidad con aminoglicósidos. Por lo tanto, es necesario considerar como posibles factores de riesgo las variables analizados en nuestros estudio que no presentaron diferencias estadísticas, teniendo especial consideración la administración concomitante de drogas nefrotóxicas (diuréticos).

Finalmente, desde la década de los años setenta y ochenta se ha visto disminuido el consumo de aminoglicósidos, por las elevadas tasas de toxicidad, resistencia y del impulso de las fluoroquinolonas y los betalactámicos de amplio espectro en aquellos tiempos, que relegaron a un segundo lugar a estos fármacos (Molina y col, 2009). En los últimos años, el inminente aumento de las cepas de bacilos Gram (-) multirresistentes, ha incrementado el interés en fármacos en desuso como los aminoglicósidos, que han probado su efectividad y seguridad, por medio de nuevas estrategias de dosificación (una dosis diaria), disminución de la toxicidad gracias a una monitorización intensiva, junto con un adecuado perfil de efectividad como lo demuestra este estudio. Por otro lado la integración del Farmacéutico clínico en el equipo multidisciplinario, permite mejorar los resultados clínicos terapéuticos esperados, mejorar el uso racional de antibióticos, reducir

los eventos adversos, gracias a programas de farmacovigilancia intesiva, que permiten optimizar los tratamientos farmacológicos, identificar poblaciones de riesgo, prevenir, detectar y cuantificar la aparición de reacciones adversas en tratamientos antibióticos (OMS, 2013).

7.- CONCLUSIONES

- Si bien la caracterización socio-demográfica de los pacientes estudiados corresponde a la realidad regional y nacional; el número de pacientes obtenidos limita la extrapolación de nuestros resultados, constituyendo una línea basal para futuros estudios en el área.
- La monitorización de reacciones adversas detectó la aparición de 2 reacciones de tipo nefrotoxicidad, sin detectar reacciones de tipo ototoxicidad y neurotoxicidad periférica durante el periodo de estudio.
- La evaluación de la seguridad de los tratamientos con aminoglicósidos en estos pacientes, especialmente nefrotoxicidad (evaluada como aumento de creatinina sérica y disminución de la función renal) demostró que no existe evidencia estadística que impida su uso en cualquier paciente que esté debidamente en monitorización.
- Una proporción baja de tratamientos obtienen una dosificación de aminoglicósidos adecuada.
- Al evaluar la efectividad versus la dosificación de la terapia de aminoglicósidos se observa una falta de relación entre ambas variables; por este motivo es recomendable poder contar con niveles poblacionales o determinaciones de concentraciones plasmáticas de estos fármacos, de manera de proporcionar terapias individualizadas, seguras y menos costosas.
- La utilización de aminoglicósidos demostró ser segura en todo tipo de pacientes. Sin embargo, aquellos con antecedentes de enfermedad renal preexistente, se deberá evaluar la utilización (riesgo/beneficio) de aminoglicósidos en ellos, debido al riesgo de presentar una alteración en su función renal.

- La conformación de un equipo multidisciplinario, que investigue en el uso racional de antibióticos y que incluye la participación de un Farmacéutico clínico, contribuye a la elección de la terapia antimicrobiana más adecuada y al uso racional de estos medicamentos.

Por lo tanto se aprueba la hipótesis de este estudio, ya que la evaluación de la efectividad y seguridad de aminoglicósidos en pacientes hospitalizados en el Hospital Dr. Eduardo Pereira permitió establecer el perfil de seguridad de estos antibióticos.

8.- REFERENCIAS

- Acuña M, Benadof D, Rodríguez P y Herrera P. 2011. Antibióticos y expresión de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en agentes bacterémicos. Rev Chil Pediatr. 82: 198-203.
- Adedipe A y Lowenstein R. 2006. Infectious Emergencies in the Elderly. Emerg Med Clin N Am. 24: 433–448.
- Aizman A, Abbott E y Rojas L. 2011. Profilaxis de Enfermedad tromboembólica en pacientes hospitalizados con patología médica, estrechando la brecha entre las guías y la práctica clínica. Rev Med Chile. 139: 1210-1217.
- Álvarez F, Olaechea P, Grau S, Marín M, Domínguez A, Martínez J, Soy D, Alos M, Calvo M, Sádaba B, Mediavilla A y Fatela D. 2008. Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. Enferm Infecc Microbiol Clin. 26: 230-9.
- Álvarez J. Diferencia entre disminución del filtrado glomerular e insuficiencia renal en el anciano. Valor del hematocrito, urea y género como Screening de la Insuficiencia renal crónica. Fórmula HUGE. Tesis para optar al grado de Doctor. Departamento de medicina. Universidad de Salamanca. España.2010. Disponible en: www.tesisenred.net
- Arriagada L, Jirón M y Ruiz I. 2008. Uso de Medicamentos en el Adulto Mayor. Rev Hosp Clin Univ Chile. 19: 309 – 17.
- Barclay M, Kirkpatrick C y Begg E. 1999. Once daily aminoglycoside therapy Is it less toxic than multiple daily doses and How should be monitored? . Clin Pharmacokinet. 36:89-98.
- Bartal C, Danon A, Schlaeffer F, Reisenberg K, Alkan M, Smoliakov R, Sidi A y Almog Y. 2003. Pharmacokinetic Dosing of Aminoglycosides: A controlled trial. Am J Med. 114: 194-198.

- Beloso W y Redal M. 2010. La farmacogenómica y el camino hacia la medicina personalizada. Medicina. 70:265-274.
- Bratzler D, Patchen E, Olsen K, Perl T, Auwaerter P, Bolon M, Fish D, Napolitano L, Sawyer R, Slain D, Steinberg J y Weinstein R. 2013. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health-Syst Pharm. 70: 195-283.
- Cantón R. 2002. Lectura interpretada del antibiograma ¿Ejercicio intelectual o necesidad clínica? . Enferm Infecc Microbiol Clin. 20:176-86.
- Cataño J. 2008. Impacto Económico y ecológico del infectologo en los hospitales. Acta Médica Colombiana. 33:58-62.
- Cockcroft DW, Gault MH. 1974 Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 16:31-41.
- Comité de Microbiología Clínica. 2001. Recomendaciones para el diagnóstico microbiológico de la infección urinaria. Rev Chil Infect. 18 (1): 57-63.
- Contopoulos D, Giotis N, Baliatsa D y Ioannidis J. 2004. Extended- Interval Aminoglycoside Administration for Children: A Meta-analysis. Pedriatics 114: 111-118.
- Dipiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B y Posey L. 2008. Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach. 7° ed. Mc Graw Hill Medical. 1724, 1727 pp.
- Durante-Mangoni E, Grammatikos A, Utili R, Falagas M. 2008. Do we still need the aminoglycosides? . I J Antimicrob. 33: 201–205.
- Echevarría J, Sarmiento E y Osores F. 2006. Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. Acta Med Per. 23:26-31.
- Florez J. 2008. Farmacología Humana. 5° ed. Edit Masson. Barcelona. 1222-1223pp.
- Garaventa A. Evaluación de parámetros clínicos relevantes asociados a Farmacovigilancia intensiva en un grupo de antibióticos en el Hospital Dr. Eduardo Pereira. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaiso, 2013.
- Gilbert D, Moellering R, Eliopoulos G, Sande M. 2006. The Sanforf Guide to antimicrobial therapy. 36° ed. Editorial Note. 164 pp.

- Gonzalez G. 2004. Fundamentos de Farmacia clínica y Atención farmacéutica. 1° ed. Editorial Universidad Católica de Chile. Santiago. 196, 197,198, 199,200 pp.
- Gonçalves J, Martins A, Póvoa P. 2010Pharmacokinetics of Gentamicin in critically ill patients: pilot study evaluating the first dose. Clin Microbiol Infec. 16:1258-1263
- Grünbaum F, 2011. Resistencia a aminoglicósidos en Enterobacteriaceae. Tesis para optar al grado académico de Doctor. Departamento de bioquímica y biología molecular. Universidad Autónoma de Barcelona. España. Disponible en: www.tdx.cat
- Guirao X, Arias J, Badía J, García J, Mensa J, Álvarez F, Borges M, Barberán J, Maseda E, Salavert M, Llinares P, Gobernado M, García C. 2009. Recomendaciones en el tratameinto antibiótico empírico de la infección intraabdominal. Rev Esp Quimioter. 22:151-172.
- Hanberger H, Edlund C, Furebring M Giske C, Melhus A, Nilsson L, Petersson J, Sjolin J, Ternhag A, Werner M y Eliasson E. 2012.Rational use of aminoglycosides-Review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). Scand J Infec Dis. 1-15.
- Instituto Nacional de Estadística (INE). 2013. Compendio Estadístico año 2012. http://www.ine.cl/canales/menu/publicaciones/compendio_estadistico/compendio_estadistico2012.php (Página visitada el 23 octubre de 2013)
- Katzung B, Masters S y Trevor A. 2010. Farmacología básica y clínica. 11° ed. McGraw Hill. México. 808-809 pp.
- Labarca L. 2002. Nuevos conceptos en farmacodinamia: ¿debemos repensar cómo administramos antimicrobianos?. Rev Chil Infectol. 19: S33-S37.
- Leibovici L, Vidal L y Paul M. 2008. Aminoglycosides drugs in clinical practice: an evidence-based approach. J Antimicrob Chemoth. 63: 246–251.
- Martinez B. Evaluación del Uso de Antiulcerosos en el servicio de Medicina Interna del Hospital Eduardo Pereira de la ciudad de Valparaiso. Tesis para optar al Título de Químico Farmaceutico, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaiso, Valparaíso 2011.

- Matthews J y Lancaster J. 2011. Urinary Tract Infections in the Elderly Population. Am J Geriatr Pharmacother. 9: 286–309.
- Mercado V, Burgos R y Muñoz C. 2007. Ototoxicidad por medicamentos. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. 67:167-177.
- Ministerio de Salud (MINSAL), 2013b. Guía de caso del Adulto Mayor en riesgo de dependencia. http://web.minsal.cl/SALUD_DEL_ADULTO_MAYOR (Página visitada el 21 de octubre de 2013)
- Ministerio de Salud (MINSAL). 2013a. Departamento de Estadísticas e Información de Salud. www.deis.cl (Página visitada el 24 de octubre de 2013)
- Molina J, Cordero E, Palomino J y Pachón J. 2009. Aminoglicósidos y polimixinas. Enferm Infecc Microbiol Clin. 27:178–188.
- Montaño R. Monitorización de fármacos de estrecho margen terapéutico (Aminoglicósidos) en pacientes internados en el hospital Dr. Eduardo Pereira de Valparaíso. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaiso, Valparaíso, 2009.
- Morfin M y Rodríguez E. 2012. ¿Se debe seguir usando aminoglicósidos?. La gaceta de Infectología y Microbiología Clínica Latinoamericana. 2: 10-15.
- Muñoz I, Vanaclocha H y González F. 2007. La importancia de las redes microbiológicas en el control de las resistencias bacterianas RedMIVA. Rev Esp Quimioterap. 20: 193-202.
- Muzachiodi M y Ferrero S. 2005. Incidencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. Universidad Nacional del Nordeste, Argentina.
- Oliveira J, Silva C, Barbieri C, Oliveira G, Zanetta D y Burdmann E. 2009. Prevalence and Risk Factors for Aminoglycoside Nephrotoxicity in Intensive Care Units. Antimicrob Agents Chemother. 53: 2887-2891.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 2013. Buenas prácticas de Farmacovigilancia para las Americas. http://www.who.int/es/ (Página revisada el 13 de noviembre de 2013)

- Palomino J y Pachón J.2003. Aminoglicósidos. Enferm Infecc Microbiol Clin 21:105-15.
- Pando J. Evaluación del uso de antimicrobianos en el Hospital Dr. Eduardo Pereira de Valparaiso. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaiso, Valparaíso, 2012.
- Pedreira W, Anzalone L, Álvez M y Cafferatta A. 2003. Fosfomicina trometamol. Una opción terapéutica válida en infecciones urinarias bajas. Rev Med Uruguay. 19: 107-116.
- Perez V, Saénz D, Madriz J, Harhay M, Feoli J, Castro M y Odio C. 2011. A double-blind study of the efficacy and safety of multiple daily doses of Amikacin versus one daily dose for children with perforated apendicitis in Costa Rica. Int J Infect Dis. 15: 569–575.
- Pigrau C (ed) 2013. Infección del tracto Urinario. Salvat. Madrid. pp 64-68.
- Raveh D, Kopyt M, Hite Y, Rudensky B, Sonnenblick M y Yinnon A. 2002. Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. Rev Esp Quimioterap. 20: 193-202.
- Ricci Z, Cruz D y Ronco C. 2011. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the rifle and AKIN criteria. Nat Rev Nephrol. 14: 1-8.
- Rivas L, Rodriguez A, Eleno N y Lopez M. 1995. Mecanismos básicos de nefrotoxicidad. Nefrología. 15:44-48.
- Rodriguez M. 2002. Aminoglicósidos. Enf Infec Y Micro. 22:20-30.
- Rodriguez S, García D, Coro R, Gaya J, Harvey Y, Matos M, Rodriguez J y Ancheta O. 2010. Efectos ototóxicos de los antibióticos aminoglicósidos. Revista CENIC Ciencias Biológicas. 41: 1-9.
- Sanchez M. Amikacina más metronidazol en dosis convencionales versus amikacina dosis única diaria más metronidazol, en el manejo de apendicitis perforada en niños. Comparación de la efectividad y de la frecuencia de efectos colaterales. Tesis para obtener el postgrado de Especialista en Pediatría Médica. Secretaría de salubridad y asistencia, Universidad de Veracruz, México. 1997. Disponible en: cdigital.uv.mx

- Sarubbi F y Hull J. 1978. Amikacin serum concentrations: Prediction of levels and dosage guidelines. Annals of Internal Medicine. 89:612-618.
- Selby N, Shaw S, Woodier N, Fluck R y Kolhe N. 2009. Gentamicin-associated acute kidney injury. Q J Med. 102:873–880.
- Shayaninasab M, Fatololoomi M, Behnood F y Alizamir A. 2012. Relationship between serum ferritin level and amikacin ototoxicity. Oman Med J. 27: 297-299.
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 2013. Biblioteca virtual: Manual de residentes. http://www.sefh.es/01manual_residentes.php (Página visitada el 11 de noviembre de 2013)
- Sweileh W. 2009. A prospective comparative study of Gentamicin- and Amikacin-induced nephrotoxicity in patients with normal baseline renal function. Fundam Clin Pharmacol. 23: 515–520.
- Tabuchi K, Nishimura B, Nakamagoe M, Hayashi K, Nakayama M y Hara A. 2011. Ototoxicity: Mechanisms of Cochlear Impairment and its Prevention. Curr Med Chem. 18: 4866-4871.
- Turnheim K. 2004. Drug therapy in the elderly. Experimental Gerontology. 39: 1731–1738.
- Turnidge J. 2003. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. Infect Dis Clin N Am. 17: 503-528.
- Vallejos I, Salmerón A, Valle Díaz de la Guardia A, Ruiz C, Vergara M, Cabeza J y Dávila C. 2009. Estudio de dosificación inicial de aminoglicósidos en un hospital de especialidades. Ponencia presentada en 54 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Zaragoza, España.
- Vidal L, Gafter A, Borok S, Fraser A, Leibovici L y Paul M. 2007. Efficacy and safety of aminoglycosides monotherapy:systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 60: 247–257.
- Wunderink R. 2005. Evaluación de los pacientes con neumonía nocosomial y falta de respuesta al tratamiento. Enferm Infecc Microbiol Clin. 23: 52-7.

ANEXOS

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Titulo: Evaluación de la Efectividad y seguridad del uso de aminoglicósidos sistémicos en pacientes hospitalizados en el hospital Dr. Eduardo Pereira

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimado paciente: Ud. ha sido seleccionado para participar en la investigación clínica titulada: **"Evaluación de la Efectividad y seguridad del uso de aminoglicósidos sistémicos en pacientes hospitalizados en el hospital Dr. Eduardo Pereira".** La que será desarrollada entre el Hospital Dr. Eduardo Pereira y la Universidad de Valparaíso.

¿Cuál es el objetivo de esta investigación?
Esta investigación pretende determinar la eficacia y seguridad del tratamiento antibiótico que se le indica. No se cambiará la indicación del médico pero se analizará la respuesta de su organismo ante este medicamento

¿Cuál es la duración del proceso de investigación?
El período en que se realizará la investigación consistirá en 100 días.

¿En qué consistirá su participación?
Su participación consistirá en responder una encuesta (aproximadamente 15 minutos) con el fin de detectar de síntomas y signos que indiquen alteraciones. Además se utilizará su ficha clínica para tener información global de los resultados de exámenes clínicos realizados y datos relacionados con los fármacos que consume habitualmente el paciente y los indicados durante su estadía. Su participación en este estudio no involucra gastos para su familia.

¿Quiénes conocerán sus antecedentes?
El estudio es **absolutamente confidencia**l, los resultados serán entregados bajo códigos alfanuméricos los cuales serán solo conocidos por el investigador principal y en ningún momento su identidad será revelada.

¿Qué ocurrirá si en determinado momento usted decide abandonar el estudio?
Absolutamente nada, el estudio es voluntario y confidencial, usted tiene derecho a hacer abandono de él si no se siente conforme.

¿Qué hacer si tiene alguna duda respecto o requiere más antecedentes de la investigación?
Cualquier duda o consulta por favor comuníquese con la interna de farmacia Valeska Tapia Cid al correo valeska.tapiac@alumnos.uv.cl

Titulo: Evaluación de la Efectividad y seguridad del uso de aminoglicósidos sistémicos en pacientes hospitalizados en el hospital Dr. Eduardo Pereira

AUTORIZACIÓN

Yo,..... Cédula de identidad Nº……con domicilio en…….....

…….de la ciudad de..... representante legal del/la paciente Don/Doña.....

Hospitalizado(a) en el Hospital Dr. Eduardo Pereira Ramírez he sido informado detalladamente sobre la participación en el estudio "**Evaluación de la Efectividad y seguridad del uso de aminoglicósidos sistémicos en pacientes hospitalizados en el hospital Dr. Eduardo Pereira"**

El(la) investigador(a) ..... me ha explicado el estudio, he podido hacer preguntas sobre el estudio, he recibido suficiente información sobre el estudio y comprendo que la participación es voluntaria, pudiendo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por lo cual, a través de la firma de esta autorización doy mi consentimiento para participar en el presente estudio del cual he recibido copia.

_____

Nombre y firma representante/paciente

Valparaíso,.....de..... del 2013.

ANEXO 2: SEGUIMIENTO FÁRMACO-TERAPÉUTICO DE AMINOGLICÓSIDOS

1.-Antecedentes demográficos

Código		N°Ficha	
Nombre/Apellido		Peso	
Edad		Talla	
Sexo		IMC	

2.- Antecedentes Diagnósticos

Diagnóstico		Sector	
Fecha Ingreso		Sala-cama	
Fecha diagnóstico		Fecha Defunción	
Comorbilidades		Fecha alta	

3.- Antecedentes de tratamiento

Medicamento		Frecuencia administración	
Fecha inicio Tratamiento		Tipo de infusión	
Fecha término Tratamiento		Dosis	
Vía de administración		Antibiótico (s) concomitante (s)	
Cambio antibiótico oral		Fármacos concomitantes	

4.- Antecedentes de laboratorio

	FECHA				
PARÁMETRO					
Creatinina sérica					
Clearance de creatinina					
Proteína C reactiva					
Urea					
Hematocrito					
Leucocitos					
Temperatura corporal axilar					
Sedimento urinario					
Cultivo					
Antibiograma					

ANEXO 3: ALGORITMO DE NARANJO

Pregunta	Sí	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0
Puntuación total			

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes:

RAM Segura: > 9

RAM Probable: 5-8

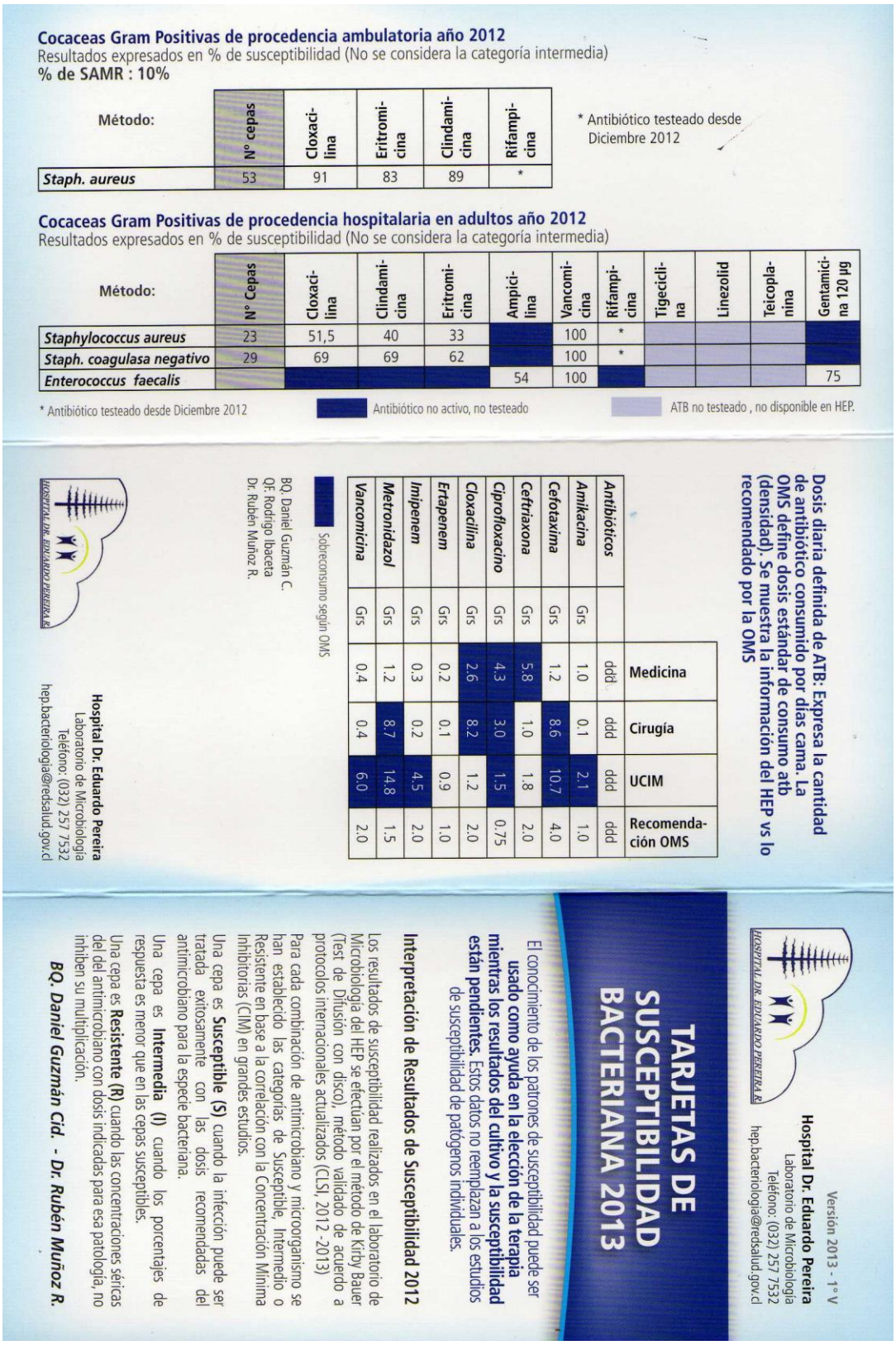
RAM Posible: 1-4

RAM Improbable: 0

ANEXO 4: DOSIS DIARIA DEFINIDA DE ANTIBIÓTICOS PERIODO 2012-2013 EN DISTINTOS SERVICIOS CLÍNICOS

ANTIBIÓTICO/AÑO	UCIM		MEDICINA		CIRUGÍA	
	2012	2013	2012	2013	2012	2013
CEFTRIAXONA 1g	1.8	1.0	5.80	2.72	1.0	0.8
CEFTAZIDIMA 1g	0.6	1.5	0.03	0.09	0.0	0.0
CIPROFLOXACINO	1.5	2.2	4.33	3.25	3.0	2.2
AMIKACINA	**2.1**	**2.8**	**1.04**	**1.64**	**0.1**	**0.2**
VANCOMICINA	6.0	3.8	0.38	0.82	0.4	0.5
ERTAPENEM 1g	0.9	0.7	0.28	0.40	0.1	0.0
IMIPENEM 500mg	4.5	3.5	0.31	0.35	0.2	0.1
CLOXACILINA 500 mg	1.2	0.5	2.69	1.02	8.2	5.6
CEFAZOLINA	0.5	0.4	0.00	0.35	2.4	2.3
CEFADROXILO 500 mg	0.0	0.0	0.09	0.26	0.0	0.1
METRONIDAZOL 500 mg	14.8	11.6	1.23	2.03	8.7	11.5
CEFOTAXIMA 1g	10.7	5.9	1.23	0.60	8.6	7.5

ANEXO 5: TRIPTICO: TARJETA DE SUSCEPTIBILIDAD BACTERIANA 2013 HEP



Cocaceas Gram Positivas de procedencia ambulatoria año 2012
Resultados expresados en % de susceptibilidad (No se considera la categoría intermedia)
% de SAMR : 10%

Método:	N° cepas	Cloxacilina	Eritromicina	Clindamicina	Rifampicina
Staph. aureus	53	91	83	89	*

* Antibiótico testeado desde Diciembre 2012

Cocaceas Gram Positivas de procedencia hospitalaria en adultos año 2012
Resultados expresados en % de susceptibilidad (No se considera la categoría intermedia)

Método:	N° Cepas	Cloxacilina	Clindamicina	Eritromicina	Ampicilina	Vancomicina	Rifampicina	Tigeciclina	Linezolid	Teicoplanina	Gentamicina 120 µg
Staphylococcus aureus	23	51,5	40	33		100	*				
Staph. coagulasa negativo	29	69	69	62		100	*				
Enterococcus faecalis					54	100					75

* Antibiótico testeado desde Diciembre 2012 — Antibiótico no activo, no testeado — ATB no testeado , no disponible en HEP.

Dosis diaria definida de ATB: Expresa la cantidad de antibiótico consumido por días cama. La OMS define dosis estándar de consumo atb (densidad). Se muestra la información del HEP vs lo recomendado por la OMS

Antibióticos		Medicina	Cirugía	UCIM	Recomendación OMS
Amikacina	Grs	1.0	0.1	2.1	1.0
Cefotaxima	Grs	1.2	8.6	10.7	4.0
Ceftriaxona	Grs	5.8	1.0	1.8	2.0
Ciprofloxacino	Grs	4.3	3.0	1.5	0.75
Cloxacilina	Grs	2.6	8.2	1.2	2.0
Ertapenem	Grs	0.2	0.1	0.9	1.0
Imipenem	Grs	0.3	0.2	4.5	2.0
Metronidazol	Grs	1.2	8.7	14.8	1.5
Vancomicina	Grs	0.4	0.4	6.0	2.0
		ddd	ddd	ddd	ddd

Sobreconsumo según OMS

BQ. Daniel Guzmán C.
QF. Rodrigo Ibaceta
Dr. Rubén Muñoz R.

Hospital Dr. Eduardo Pereira
Laboratorio de Microbiología
Teléfono: (032) 257 7532
hep.bacteriologia@redsalud.gov.cl

HOSPITAL DR. EDUARDO PEREIRA R.

TARJETAS DE SUSCEPTIBILIDAD BACTERIANA 2013

El conocimiento de los patrones de susceptibilidad puede ser **usado como ayuda en la elección de la terapia mientras los resultados del cultivo y la susceptibilidad están pendientes.** Estos datos no reemplazan a los estudios de susceptibilidad de patógenos individuales.

Interpretación de Resultados de Susceptibilidad 2012

Los resultados de susceptibilidad realizados en el laboratorio de Microbiología del HEP se efectúan por el método de Kirby Bauer (Test de Difusión con disco), método validado de acuerdo a protocolos internacionales actualizados (CLSI, 2012 -2013)

Para cada combinación de antimicrobiano y microorganismo se han establecido las categorías de Susceptible, Intermedio o Resistente en base a la correlación con la Concentración Mínima Inhibitorias (CIM) en grandes estudios.

Una cepa es **Susceptible (S)** cuando la infección puede ser tratada exitosamente con las dosis recomendadas del antimicrobiano para la especie bacteriana.

Una cepa es **Intermedia (I)** cuando los porcentajes de respuesta es menor que en las cepas susceptibles.

Una cepa es **Resistente (R)** cuando las concentraciones séricas del del antimicrobiano con dosis indicadas para esa patología, no inhiben su multiplicación.

BQ. Daniel Guzmán Cid. - Dr. Rubén Muñoz R.

Versión 2013 - 1° V

Hospital Dr. Eduardo Pereira
Laboratorio de Microbiología
Teléfono: (032) 257 7532
hep.bacteriologia@redsalud.gov.cl

HOSPITAL DR. EDUARDO PEREIRA R.

Bacilos Gram negativos: Enterobacterias y no fermentadores en cepas de procedencia hospitalaria (NO UCIM) en población adulta, año 2012

Resultados expresados en % de susceptibilidad (No se considera la categoría intermedia)

% de Cepas productoras de BLEE — **K. pneumoniae: 63 %**

Método:	N° Cepas	Cotrimoxazol	Gentamicina	Amikacina	Ciprofloxacino	Cefotaxima	Ceftazidima	Cefepime	Ampicilina sulbactam	Piperacilina tazobactam	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Tigeciclina	Colistin
E. coli	284	58	79	95	62	74					100	98	100		
K. pneumoniae	31		48	85	28	28					100	100	100		
P. aeruginosa	109		84	93	77		93					95	98		
A. baumannii															
Enterobacter sp	31	40		98	58	51					100	100	100		
Proteus mirabilis	37	41	78	84	73	78					100	100	100		

Antibiótico no activo, no testeado

Susceptibilidad medida en cepas resistentes a cefalosporinas de 3° generación.

Bacilos Gram negativos: Enterobacterias y no fermentadoras en cepas de procedencia hospitalaria en población adulta en Unidad de Paciente Crítico (UCIM), año 2012

Resultados expresados en % de susceptibilidad (No se considera la categoría intermedia)

% de Cepas productoras de BLEE — **K. pneumoniae: 68 %**

Método:	N° Cepas	Cotrimoxazol	Gentamicina	Amikacina	Ciprofloxacino	Cefotaxima	Ceftazidima	Cefepime	Ampicilina sulbactam	Piperacilina tazobactam	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Tigeciclina	Colistin
E. coli	45	60	93	100	73	58					94	100	100		
K. pneumoniae	29	56	45	90	45	24					95	100	100		
P. aeruginosa	29		93	86	55		83					76	83		
A. baumannii	Sin cepas para análisis														
Enterobacter sp	16	56		94	63	56					96	100	100		
Proteus mirabilis	3	100	100	100	100	100					100	100	100		

Antibiótico no activo, no testeado

Susceptibilidad medida en cepas resistentes a cefalosporinas de 3° generación.

Bacilos Gram negativos: Enterobacterias en cepas de procedencia ambulatoria en población adulta año 2012, para UROCULTIVOS

Resultados expresados en % de susceptibilidad (No se considera la categoría intermedia)

% de Cepas productoras de BLEE — **K. pneumoniae: 53 %**

Método:	N° Cepas	Cotrimoxazol	Nitrofuran-toina	Gentamicina	Amikacina	Cefadroxilo	Cefotaxima	Cefepime	Ampicilina sulbactam	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Ampicilina	Vancomicina	Tetraciclina
E. coli	1872	67	96	91	91	84	71			75	81	85			
K. pneumoniae	159	48	44	68	75	52	43			90	90	90			
Enterococcus spp (Solo faecalis)	99		92										93	100	52

Antibiótico no activo, no testeado

Susceptibilidad medida en cepas resistentes a cefalosporinas de 3° generación.