



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO
**TÍTULO: USO/ABUSO DE CARBAPENEMAS EN
HOSPITALES GERIÁTRICOS EN FRANCIA.**

Autor: PAZ GONZÁLEZ MOLINERA

D.N.I.: 05439991P

Tutor: PROF. M^a PILAR GOMEZ-SERRANILLOS

Convocatoria: FEBRERO

Índice

I.	Introducción	
	A. Contexto.....	3
	B. Objetivos.....	5
II.	Material y métodos	
	A. Consumo de carbapenemas.....	5
	B. Población estudiada.....	6
	C. Material y métodos.....	6
	D. Análisis estadísticos.....	7
III.	Resultados	
	A. Situación actual.....	7
	1. Consumo de carbapenemas.....	7
	2. Descripción de la población.....	8
	a) Demografía.....	8
	b) Función renal.....	8
	c) Factores de riesgo de BMR.....	9
	3. Características de prescripción de carbapenemas.....	10
	a) Prescripciones.....	10
	b) Moléculas.....	11
	c) Lugar de infección e indicación.....	11
	d) Línea de tratamiento.....	12
	e) Tratamiento de antibióticos asociados.....	12
	f) Duración del tratamiento y motivos de suspensión.....	12
	g) Reevaluaciones.....	13
	4. Características bacteriológicas.....	14
	a) Tipos de muestras.....	14
	b) Bacterias aisladas.....	14
	5. Análisis de opiniones.....	15
	a) Opiniones dadas por los infectólogos.....	15
	b) Opiniones farmacéuticas y argumentaciones a favor de los carbapenemas... 16	
	B. Comparación con los datos ofrecidos en 2011.....	17
IV.	Discusión	19
V.	Conclusión y perspectiva	22
VI.	Bibliografía	23

1. INTRODUCCIÓN

A. Contexto:

En noviembre de 2013, la Agencia Nacional de Seguridad de los Medicamentos y Productos sanitarios (en lo sucesivo ASNM) publicó un informe de expertos sobre los antibióticos considerados como “críticos”, que tiene como objetivos identificar los antibióticos generadores de resistencias bacterianas, establecer la lista de antibióticos definidos como “antibióticos de último recurso” y también determinar una base a nivel nacional de antibióticos de dispensación controlada (1). Así mismo los carbapenemas, son antibióticos pertenecientes a la familia de los betalactámicos, son identificados entre los antibióticos de último recurso frente a bacterias Gram negativas y entre los antibióticos donde la prescripción y/o la dispensación deben ser controladas por medidas concretas.

En los últimos años el consumo de carbapenemas ha aumentado considerablemente. De hecho según el informe publicado por la ASNM en julio del 2012, durante el periodo 2000- 2010, el consumo ha disminuido en todas las clases, salvo en tres (CBP) (2). Este aumento es en parte debido a la emergencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (EBLSE). En 2010, los resultados de la red de nacional de vigilancia de bacterias multirresistentes informaron de un aumento de las tasas de incidencia de las EBLSE de 0.13 a 0.39 por 1000 días de hospitalización entre 2002 y 2010 (3). En 2012, la incidencia de infecciones por EBLSE ha sido estimada de 0.53 por 1000 días de hospitalización y un 10% de infecciones invasivas (bacteriemia) (4).

El uso de carbapenemas es cada vez más preocupante por la aparición de nuevas resistencia a estos antibióticos. En octubre del 2013, una encuesta de expertos nacionales sobre bacterias resistentes en Europa, señala el aumento de la difusión de Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas (EPC) y las Acinetobacter Baumanii Resistentes a Carbapenemas (ABRC); bacterias ya resistentes la mayoría de las veces a numerosos antibióticos (5). Por ejemplo en 2012, el porcentaje de resistencias a carbapenemas por *Klebsiella pneumoniae* era mayor al 5% en cinco países, y ha sobrepasado el 30% en Italia y el 70% en Grecia (6).

En Francia un aumento de los episodios con EPC fue observado por el Instituto de vigilancia sanitaria (InVS) desde 2009. Aunque estén en aumento, los datos dados por EARSNet muestran que las EPC todavía están limitadas en Francia. Por ejemplo, la proporción de cepas invasivas y resistentes a la muestra de carbapenemas se mantuvo estable en menos del 1% en 2011 en Francia por *K. pneumoniae* y por *E.coli* (7).

Para limitar la aparición de resistencias, es necesario el uso razonable y limitado de carbapenemas, la introducción de medidas de control y medidas de higiene alrededor de cada caso de bacterias multirresistentes. Recomendaciones dadas especialmente por el Alto Consejo de Salud Pública (8.9). Por su parte, la ANSM también destaca en este aspecto con su informe de expertos concerniente a los antibióticos considerados como “críticos” o el plan de antibióticos 2011-2016 (1, 10). La comisión de anti infecciones de la asistencia pública – Hospital de París, igualmente publicó en 2010 las recomendaciones “del buen uso de carbapenemas” (11).

Cuatro carbapenemas han sido referenciadas en CHU – Toulouse (Hospital Universitario): la imipenema/cilastatina, la meropenema, la ertapenema y la doripenema. Las carbapenemas son indicadas en infecciones debidas a EBLSE y a gérmenes aerobios resistentes a betalactámicos. No existen recomendaciones sobre la priorización entre los carbapenemas. La ANSM informó que según los centros de salud, la asociación imipenema/cilastatina es la preferiblemente utilizada, pero está constatado un aumento en las prescripciones de meropenema en ciertos servicios en base a argumentos relativos a una mejor tolerancia neurológica y de CMI más bajas (1).

En junio del 2008, debido a las primeras alertas concernientes a la aparición de bacterias multirresistentes (BMR), las prescripciones de doripenema y de meropenema fueron objetivo en el seno del hospital para una dispensación controlada conforme a la circular "la aplicación de medidas de control en casos de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC)", publicada el 6 de diciembre del 2010 (12). Esto último requiere el establecimiento de políticas de gestión de CBP en el hospital e incitaron a los establecimientos de sanidad a anotar los CBP en una lista de antibióticos de dispensación controlada con una reevaluación de la prescripción a las 48-72horas y otra a los 7-10 días.

Los servicios han implementado una reunión de consulta multidisciplinaria (RCP) de infectología, aquellos servicios que no dispongan de RCP, el farmacéutico envía por correo electrónico a especialistas microbiólogos y de enfermedades infecciosas la información concerniente a la prescripción que acabe de recibir (nombre y apellidos del paciente, servicio de hospitalización, nombre de la molécula concerniente y posología, antibióticos y antifúngicos asociados, reseñas clínicas, nombre del médico prescriptor...). La consulta responde a diferentes interlocutores para validar la prescripción inicial. En caso de espera de la respuesta, el farmacéutico decide durante 24 horas, pero para asegurar el seguimiento de la prescripción, en el día 3, el farmacéutico envía el aviso de renovación al infectólogo.

En el seno del equipo de geriatría, debido a la ausencia de servicio de expertos en enfermedades infecciosas (RCP) se utilizó la informatización de prescripciones y la dispensación registrada de manera automatizada

En 2012, en la tesis doctoral de la diplomatura de “Université de Chimiothérapie Anti-Infectieuse”, un estudio retrospectivo de 10 meses permitió realizar un inventario de prescripciones de carbapenemas en geriatría. Este estudio, va de marzo de 2011 a diciembre del 2011, permitiendo clasificar 61 prescripciones de CBP (57% imipenema, 38% ertapenema, 5% meropenema). 69% de estas prescripciones fueron iniciadas en base a un antibiograma. La duración media del tratamiento fue de 11 días. Sobre las 61 prescripciones, 38 (62%) fueron validadas de acuerdo con el sistema establecido en el hospital descrito anteriormente, que permitió adaptar la antibioterapia. De hecho, 7 prescripciones de esas 38 fueron modificadas por el especialista: cambiadas por la existencia de moléculas terapéuticas más eficaces según el espectro de acción o paradas de prescripción por colonización de la sonda urinaria sin infección (13).

B. Objetivos:

El objetivo principal del estudio ha sido realizar un estudio descriptivo de las prescripciones de carbapenemas, de manera transversal, en el seno del equipo de geriatría de Toulouse.

El objetivo secundario ha sido comparar la situación actual con la precedente del 2011 en la que la prescripción era retransmitida por el equipo farmacéutico.

II. Material, población y métodos.

A. Consumo de carbapenemas:

Para conocer las cifras de consumo de carbapenemas en CHU Toulouse en geriatría, se ha realizado una extracción con la ayuda de un programa informático llamado Hyperion®. Esta recopilación concierne desde el 2010 al 2013 y el primer trimestre del 2014. Este consumo además ha sido comparado con los últimos datos recogidos en ATB-RAISIN (clasificación del uso de antibióticos) en el 2012,

La herramienta normalizada utilizada para evaluar y comparar el consumo de antibióticos es “el consumo por actividad”. Tiene en cuenta la cantidad total en gramos o en UI de antibióticos dividido por la DDD (Dosis diaria definida dada por la OMS) dividido por el número de días de hospitalización (reflejo de la actividad de los servicios) y por 1000 días de hospitalización, se calcula según la siguiente fórmula.

$$\text{Consumo por actividad} = \frac{\text{Número de viales consumidos} \times \text{cantidad que contiene cada vial}}{\text{DDD definida por la OMS}} \times \frac{10000}{\text{Número de días hospitalizado.}}$$

No tiene en cuenta el criterio de precio y dosis de principio activo por especialidad (14). La organización Mundial de la Salud define la dosis diaria definida (DDD) como la posología media cotidiana administrada a un adulto de 70kg por especialidad química empleada para su indicación principal (15).

CARBAPENEMAS	DDD
Imipenema/cilastatina	2G
Ertapenema	1G
Meropenema	2G
Doripenema	1.5G

En este caso se ha distinguido las unidades de corte, estancia hospitalaria media y larga, y con ello se ha obtenido las cifras del primer trimestre del 2014 y de los años 2010 a 2013.

B. Población estudiada:

Pacientes hospitalizados en geriatría entre el 15 de enero y el 15 de mayo del 2014, a los cuales les hayan prescrito un carbapenema.

C. Material y métodos:

Se trata de un estudio observacional transversal comparativo.

Las prescripciones de geriatría son informatizadas en el dispositivo Disporao®, todas las prescripciones son analizadas por un farmacéutico. Se ha considerado, para este estudio prospectivo, todas las prescripciones de CBP sobre un periodo de 4 meses, del 15 de enero del 2013 al 15 de mayo del 2014. Esta recopilación ha sido realizada en los servicios de geriatría que cuenta con 330 camas. Para asegurar la veracidad de las prescripciones el proyecto ha sido controlado por el equipo farmacéutico: 2 internos y 2 farmacéuticos. Al igual que en el estudio previo realizado en 2011, se ha utilizado los programas ORBIS® y SRI®, la información proporcionada por los equipos médicos y los especialistas en enfermedades infecciosas los datos necesarios para el análisis.

- Características de pacientes: edad, aclaramiento de la creatinina (según la fórmula de Cockcroft), factores de riesgo de bacteria multirresistentes (lugar de domicilio: domicilio o institución, diabetes, inmunodepresión, hospitalización en los 3 meses anteriores, antibioterapia anterior...)
- Datos del carbapenema prescrito: periodo de introducción en relación al día de hospitalización, duración del tratamiento, línea(s) de antibioterapia precedente(s), lugar de

la infección, indicación, línea de tratamiento, antibioterapia asociada, argumentación a favor de carbapenemas, motivos de la suspensión del tratamiento, reevaluación anotada en la ficha del paciente a las 48-72 horas y a los 7-10 días.

- Características bacteriológicas: tipo de muestra, tratamiento probabilista o documentado, bacterias aisladas.
- Análisis de las opiniones dadas por los infectólogos (fax/teléfono, tiempo de respuesta) y de consejos farmacéuticos. Se han recopilado los análisis farmacéuticos, el argumento a favor de la prescripción de carbapenemas (justificado o discutido en caso de alternativa terapéutica).

D. Análisis estadísticos:

Se ha realizado un análisis descriptivo de carbapenemas en los pacientes incluidos en el estudio y su prescripción (edad, aclaramiento renal, factores de riesgo BMR, moléculas más prescritas, indicación, línea de tratamiento...) Las variables cualitativas son descritas por la efectividad y el porcentaje de cada modalidad.

Las variables cuantitativas son descritas por la media y desviación estándar, asociadas a valores mínimos y máximos.

III. RESULTADOS:

A. Situación actual:

1. Consumo de CBP:

La tabla 1 presenta el consumo de moléculas pertenecientes a CBP en los años 2012 a 2013 y el primer trimestre de 2014 para los servicios de geriatría. Se expresan según la forma de consumo por actividad (número DDJ por 1000 días de hospitalización). La última columna representa los últimos datos recogidos de ATB-Raisin que datan del 2012 y dan el consumo por actividad en valor medio, para las categorías medicina, SSR, SLD en el hospital universitario CHU.

Servicios	Moléculas	2010	2011	2012	2013	1er trimestre 2014	ATB-RAISIN 2012 Media CHU
Estancias Cortas	Imipenema	4.57	4.81	3.3	4.46	4.98	10.1
	Ertapenema	1.84	1.57	5.36	7.01	8.44	0.4
	Meropenema	0	0.62	0.13	2.14	4.87	0.7
	TOTAL	6.41	7	8.79	13.61	18.29	13

Estancias Medias	Imipenema	10.41	6.37	5.42	3.77	4.83	2.5
	Ertapenema	1.84	8.4	6.87	8.21	8.48	0
	Meropenema	0	0.88	4.61	5.82	31.92	0
	TOTAL	12.25	15.65	16.9	17.8	45.23	2.5
Estancias Largas	Imipenema	/	/	0.54	1.04	0.12	0.1
	Ertapenema	/	/	1.83	0.99	1.72	0
	Meropenema	/	/	0.71	0	0.95	0
	TOTAL	/	/	3.08	2.03	2.79	02

Tabla 1: Resumen del consumo de CBP “consumo por actividad por 1000 días de hospitalización”

2. Descripción de la población:

a) Demografía:

Entre el 15 de enero y el 15 de mayo del 2014, se recogieron 68 prescripciones de carbapenemas. De estas, pacientes que tuvieran al menos una prescripción de CBP (56) tenían la edad media de 83.6 años +/- 7.06 [62 – 94]. La mitad, 50% (28) eran hombres.

46 pacientes tenían una prescripción, 8 tenían dos prescripciones y 2 tenían tres prescripciones en estancias largas en geriatría.

b) Función renal:

La función renal de los pacientes fue estimada a partir de la fórmula de Cockcroft y Gault. Entre los 56 pacientes, 52 (93%) presentaban una insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina inferior a 90mL/min. De hecho:

- 10 (18%) de los pacientes tenían insuficiencia renal ligera con un Clr comprendida entre 60 y 89 ml/min.
- 27 (48%) de los pacientes tenían una insuficiencia renal moderada con una CLr comprendida entre 30 y 59 mL/min.
- 12 (21%) de los pacientes tenían una insuficiencia renal severa con una CLr comprendida entre 15 y 29 mL/min
- 3 (5%) de los pacientes presentaban una insuficiencia renal terminal (Clr < 14 mL/min).

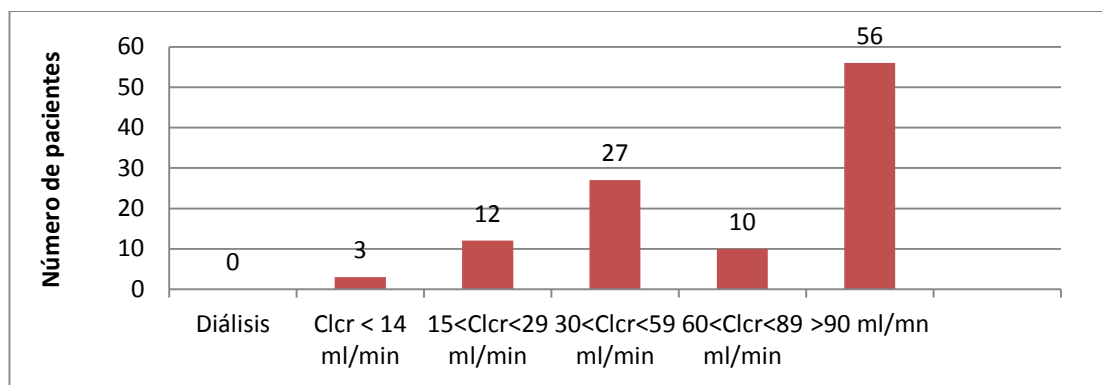


Figura 1: Número de pacientes en función de la estimación de su función renal.

c) Factores de riesgo de BMR:

Entre los 56 pacientes, 53 (94.6%), presentan al menos 1 factor de riesgo de BMR:

- 43 (77%) han recibido un tratamiento antibiótico recientemente (menos de 3 meses).
- 41 (73%) de entre ellas tenían hospitalizaciones recientes (menos de 3 meses).
- 16 (29%) son inmunodeprimidos
- 10 (18%) de los pacientes eran portadores de BLSE.
- 15 (27%) de los pacientes son diabéticos.
- 21 (38%) viven en una residencia.

Solamente 3 (5%) de los pacientes no presentaban factores de riesgo de BMR.

FDR BMR	Nº DE PACIENTES N=56 n(%)
Antibioterapia < 3 meses	
Si	43 (77)
No	6 (11)
Desconocido	7 (13)
Hospitalización < 3 meses	
Si	41 (73)
No	13 (23)
Desconocido	2 (4)
Lugar de domicilio	
Si	21 (38)
No	31 (55)
Desconocido	4 (7)
Inmunodepresión	

	Si	16 (29)
	No	38 (68)
	Desconocido	2 (4)
Diabetes	Si	15 (27)
	No	40 (71)
	Desconocido	1 (2)
Portadores de BMR	Si	10 (18)
	No	32 (57)
	Desconocido	14 (25)

Tabla 2: Repartición de factores de riesgo de BMR de los pacientes tratados con CBP.

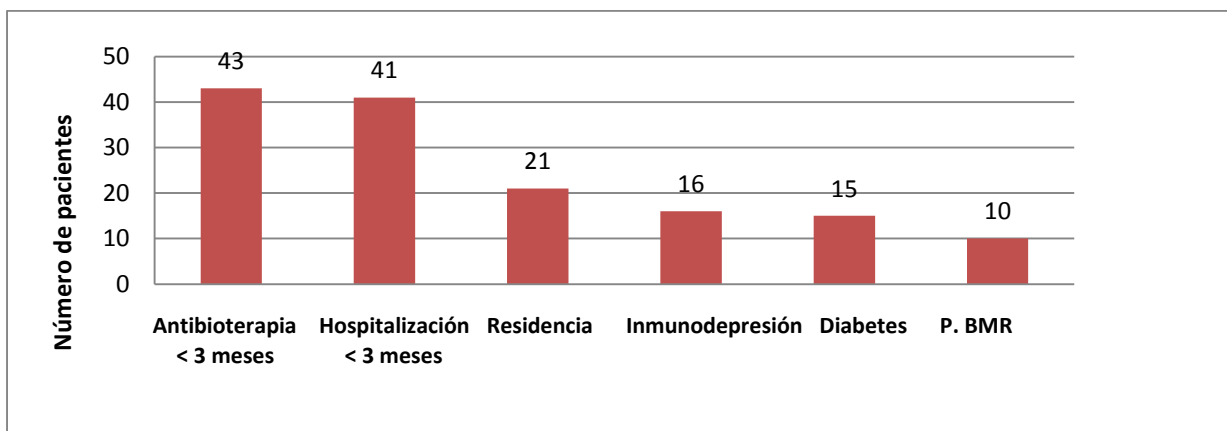


Figura 2: Repartición de los factores de riesgo de pacientes tratados con CBP.

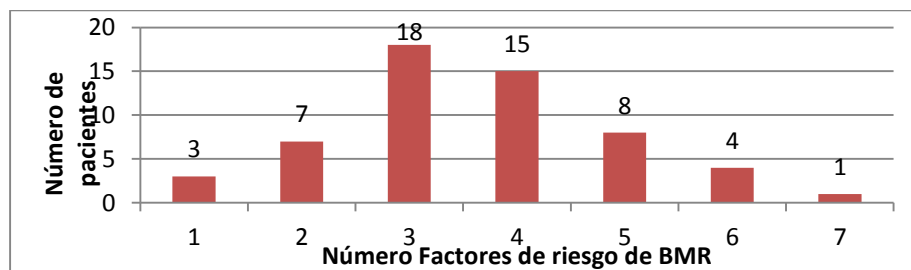


Figura 3: Número de factores de riesgo (FR) de BMR por pacientes.

3. Características de prescripción de carbapenemas:

a) Prescripciones:

Más de la mitad de las prescripciones de CBP (54%, n=37) fueron prescritas en un servicio de corta estancia (medicina interna geriátrica, cardiogeriatría, cuidados paleativos, post-urgencias geriátricas, alzheimer).

	Número de prescripciones de carbapenemas. N= 68 n(%)
Corta Estancia	37 (54)
Media Estancia	24 (35)
Larga Estancia	7 (10)

Tabla 3: Repartición de prescripciones de carbapenemas en función del servicio.

Entre los 56 pacientes, 4 entraron en el servicio de geriatría con CBP. Estos pacientes igualmente han sido incluidos en nuestro estudio.

b) Moléculas:

La ertapenema representa el 41% (n=28) de las prescripciones, la meropenema 37% (n=28) y la imipenema/cilastatina 22% (n=15). La doripenema no ha sido prescrita en el periodo estudiado.

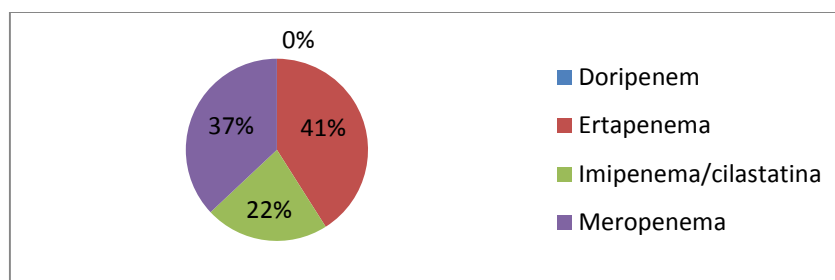


Figura 4: Repartición de prescripciones en función del tipo de CBP utilizada.

c) Lugar de la infección e indicación:

Las principales indicaciones de CBP son infecciones urinarias (n= 27-39.7%), septicemias (n=22-32.3%), y pneumopatías (n=12-17.6%). En relación con la sepsis, 10 surgieron de orina (45.5%), 4 de origen pulmonar (18.2%), una sepsis de picc-line, y en 7 sepsis (31.2%) el origen es desconocido.

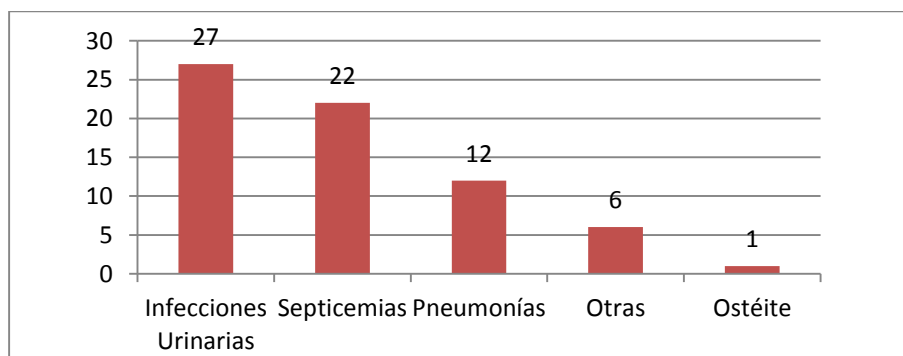


Figura 5: Repartición de indicaciones/sitio de infección.

d) Línea de tratamiento:

Como muestra la figura 6, 44% (n=30) de las prescripciones de CBP son realizadas en segunda línea de tratamiento. Además son prescritas 35% (n=24) en primera línea frente a 18% (n=12) en tercera línea. Finalmente solo 3% (n=2) de las prescripciones fueron realizadas en 4º línea.

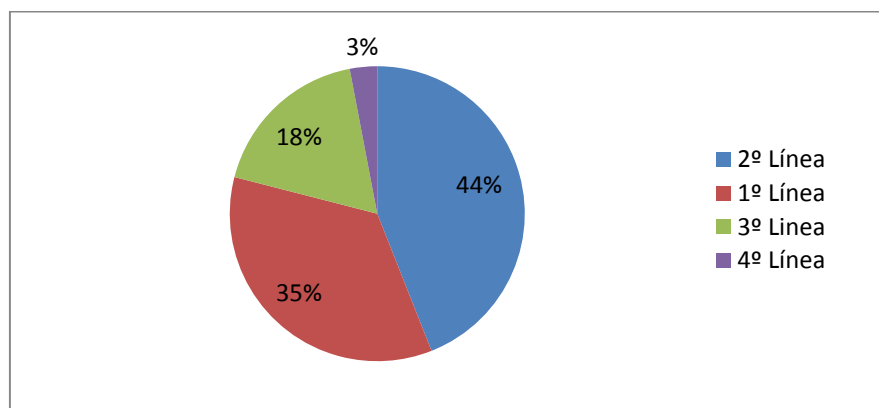


Figura 6: Repartición de prescripciones en función de la línea de tratamiento.

e) Tratamiento antibióticos asociados:

En más de la mitad de los casos (67.7%; n=46), las CBP fueron utilizadas en monoterapia. Además encontramos 20 biterapias y 2 triterapias.

Cuando la CBP se prescribe asociado, se trata en el 41% de los casos (n=9) de una asociación con un aminósido (3 amikacinas, 2 gentamicinas y 2 tobramicinas).

La segunda familia de antibióticos más frecuentemente encontrada asociadas a CBP ha sido los glicopéptidos (27%, n=6).

De entre las 22 prescripciones de CBP por septicemia, fueron prescritas asociadas a otros 54.5% (12/22):

- 5 prescripciones con un aminósido.
- 2 prescripciones con un glicopeptido.
- 2 prescripciones con un macrólido.
- 1 prescripción con ciprofloxacino.
- 1 prescripción con metronidazol.

f) Duración del tratamiento y motivos de suspensión:

Las CBP han sido prescritas en el servicio de geriatría una media de 10.36+/- 9.8 [0-66] días. En el 45.6% de los casos (n=31), la duración de la prescripción fue superior o igual a 10 días.

La tabla 4 resume la repartición de prescripciones en función de su duración y precisa el motivo de suspensión del tratamiento. El único efecto adverso encontrado por el que se suspendiera el tratamiento fue la aparición de myclonias con imipenema. La contraindicación (de acuerdo a RCP) que suspendió el tratamiento fue con la prescripción de ertapenema por un aclaramiento renal de la creatinina inferior a 30 mL/min.

Duración del Tratamiento	Efectividad (%)	Motivo de suspensión del tratamiento.
< 72 horas	12 prescripciones (17.6%)	2 Contraindicaciones 2 Muertes 2 Desescaladas terapéuticas 2 Gérmenes sensibles a otros antibióticos 3 Cambios de servicios
De 3 a < 7 días	14 prescripciones (20.6%)	1 Muerte 3 Desescaladas terapéuticas 2 Gérmenes sensibles a otro ATB. 4 Cambios de servicio. 1 Efecto adverso (myoclonias) 2 Vías venosas imposibles
De 7 a 14 días	28 prescripciones (47,1%)	20 Finales de tratamiento 1 Muerte 2 Desescaladas terapéuticas 3 Cambios de servicio 1 vía venosa imposible 1 ineficacia, cambio ATB
> 15 días	14 prescripciones (20,6%)	8 Finales de tratamiento 2 Muerte 2 Cambios de servicio 1 Vía venosa imposible 1 ineficacia, cambio ATB

Tabla 4: Repartición de las prescripciones en función de la duración del tratamiento y motivo de suspensión del tratamiento.

g) Reevaluaciones:

La tabla 5 muestra el número de reevaluaciones argumentadas en el dossier médico a las 48-72 horas y a los 7-10 días tras el comienzo de la prescripción de CBP.

Se ha considerado como “reevaluación argumentada”, toda reflexión médica sobre la eficacia de CBP. Algunas reevaluaciones médicas no pudieron ser aplicadas porque el paciente se haya incurrido en alguna de estas situaciones: salió del hospital, había muerto, la duración del tratamiento fue menor a la fecha de reevaluación, o los pacientes ya traían las CBP al entrar en el hospital. Se ha constatado que 30.9% de las ordenanzas de CBP, fueron anotadas en el dossier médico a las 48-72 horas, y solamente 11.7% a los 7-10 días.

Estas informaciones fueron la mayoría de las veces recogidas por los externos en farmacia presentes en nuestros servicios.

	Reevaluación 48-72H N= 68 n (%)	Reevaluación 7-10 días N= 68 n (%)
Si	21 (30.9)	8 (11.7)
No	30 (44.1)	25 (36,7)
NA	11 (16,17)	28 (41,2)
Desconocido	6 (8.8)	7 (10,3)

Tabla 5: Número de reevaluaciones argumentadas en la historia clínica.

4. Características bacteriológicas:

a) Tipos de muestras:

Los tipos de muestras que dieron más veces positivo son las muestras urinarias (66%, n=31), y 4 muestras resultaron positivas en ECBU y hemocultivos. Además encontramos muestras respiratorias (13%, n=6) y hemocultivos (7%, n=2). Por último dos casos positivos a nivel de la aorta a través de una biopsia y a nivel de una herida (escara).

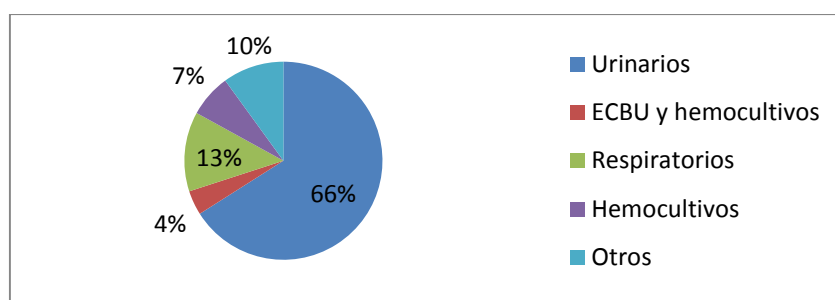


Figura 7: Repartición de prescripciones documentadas en función del tipo de estudio.

b) Bacterias aisladas:

47 prescripciones (69%) están documentadas. Entre las 21 infecciones no documentadas, 7 nos llevan a las prescripciones de ertapenema por probabilidad (3 neumopatías, 1 infección urinaria, 3 sepsis de origen desconocido).

Hay 4 prescripciones de iminepena/cilastatina (2 neumopatías, 1 infección plantar y una infección periorbital del globo ocular), y 10 de meropenema (7 sepsis, 1 infección urinaria, 1 neumopatía y 1 osteito).

Sobre las 47 prescripciones documentadas desde el inicio del tratamiento, 59 bacterias fueron identificadas. Las principales bacterias aisladas fueron: 25 *E. coli* BLSE, 8 *Klebsiella pneumoniae* (todas productoras de BLSE), 5 *Pseudomonas aeruginosa* (3 productoras de BLSE), y 3 *Enterobacter cloacae* (todas productoras de BLSE).

De entre todos los tratamientos estudiados que resultaron ser positivos, 43 contenían bacterias multirresistentes a BLSE.

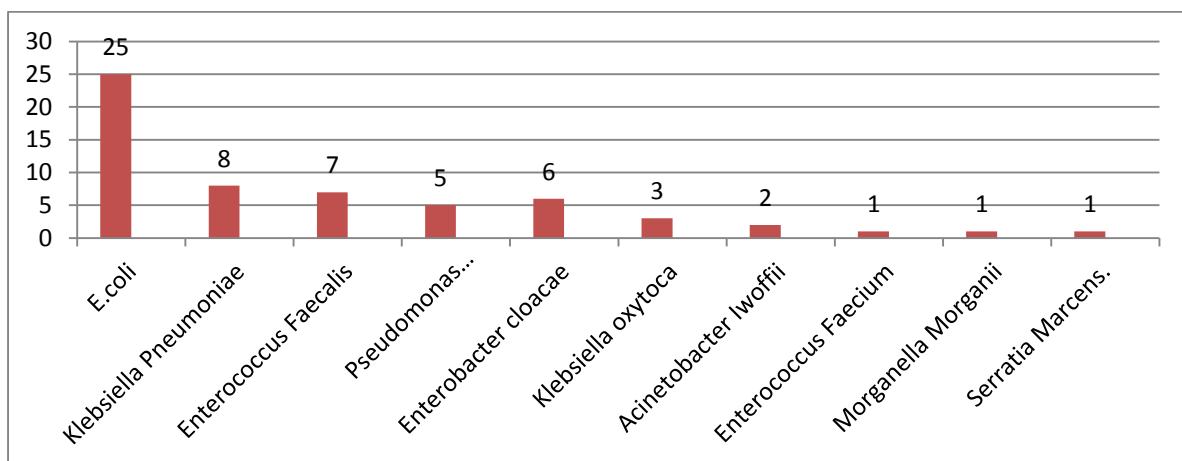


Figura 8: Repartición de las prescripciones documentadas en función de la bacteria identificada.

5. Análisis de los consejos:

a) Opiniones dados por los especialistas de enfermedades infecciosas:

Las prescripciones de CBP, instauradas en el servicio de geriatría, fueron validadas por especialistas en enfermedades infecciosas en el 51% de los casos (n=35) (tabla 6).

Nos hemos percatado que en el 88% de los casos (n=22/25) la meropenema fue prescrita bajo el consejo de un especialista en enfermedades infecciosas.

Demandas del especialista:

- 13 veces por fax, con un retraso de respuesta de 0.85 días +/- 1.28 [0-4]
- El equipo móvil se ha desplazado en 5 ocasiones (3 después de un fax).

- 20 consejos fueron dados por teléfono.
- En 4 prescripciones se desconoce el medio por el cual el consejo fue enviado.

b) Opiniones de farmacéuticos y argumentaciones a favor de las CBP:

Un consejo farmacéutico fue propuesto en 18 ocasiones en geriatría sobre 27% de las prescripciones. Este aviso fue supervisado por el equipo médico en el 67% de los casos (n=12). Estas intervenciones estaban repartidas en 10 casos ertapenema, 5 imipenema, 3 casos meropenema. Los tipos de intervención son los siguientes:

- 6 proposiciones de cambio de ertapenema por otra carbapenema por insuficiencia renal severa.
- 5 proposiciones de cambio porque existía una alternativa para así evitar la prescripción de CBP.
- 2 asociaciones a otro antibiótico no justificadas (ciprofloxacino, amoxicilina), para las indicaciones documentadas.
- 2 proposiciones de adaptación de posología por sobre dosis.
- 1 aviso sobre la estrategia al comienzo del tratamiento, proposición de ertapenema sobre un paciente que presentaba sepsis severa en una vía venosa.

Moléculas	Tipo de Aviso	Nº	Descripción	Resultado
Ertapenema	Al inicio del tratamiento	1		Si
	Asociación con otro antibiótico no justificado	1		Si
	Cambio por otra alternativa	2	Cistitis con posibilidad de nitrofurantoína y pielonefritis con posibilidad	Si
	Cambio por IRS Invanz CI	6	de Bactrim S	Si 3/6
Total		10		
Imipenema	Cambio por alternativa	2	Pielonefritis con posibilidad de Bactrim S y de	Si ½
	Adaptación por aclaramiento renal.	1	ceftazidima	Si
	Adaptación posología por baja dosis.	2		Si ½
Total		5		

Meropenema	Cambio por alternativa.	1	Colonización posiblemente por nitrofurantoína	No
	Asociación a otro antibiótico no justificado.	1		Si
	Adaptación por aclaramiento renal	1		Si
Total		3		

Tabla 6: Tipo de intervenciones farmacéuticas por moléculas.

En el 23.5% de los casos (n=16), una alternativa a las CBP era posible. De hecho, 16 prescripciones (7 ertapenema, 8 meropenema y 3 imipenema), creemos que eran discutibles por:

- En 10 pacientes existía una alternativa terapéutica después del antibiograma (ceftazidima, piperacilina/tazobactam, fluoroquinolonas, cotrimazole, nitrofurantoína).
- 1 paciente sufría insuficiencia renal severa contraindicada en el tratamiento de ertapenema.
- 1 paciente estaba en el fin de la vida.
- 1 paciente estaba probablemente colonizado (sin clínica, ni biología).
- 1 paciente, la CBP fue prescrita en primera intención.
- Un paciente epiléptico en el que existían alternativas según la balanza beneficio/riesgo ya que salía desfavorable.

B. Comparación con los datos donados del 2011.

La situación del año 2011 proporciona 61 ordenanzas en 10 meses, resultando una prescripción por mes, contra 17 prescripciones por mes en 2014.

La población estudiada fue similar a la del estudio, tanto a nivel demográfico como en niveles de riesgo de BMR.

En relación a las moléculas de carbapenema prescritas, en 2011, los resultados fueron 57% de prescripciones de imipenemas, 38% de ertapenemas y 5% meropenemas.

El estudio elaborado comprobó que los resultados eran diferentes, ya que el 41% de las prescripciones eran ertapenemas, 37% meropenemas y solamente 22% imipenemas.

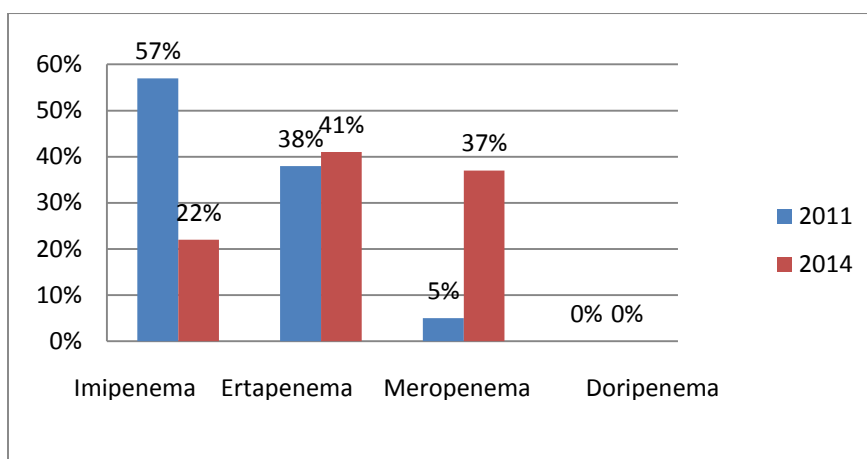


Figura 9: Repartición de prescripciones en función de CBP 2011 y 2014.

El retraso medio de introducción desde el ingreso hospitalario era de 14 días, frente al estudio elaborado que eran de 5 días. La duración de la prescripción era de 11 días frente a 10 días. Los demás resultados se encuentran comparados en la tabla de debajo:

Parámetros	Resultados mayoritarios en 2011 N=61	Resultados mayoritarios en 2014 N=68.
Nº de prescripciones por mes.	6.1	17
Nº de prescr por mes/100	1.95	5.15
Ratio sexo (H/M)	0.7	0.5
Edad Media	83 años	83.6 años
Lugar de domicilio	Domicilio 58%	Domicilio 55%
Factores de riesgo	Antecedentes de hospitalización < 6 meses: 73%	Antecedentes de hospitalización < 6 meses: 73%
	Tratamiento ATB < 3 meses 65%	Tratamiento ATB < 3 meses 77%
Molécula	Imipenema 57%	Ertapenema 41%
Lugar de Infección	Urinario 61%	Urinario 39.7%
Probabilista/documentado	Documentado 69%	Documentado 68%
Bacteria	E.coli 19	E.coli 25
Duración media del tratamiento	11 días	10.36 días
Moléculas asociadas	77% Monoterapia Aminosidos 44% Glicopéptidos 31%	67.7 % Monoterapia Aminosidos 41% Glicopéptidos 27%
Línea de tratamiento	2º Línea: 39%	2º Línea: 44%
Motivo de suspensión	59% Fin del tratamiento	41% Fin del tratamiento

Tabla 7: Principales resultados 2011/2014.

IV. Discusión:

Después de unos años, el consumo de moléculas de la familia de las CBP ha aumentado, en relación al aumento de la incidencia de infecciones debidas a enterobacterias BLSE. De hecho, el consumo por la actividad por cada 1000 días de hospitalización está en constante evolución.

- 6.41 en 2010 a 18.29 en el primer trimestre del 2014 en los servicios de corta estancia.
- 12.25 en 2010 a 45.23 en el primer trimestre del 2014 en los servicios de media estancia.

Con la excepción de los servicios de larga estancia donde el consumo es casi idéntico de 3.08 en 2012 a 2.79 en el primer trimestre del 2014.

Si se compara con los datos nacionales de consumo del 2012, obtenidos a través del ATB-Raisin en 2012 (16), el consumo por actividad en geriatría ha sido:

- Inferior en los servicios de corta estancia en relación a la media nacional de los servicios de medicina (8.78 vs 13).
- 6 veces más alto en los servicios de estancia media (16.9 vs 2.5).
- 15 veces más alto en los servicios de estancia larga en geriatría (3.08 vs 0.2).

Además, el número de prescripciones por mes encontrado en el estudio elaborado es de 17 por mes, cerca del triple de los resultados del 2011 (6.1 prescripciones por mes). Existe sin embargo un sesgo porque el número de camas de geriatría ha aumentado de 310 a 330 camas de 2011 a 2014.

El estudio que se ha realizado, prospectivo, de 4 meses de duración ha permitido recopilar 68 prescripciones de CBP; 41% corresponden a la ertapenema, 37% a la meropenema y 22% a la imipenema. Esta repartición es totalmente diferente a la del estudio Spa-Carb (88,1% de imipenema, 7.7 de ertapenema, 3.3 % de meropenema y 0.9% de doripenema). Se trata de una encuesta sobre la utilización de CBP en 2011 en 251 establecimientos de sanidad francesa (17). Igualmente esta diferenciada del 2011 (57% corresponden a la imipenema, 38% a la ertapenema, 5% a meropenema). La parte de la ertapenema parece más importante en los servicios de geriatría.

Esto puede estar ligado a la edad de la población estudiada. De hecho, la ertapenema presenta la ventaja de poder ser administrado por vía subcutánea, por lo que puede ser una alternativa interesante en ciertas situaciones, o por el estado venoso de ciertos pacientes que puede resultar limitado. Además, esta molécula representa un tratamiento de elección para el tratamiento de infecciones urinarias debido a bacterias multirresistentes (con excepción de un bacilo pyocianico). Este tipo de infección corresponde a la indicación principal motivante de introducción de CBP en geriatría (39.7%). El aumento espectacular del porcentaje de prescripción de meropenema (5% en 2011 vs 37% en 2014), puede explicarse por el menor coste de meropenema que es inferior al de la

imipenema (coste de tratamiento: 2g 12.76 euros vs 11.94 euros). Igualmente por su mejor tolerancia (digestiva y neurológica) (11). Además, la meropenema será más activa in vitro y tendrá menor potencial de desarrollo de resistencias. Aparece como la carbapenema elegida para el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por *P. aeruginosa* (20). Como en el 2011, no se ha llegado a encontrar ninguna prescripción de doripenema y los carbapenemas son prescritas la mayoría de las veces en 2º línea de tratamiento (44% en 2014, 39% en 2011). Gauzit. R ha citado que las carbapenemas deben ser consideradas como moléculas de reserva debido a su largo espectro. De hecho, no están indicadas más que en los pacientes con una infección severa, sospechoso o sabiendo que tiene BMR y en ausencia de alternativas (11).

Las principales indicaciones de la prescripción de carbapenemas son las infecciones urinarias (39.7%), las septicemias (32,3%) y las pneumopatías (17,6%). Existe una ambigüedad en la información al respecto, deberían haber sido más precisos sobre las indicaciones. Por ejemplo en ciertas indicaciones urinarias son llamadas así a “cistitis o pielonefritis”.

Las prescripciones son documentadas en el 69% de los casos en el momento de su realización, este resultado es exactamente el mismo que el encontrado en las prescripciones del 2011. Los estudios de D. Navas en Nantes y Spa-Carb afirman que sus prescripciones documentadas son inferiores a 40% y 48% (17,21). Esta diferencia se puede explicar por la predominancia de infecciones urinarias en los servicios de geriatría para los cuales el tratamiento se instaura después de los resultados de ECBU. De entre las 21 prescripciones realizadas de manera probabilista, la ertapenema fue elegida en el 33.3% de los casos (n=7/21). En teoría, debido a su ausencia de actividad por *pseudomonas spp.* y *acinetobacter spp.*, la ertapenema no debería ser utilizada más que en infecciones de alto riesgo por gérmenes multirresistentes (11). De este hecho, parece importante señalar la supervisión de estas CBP con el fin de evitar una prescripción muy larga, en probabilidad. En el caso de indicación probabilista, la prescripción debe ser imperativamente reevaluada a las 48-72 horas. Se ha encontrado la argumentación en la historia clínica para únicamente el 38% de las prescripciones probabilistas. Se ha observado un resultado elevado de las bacterias BLSE, que pueden ser debidas a hechos particulares de los pacientes de Geriatría (94.6% los pacientes presentan al menos 1 factor de riesgo de bacterias multirresistentes y 82,1% al menos 2). Un estudio del CHU de Amiens, relata este fenómeno en pleno crecimiento; 68,3% de los pacientes infectados por *E.coli* BLSE tenían más de 65 años y 44,2% habían estado hospitalizados hacía menos de 6 meses (22).

Además se ha encontrado una duración media de tratamiento de 10,36 días (11 días en 2011), siendo comparables a los tratamientos encontrados en los estudios de Navas (10 días) y Spa Carb

(media de 7 días). R. Gauzit, en las recomendaciones de buen uso de carbapenemas, recomienda una duración del tratamiento lo más corta posible, sin exceder de los 7 a 10 días (11). Sin embargo, existe un punto de vista diferente a esta información que ha llevado a estimar la duración del tratamiento. De hecho, se ha considerado la finalización del tratamiento cuando el paciente salía del hospital debido a que no se podía seguir el tratamiento. En algunos pacientes por el contrario se ha seguido el tratamiento desde hospitales ambulatorios o desde otros servicios. Solamente una carbapenema ha sido retirada por causas de efectos adversos, tratándose de la aparición de mioclonias en un paciente con imipenema con una posología de 250 mg x 2/día y un aclaramiento de la creatinina inferior a 15 mL/min, en tratamiento por una pielonefritis por *Klebsiella pneumoniae* BLSE.

Los criterios secundarios de este estudio vienen a tratar las informaciones dadas por los especialistas de infecciones y las alternativas posibles según la opinión de un farmacéutico. La mitad de las prescripciones de carbapenemas han sido validadas por los especialistas (51%), de estas conciernen al 88% de meropenema. Un consejo farmacéutico fue propuesto en un 27% de los casos al equipo médico y este consejo fue seguido por el médico en dos de cada tres casos. El tipo de aviso farmacéutico estaba relacionado fundamentalmente con la posología. Para 5 prescripciones ha sido propuesta una suspensión de carbapenemas porque existía una alternativa terapéutica, permitiendo así un ahorro de carbapenemas. Se trata únicamente de prescripciones para indicaciones urinarias, donde no ha sido posible prescribir nitrofurantoina o cotrimoxazol debido a los efectos indeseables cutáneos o de la creciente ineficacia de la nitrofurantoina. En otros casos, el médico ha preferido seguir el tratamiento iniciado en otro servicio.

En relación al argumento en favor del uso de carbapenemas, resultó “discutible” 16% de las prescripciones. Solo ha habido 8 avisos procedentes de los farmacéuticos al equipo médico. De hecho de estos 8 avisos la prescripción había sido validada por el especialista de infecciones en 6 ordenanzas. Esto puede ser debido a que el consejo del especialista fue demandado por fax o por teléfono y el farmacéutico desconocía el argumento dado por este.

V. Conclusión y perspectivas.

El buen uso de antibióticos es, actualmente, un problema de salud pública que motiva a la redacción de recomendaciones y la promoción de campañas nacionales. El buen uso pretende integrar las 3 dimensiones en constante relación: el seguimiento del consumo de antibióticos, la resistencia de bacterias y la evaluación de correctas prescripciones de antibióticos.

La evolución de resistencias de bacilos Gram negativos, en Francia como en la mayoría de los países Europeos, ha sufrido un aumento desde la utilización de CBP debido a la incidencia de infecciones por bacterias resistentes a cefalosporinas de 3º generación. Debido a esto, necesitan la existencia de una política de gestión de CBP en los centros de salud.

Este trabajo permite describir las prescripciones de carbapenemas en el seno del servicio de geriatría y comparar el trabajo del 2011.

Una información aportada por los prescriptores podrá ser utilizado con el fin de racionalizar el uso de CBP en el servicio de geriatría, para asegurar la trazabilidad de la reevaluación sistemática a las 48-72horas y a los 7 días en el dossier médico.

El equipo de geriatría no posee RCP de infecciones, la prescripción de CBP debe continuar siendo controlada por el equipo de farmacia, que deberá transmitir las informaciones de buen uso, como por ejemplo la no recomendación del uso de ertapenemas de manera probabilista.

Bibliografía.

1. Caracterización de antibióticos considerados como críticos. Informe de expertos de la ANSM. http://ansm.sante.fr/content/download/56371/725211/version/1/file/Rapport_Antibiotiques-critiques_novembre2013.pdf
2. Seis años de evolución del consumo de antibióticos en Francia. Informe de la ANSM de julio del 2012. http://ansm.sante.fr/var/asn_site/storage/original/application/80021cd6bb92b94c16a3db89088fd4f0.pdf
3. Seguimiento del consumo de antibióticos – Instituto de Veille Sanitaire – Réseau ATB Raisin – Resultados 2010.
4. Alerta sobre la resistencia a antibióticos de enterobacterias en Francia: difusión de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido y emergencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC). Jornada europea de sensibilización del buen uso de antibióticos – Instituto de Veille Sanitaire http://www.invs.sante.fr/%20fr/layout/set/print/content/download/79813/290925/version/1/file/journee_antibiotique_2013.pdf
5. Resumen resultados de un estudio de carbapenemas resistentes. European Centre for Disease Prevention and Control <http://www.ecdc.europa.eu/en/eaad/Documents/EuSCAPE-summary-CPE-CRA.pdf>
6. Resumen de los últimos datos sobre resistencias a antibióticos en la Unión Europea, Noviembre 2013 <http://www.ecdc.europa.eu/en/eadd/Documents/EARS-Net-summary.pdf>
7. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. European Centre for Disease Prevention and Control <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/pages/index.aspx>
8. Recomendaciones medidas para prevenir la emergencia de las enterobacterias BLSE. Alto consejo de salud pública.
9. Prevención en la transmisión de Bacterias resistentes a antibióticos emergentes. Alto consejo de salud pública.
10. Plan de antibióticos 2011-2016 http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf
11. Gauzit R, Gutmann L, Brun-Bruissin C, Jarlier V, Fantin B. Recomendaciones de buen uso de carbapenemas. Antibióticos. 2010 diciembre; 12 (4): 183-9
12. Circular N°DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 6 de septiembre 2012.
13. Chautant. F, Estudio de lugar de la prescripción de carbapenemas en geriatría. Memoria de diploma universitario. “Quimioterapia anti-infecciosa”, 6 septiembre 2012.
14. Marchiset-Ferlay N. Indicadores de exposición a antibióticos en un centro hospitalario universitario de Dijon, de medicina y enfermedades infecciosas vol 33 nº 2 Febrero 2003 84-92.
15. WHO collaborating centre for drug statistics methodology. http://www.whooc.no/atc_ddd_index.
16. Seguimiento del consumo de antibióticos – Instituto Sanitario – ATB Raisin- Resultados 2012.
17. Gauzit R y la utilización de carbapenemas en los establecimientos de sanidad en 2011, estudio SPA-Carb.
18. Zhanel GG, Hisanaga TL y estudio de resistencia de antibióticos a E. coli urinarios: resultados finales North American Urinary tract infection collaborative Alliance. Int J antimicrob Chemother. 2006; 27 (6): 468-75.
19. Wagenlehner F, Weidner W y emergencia de fármacos para las infecciones del tracto urinario. Expert Opin. Emerging Drugs 2010; 15 (3): 375-97.
20. Sinave C. Imipenema o Meropenema, cual es la mejor opción para infecciones por Pseudomonas Aeruginosa. Médecine Mal Infect. 2003 Nov; 33(11): 579-83.
21. Navas D, Paille C y Revisión de la prescripción de imipenema: utilización del index de adecuación terapéutica. Poster RICAI 2010.
22. Adjidé C-C, Biendo M, Rosusseau F, Hamdad-Daoudi F, Thomas D, Laurans G, y E. Coli productores de betalactamasas de espectro extendido: de nuevas amenazas nosocomiales.