

# Características de la prescripción de antibióticos en un servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel

DAVID NICOLÁS<sup>1</sup>, ESTER MONCLÚS<sup>1</sup>, ANA DE ANDRÉS<sup>2</sup>, MIQUEL SÁNCHEZ<sup>3</sup>, MAR ORTEGA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, <sup>3</sup>Área de Urgencias, Hospital Clínic, Barcelona, España.

## CORRESPONDENCIA:

Mar Ortega  
Secció Urgències Medicina  
Àrea d'Urgències  
Hospital Clínic, Villarroel, 170  
08036 Barcelona, España

## FECHA DE RECEPCIÓN:

2-10-2013

## FECHA DE ACEPTACIÓN:

8-12-2013

## CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

## AGRADECIMIENTOS:

Presentado en el 12th European Congress of Internal Medicine, Praga, 2-5/10/2013.

**Objetivos:** Analizar la prescripción de antibióticos en un servicio de urgencias hospitalario (SUH) mediante la evaluación del tiempo hasta la primera dosis, el ajuste a función renal, la adecuación según resultados microbiológicos y el paso precoz a vía oral.

**Método:** Se identificaron los pacientes que recibieron una primera dosis de antibiótico por vía intravenosa con intención terapéutica en el SUH. Los pacientes fueron seguidos de manera prospectiva mientras duró el tratamiento antibiótico.

**Resultados:** Se incluyeron 98 pacientes. La mediana del tiempo hasta la primera dosis de antibiótico fue de 180 minutos (media 215 min, DE: 127 min) desde la llegada a urgencias y de 120 minutos (media 132 min, DE: 80 min) desde la visita médica. Doce pacientes cumplieron criterios de sepsis grave y 7 de *shock séptico*, y en ellos la mediana entre la valoración médica y la primera dosis de antibiótico fue de 93 y 60 minutos respectivamente. El ajuste a la función renal fue realizado en el 95% de pacientes, y en el 97% se ajustó el tratamiento a los aislamientos microbiológicos. El paso a vía oral fue realizado en el 98% de los casos elegibles, con un retraso medio de 1,7 días.

**Conclusiones:** El tiempo hasta la administración de la primera dosis de antibiótico en el SUH es mayor a lo recomendado incluso en los pacientes con sepsis grave y *shock séptico*. [Emergencias 2014;26:367-370]

**Palabras clave:** Antibióticos. Servicio de urgencias hospitalario. Prescripción de fármacos. Seguridad del paciente.

## Introducción

La administración precoz del antibiótico en un servicio de urgencias hospitalario (SUH) mejora la morbilidad y la mortalidad y disminuye la duración de la estancia en la sepsis grave y el *shock séptico*<sup>1,2</sup>. Así mismo, si bien no existe un consenso al respecto, también podría mejorar la morbimortalidad de los pacientes con sepsis sin criterios de gravedad, lo cual ha sido probado para el foco meningéico y se encuentra en discusión para la neumonía<sup>3,4</sup>. Según los resultados de estudios previos, se podría mejorar hasta en 3 horas la mediana de retraso en la administración del antibiótico desde la llegada del paciente con infección grave a urgencias<sup>5-7</sup>. Además de la precocidad en la administración de la primera dosis, su prescripción con una dosificación e intervalos adecuados es importante, sobre todo durante las primeras 24 horas para los fármacos con una vida media corta<sup>8</sup>. El ajuste de dosis a la función renal se recomienda para los antibióticos que se eliminan por

vía renal. No realizar esta modificación de la dosis se asocia a mayor probabilidad de presentar reacciones adversas farmacológicas<sup>9</sup>, mayores costes (mayor morbilidad y estancias hospitalarias prolongadas) y un aumento en la carga de trabajo del personal sanitario.

La terapia secuencial (*switch therapy*) o el cambio de administración del antibiótico de la vía intravenosa (iv) a la vía oral (vo) permite ahorrar costes, acortar la estancia media hospitalaria y disminuir las reacciones adversas de la administración endovenosa sin que el pronóstico del paciente se vea comprometido<sup>10-13</sup>. La adecuación del tratamiento antibiótico (es decir, ajustar el tratamiento antibiótico empírico inicial de amplio espectro a otro de un espectro más reducido en función de los aislamientos microbiológicos o *streamlining*) podría contribuir a la prevención de la aparición de resistencias a los antimicrobianos<sup>14,15</sup>.

A pesar de la literatura existente al respecto en otros países<sup>16</sup>, en nuestra área geográfica no se han realizado estudios que permitan conocer de

una forma completa el estado actual de las variables relacionadas con la prescripción de antibióticos en el ámbito de las urgencias hospitalarias.

## Método

Estudio prospectivo llevado a cabo en el SUH de un hospital universitario de tercer nivel de un área urbana que atiende unas 85.000 consultas anuales. Un día a la semana durante 12 semanas (noviembre 2012 a abril 2013) se seleccionaron los pacientes que recibieron antibiótico endovenoso en urgencias, con intención terapéutica. Se recogieron variables clínicas y epidemiológicas. Los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), sepsis, sepsis grave y *shock* séptico aplicados fueron los de las recomendaciones de consenso internacionales<sup>17</sup>. Posteriormente se realizó el seguimiento del paciente mientras duró el tratamiento antibiótico. La función renal fue calculada utilizando la fórmula MDRD<sup>18</sup>.

Los criterios para el paso de tratamiento endovenoso a vía oral (terapia secuencial) se consensuaron con los especialistas en enfermedades infecciosas, microbiólogos y farmacéuticos del hospital en base a la literatura (Tabla 1). Para determinar si se realizó la simplificación del tratamiento antibiótico y si ésta fue correcta, los investigadores se reunieron con miembros de microbiología y de enfermedades infecciosas, quienes consideraron si la opción finalmente elegida fue la correcta en términos de ajuste del espectro del tratamiento antimicrobiano.

Las variables categóricas se analizaron con la prueba de ji al cuadrado de Fisher. Las variables continuas se compararon mediante la prueba T de Student. Cuando no se cumplían las condiciones de aplicación se utilizaron pruebas no paramétricas. Se consideraron significativos los valores de  $p < 0,05$ . Se utilizó el programa SPSS 17.0.

## Resultados

De los 98 pacientes incluidos en el estudio, un 62% fueron varones, con una edad media de 64 años (Tabla 2). La comorbilidad más frecuente fue la neoplasia sólida (27%) seguida de enfermedad hematológica (10%). Un 65% presentaba un filtrado glomerular normal, y en un 9% éste fue inferior a 30 ml/min. Se iniciaron 125 antibióticos de forma empírica en urgencias: el más frecuente fue ceftriaxona (59%), seguido de piperacilina-tazobactam (16%), amoxicilina-clavulánico (5%) y levofloxacin (5%).

**Tabla 1.** Guía para el paso del tratamiento de administración intravenosa a vía oral (terapia secuencial)

<b>1. Criterios básicos</b>
Mejoría clínica significativa
Estabilidad hemodinámica
Normalización de la temperatura corporal
Normalización de la cifra de leucocitos
Paciente buen cumplidor
Ausencia de signos de malabsorción
Posibilidad de tomar la medicación oral
Buen perfil farmacocinético del antibiótico vo
Alternativa oral disponible a la medicación iv
<b>2. No elegible</b>
Bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i>
Endocarditis
Meningitis o abscesos cerebrales
Abscesos no drenados, empiemas o mediastinitis
Infección intravascular (p. ej., válvula infectada o prótesis vascular o trombo infectado)
<b>3. A veces elegible*</b>
Tratamiento inmunosupresor
Inmunodeficiencia
Neutropenia
Infección grave de tejidos blandos
Bacteriemia por <i>Pseudomonas spp</i>
Exacerbación de fibrosis quística
Infección grave intra-abdominal o endometritis
Los casos de abscesos hepáticos, abscesos drenados, empiemas, osteomielitis y artritis pueden, en ocasiones, evaluarse para pasar a vo después de 2 semanas de terapia iv.

Vo: vía oral; iv: vía intravenosa. \*Requiere consultar el caso con un especialista en enfermedades infecciosas.

La mediana del tiempo desde la llegada al SUH hasta la primera visita médica fue de 50 minutos (media 86 min, DE: 83 min), mientras que la mediana hasta la primera dosis de antibiótico fue de 180 minutos (media 215 min, DE: 127 min) desde la llegada a urgencias y de 120 minutos (media 132 min, DE: 80 min) desde la visita médica. De los 98 pacientes, 12 cumplieron criterios de sepsis grave y 7 de *shock* séptico: sus tiempos de espera hasta la primera visita médica fueron de mediana 75 y 120 minutos, respectivamente, y entre la valoración médica y la primera dosis de antibiótico de 93 minutos y 60 minutos respectivamente (Tabla 3).

Los cultivos fueron positivos en el 41% de los casos (40 pacientes) y, de éstos, 63% (25 pacientes) había recibido un tratamiento empírico adecuado. De los 15 restantes, en 14 casos se ajustó el tratamiento al antibiograma obtenido, con un retraso medio de 1,6 días (mediana 1,4, DE: 2,0 días). De los 98 pacientes, en el 95% la dosis de antibiótico se ajustó a la función renal y en el 94% los intervalos de dosis eran correctos.

De los 98 pacientes incluidos en el estudio, 81 (83%) presentaron durante su estancia hospitalaria criterios de elegibilidad para el paso a vía oral. En 79 casos (98%) se realizó el cambio, con un retraso medio de 1,7 días (mediana 1, DE: 2,6). Los antibióticos elegidos fueron cefalosporinas de 4ª generación en 26 casos (27%), seguido de

**Tabla 2.** Características de los pacientes

Variable	N (%)
Sexo masculino	62 (63,3%)
Edad (media años)	63,86 (DE: 17,53)
Antecedentes	
Neoplasia sólida	26 (26,5%)
Neoplasia hematológica	10 (10,2%)
Cardiopatía	7 (7,1%)
VIH positivo	6 (6,1%)
Neumopatía	5 (5,1%)
Trasplante órgano sólido	4 (4,1%)
Otros	22 (22,4%)
Sin antecedentes	17 (17,3%)
Alergia a antibióticos	6 (6,1%)
Frecuencia cardiaca (media, lpm)	103,22 (DE: 21,52)
Frecuencia respiratoria (media, rpm)	21,85 (DE: 4,64)
Presión arterial sistólica (media, mmHg)	124,50 (DE: 29,06)
Presión arterial diastólica (media, mmHg)	70,74 (DE: 15,73)
Temperatura axilar (media, °C)	37,8°
Leucocitos (media, cel x10 <sup>9</sup> )	12006,70 (DE: 10.535)
PCR (media, mg/dl)	12,34 (DE: 8,77)
Creatinina sérica (media, mg/dl)	1,60 (DE: 1,68)
Filtrado glomerular (media, ml/min)	52,11 (DE: 14,16)
< 20 ml/min	7 (7,1%)
20-30 ml/min	2 (2,0%)
30-40 ml/min	6 (6,1%)
40-50 ml/min	9 (9,2%)
50-60 ml/min	10 (10,2%)
> 60 ml/min	63 (64,3%)
Situación hemodinámica	
Sepsis	76 (77,6%)
Sepsis grave	12 (12,2%)
Shock séptico	7 (7,1%)
Sin criterio de sepsis	3 (3,1%)

DE: desviación estándar; lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto.

amoxicilina-clavulánico y de fluoroquinolonas 17 pacientes (17% cada uno).

Finalmente, el 20% de los pacientes fueron dados de alta desde el SUH, mientras que un 63% requirió ingreso hospitalario (58% en sala convencional, 5% en la unidad de cuidados intensivos –UCI– o unidad de cuidados intermedios y un 11% en régimen de hospitalización a domicilio). La mortalidad fue del 5%.

## Discusión

Este estudio muestra que existen algunos aspectos de la prescripción de antibióticos en el SUH que son susceptibles de mejora. El principal es el tiempo que se tarda en administrar la primera do-

sis. Éste es un tema de crucial importancia dado que existen estudios que demuestran que el tiempo que se tarda en administrar la primera dosis de antibiótico está relacionado directamente con la supervivencia del paciente en casos de sepsis grave y *shock séptico*<sup>1,2</sup>. Así, la mediana del tiempo hasta la primera dosis de antibiótico desde la llegada al SUH fue de 3 horas y desde la visita médica de 2 horas. El retraso desde la llegada del paciente al SUH puede ser multifactorial: presión asistencial, número de pacientes en espera, número de pacientes que ocupan las áreas de primera visita y de observación. Consideramos que ciertas reformas estructurales u organizativas con el objetivo de identificar estos pacientes desde el *triaje* podrían ser útiles para disminuir el tiempo de espera. Por otro lado, destaca que desde la visita médica el tiempo que se tarda en administrar la primera dosis de antibiótico es superior en muchos casos a las 2 horas. En este caso, se deberían identificar los factores que influyen en este retraso y cuáles serían susceptibles de mejora. Una posibilidad sería analizar mediante encuestas o entrevistas el conocimiento del personal sanitario sobre la importancia del tratamiento antibiótico empírico precoz, así como sobre las dificultades técnicas u organizativas con las que éste se encuentra a la hora de administrarlo: dificultades en encontrar una vía, retraso del antibiótico para coincidir con horarios preestablecidos de administración de medicamentos, dificultades para encontrar el antibiótico prescrito en el SUH, entre otros. Pensamos que desarrollar una estrategia formativa en base a estos resultados, así como establecer circuitos de comunicación fluidos entre farmacia y el personal sanitario que atiende a los pacientes de urgencias, podrían ser útiles.

Respecto a estudios previos, observamos que la proporción de ajuste de dosis a la función renal es alta y que los intervalos entre dosis son correctos en un alto porcentaje de casos, probablemente porque el antibiótico empírico utilizado con mayor frecuencia fue ceftriaxona. Aunque la proporción de ajuste del tratamiento antibiótico al aislamiento microbiológico es similar a los hallazgos de estudios previos<sup>16</sup>, pensamos que son susceptibles de mejora mediante la puesta en marcha y generalización del

**Tabla 3.** Tiempo desde la llegada a urgencias y la primera dosis de antibiótico

Tiempo (minutos)	Todos los pacientes	Sepsis grave	Shock séptico	Análisis univariado, p*
	N = 98 Mediana, media (DE)	N = 12 Mediana, media (DE)	N = 7 Mediana, media (DE)	
Llegada a urgencias - primera visita médica	50, 86 (83)	75, 115 (112)	120, 115 (112)	1
Llegada a urgencias - primera dosis de antibiótico	180, 215 (127)	220, 210 (126)	180, 194 (114)	0,77
Visita médica - primera dosis de antibiótico	120, 132 (80)	93, 107 (74)	60, 96 (66)	0,64

Tiempos expresados en minutos. \*Comparación entre el grupo de sepsis grave y *shock séptico* (n = 19) y el total.

uso de la historia clínica informatizada, en la que los resultados microbiológicos son accesibles a través del sistema a todos los profesionales que atienden al paciente. Un aspecto a tener en cuenta es el ajuste de la dosis de antibiótico en aquellos pacientes en los que el volumen de distribución se encuentra aumentado, como son los pacientes con *shock* séptico. En ellos no es posible establecer una recomendación universal, por lo que se debería de individualizar la dosis a cada caso, y consultar con el servicio de farmacia o el experto en enfermedades infecciosas. Finalmente detectamos que el retraso del paso a la vía oral o terapia secuencial se concentra en los pacientes hospitalizados, en los que se espera hasta el resultado del cultivo o hasta completar el curso del antibiótico intravenoso. En este caso sería conveniente la difusión de los criterios de elegibilidad para el paso a la vía oral con el objetivo de estandarizar la terapia secuencial y evitar los efectos secundarios y costes de un tratamiento iv prolongado.

Como conclusión, nuestros resultados permiten establecer las bases para el diseño de estrategias de mejora que incluyan la identificación de pacientes de riesgo, estrategias formativas y trabajo multidisciplinar, así como desarrollo de las técnicas informáticas que ayuden a mejorar la calidad en la asistencia y la seguridad de los pacientes que inician un tratamiento antibiótico en urgencias.

## Bibliografía

1 Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.

- 2 Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Horton JM, Studnek JR, et al. On behalf of the Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET). Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Car Med.* 2011;39:2066-71.
- 3 Talan DA, Zibulewsky J. Relationship of clinical presentation to time to antibiotics for the emergency department management of suspected bacterial meningitis. *Ann Emerg Med.* 1993;22:1733-8.
- 4 Shah MN, Schmit J, Croley WC, Meltzer D. Continuity of antibiotic therapy in patients admitted from the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2003;42:117-23.
- 5 Natsch S, Kullberg BJ, Meis JF, van der Meer JW. Earlier initiation of antibiotic treatment for severe infections after interventions to improve the organization and specific guidelines in the emergency department. *Arch Intern Med.* 2000;160:1317-20.
- 6 Pines JM, Localio AR, Hollander JE, Baxt WG, Lee H, Phillips C, et al. The impact of emergency department crowding measures on time to antibiotics for patients with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med.* 2007;50:510-6.
- 7 Rodriguez KL, Burkitt KH, Sevick MA, Obrosky DS, Aspinall SL, Switzer G, et al. Assessing processes of care to promote timely initiation of antibiotic therapy for emergency department patients hospitalized for pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2009;35:509-18.
- 8 Estes L. Review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc.* 1998;73:1114-22.
- 9 Manian FA, Stone WJ, Alford RH. Adverse antibiotic effects associated with renal insufficiency. *Rev Infect Dis.* 1990;12:236-49.
- 10 Mandell LA. Sequential antibiotic therapy. *Neth J Med.* 1997;50:93-6.
- 11 Ahkee S, Smith S, Newman D, Ritter W, Burke J, Ramirez JA. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with infections: a 6-month prospective study. *Pharmacotherapy.* 1997;17:569-75.
- 12 Sevinc F, Prins JM, Koopmans RP, Langendijk PNJ, Bossuyt PM, Dankert J, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43:601-6.
- 13 Mertz D, Koller M, Haller P, Lampert ML, Plagge H, Hug B, et al. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:188-99.
- 14 De Lisle S, Perl TM. Antimicrobial management measures to limit resistance: a process-based conceptual framework. *Crit Care Med.* 2001;29:121-7.
- 15 Powers JH. Antimicrobial drug development: the past, the present, and the future. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(Suppl 4):23-31.
- 16 Vogtländer NP, Van Kasteren ME, Natsch S, Kullberg BJ, Hekster YA, Van Der Meer JW. Improving the process of antibiotic therapy in daily practice: interventions to optimize timing, dosage adjustment to renal function, and switch therapy. *Arch Intern Med.* 2004;164:1206-12.
- 17 Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM Consensus Conference on sepsis and organ failure. *Chest.* 1992;101:1481-3.
- 18 Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y, Hendriksen S, et al. Using Standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145:247-54.

## Antibiotic prescription in the emergency department of a tertiary level hospital

Nicolás D, Monclús E, De Andrés A, Sánchez M, Ortega M

**Objectives:** To analyze the prescription of antibiotics in a hospital emergency department (ED) by assessing time elapsed until the first antibiotic dose, adjustment of renal function, adjustment according to the findings for microbiology, and early switch to oral route of administration.

**Methods:** Patients were included consecutively on receiving a first intravenous dose of an antibiotic in the ED. The patients were followed prospectively while they were on antibiotic treatment.

**Results:** We included 98 patients. The median time until the first dose was 180 minutes from the time of arrival in the department; the mean (SD) time was 215 (127) minutes. The median time from first medical evaluation until the first dose was 120 minutes; the mean time was 132 (80) minutes. Twelve of the 98 patients had severe sepsis and 7 were in septic shock. In these patients the median time between physician evaluation and first antibiotic dose was 93 minutes (severe sepsis) and 60 minutes (septic shock). In 95% of the patients, the dosage was adjusted based on renal function; in 97% treatment was adjusted based on results of microbiology. Ninety-eight percent of patients were switched to oral antibiotics after a mean of 1.7 days.

**Conclusions:** Time elapsed until the first antibiotic dose administered in the ED is longer than recommended even for patients with severe sepsis or in septic shock. [Emergencias 2014;26:367-370]

**Keywords:** Antibiotics; Hospital emergency health services. Prescriptions. Patient safety.