



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Uso racional de Moxifloxacina

Universidad de la República – Facultad de Medicina –
Hospital Pasteur

Grupo 19

Integrantes:

Alejandra Figueroa Cardozo

Anaclara Firpo Reggio

Nieves Acosta Dos Santos

Marcela Araújo Ruiz

Gonzalo Tramontano

Orientador:

Prof. Agdo. Dr. Alvaro Danza Galdo

ÍNDICE

Resumen.....	3
Introducción y justificación.....	4
Objetivos.....	11
Metodología.....	12
Resultados.....	14
Discusión.....	17
Conclusiones y perspectivas.....	20
Referencias.....	21
Agradecimientos:.....	23
Anexo.....	24

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Dada la creciente problemática en salud respecto a la generación de resistencia a los antimicrobianos (ATB), al uso irracional de los mismos y los elevados costos en salud que ello determina, en el Hospital Pasteur (HP) se implementó una pauta para controlar el uso de la Moxifloxacina (MXF).

OBJETIVOS: Analizar el uso de la MXF en el HP, evaluar la pauta actual y formular modificaciones en caso de que la misma las requiera.

MÉTODOS: Se diseñó un estudio observacional. Se analizaron los formularios de despacho de farmacia de los pacientes tratados con MXF en el HP en el periodo enero-abril 2015 (pre-pauta) y enero-abril 2016 (post-pauta). Se analizaron las siguientes variables: indicación (evaluando si se adapta a la pauta), dosis, vía de administración, duración del tratamiento. Los datos obtenidos son analizados con el programa estadístico SPSS. Se admite un error $\alpha=0.05$.

RESULTADOS: Se identificaron 79 formularios de pacientes que recibieron tratamiento con MXF, 45 correspondieron al período 2015 (pre-pauta) y 36 al año 2016 (post-pauta). Se observó 74 casos (93%) utilizados para infecciones respiratorias bajas (IRB), 3 casos (3,8%) para el tratamiento de pie diabético (PD) y 2 casos (2,5%) para infecciones de piel y partes blandas (PyPB). La pauta fue usada correctamente en 37 casos (50%) de los cuales 20(54%) corresponden a 2015 y 17(46%) a 2016, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

CONCLUSIONES: En este estudio, la implementación de la pauta de uso de MXF no arrojó cambios significativos en el uso del ATB en los periodos estudiados. Sería necesario realizar un ajuste de la pauta, adecuándola al medio en el que se aplica, incorporar las dosis, duración y vía de administración y procurar una mayor difusión de la misma y buscar estrategias para fomentar la adhesión de los médicos a la misma.

Key-words: Moxifloxacin, Rational Use, Respiratory infections, Fluoroquinolone, Antimicrobial resistance.

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

En su sentido original los antibióticos son sustancias producidas por distintos microorganismos (bacterias, hongos) capaces de limitar el crecimiento de otros microorganismos¹. Desde que Fleming descubre accidentalmente la Penicilina en el año 1928 a partir del estudio de un hongo, el ser humano ha ido avanzando hasta ser capaz de canalizar la Penicilina en fármacos destinados al consumo humano. Esto hizo que la humanidad ingresara en lo que se conoce como era antibiótica, lo que permitió curar enfermedades que hasta ese momento eran incurables². Los antibióticos tienen diversos mecanismos de acción por los cuales cumplen con su objetivo: 1- inhibición de la síntesis de paredes bacterianas, como los β -lactámicos; 2- inhibición de la síntesis proteica ya sea por unión a la subunidad 30S del ribosoma (Aminoglucósidos) o por unión a la subunidad 50S (Macrólidos, Lincosaminas, Estreptograminas, Oxazolidinonas); 3- inhibición de la replicación del ADN (Quinolonas); 4- alteración del metabolismo de ácidos nucleicos y de la ARN polimerasa (Rifampicinas); 6- inhibición del metabolismo del Ac. Fólico (Trimetoprim, Sulfonamidas)².

Los factores que determinan que un tratamiento sea efectivo son básicamente dos: la concentración del antibiótico alcanzada en el sitio de infección y la sensibilidad del microorganismo (MO) al antibiótico, sin que se requieran dosis que puedan provocar toxicidad.¹ La resistencia se define como la capacidad que adquiere un MO para resistir el efecto de un antimicrobiano al cual originalmente era sensible, haciendo que los tratamientos convencionales se vuelvan ineficaces y que la infección persista, lo cual incrementa la morbimortalidad, los riesgos de transmisión y los costos sanitarios³.

En términos generales hay tres mecanismos por los cuales un MO puede desarrollar resistencia. El primero consiste en la disminución de la penetración del ATB al microorganismo. Los ATB son moléculas pequeñas y polares que dependen de la presencia de porinas para penetrar en los microorganismos, por lo tanto la ausencia, mutación o pérdida de una porina puede enlentecer o impedir la entrada del ATB. Otra dificultad puede presentarse cuando los ATB deben actuar sobre MO intracelulares, por lo que deben ingresar a la célula por un mecanismo activo. Cualquier mutación o alteración en el mecanismo de transporte activo también confiere resistencia. Las bombas de eflujo que mueven al ATB fuera de la bacteria configuran otro mecanismo de resistencia por el cual disminuye el ingreso del ATB al MO^{1,4}. Un segundo mecanismo es la inactivación del fármaco, siendo el ejemplo más claro el de las

betalactamasas que hacen a un MO resistente a los beta-lactámicos ya que hidrolizan a estos ATB. El tercer mecanismo es la alteración del sitio blanco que impide la unión del fármaco ya sea por una mutación, por la modificación del objetivo (Protección ribosómica a Macrólidos) o altera la afinidad de dicha interacción^{1,2}.

Actualmente hemos ingresado en una era conocida como un vacío antibiótico, debido a que no se han descubierto nuevos antibióticos desde 1980 cuando se descubrieron las fluoroquinolonas (FQ), lo cual debe hacernos reflexionar sobre el uso racional de los antibióticos que actualmente tenemos disponibles⁵. El uso indiscriminado de medicación antibiótica por varias razones, como son, la falta de acceso a un rápido diagnóstico, insuficiente tratamiento por una visión de recuperación total⁶, la falta de control en los puntos dispensadores, combinado con la falta de innovación en materia de antibióticos han llevado a que la salud pública se encamine hacia un estado crítico en el tratamiento de infecciones.

La resistencia a los antimicrobianos es un factor que, según las OMS, actualmente amenaza la prevención y tratamiento efectivos de un número cada vez mayor de infecciones, y que no solo se limita a las bacterias, sino que también incluimos virus (VIH), parásitos (Malaria) y hongos. En el año 2013 se registraron aproximadamente 480.000 casos nuevos de tuberculosis multi-resistente distribuidos a lo largo de 100 países⁶. El tratamiento necesario para dichas infecciones es más prolongado y más costoso a la vez de menos efectivo, aumentando la morbimortalidad. Actualmente en Estados Unidos, más del 70% de las bacterias que producen infecciones intrahospitalarias son resistentes a uno o más de los fármacos que antiguamente se utilizaban para erradicarlas¹. En nuestro medio existe una preocupación creciente por este mismo motivo³.

Es necesario destacar que si bien el uso irracional de antibióticos contribuye a generar resistencia, no es el único mecanismo que la produce por lo que el abordaje de esta temática debe realizarse desde diferentes ópticas³.

Son muchas las acciones que se incluyen dentro del uso inapropiado de los antibióticos; a nivel comunitario es bien conocida la indicación de antibióticos en infecciones virales, ausencia en la regulación en su venta, automedicación que realizan los pacientes, incumplimiento de las posologías adecuadas al notar una mejoría del cuadro clínico. Por otro lado, a nivel hospitalario se ha observado un uso incorrecto de esquemas antibióticos, el uso de antibióticos de amplio espectro, la falta de detección microbiológica, el retraso en pasar a vía oral y en los casos en los

que se realiza la microbiología, el proceso de de-escalar la antibioticoterapia para hacerla más específica³.

Actualmente, se han propuesto diversos mecanismos para combatir la resistencia a los antibióticos:

- **Tratamiento exclusivamente de la etiología bacteriana:** Se ha visto que la mayoría de las consultas en el primer nivel de atención por patologías infecciosas, son por infecciones del tracto respiratorio. De estas infecciones, el 80-90% son de etiología viral, y las de origen bacteriano son frecuentemente infecciones autolimitadas en las cuales el tratamiento antibiótico no estaría necesariamente indicado como primera línea de acción³. Sin embargo, muy lejos se encuentra esto de la realidad, ya que en la mayoría de las faringitis se indica antibióticos, debido, en buena medida, a la presión que se ejerce sobre el médico por parte de los pacientes.
- **Posología adecuada:** Teniendo en cuenta la farmacología de los antibióticos es preciso seleccionar una dosis, una vía de administración y periodicidad (vía, dosis e intervalo de administración) que se adecue correctamente al microorganismo, logrando la máxima eficacia y la menor incidencia de efectos adversos.
- **Acotar duración de tratamientos ATB:** Otro elemento fundamental es no prescribir ATB por un tiempo excesivo, ya que la exposición prolongada de las bacterias facilita la generación de resistencia.
- **Inferir el microorganismo de acuerdo a la epidemiología, la clínica y paraclínica:** en los casos en que sea posible estimar el MO basados en la incidencia, tipo de presentación y características del paciente, realizar el tratamiento; excepto que este indicado el estudio bacteriológico (IU alta, etc.)
- **Correcta selección del antibiótico:** obtenido el estudio bacteriológico es imprescindible adaptar el tratamiento empírico a uno acorde al perfil de resistencia obtenido, realizando un de-escalamiento. La evolución clínica no se correlaciona con la amplitud del espectro del ATB.

Existen diversas estrategias intervencionistas; las llamadas impositivas consisten en una serie de restricciones dirigidas a la limitación de uso de antibióticos en pos de evitar el surgimiento de organismos multirresistentes. Por otro lado, las medidas no impositivas consisten en la creación

de guías de práctica clínica así como intervenciones educativas dirigidas tanto a los usuarios como a los trabajadores de la salud o las intervenciones en servicios especializados. Considerando todos los puntos previamente analizados, la OMS recomienda la protocolización de indicaciones antibióticas, con la finalidad de prevenir el desarrollo de resistencia a dichos fármacos³. Una de las formas de protocolización consiste en la creación de pautas que guíen y unifiquen criterios al momento del tratamiento tomando en consideración las características epidemiológicas, sociales y económicas⁷.

Las Quinolonas son agentes bactericidas de amplio espectro. Son el único grupo de antibióticos que actúan inhibiendo directamente la síntesis de ADN bacteriano. En las bacterias Gram positivas actúan inhibiendo la enzima topoisomerasa IV y en las Gram negativas a la ADN girasa, ambas enzimas claves en la replicación del DNA bacteriano. Son productos de síntesis química, a diferencia de otros antibióticos que son producidos por microorganismos. Mutaciones en las distintas subunidades de estas enzimas podrían conferir resistencia a estos ATB⁸.

Las Quinolonas son antibióticos concentración dependiente, es decir su poder bactericida depende de cuan por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) esté la concentración del ATB en plasma.

La mayoría de las Quinolonas tienen un grupo fluoruro por lo que son FQ. Consideradas globalmente, comparten el mecanismo de acción, son excretadas por medio del riñón, a excepción de la Moxifloxacina (MXF) que es metabolizada a nivel hepático. Esto determina algunas restricciones en pacientes con insuficiencia hepática, si bien no presenta interacción con otros fármacos que son metabolizados por el citocromo P-450. Algunas de ellas, Norfloxacina y Ciprofloxacina, alcanzan buenas concentraciones en el aparato urinario y parénquima pulmonar y han demostrado importante poder bactericida contra *E. Coli*, especies de *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Campilobacter* y *Neisseria*⁸.

La producción de Quinolonas se divide en generaciones. Las últimas Quinolonas del mercado, MXF y Levofloxacina, corresponden a la cuarta generación. Esta generación ha mejorado su perfil farmacocinético, presentando muy buena biodisponibilidad vía oral (aproximadamente 90%), mayor volumen de distribución, baja unión a proteínas plasmáticas y vida media extensa que permite una dosificación diaria⁹. Presentan una excelente penetración en epitelio bronquial, tejido alveolar y mucosa sinusal, abriéndoles paso en el tratamiento de infecciones respiratorias¹⁰. Se ha comprobado mejor actividad contra *Streptococcus* y *Staphylococcus*, en

destrimento de menor actividad contra algunos Gram negativos como *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, independiente que las cepas sean o no productoras de β -lactamasa. Por esto, en algunos centros son consideradas como la alternativa al tratamiento de la Neumonía Aguda Comunitaria (NAC)⁸ y son primera opción en el tratamiento de exacerbación aguda moderada a severa del EPOC¹¹. Por otro lado, las guías europeas de la European Respiratory Society (ERS) y de la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) recomiendan el uso de las FQ como monoterapia de primera línea para los pacientes con NAC si no requieren Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o la combinación con una cefalosporina no antipseudomónica en las NAC que requieren UCI, mientras que en las NAC de tratamiento ambulatorio se utilizan como fármacos de segunda línea¹². Otras aplicaciones de las FQ han sido las infecciones de piel y partes blandas así como de huesos y articulaciones o en el tratamiento combinado para la Tuberculosis.

Algunos estudios mostraron que la MXF intravenosa seguida por vía orales efectiva para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas complicadas (compromiso de las fascias o capas musculares, necesidad de intervención quirúrgica significativa, presencia de comorbilidades en los pacientes) y para el tratamiento de las infecciones del pie diabético.^{13,14,15,16} En estas patologías si bien se ha comprobado efectividad de MXF, no se ha comprobado superioridad con respecto a β -lactámicos, si bien estos últimos deberían usarse en combinación con otros ATB para estos usos. La eventual ventaja de MXF radica en la posibilidad de emplearla en monoterapia en estos casos.

Los efectos adversos de las FQ deben ser considerados de grupo, siendo los más frecuentes los gastrointestinales, como anorexia, vómitos, dolor abdominal y poco frecuente la diarrea. Le siguen en frecuencia efectos adversos neurológicos. A nivel del Sistema Nervioso Central se han reportado cefaleas, mareos, trastornos de conducta e insomnio. A nivel del Sistema Nervioso Periférico, si bien son poco frecuentes, se ha reportado dolor neuropático de miembros inferiores, debilidad muscular y parestesias. Se han observado otros efectos adversos como reacciones de hipersensibilidad, prolongación del intervalo QT, tendinitis y rotura de tendones. Este último efecto se ha asociado con el uso de FQ, siendo factores de riesgo para su aparición el sexo femenino, la edad mayor de 60 años, el consumo concomitante de glucocorticoides y el normopeso. Las FQ pueden bloquear canales de potasio en el músculo cardíaco, lo que puede prolongar el intervalo QT y aumentar el riesgo de la arritmia cardíaca maligna denominada “torsades de points”. Cabe señalar que se han reportado otros efectos adversos como hipoglucemia, alteraciones en el hepatograma, anemia, leucopenia, aunque son infrecuentes.

Algunas de las ventajas de MXF en relación a otras FQ son:

- Excelente penetración en mucosa bronquial, sinusal y epitelio pulmonar, sobrepasando los niveles séricos¹⁷.
- Considerando los parámetros farmacocinético/farmacodinámicos (AUC/CIM ratio), la MXF es más efectiva contra las bacterias Gram + que las generaciones anteriores^{17, 18}.
- La MXF se elimina por vía hepática, por lo que puede usarse en la insuficiencia renal.
- Los efectos adversos graves son poco frecuentes, aunque puede aumentar el riesgo de tendinitis y rotura de tendones y eventualmente de prolongar el intervalo QT.
- La MXF actúa sobre la subunidad A de la ADN-girasa, a diferencia de las FQ viejas, por lo que mutaciones en esta subunidad no generan resistencia¹⁸.
- Debido a su estructura molecular la bomba de eflujo como mecanismo de resistencia no es particularmente útil contra la MXF¹⁸.
- Es ocho veces más activa en comparación a generaciones anteriores contra microorganismos sensibles y resistentes a la penicilina.¹⁹

El medicamento está registrado para ser utilizado en las siguientes usos^{20, 21}:

FDA	EMA
Sinusitis aguda bacteriana	Sinusitis aguda bacteriana
Exacerbación aguda de bronquitis crónica	Exacerbación aguda de bronquitis crónica
Neumonía aguda comunitaria	Neumonía aguda comunitaria, excepto los casos severos.
Infecciones de piel y partes blandas no complicadas (Causadas por meticilino-sensibles).	Enfermedad inflamatoria pélvica leve a moderada. **
Infecciones de piel y partes blandas complicadas (Causadas por meticilino-sensibles)	
Infecciones intra abdominales complicadas	

**Infecciones del tracto genital superior femenino – salpingitis y endometritis – sin asociar abscesos pélvicos o tubo-ováricos. No se recomienda administrarlo como monoterapia, sino que combinado con otro fármaco como una cefalosporina.

Los mecanismos de resistencia identificados hasta el momento para las quinolonas son tres. Las bombas de eflujo, dando como resultado una resistencia de bajo grado, siendo las más afectadas

la Norfloxacin y la Ciprofloxacina y en menor medida del MXF. Un segundo mecanismo y el de mayor importancia hasta el momento, son las mutaciones en las correspondientes enzimas diana, consecuencia de errores transcripcionales que llevan en una primera instancia al aumento en la CMI, agregando posteriormente en una segunda mutación la resistencia clínica. El tercer mecanismo, actualmente en aumento, es la resistencia mediada por plásmidos⁹.

A pesar de los mecanismos existentes de resistencia, la evidencia sugiere que MXF tiene menos potencial para inducir resistencia bacteriana in vitro e in vivo debido a su gran actividad intrínseca contra la ADN topoisomerasa IV y la ADN girasa¹⁰.

Desde la incorporación de este antimicrobiano al Hospital Pasteur se ha observado un incremento en su consumo para uso sanatorial. Siguiendo las recomendaciones de la OMS sobre el uso racional de los antimicrobianos, y a los efectos de establecer una política de control de las prescripciones, en el Hospital Pasteur se diseñaron pautas y formularios de despacho de los ATB. En particular, en el caso de MXF, se desarrolló una pauta para su uso y un formulario de prescripción. Este constituye el único mecanismo por el cual la Farmacia institucional dispensa este medicamento.

El objetivo del presente estudio es evaluar el uso de la MXF en el Hospital Pasteur, así como el funcionamiento de la pauta. Considerando el panorama en cuanto a la resistencia antibiótica, es fundamental evaluar las herramientas que se implementan para evitar que la generación de resistencia siga avanzando, ya que herramientas que parecen ser útiles pueden no serlo, o pueden estar utilizándose de manera incorrecta. Por último, la realización de este estudio genera un antecedente para futuras investigaciones, fomentando la evaluación de otras herramientas y así contribuir a la unificación de criterios en el ámbito de la salud.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Describir el uso de la MXF en el Hospital Pasteur

Objetivos específicos:

- Conocer el perfil farmacológico de la MXF
- Evaluar la pauta de uso de la MXF
- Analizar si la pauta requiere modificaciones para su utilización
- Proponer una estrategia de difusión para lograr el máximo alcance posible de las pautas establecidas
- Generar un antecedente que fomente la evaluación de las medidas tomadas para la prevención de desarrollo de resistencia bacteriana

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de tipo observacional analítico, comparando dos cohortes de pacientes: los que recibieron MXF antes de la definición de la pauta y los que la recibieron luego de su implementación. Para llevar a cabo el estudio se planteó como hipótesis nula que la pauta propuesta ha sido implementada correctamente y como hipótesis alternativa se planteó que la pauta propuesta no se ha implementado correctamente, por diversos factores que se pueden investigar y eventualmente modificar.

La población de estudio corresponde a los pacientes asistidos en el Hospital Pasteur en el periodo enero-abril 2015 (pre-pauta) y enero-abril 2016 (post-pauta) que fueron tratados con MXF, comprendiendo pacientes que consultaron en el servicio de emergencia y que estuvieron en internación en sala de medicina. El dato del tratamiento con MXF se obtuvo de formularios específicos para prescripción de antimicrobianos oportunamente diseñados por la Farmacia del Hospital (“formulario de despacho”). Con fines operativos se definió “uso correcto de MXF” siempre que se lo empleara por dentro de lo establecido en la pauta definida por el Hospital Pasteur (ver anexo 1). La pauta de uso de MXF fue elaborada por un grupo integrado por Internistas, Infectólogos y Farmacólogos Clínicos.

Se opta por este diseño a los efectos de conocer el impacto de la pauta en el uso de este antimicrobiano. En particular, este diseño permite observar el uso de MXF en igual período epidemiológico previo y posterior a la implementación de la pauta de uso. La prescripción de este antimicrobiano sólo puede realizarse mediante el llenado del formulario, puesto que la farmacia no dispensa el medicamento sin el mismo.

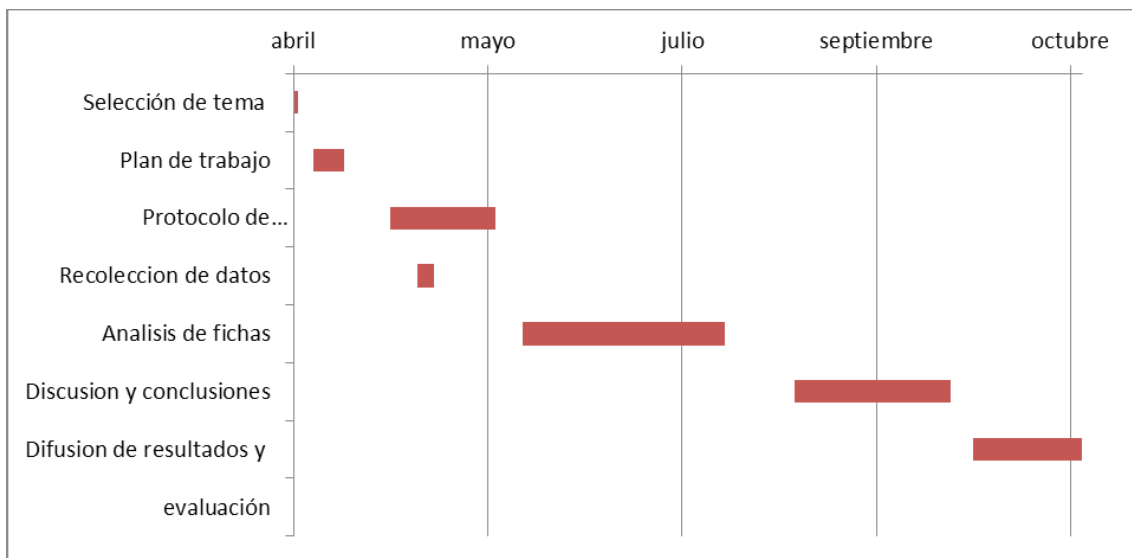
Se realizó un muestro por conveniencia. Como técnica para la recolección de datos se utilizaron los formularios antedichos, por medio de los cuales se obtuvo información de las variables de interés: sexo, edad (obtenida mediante la base de datos de la farmacia), diagnóstico de enfermedad en que se usó, dosis (mg), duración (días), vía de administración (oral, intravenosa).

En todo el proceso se mantuvo el anonimato de los pacientes, respetando los principios establecidos en la Declaración de Helsinki para la investigación biomédica. En caso que los formularios estuvieran incompletos se obtuvieron de la Historia Clínica los datos requeridos para esta investigación. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Pasteur y la realización de la investigación fue autorizada por la Dirección de dicho centro asistencial.

Los datos cuantitativos se expresan en frecuencias y porcentajes y los cualitativos con media y desvió estándar. Para la comparación de las variables categóricas se empleó el Test de Chi cuadrado. Los datos se procesaron en el programa SPSS.

DIAGRAMA DE GANTT:

Actividad	Fecha inicio	Duración	Fecha final
Selección de tema	08-abr	1	09-abr
Plan de trabajo	13-abr	8	21-abr
Protocolo de Investigación	03-may	27	30-may
Recolección de datos	10-may	4	14-may
Análisis de formularios	06-jun	52	27-jul
Discusión y conclusiones	15-ago	40	23-set
Difusión de resultados y Evaluación	30-set	28	28-oct



RESULTADOS

Se analizaron 79 formularios de pacientes que recibieron MXF. De éstos, 45 correspondieron al primer cuatrimestre del 2015 (pre-pauta) y 36 al primer cuatrimestre del 2016 (post-pauta). De los formularios estudiados, 2 del 2015 fueron excluidos del estudio, el primero por no haber sido tratado con MXF (error de registro) y el segundo por ausencia de historia clínica, correspondiendo a 43 formularios de 2015 (pre-pauta).

De los 79 pacientes analizados, la media de edad fue 64 (DE: 17) años, con una media de edad prepauta de 65,5 (DE: 15,5) y una media de edad postpauta de 62 (DE: 20,3). De los pacientes analizados, 31 casos (39,2%) fueron de sexo femenino y 48 casos (60,8%), fueron de sexo masculino. (Tabla 1)

En cuanto al lugar del uso de la MXF, en el periodo prepauta se utilizaron en 24 casos (55,8%) en sala de cuidados moderados y 19 casos (44,2%) en el servicio de emergencia. En el periodo postpauta, 19 casos (52,8%) fueron tratadas en sala de cuidados moderados y en 17 casos (47,2%) en emergencia ($p > 0,05$).

En el periodo prepauta, se administró una dosis de 400 mg en 40 casos (93%) y una dosis de 800 mg en 2 casos (4,7%). Un único paciente (2,3%) recibió una dosis diferente. En el periodo postpauta 32 pacientes (88,9%) recibieron una dosis de 400 mg, mientras que 4 (11,1%) recibieron 800 mg ($p > 0,05$).

Respecto a la vía de administración utilizada en 2015, 17 pacientes (40,5%) recibieron tratamiento intravenoso, mientras que 25 (59,5%) lo recibieron vía oral. En el 2016, 20 pacientes (58,8%) recibieron la MXF por vía intravenosa, mientras que 14 (41,2%) lo recibieron vía oral ($p > 0,05$).

La duración del tratamiento fue, ≤ 7 días en 22 casos (51,2%) y > 7 días en 19 (52,8%) en el periodo prepauta, y ≤ 7 días en 21 casos (48,8%) y > 7 días en 17 (47,2%) en el periodo postpauta ($p > 0,05$). La tabla 1 muestra la distribución de estos datos según corresponde a pre o post-pauta.

Tabla 1. Características de la población estudiada.

		Prepauta	Postpauta	Valor p
Edad	Media (DE)	65,5 (15,5)	62 (20,3)	p>0,05
Sexo	Masculino	22 (51,2%)	26 (76,2%)	p>0,05
	Femenino	21 (48,8%)	10 (27,8%)	
Servicio	Sala	24 (55,8%)	19 (52,8%)	p>0,05
	Emergencia	19 (44,2%)	17 (47,2%)	
Vía	Intravenoso	17 (40,5%)	20 (58,8%)	p>0,05
	Oral	25 (59,5%)	14 (41,2%)	
Dosis	400 mg	40 (93%)	32 (88,9%)	p>0,05
	800 mg	2 (4,7%)	4 (11,1%)	
	Otras	1 (2,3%)	0 (0%)	
Duración	≤7 días	22 (51,2%)	21 (48,8%)	p>0,05
	> 7 días	19 (52,8%)	17 (47,2%)	

*DE: Desvío estándar

Del análisis de la vía de administración se observa que en 39 casos(51,3%) fueron administradas vía oral mientras que en 37 (48,7%) fueron administradas vía intravenosa. Se vio un leve aumento en el uso de la vía intravenosa en el período post pauta (58,8%) respecto al uso prepauta (40,5%), sin ser esto significativo ($p > 0,05$). En 3 (3,8%) casos no se obtuvo el dato de la vía de administración.

En cuanto al motivo de uso de la MXF, se utilizó en 74 casos (93,8%) para IRB, en 3 pacientes (3,8%) para PD y en 2 (2,5%) para PyPB. En el año 2015, 40 casos(93%) fueron IRB,2(4,7%) PD y 1 caso(2,3%)PyPB. Siendo en el 2016, 34 casos (94,4%), 1 caso (2,8%) y 1 caso (2,8%) respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2. Indicación de uso.

		Indicaciones			Total
		IRB	Pie diabético	PyPB	
Pauta	Prepauta	40 (93%)	2 (4,7%)	1 (2,3%)	43
	Postpauta	34 (94,4%)	1 (2,8%)	1 (2,8%)	36
	Total	74 (93,7%)	3 (3,8%)	2 (2,5%)	79 (100%)

*IRB: Infección respiratoria baja *PyPB: Piel y partes blandas

En cuanto al uso de la pauta de la MXF, se observó un uso dentro de lo establecido en la pauta (“uso correcto”) en 37 casos (50%) de los cuales 20 (54%) corresponden a 2015 y 17 (46%) a 2016, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) (Tabla 3).

Tabla 3. Uso de MXF dentro de lo definido en la pauta (“uso correcto”).

		Pauta		Valor p
		Prepauta	Postpauta	
Uso correcto	Si	20 (54%)	17 (46%)	$p > 0,05$
	No	19 (51,3 %)	18 (48,7%)	$p > 0,05$

DISCUSIÓN

Nuestros datos muestran que MXF se emplea predominantemente en pacientes portadores de infecciones respiratorias bajas, a dosis de 400 mg por día. Estos datos se verifican en proporciones similares pre y post-pauta. Por otro lado, es de destacar que la duración del tratamiento pre y post-pauta fue similar. En ningún caso excedió los 15 días y en la mitad de los casos no excedió los 7 días.

En relación a la vía de administración, se destaca que tanto antes como después de la pauta, aproximadamente la mitad de las veces se empleó el medicamento por vía oral y la otra mitad por vía intravenosa. Este es un aspecto a considerar puesto que la vía oral presenta una excelente biodisponibilidad lo que debería ser tenido en cuenta a la hora de emplear este medicamento. En particular, es bien conocido que la vía oral no entraña los riesgos de infección local que la vía intravenosa conlleva, además de ser cinco veces y medio menos costosa. En este aspecto se observa un tema a considerar a la hora de implementar recomendaciones y pautas puesto que no parece razonable que en más de la mitad de los casos se emplee la vía intravenosa, máxime considerando que en este estudio se han incluido pacientes no-críticos. En particular, llama la atención que esta conducta no se modifica luego de implementada la pauta.

Si bien MXF se emplea predominantemente en infecciones respiratorias bajas y en mucho menor medida en infecciones de piel y partes blandas y en casos de pie diabético, su uso se aparta de lo establecido por la pauta del Hospital Pasteur. En particular, al analizar la relación entre el uso establecido dentro de la pauta (definido con fines prácticos “uso correcto”) entre ambos grupos, sólo en la mitad de los casos el uso de MXF estuvo dentro de lo pautado, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En consecuencia, surge una interrogante lógica. ¿Se dio a conocer la pauta suficientemente entre el personal responsable de la aplicación de la misma? La pauta analizada define con claridad las situaciones clínicas en las cuales es razonable considerar el uso de MXF. Dicha pauta surge de la necesidad del Hospital Pasteur de controlar el uso adecuado de MXF, con la finalidad de preservar la utilidad de este antibiótico de amplio espectro. Sin embargo, a la luz de los resultados que arroja el presente estudio, es razonable plantear que la difusión fue insuficiente y que se deben repensar estrategias de difusión para que el personal responsable de la aplicación de esta pauta o de otras que se desarrollen esté suficientemente involucrado como para aplicarla.

Por otro lado, podría cuestionarse si la pauta se ajusta razonablemente al perfil de patologías que se asisten en el Hospital Pasteur. En efecto, nuestro estudio muestra que si bien en la mitad de los casos el uso de MXF se aparta de la pauta, no se aparta significativamente de los usos aprobados por la FDA y la EMA y en buena medida recogidos en la literatura. Por lo tanto, parece razonable preguntarse si la pauta no es excesivamente restrictiva. Naturalmente, la pauta considera una epidemiología local y una preocupación institucional por el uso racional de los antimicrobianos, tendiente a conservar su uso para casos seleccionados, evitando el sobre uso, disminuyendo así el riesgo de desarrollo de resistencia para un ATB muy útil, algo que no consideran las agencias reguladoras cuando habilitan el uso de un medicamento en el mercado.

En cuanto a las variables correspondientes a las directivas de los tratamientos (duración, vía, dosis) se observó que no hubo modificaciones cuando se comparan ambos períodos. Esto puede considerarse una omisión de la pauta puesto que no hace especificaciones al respecto, ni generales ni diferenciadas por patología.

Nuestro estudio tiene limitaciones que es necesario considerar. En primer lugar, la realización de un estudio retrospectivo obliga a basarse en registros médicos, cuya claridad y calidad es heterogénea. La revisión de la historia clínica permitió conocer datos que no estaban claros en los formularios de despacho del ATB pero aun así existen potenciales sesgos derivados de dificultades en la obtención e interpretación de los datos. En segundo lugar, en ocasiones no se consignaron diagnósticos contemplados en la pauta sino que se consignaron diagnósticos equivalentes. Esto no significa que fueran erróneos sino que se consignaron de forma diferente, algo común en la práctica clínica. Esto obligó a buscar equivalencias razonables, lo cual constituye otra potencial fuente de sesgo. A su vez, la pauta establece usos precisos que no siempre se consignan como tal en la historia clínica aun cuando los pacientes presentan dicha patología. Es el caso de la presencia de bronquiectasias, que estando presentes en el paciente pueden no consignarse en los formularios de despacho y en consecuencia llevar a una interpretación equivocada sobre la pertinencia o no del uso de este ATB. Por último, nuestro estudio toma un número de casos limitados, tratándose de un muestreo por conveniencia, lo que dificulta la generalización de estos datos, aunque los resultados son bastante concluyentes.

Dentro de las fortalezas se destaca que el estudio permite evaluar la pauta, poniendo en evidencia sus debilidades, lo que permite tomar acciones para corregirlas. Es necesario reconocer que hay que generar una estrategia de difusión más amplia, haciendo llegar esta pauta a todo el personal involucrado en la prescripción de este ATB. Por otro lado, se pone en

evidencia que la pauta debe incorporar recomendaciones en cuanto a dosis, vía de administración y duración del tratamiento de acuerdo a cada patología considerada. En particular, deberá establecerse la pertinencia de emplear 800 mg de MXF en pacientes no críticos, algo claramente por fuera de las recomendaciones y de los registros pero que puede llegar a considerarse aceptable en casos seleccionados y bien definidos. Por último y no menos importante, el estudio revela la necesidad de mejorar la calidad de los registros médicos. En efecto, el estudio de los registros médicos permite conocer, planear, modificar y controlar las conductas médicas en base a protocolos que marquen los lineamientos de los tratamientos, siempre y cuando la calidad de los registros lo permita.

El desarrollo de guías, pautas y protocolos de tratamiento es una tarea compleja. No menos complejo es incidir sobre los hábitos de prescripción de los médicos. El establecimiento de pautas de uso de medicamentos en general y de antimicrobianos en particular contribuye al uso racional de los medicamentos. En el caso de los antimicrobianos el uso racional propende a disminuir la selección de resistencia bacteriana, lo que constituye, como se menciona previamente, un problema de salud pública mundial, al que no se encuentra ajeno nuestro país. Para medir objetivamente este aspecto es necesario medir el impacto en términos del desarrollo de microorganismos resistentes, algo que deberá incorporarse en la evaluación de la pauta y que debería ser objeto de estudios futuros. Una pauta de uso de antimicrobianos será adecuada si logra controlar su uso para indicaciones correctas y si logra disminuir la selección de cepas resistentes. El Hospital Pasteur reúne las condiciones adecuadas para desarrollar pautas, aplicarlas, evaluarlas y corregirlas en la medida que se trata de un Hospital Público en el que se encuentra fuertemente inserta la Facultad de Medicina lo que introduce un ambiente académico propicio para este tipo de emprendimientos.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

En conclusión, el estudio del cumplimiento de la pauta de uso de MXF muestra una adhesión insuficiente en relación al período previo considerado. Para optimizar el uso de este antimicrobiano y de otros ATB deben hacerse ajustes en la pauta, en particular incorporando dosis, duración y vía de administración. Para que la pauta sea aplicada es necesario difundirla ampliamente entre los involucrados en su prescripción estimulando y logrando el máximo compromiso con su cumplimiento. Es necesario comenzar a objetivar el impacto de la protocolización mediante la cuantificación de la aparición de cepas resistentes.

REFERENCIAS

- 1- Chambers FH. Principios generales de la antibioticoterapia. En: Brunton L, coordinador. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11° edición. USA: Mc Graw Hill; 2008. p. 1095-1109.
- 2- Bado I, Cordeiro N, Garcia V, Robino L, Seija V, Vignoli R. Principales grupos de antibióticos. Algorta G. Temas de bacteriología y virología. 3° edición. Montevideo: FEFMUR; 2008. p. 727-752.
- 3- Cabrera S. Uso racional y responsable de los antimicrobianos. ArchMed Interna. 2009; 31: 74-80.
- 4- Bado I, Cordeiro N, Garcia V, Robino L, Seija V, Vignoli R. Principales mecanismos de resistencia antibiotica. Algorta G. Temas de bacteriología y virología. 3° edición. Montevideo: FEFMUR; 2008. p. 753-764.
- 5- WorldHealthOrganization [base de datos en internet]. Antimicrobialresistance Global Reportonsurveillance. c2014-[acceso 2016 Mayo 13] Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
- 6- WorldHealthOrganization [base de datos en internet]. Antimicrobialresistance. c2015-[acceso 2016 Mayo 13] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
- 7- Quim. Kegel, Dres. Noelia Speranza, Héctor Telechea, Quim. Ismael Olmos, Tec. Ana Greczanik, Dres. Gustavo Giachetto, Luciana Nanni. Impacto de la protocolización de la profilaxis antibiótica en la cesárea en el centro Hospitalario Pereira Rossell. Revista Médica del Uruguay [en línea]. 2007. [10 de abril de 2016]; No. 2. URL disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-03902007000200002&script=sci_arttext
- 8- William A, Petri jr. Sulfonamidas, Trimetoprim-Sulfametoxazol, Quinolonas y fármacos contra infecciones de las vías urinarias. En: Brunton L, coordinador. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11° edición. USA: Mc Graw Hill; 2008. p. 1111-1125
- 9- Parra-Ruiz J, Hernández-Quero J. Parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos de las Fluoroquinolonasrespiratorias. Guía para la selección de la fluoroquinolona más apropiada. Rev Española de Quimioterapia 2012;25(4) 245-251
- 10- Krasemann C, Meyer J, Tillotson G. Evaluation of the Clinical Microbiology Profile of Moxifloxacin. ClinicalInfectiousDiseases2001; 32(supl 1): S51-63.
- 11- Sethi S, .Moxifloxacin for the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. ClinicalInfectious Diseases2005; 41:S177-85.
- 12- Gonzales G, Gavilán A. Uso adecuado de Fluoroquinolonas en atención primaria. Boletín Farmacológico de Castilla la Mancha 2004 Vol. 1.

- 13- Grossman R, Hsueh P, Gillespie S, Blasi F. Community-acquired and tuberculosis: differential diagnosis and the use of fluoroquinolones. *International Journal Diseases* 2014 Jan; 18: 14-24
- 14- Lipsky B, Giordano P, Choudhri S. et al. Treating diabetic foot infections with sequential intravenous to oral moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam/amoxicillin-clavulanate. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007; 60: 370-376.
- 15- Gyssens I, Dryden M, Kujath P. et al. A randomized trial of the efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin monotherapy versus intravenous piperacillin/tazobactam followed by oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011; 66: 2632-2642.
- 16- Dryden M. Complicated skin and soft tissue infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010; 65: 35-44.
- 17- Bogner J, Kutaiman A, Esguerra-Alcalen M. et al. Moxifloxacin in complicated skin and skin structure infections (cSSSIs): A prospective, international, non-interventional, observational study. *Advances in Therapy*. 2013; 30: 630-643.
- 18- Pestova E, Millichap J, Noskin G. et al. Intracellular targets of moxifloxacin: a comparison with other fluoroquinolones. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2000; 45: 583-590.
- 19- Saravolatz L, Leggett J. Gatifloxacin, gemifloxacin, and moxifloxacin: the role of 3 newer fluoroquinolones. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003; 37: 1210-1215
- 20- FDA [base de datos en internet]. USA: FDA; 12 de octubre de 1999, [Actualización abril del 2010; consulta en 29 de mayo de 2016]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021277s0381bl.pdf
- 21- EMA [base de datos en internet]. Londres: EMA; 7 de diciembre de 2006, [Consulta en 29 de mayo de 2016]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Avelox_6_12/WC500013020.pdf

AGRADECIMIENTOS:

- Química Farmacéutica Laura Rüginitz, Jefe de Farmacia del Hospital Pasteur, por colaborar activamente en la identificación de los formularios de despacho de Moxifloxacina.
- Prof. Agda. Dra. Mercedes Perendones, por su colaboración en la obtención de las Historias Clínicas y en otros aspectos logísticos.
- Sector Registros Médicos del Hospital Pasteur, por su colaboración en la obtención de Historias Clínicas de los pacientes del estudio.

ANEXO

Pauta de Moxifloxacin

Patología respiratoria

- 1- NA intrahospitalaria con sospecha de aspiración
- 2- NA asociada a los sistemas de salud con sospecha de aspiración
- 3- NA grave con antígeno neumococcico en orina negativo
- 4- EPOC CF 3-4
 - a. Primera línea si hay sospecha de Pseudomonas (Presencia de bronquiectasias, Uso crónico o prolongado de corticoides, varios planes antibióticos previos recientes)
 - b. Segunda línea si no hay respuesta a plan previo (Ampicilina – Sulbactam o Amoxicilina – Clavulanico)
- 5- NA en paciente inmunodeprimido no neutropenico
- 6- Otra situación con bacteriología sin sensibilidad a otro fármaco.

Otras patologías

- Pie diabético: Debe contar con autorización del infectólogo (Formulario con su firma).
- Osteomielitis: Debe contar con autorización del infectólogo (Formulario con su firma).