

Uso de la combinación de betalactámicos y aminoglucósidos en pacientes críticos. Centro de Terapia Intensiva del Hospital de Clínicas (agosto-setiembre 2022)

Use of the combination of beta-lactams and aminoglycosides in critic patients. Intensive Care Unit - Hospital de Clínicas (August-September 2022)

LUCILA BESOSA(1), ANTHONELLA BLANCO(1), FRANCISCO PARDO(1), THOMAS QUESADA(1), RODRIGO VARELA(1), NOELIA SPERANZA(2), STEPHANIE VIROGA(2), FEDERICO GARAFONI(2)

(1) Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

(2) Docente supervisor. Departamento de Farmacología y Terapéutica - Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Contacto: grupo91fmed@gmail.com
franciscopardo011@gmail.com
rovarela93@gmail.com
lucilabesosa@gmail.com
anthonella.b@hotmail.com
q.yamil@gmail.com

RESUMEN

El presente estudio buscó caracterizar el uso de la combinación de betalactámicos y aminoglucósidos parenterales, así como la aparición de eventuales efectos adversos en pacientes internados en el CTI del Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" durante el período de agosto-setiembre del 2022.

Para esto, se cuantificó diariamente la variación de parámetros de interés en individuos que recibieron dicha combinación durante su estadía. Se registró el diagnóstico que motivó su uso y sus características clínicas.

En los 12 individuos incluidos se identificó que la combinación más utilizada fue cefuroxime-gentamicina (n=9) indicada en profilaxis de cirugía cardíaca.

Las combinaciones antibióticas administradas en todos los casos siguieron las recomendaciones vigentes del MSP y del PROA institucional. Sin embargo, en 44,4% de las profilaxis de cirugías cardíacas la duración del tratamiento fue de 72 horas siendo la recomendada 48 horas. Las dosis de gentamicina utilizadas no fueron ajustadas a los pacientes, administrándose 240 mg en todos los individuos que la recibieron (n=10). La efectividad de los tratamientos no pudo ser correctamente evaluada debido a la falta de datos sobre los reactantes de fase aguda.

No se hallaron efectos adversos adjudicables exclusivamente a los antibióticos evaluados, solo se observó la instauración de injuria renal aguda en 1 individuo.

Sería adecuado en futuros estudios ampliar el tiempo de recolección de datos para evaluar detalladamente el uso de la combinación, así como seguir a los individuos incluidos más allá de su estadía en el CTI, objetivando así la posterior aparición de efectos adversos.

Palabras clave: Consumo de antibióticos, CTI, Sinergia antibiótica, aminoglucósidos, betalactámicos, sepsis, profilaxis quirúrgica

ABSTRACT

The present study sought to characterize the use of the combination of beta-lactams and parenteral aminoglycosides, as well as the occurrence of adverse effects in patients admitted to the ICU of the Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" during the period August-September 2022.

Individuals receiving the combination of interest during their stay were included. The diagnosis that motivated its use and its clinical characteristics were recorded.

To develop the study, the variation of parameters of interest was quantified daily.

In the 12 individuals included, the most frequently used combination was cefuroxime-gentamicin (n=9) in individuals indicated for cardiac surgery prophylaxis.

The antibiotic combinations administered in all cases followed the current recommendations of the MSP and the institutional PROA. However, in 44.4% of the cases of cardiac surgery prophylaxis, the duration of treatment was 72 hours, whereas the recommended duration was 48 hours. The doses of gentamicin used were not adjusted to the patients, with 240 mg being administered in all the individuals who received it (n=10).

The effectiveness of the treatments couldn't be properly evaluated due to the lack of data on acute phase reactants. No adverse effects exclusively attributable to the antibiotics evaluated were found, only the development of acute renal injury was observed in 1 individual.

It would be appropriate in future studies to extend the time of data collection to evaluate in detail the use of the combination and follow the included individuals beyond their stay in the CTI, thus objectifying the subsequent appearance of adverse effects.

Key words: Antibiotic consumption, ICU, Antibiotic synergy, aminoglycosides, beta-lactams, sepsis, surgical prophylaxis.

Uso de la combinación de betalactámicos y aminoglucósidos en pacientes críticos. Centro de Terapia Intensiva del Hospital de Clínicas (agosto-setiembre 2022)

Besoa L, Blanco A, Pardo F, Quesada T, Varela R, Speranza N, Viroga S, Garafoni F.

INTRODUCCIÓN

La introducción de los antibióticos a la práctica clínica ha sido uno de los grandes avances de la medicina, permitiendo el tratamiento de infecciones que hasta el momento no tenían cura, generando un importante impacto sobre la mortalidad, ya que previamente las enfermedades infecciosas cobraban millones de vidas de forma anual(1).

El uso masivo de antibióticos y la presión de selección han determinado que las bacterias adquieran mecanismos de resistencia a éstos, lo que les permite evitar el efecto bacteriostático y bactericida de estos fármacos.

En 1996 McGowan y Gerding acuñaron el término antimicrobial stewardship para referirse específicamente al uso racional de antimicrobianos, considerándolos un recurso no renovable y mencionando que probablemente exista una relación causal entre el uso de antimicrobianos y la aparición de resistencia(2).

En 2001 la OMS publica la "Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos", donde define el uso racional de los antimicrobianos como "el uso eficaz en relación con el costo de los antimicrobianos con el cual se obtiene el máximo efecto clínico-terapéutico y simultáneamente se minimiza la toxicidad del medicamento y el desarrollo de resistencia microbiana". En esta misma publicación se menciona que el uso indebido de los antibióticos es el principal factor relacionado con la resistencia antimicrobiana(3).

Uno de los métodos que ha demostrado efectividad para hacer frente al desafío de las resistencias a los antibióticos es el desarrollo de los Programas de Optimización de la Antibioticoterapia (PROA). Entre sus lineamientos se indican un mejor entendimiento de los diagnósticos, complicaciones y factores de riesgo de determinadas enfermedades, y diversos planes de antibioticoterapia a nivel empírico(4).

Una de las estrategias terapéuticas más frecuentemente utilizadas es el uso sinérgico de antibióticos, esto hace referencia a la acción combinada de distintos antibióticos de forma tal que el efecto total sea mayor que la suma de los efectos que causan estos fármacos de forma independiente.

La combinación de antibióticos ofrece varias ventajas potenciales. En tratamientos empíricos amplía el espectro de cobertura antimicrobiana de infecciones graves, así como también disminuye la probabilidad de aparición de subpoblaciones de microorganismos resistentes a los antibióticos en situaciones donde hay riesgo de resistencia. Las desventajas de la combinación de antibióticos son el aumento de la toxicidad de los fármacos, la posible inducción de resistencia causada por el espectro antibiótico

más amplio y un posible antagonismo entre combinaciones de antibióticos específicas.

En particular, la combinación de betalactámicos y aminoglucósidos ha sido demostrada in vitro para bacterias gram negativas, especialmente para *Pseudomonas aeruginosa*(5). El uso de estos antimicrobianos puede provocar alteraciones a nivel renal, pudiendo instaurar injuria renal aguda definida por la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) como un incremento de 0,3 mg/dL de creatinemia en 48 horas(6).

La nefrotoxicidad es uno de los efectos adversos que se ha descrito en la terapia combinada de betalactámicos con aminoglucósidos, esta se debe exclusivamente al uso de fármacos y su presencia es más frecuente que en pacientes tratados con monoterapia(7).

Se estima que hasta un 25% de los pacientes que reciben aminoglucósidos desarrollan nefrotoxicidad (8), evidenciada como un aumento de la creatinina sérica mayor o igual a 0,5 mg/dl(9).

Los betalactámicos presentan como efecto adverso anemia, leucopenia, trombocitopenia y distintas manifestaciones gastrointestinales. Todos ellos se detallan en el Anexo 1. Su efectividad puede ser observada mediante la evaluación de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT). La PCR posee la capacidad de predecir gravedad y respuesta al tratamiento empleado, mostrando un descenso más rápido en los pacientes ingresados en la UCI que responden al tratamiento antibiótico de forma satisfactoria. El ascenso de los valores de la PCR a las 48 horas de iniciado el tratamiento antibiótico, predice el fracaso terapéutico. La PCT presenta un marcado incremento en infecciones bacterianas sistémicas, donde alcanza concentraciones entre 10 y 1000 ng/ml. Esta se incrementa y aclara rápidamente en respuesta al tratamiento antibiótico(10).

El tratamiento de infecciones con la combinación de betalactámicos y aminoglucósidos es frecuentemente utilizada en los Centros de Terapia Intensiva (CTI)(11), especialmente en el tratamiento de la sepsis(5). Esta se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección (12). Dicha patología es una de las causas de ingreso más frecuente a estos centros donde los pacientes suelen presentar un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) que puede ocasionar fallas multiorgánicas y alteraciones hemodinámicas. Esto implica monitorear los efectos adversos de los antibióticos que puedan llevar a mayor morbi-mortalidad y estadías hospitalarias prolongadas(13).

Un estudio multicéntrico realizado en Uruguay donde se incluyeron 153 pacientes demostró que los focos

Uso de la combinación de betalactámicos y aminoglucósidos en pacientes críticos. Centro de Terapia Intensiva del Hospital de Clínicas (agosto-setiembre 2022)

Besoa L, Blanco A, Pardo F, Quesada T, Varela R, Speranza N, Viroga S, Garafoni F.

frecuentemente responsables de sepsis fueron respiratorio (30%) y peritoneal (24,2 %), los de origen nefrourológico y hepato-biliar se ubicaron en 4° y 5° puesto respectivamente, con una frecuencia del 11,1 % y 7,2%. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron *Streptococcus pneumoniae* para el foco respiratorio, *Escherichia coli* en los focos peritoneal y nefrourológico; y *Pseudomonas aeruginosa* en las sepsis hepato-biliares(14).

El PROA del Hospital de Clínicas para sepsis intraabdominales establece diferentes planes antimicrobianos en función de la presencia de factores de riesgo (FR) para microorganismos resistentes.

En caso de no estar presentar FR, se propone utilizar ampicilina/sulbactam 3 g IV cada 6 horas, si además presenta criterios que clasifiquen al paciente como de alto riesgo (sepsis o disfunciones orgánicas, edad > 70 años y comorbilidades hepáticas, renales o cardíacas, etc.) se agrega gentamicina 5 mg/Kg cada 24 horas. En caso de asociar FR para microorganismos resistentes (como lo son inmunosupresión, tratamiento antibiótico en el último mes con cefalosporinas o betalactámicos de amplio espectro durante más de 10 días, procedimientos invasivos en el contexto de una enfermedad hepato-biliar, cultivos positivos para bacterias resistentes, etc.), el antibiótico recomendado es piperacilina/tazobactam 4,5 g IV cada 6 horas y de presentar criterios de alto riesgo (ya descritos) se agrega amikacina 20 mg/Kg cada 24 horas(15).

En las sepsis de origen nefrourológico, el plan antibiótico según el PROA consiste en piperacilina-tazobactam 4,5 g iv carga y luego cada 6 horas en perfusión extendida junto con Amikacina 15 mg/Kg/ cada 24 horas iv si el individuo asocia FR para microorganismos multirresistentes(16).

Otra de las razones que motivan el uso de la combinación antibiótica es la profilaxis de cirugía cardíaca, siendo esta la medida de prevención con mayor nivel de evidencia para disminuir la incidencia de complicaciones(17).

Con respecto a los protocolos utilizados para la profilaxis antibiótica en cirugía cardíaca, el European Journal of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) del 2017 afirma que la duración óptima de la profilaxis debe ser de 24 horas y no sobrepasar las 48 horas. En las infecciones perioperatorias se ha probado que las cefalosporinas de primera y segunda generación (cefazolina, cefuroxime) pueden reducir la incidencia de esta complicación dado que actúan con los microorganismos que se aíslan con más frecuencia (coco gram positivos y bacilos gram negativos)(18).

En Uruguay existe la "Guía de Recomendaciones en Profilaxis Antimicrobiana en Cirugía" del Ministerio de Salud Pública (MSP), esta propone utilizar la combinación de cefuroxime-gentamicina en la cirugía cardíaca con el fin

de cubrir enterobacterias. El CTI del Hospital de Clínicas hace uso de estas recomendaciones. La pauta indica administrar cefuroxime y en el caso de encontrarse en un centro con alta incidencia de enterobacterias asociar gentamicina. Las dosis a utilizar son de 1,5 g preoperatorio de cefuroxime y posteriormente administrar 1,5 g cada 8 h. La posología de gentamicina recomendada es de 5 mg/kg preoperatorio y posteriormente 5 mg/kg cada 24 horas(19). La duración del tratamiento no debe superar las 48 horas(17).

OBJETIVO GENERAL

Caracterizar el uso de la combinación de betalactámicos y aminoglucósidos parenterales en el CTI del Hospital de Clínicas durante el período de agosto-septiembre del 2022.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las combinaciones y pautas posológicas utilizadas en el período de estudio.
- Detallar el planteo diagnóstico inicial y las características clínicas de los pacientes en los que se le indican.
- Valorar la conducta terapéutica tras el diagnóstico microbiológico.
- Identificar eventos adversos que pueden aparecer con el tratamiento.
- Describir la evolución de reactantes de fase aguda durante el tratamiento combinado.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo de cohorte única en el período de Agosto-Septiembre de 2022.

Las fuentes de datos fueron las historias clínicas de los pacientes que permanecieron ingresados en el CTI del Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" en el periodo referido.

Se incluyeron los pacientes internados en el CTI que iniciaron tratamiento antibiótico con la combinación de betalactámicos y aminoglucósidos durante el período de estudio.

Se observaron de forma diaria las prescripciones de antibióticos en las historias clínicas de los pacientes internados para identificar aquellos que cumplían con los criterios de inclusión. Se identificaron los posibles participantes y se les solicitó el consentimiento informado (**Anexo 2**) a los pacientes o los familiares del mismo en caso de no poder consentir. De los pacientes incluidos en el estudio se registraron en un principio y por única vez:

Uso de la combinación de betalactámicos y aminoglucósidos en pacientes críticos. Centro de Terapia Intensiva del Hospital de Clínicas (agosto-setiembre 2022)

Besoa L, Blanco A, Pardo F, Quesada T, Varela R, Speranza N, Viroga S, Garafoni F.

- Edad, medida en años.
 - Sexo.
 - Diagnóstico que motiva el inicio del tratamiento combinado.
 - Resultados de cultivos y perfil de sensibilidad y resistencia solicitado en el momento previo al inicio del tratamiento combinado en caso de existir el mismo.
 - Antibiótico utilizado según sistema ATC (Sistema de Clasificación Química Terapéutica Anatómica)(20).
- Durante el proceso de investigación se recolectó diariamente:
- Función renal (creatininemia).
 - Dosis administrada de cada uno de los antibióticos.
 - Proteína C Reactiva (PCR).
 - Procalcitonina (PCT).
 - Recuento leucocitario.
 - Cambio a otros antibióticos de los mismos grupos terapéuticos incluidos, clasificados según sistema ATC (Sistema de Clasificación Química Terapéutica Anatómica).
 - Efectos adversos frecuentes por betalactámicos y aminoglucósidos (**Anexo 1**).

La respuesta al tratamiento antibiótico se evaluó a través de la evolución de los reactantes de fase aguda (PCR y PCT). También se consideró la aparición de complicaciones infecciosas desde el punto de vista clínico.

Los efectos adversos con correlato paraclínico se observaron mediante la instauración de:

- Anemia como valores de hemoglobina menores a 12,0 g/dl en mujeres no embarazadas y 13,0 g/dL en hombres(21).
- Trombocitopenia como valores de recuento plaquetario $< 100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (22).
- Leucopenia como valores $< 5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (23).
- Injuria renal aguda como incremento de 0,3 mg/dL de creatininemia en 48 horas(6).
- Nefrotoxicidad como incremento de 0,5 mg/dL de creatininemia(9).

La información obtenida se registró en una tabla de datos en Microsoft Excel.

Se registraron las variables de estudio al inicio y al final del tratamiento antimicrobiano combinado.

También se cuantificó la variación de dichas variables y se realizó el promedio de estas.

Se realizó un análisis de los datos de tipo descriptivo. Las variables cuantitativas se analizaron como media, mediana o modo, según corresponda y rango. Las variables cualitativas se analizaron como frecuencias absolutas y relativas. Los resultados se presentan en tablas.

NORMAS ÉTICAS

Esta investigación se rigió por la normativa nacional

vigente, Ley de protección de datos N° 18.339, Decreto 158/019.

Para anonimizar los datos se le adjudicó a cada paciente un número, iniciando en 000 el cual aumentó en forma creciente a medida que se agregaron sujetos al estudio.

No se registraron datos personales identificatorios como nombre, apellido ni número de registro.

Con el fin de identificar los participantes para recolectar las variables de estudio se registró únicamente el número de camas.

Los datos fueron manejados exclusivamente por el equipo de investigadores y solamente en el ámbito del Hospital de Clínicas bajo supervisión del equipo profesional de la Unidad de Cuidados Intensivos con el fin de asegurar la confidencialidad de los mismos.

Una vez completado el estudio los datos recabados fueron eliminados.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital de Clínicas en julio de 2022.

RESULTADOS

Entre los meses de agosto-setiembre de 2022 se registraron 12 individuos que recibieron la combinación de betalactámicos y aminoglucósidos. La edad media de los individuos fue 58 años (rango entre 34 y 82 años).

La combinación más utilizada fue cefuroxime-gentamicina (n=9) prescrita como profilaxis de cirugía cardíaca, los restantes (n=3) fueron planteos de sepsis de diferente origen que se detallan en la "Tabla 1".

Tabla 1. Número de individuos que recibieron la combinación de betalactámicos con aminoglucósidos clasificados por la indicación que motivó su uso. CTI Hospital de Clínicas, agosto-setiembre 2022

Combinación de antimicrobianos (clasificación ATC)	Individuos que recibieron la combinación (n)	Planteo diagnóstico al ingreso
Cefuroxime (J01DC02)/gentamicina (J01GB03)	9	Profilaxis de cirugía cardíaca
Ampicilina-sulbactam(J01CR01)/gentamicina (J01GB03)	1*	Sepsis biliar
Piperacilina-tazobactam (J01CR05)/gentamicina (J01GB03)	1*	Sepsis biliar
Piperacilina-tazobactam (J01CR05)/amikacina (J01GB06)	2	Sepsis intraabdominal Sepsis nefrourológica

*Individuo inicia el tratamiento con ampicilina-sulbactam/gentamicina y a las 24 horas se rota a piperacilina-tazobactam/gentamicina.

Fuente: elaboración propia

El betalactámico más frecuentemente administrado fue cefuroxime (n=9), en rango de 750 mg hasta 1500 mg cada 8 horas iv, le sigue en frecuencia piperacilina-tazobactam (n=3) en dosis de 4 - 4,5 g cada 6 horas iv y por último ampicilina-sulbactam (n= 1) cuya dosis no fue especificada. Gentamicina fue el aminoglucósido más frecuentemente prescrito (n=10) y se utilizó con dosis de 240 mg cada 24 horas iv en todos los individuos. Quienes recibieron amikacina (n=2) lo hicieron con dosis de 1,5 g cada 24 horas iv.

Uso de la combinación de betalactámicos y aminoglucósidos en pacientes críticos. Centro de Terapia Intensiva del Hospital de Clínicas (agosto-setiembre 2022)

Besoa L, Blanco A, Pardo F, Quesada T, Varela R, Speranza N, Viroga S, Garafoni F.

El promedio de duración del tratamiento de las combinaciones fue de 2,66 días (2-3 días). Quienes recibieron profilaxis de cirugía cardíaca lo hicieron por un promedio de 2,55 días (2-3 días), mientras que los casos diagnosticados con sepsis tuvieron una duración de tratamiento de 3 días.

Los parámetros paraclínicos utilizados para la valoración de la efectividad de las combinaciones en estudio se muestran en la "Tabla 2". Se logró obtener el resultado de PCR y PCT en 5 de los individuos participantes, el individuo 005, diagnosticado con sepsis biliar, mostró una disminución de 117,6 mg/L en sus valores de PCR una vez instaurado el tratamiento. Los valores de leucocitos tuvieron una disminución promedio de 9×10^3 /uL en 5 de los individuos.

Tabla 2. Resultados de los reactantes de fase aguda al inicio y al final del tratamiento en individuos que recibieron la combinación de betalactámicos con aminoglucósidos. CTI Hospital de Clínicas, agosto-setiembre 2022

Número de registro del paciente	PCR (mg/L)		PCT (ng/mL)	
	Al inicio del tratamiento	Al final del tratamiento	Al inicio del tratamiento	Al final del tratamiento
000	-	-	-	-
001	1,5	-	-	-
002	-	-	-	-
003	2,4	-	-	-
004	-	-	-	-
005	413,8	296,2	-	-
006	-	-	-	-
007	-	-	1,29	-
008	42,6	-	7,22	-
009	-	-	-	-
010	-	-	-	-
011	-	-	-	-

Fuente: elaboración propia

Respecto a la valoración del perfil de riesgo de los antibióticos administrados, se destaca: 11 individuos presentaron anemia al momento de la inclusión al estudio, 8 de estos descendieron los valores iniciales en un promedio de 1,88 g/dL.

Ningún individuo desarrolló trombocitopenia durante el tratamiento. 8 individuos disminuyeron su recuento plaquetario en la evolución, el promedio del descenso fue de $39,5 \times 10^3$ /uL. Un individuo presentó leucopenia desde el inicio, logrando una mejoría de sus valores al finalizarlo. Los individuos que recibieron cefuroxime no desarrollaron plaquetopenia o leucopenia. Por otro lado, quienes recibieron piperacilina-tazobactam no presentaron alteraciones significativas en sus niveles de hemoglobina, así como tampoco en el recuento plaquetario y leucocitario. Dichos datos se muestran en la "Tabla 3".

Los datos obtenidos para la valoración del perfil de riesgo de los aminoglucósidos se muestran en la "Tabla 4". Se

destaca que la variación de creatininemia no fue mayor a 0,5 mg/dl en ninguno de los individuos, por lo que no cumplieron con el criterio de nefrotoxicidad. Se observó la instauración de valores de creatininemia correspondientes a injuria renal aguda (creatinina sérica > 0,3mg/dl según los criterios KDIGO) en 1 individuo.

Tabla 3. Valores de serie blanca, roja y plaquetaria en individuos que recibieron la combinación de betalactámicos con aminoglucósidos al inicio, final y variación durante el tratamiento, clasificados en función del betalactámico prescrito en el CTI del Hospital de Clínicas entre agosto-setiembre 2022

N° de registro	Betalactámico administrado	Hemoglobina (g/dL)			Plaquetas (10 ⁹ /uL)			Leucocitos (10 ⁹ /uL)		
		Inicio	Final	Variación	Inicio	Final	Variación	Inicio	Final	Variación
000	Cefuroxime	11,3	12,1	0,8	124	159	35	7,85	10,25	2,4
001	Cefuroxime	11,2	8,3	-2,9	85	69	-16	12,54	12,82	0,28
002	Cefuroxime	11,9	10	-1,9	228	208	-20	8,99	9,7	0,71
003	Cefuroxime	11,1	8,7	-2,4	190	177	-13	22,95	23,49	0,54
004	Cefuroxime	11	10,5	-0,5	104	100	-4	21,41	15,72	-5,69
005	-	11,5	9,6	-1,9	84	35	-49	30,65	10,36	-20,29
006	Cefuroxime	10,0	7,1	-2,9	166	136	-30	19,57	20,9	1,33
007	Piperacilina-tazobactam	7,8	8,7	0,9	33	45	12	2,22	8,7	6,48
008	Piperacilina-tazobactam	6,7	11	4,3	542	376	-166	30,22	12,8	-17,42
009	Cefuroxime	10,2	8,8	-1,4	218	230	12	22,3	23,1	0,8
010	Cefuroxime	10,9	9,7	-1,2	140	122	-18	18,18	16,63	-1,55
011	Cefuroxime	13,3	13,3	0	140	140	0	13,38	13,30	-0,08

*Individuo recibe ampicilina-sulbactam y a las 24 horas se decide cambiar el tratamiento antimicrobiano a piperacilina-tazobactam.

Fuente: elaboración propia

Tabla 4. Valores de creatinina sérica al inicio y final del tratamiento antimicrobiano en individuos que recibieron la combinación de betalactámicos con aminoglucósidos, clasificados en función del aminoglucósido prescrito. CTI Hospital de Clínicas, agosto-setiembre 2022

N° de registro	Aminoglucósido utilizado	Creatinina sérica (mg/dl)		
		Inicio	Final	Variación
000	Gentamicina	1,09	1,04	-0,05
001	Gentamicina	1,15	1,44	+0,29
002	Gentamicina	0,48	0,43	-0,05
003	Gentamicina	1,63	1,36	-0,27
004	Gentamicina	0,66	0,42	-0,24
005	Gentamicina	0,78	0,79	+0,01
006	Gentamicina	0,56	0,47	-0,09
007	Amikacina	4,15	2,89	-1,26
008	Amikacina	3,34	1,21	-2,13
009	Gentamicina	0,9	0,68	-0,22
010	Gentamicina	1,24	1,6	+0,36
011	Gentamicina	0,88	0,77	-0,11

Fuente: elaboración propia

Se obtuvo cultivo positivo en 1 de los 3 individuos con planteo de sepsis, perteneciendo al individuo con diagnóstico inicial de sepsis biliar. La conducta terapéutica tras la obtención del diagnóstico microbiológico determinó cambios en la antibioticoterapia. El hemocultivo aisló el microorganismo *Escherichia coli*. El antibiograma informó la sensibilidad a aminopenicilinas y cefalosporinas de 2° y 3° generación. Para los aminoglucósidos se observó sensibilidad a gentamicina y amikacina. A las 48 horas de este resultado se decide la suspensión del aminoglucósido

Uso de la combinación de betalactámicos y aminoglucósidos en pacientes críticos. Centro de Terapia Intensiva del Hospital de Clínicas (agosto-setiembre 2022)

Besoa L, Blanco A, Pardo F, Quesada T, Varela R, Speranza N, Viroga S, Garafoni F.

administrado (gentamicina) no especificando el motivo en la historia clínica del participante.

En los restantes individuos, correspondiente a sepsis nefrourológica e intraabdominal, los cultivos no lograron la identificación de microorganismos causales.

DISCUSIÓN

El estudio de la prescripción combinada de betalactámicos y aminoglucósidos en el paciente crítico es un tema poco explorado a nivel nacional.

La principal indicación que determinó el uso de la combinación antimicrobiana de betalactámico y aminoglucósido fue la profilaxis de cirugía cardíaca, mediante el uso de cefuroxime/gentamicina, con esta se busca evitar las complicaciones post quirúrgicas.

Los antibióticos seleccionados concuerdan con los recomendados en los protocolos internacionales establecidos por la EACTS y las "Recomendaciones en profilaxis antimicrobiana en cirugía" del MSP.

A pesar de respetarse la indicación de la combinación cefuroxime/gentamicina se identificaron diferencias posológicas así como en la duración del tratamiento: mientras que las guías nacionales establecen el uso postquirúrgico de cefuroxime a 1,5 g cada 8 horas, los individuos incluidos en estudio recibieron en su gran mayoría (8 de 9) 750 mg cada 8 horas. Similar hallazgo se identificó en la posología de gentamicina, se recomiendan 5mg/kg cada 24 horas (350 mg en adultos de 70 kg) pero la indicación fue de 240 mg cada 24 horas en la totalidad de los participantes, por lo que se puede inferir que se utilizaron pautas posológicas inferiores a las recomendadas.

En cuanto a la duración del tratamiento, las pautas establecen un máximo de 48 horas y un total de 4 individuos (44,4%) mantuvieron el tratamiento profiláctico por 72 horas evidenciándose un aumento en la duración del mismo respecto a las pautas.

No se encontró desde el punto de vista teórico una justificación de este uso más allá de las recomendaciones, tanto en la duración como en las dosis administradas. Esto determina un inconveniente ya que el tratamiento profiláctico debe ser acotado en el tiempo, su prolongación podría predisponer a la aparición de efectos adversos vinculados a su uso y favorecer la expresión de resistencia microbiana.

A los 3 individuos que ingresaron al CTI con planteo diagnóstico de sepsis se les realizaron estudios microbiológicos con el fin de identificar el microorganismo causal, cumpliendo con las recomendaciones previstas en el PROA para los pacientes con criterios de alto riesgo.

De todos los estudios realizados, solo en el individuo con

planteo de sepsis biliar se logró aislar *E. coli* en hemocultivo. El tratamiento empírico instaurado inicialmente (ampicilina-sulbactam) fue sustituido por piperacilina-tazobactam por la coordinación en base a criterios clínicos, dada la presencia de factores de riesgo para enterobacterias resistentes.

Ambos tratamientos instaurados coinciden con lo pautado por el PROA del Hospital de Clínicas. 48 horas luego de este primer cambio, y contando con el resultado del antibiograma, se decide suspender el aminoglucósido, desconociendo la causa de la misma y quedando el individuo fuera del estudio.

No se pudo identificar la causa por la cual los restantes dos individuos incluidos.

Además, este centro cuenta con 23 camas de CTI lo cual restringe el número de individuos plausibles de ser incluidos en el estudio.

No se pudo identificar la causa por la cual los restantes dos individuos no contaron con resultados de cultivos.

Si bien las muestras fueron obtenidas en tiempo y forma se constató una demora en la obtención del resultado del único hemocultivo obtenido y su correspondiente antibiograma. Este fue entregado al cuarto día de realizado, demorando la instauración del tratamiento específico.

Con respecto al individuo con planteo de sepsis intraabdominal, el tratamiento empírico inicial cumplió con lo establecido en el PROA del Hospital de Clínicas, recibiendo la posología correcta para la combinación de betalactámico y aminoglucósido. El paciente falleció a los 4 días de instaurado el tratamiento, por lo que no se pudo evaluar si la duración del mismo hubiese cumplido con las pautas establecidas (5-7 días).

Por su parte, el individuo con planteo de sepsis nefrourológica cumplió con la indicación del PROA ya que se utilizó piperacilina-tazobactam junto con amikacina.

La evaluación de la efectividad de los tratamientos no pudo constatar correctamente debido a que no se contó con los parámetros paraclínicos necesarios como PCR o PCT, esta situación pudo deberse a falta de recursos que limitan la valoración paraclínica en los pacientes críticos. Cabe destacar que los 3 individuos ingresados bajo el diagnóstico de sepsis contaron con al menos 1 valor de reactante de fase aguda en el transcurso de la internación. Se espera que estén aumentados antes del inicio del tratamiento antibiótico y descendan luego de instaurado, tal como se evidenció en el individuo 005.

No se hallaron posibles efectos adversos adjudicables exclusivamente a los antibióticos evaluados en este estudio, solo se observaron variaciones poco significativas en valores como la hemoglobina y creatinina sérica, lo que

Uso de la combinación de betalactámicos y aminoglucósidos en pacientes críticos. Centro de Terapia Intensiva del Hospital de Clínicas (agosto-setiembre 2022)

Besoa L, Blanco A, Pardo F, Quesada T, Varela R, Speranza N, Viroga S, Garafoni F.

podría deberse a las condiciones en las cuales los individuos ingresan al CTI.

Los que provienen de cirugías cardíacas podrían contar con importantes pérdidas sanguíneas disminuyendo valores de hemoglobina, esto también sucede con el uso de reposición hidroelectrolítica produciendo hemodilución, que independientemente de los efectos que la antibioticoterapia pueda tener, también disminuyen los valores de hemoglobina. Lo opuesto sucede con la creatinina sérica, la cual aumenta en el contexto de sepsis o sangrado.

Una de las limitaciones del trabajo fue que no se pudo constatar en todos los individuos los resultados de las indicaciones paraclínicas necesarias (como PCR y PCT), por lo tanto quedaron ausentes datos que enriquecerían el análisis.

Otra limitante fue el tiempo con el que se contó para la recolección de datos, lo que condicionó el número de individuos incluidos.

Además, este centro cuenta con 23 camas de CTI lo cual restringe el número de individuos plausibles de ser incluidos en el estudio.

Se constató como inconveniente que algunos individuos internados en la UCI tenían prescripción de gentamicina y esta no pudo ser administrada debido a su ausencia en la farmacia hospitalaria. Pudo haber pasado que el equipo tratante, a sabienda de la carencia de ésta, no haya prescrito gentamicina, acción que podría haber dejado por fuera algunos individuos pasibles de recibir la combinación antibiótica en estudio, esto pudo deberse a la situación del mercado de medicamentos a nivel nacional. En junio de 2022, el MSP recibió las primeras notificaciones por parte de prestadores de salud acerca de la dificultad en el abastecimiento de algunos medicamentos. Si bien en ningún momento se llegó a un desabastecimiento completo, la presión sobre el stock forzó a los prestadores de salud, en caso de ser necesario, a usar otras alternativas farmacológicas(24).

El manejo de las historias clínicas también presentó dificultades. En la redacción de las mismas es común la ausencia de datos con respecto a la duración del tratamiento así como la posología del mismo. Las abreviaturas también representaron una dificultad para la interpretación de los tratamientos instaurados. Por otro lado, se destaca la falta de determinados parámetros clínicos que podrían ser de utilidad en este tipo de investigaciones, como lo son peso, balance hídrico, etc.

betalactámicos con aminoglucósidos en el CTI del Hospital de Clínicas fue como tratamiento profiláctico de cirugía cardíaca. La combinación más utilizada fue cefuroxime-gentamicina. Si bien la elección coincide con las recomendaciones vigentes del MSP y el PROA del Hospital de Clínicas, las pautas posológicas no fueron respetadas, ya que la duración de tratamiento fue superior a la recomendada y las dosis utilizadas no fueron ajustadas al peso del paciente.

La efectividad de los tratamientos instaurados no pudo ser correctamente evaluada debido a la falta de datos sobre los reactantes de fase aguda. Clínicamente no se evidenciaron complicaciones infecciosas en los individuos posoperatorios.

Sería adecuado en futuros estudios sobre el tema ampliar el tiempo de recolección de datos para evaluar con mayor detalle los criterios de selección de esta combinación, las características de la población en la que se administra así como las pautas posológicas utilizadas y seguir a los individuos incluidos en toda su estadía hospitalaria más allá de la del CTI, para constatar la posterior aparición de complicaciones o efectos adversos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Departamento de Farmacología y Terapéutica por facilitar las instalaciones para poder realizar el trabajo cómodamente, también al servicio del Centro de Tratamientos Intensivos del Hospital de Clínicas por permitir la recabación de datos necesarios.

A la cátedra de Metodología Científica de la Universidad de la República por los asesoramientos brindados.

A las familias y pacientes que brindaron el consentimiento para participar de este estudio.

A los orientadores por la dedicación y paciencia a lo largo del trabajo.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La mayor parte del uso de la combinación de

Uso de la combinación de betalactámicos y aminoglucósidos en pacientes críticos. Centro de Terapia Intensiva del Hospital de Clínicas (agosto-setiembre 2022)

Besoa L, Blanco A, Pardo F, Quesada T, Varela R, Speranza N, Viroga S, Garafoni F.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol.* octubre de 2019;51:72-80.
- McGowan JE, Gerding DN. Does antibiotic restriction prevent resistance? *New Horiz Baltim Md.* agosto de 1996;4(3):370-6.
- World Health Organization. Anti-Infective Drug Resistance Surveillance and Containment Team. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2001 [citado 30 de mayo de 2022]. Report No.: WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67197>
- Pasquau J, Sadyrbaeva S, De Jesús S, Hidalgo-Tenorio C. El papel de los programas de optimización de la antibioterapia (PROA) en el control de las resistencias bacterianas. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2016 [citado 30 de mayo de 2022];47-51. Disponible en: https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq_0214-3429_29_sup1_11pasquau.pdf
- Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 de enero de 2014; (1):CD003344.
- Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract* [Internet]. 2012;120(4):c179-84. Disponible en: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000339789>
- Marcus R, Paul M, Elphick H, Leibovici L. Clinical implications of β -lactam-aminoglycoside synergism: systematic review of randomised trials. *Int J Antimicrob Agents.* junio de 2011;37(6):491-503.
- Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int* [Internet]. enero de 2011 [citado 14 de noviembre de 2022];79(1):33-45. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815546760>
- Jorge Morales B. Drogas nefrotóxicas. *Tema Cent Nefrol* [Internet]. 1 de julio de 2010;21(4):623-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864010705782>
- Guirao X, Arias J, Ma Badía J, García-Rodríguez JA, Mensa J, Álvarez-Lerma F, et al. Recommendations in the empiric anti-infective agents of intra-abdominal infection. *Cir Esp Engl Ed* [Internet]. enero de 2010 [citado 14 de noviembre de 2022];87(2):63-81. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173507710701654>
- Fatsis-Kavalopoulos N, Roelofs L, Andersson DI. Potential risks of treating bacterial infections with a combination of β -lactam and aminoglycoside antibiotics: A systematic quantification of antibiotic interactions in *E. coli* blood stream infection isolates. *eBioMedicine* [Internet]. abril de 2022 [citado 14 de noviembre de 2022];78:103979. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352396422001633>
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 23 de febrero de 2016 [citado 14 de noviembre de 2022];315(8):801. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0287>
- Zagli G, Tarantini F, Bonizzoli M, Di Filippo A, Peris A, De Gaudio AR, et al. Altered pharmacology in the Intensive Care Unit patient. *Fundam Clin Pharmacol.* octubre de 2008;22(5):493-501.
- Bertullo M, Carbone N, Brandes M, Silva M, Meiss H, Tejera D, et al. Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la sepsis severa en Uruguay: un estudio multicéntrico prospectivo. *Rev Médica Urug.* 2016;32:178-89.
- Infecciones intraabdominales [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.proa.hc.edu.uy/index.php/carteles-portada/22-infecciones-intraabdominales>
- Infecciones urinarias [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.proa.hc.edu.uy/index.php/carteles-portada/18-infecciones-urinarias>
- Albornoz DH. Profilaxis Antimicrobiana en el Paciente Crítico [Internet]. 2019; Montevideo, Uruguay. Disponible en: https://www.cti.hc.edu.uy/images/PROFILAXIS_ATM_UCI_2019_Curso_Med_Intensiva.pdf
- 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery | *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* | Oxford Academic [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://academic.oup.com/ejcts/article/53/1/5/4360955>
- Ministerio de Salud Pública, Olesker D, Venegas J, Ríos G, Ramilo R, Rosa R. Profilaxis antimicrobiana en cirugía [Internet]. 2010. Disponible en: https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Prof_ATB_ComisionMSP2010dic.pdf
- WHOC - ATC/DDD Index [Internet]. [citado 30 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Organización Mundial de la Salud; 2011 p. 7 p.
- Rozman Borstnar C. *Farreras Rozman. Medicina Interna.* 19.a ed. Elsevier Castellano; 2020. 2932 p.
- Harrison TR, Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL. *Harrison Principios de Medicina Interna.* 20a ed. Madrid: McGraw-Hill Medical; 2018.
- Ministerio de Salud Pública. Sobre faltante de medicamentos [Internet]. [citado 15 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/sobre-faltante-medicamentos>
- FICHA TECNICA PIPERACILINA/TAZOBACTAM KABI 4 g/0,5 g POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG [Internet]. [citado 30 de mayo de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71601/FT_71601.html#4-8-reacciones-adversas
- Pfizer. UNASYN 1.5 g (Ampicilina 1000 mg + Sulbactam 500 mg) [Internet]. 2019. Disponible en: <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=11230>
- FICHA TECNICA CEFUROXIMA NORMON 500 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68115/FichaTecnica_68115.html#4-8-reacciones-adversas
- PROSPECTO AMICACINA B BRAUN 5 MG/ML SOLUCION PARA PERFUSION INTRAVENOSA [Internet]. [citado 30 de mayo de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/63879/Prospecto_63879.html
- FICHA TECNICA GENTAMICINA BRAUN 3 mg/ml SOLUCION PARA PERFUSION INTRAVENOSA [Internet]. [citado 30 de mayo de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63854/FichaTecnica_63854.html

Uso de la combinación de betalactámicos y aminoglucósidos en pacientes críticos.
 Centro de Terapia Intensiva del Hospital de Clínicas (agosto-setiembre 2022)

Besoa L, Blanco A, Pardo F, Quesada T, Varela R, Speranza N, Viroga S, Garafoni F.

ANEXOS

ANEXO 1: EFECTOS ADVERSOS DE BETALACTÁMICOS Y AMINOGLUCÓSIDOS

Antibiótico	Efectos adversos muy frecuentes (≥ 1/10)	Efectos adversos frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Efectos adversos poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
Piperacilina-Tazobactam (25)	-Diarrea	-Infección por Cándida -Trombocitopenia -Anemia -Insomnio -Cefalea -Dolor abdominal -Vómitos -Náuseas -Estreñimiento -Dispepsia -Erupción -Prurito -Fiebre -Reacción en el lugar de inyección -Aumento de la alanina aminotransferasa -Aumento de la aspartato aminotransferasa -Disminución de las proteínas totales -Disminución de la albúmina en sangre -Prueba de Coombs directa positiva -Aumento de la creatinina en sangre -Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre -Aumento de la urea en sangre -Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada	-Leucopenia -Hipopotasemia -Convulsiones -Hipotensión -Tromboflebitis -Flebitis -Sofocos -Eritema multiforme -Urticaria -Erupción maculopapular -Artralgia -Mialgia -Escalofríos -Disminución de glucosa en sangre -Aumento de la bilirrubina en sangre -Prolongación del tiempo de protrombina
Ampicilina-Sulbactam (26)		-Anemia -Trombocitopenia -Eosinofilia	-Leucopenia -Neutropenia
Cefuroxime(27)		-Eosinofilia -Aumento de enzimas hepáticas	-Trombocitopenia -Leucopenia
Amikacina (28)	-Nefrototoxicidad. - Neurotoxicidad- ototoxicidad y bloqueo neuromuscular (parálisis muscular aguda y apnea, entumecimiento, hormigueo, espasmos musculares y convulsiones). Mareos, ataxia, vértigo, tinnitus, zumbido de oídos y pérdida de audición.		-Cefalea -Temblores -Erupción en la piel, enrojecimiento y elevación de la temperatura en el lugar de inyección. -Náuseas, vómitos. -Parestesia, artralgia. - Dolor en el sitio de la inyección.
Gentamicina (29)	-Nefrototoxicidad -neurotoxicidad- ototoxicidad -Mareos, ataxia, vértigo, tinnitus, zumbido de oídos y pérdida de audición.		-Cefalea -Temblores -Erupción en la piel, enrojecimiento y elevación de la temperatura en el lugar de inyección.
	-neurotoxicidad- bloqueo neuromuscular: parálisis muscular aguda y apnea, entumecimiento, hormigueo, espasmos musculares y convulsiones.		-Náuseas -Vómitos -Parestesia -Artralgia -Dolor en el sitio de la inyección

Extraído de: CIMA, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; España.
<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

**Uso de la combinación de betalactámicos y aminoglucósidos en pacientes críticos.
Centro de Terapia Intensiva del Hospital de Clínicas (agosto-setiembre 2022)**

Besoa L, Blanco A, Pardo F, Quesada T, Varela R, Speranza N, Viroga S, Garafoni F.

ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por los investigadores: _____

Número de contacto: _____

Responsables de la investigación: _____

En el presente documento, el grupo de investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República solicitan a usted en representación de su familiar, el aval de acceder a la información personal de la historia clínica con motivos científicos.

La investigación en cuestión corresponde a un estudio en el cual se describirá el comportamiento clínico y paraclínico de los pacientes que recibieron una combinación de dos grupos de antibióticos (betalactámicos y aminoglucósidos).

El estudio se realizará en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital de Clínicas (HC), y se buscará incluir a todos los pacientes de la unidad que hayan recibido la combinación antibiótica mencionada en el período julio-setiembre 2022.

La investigación tiene como fin describir los beneficios de la práctica de la combinación antibiótica así como los posibles efectos adversos que puedan presentarse.

Las conclusiones de este proyecto pueden colaborar con un mejor entendimiento de los efectos de los antibióticos en conjunto, y generar un avance en el campo de la antibioticoterapia que favorezca a otros pacientes en un futuro.

Dado que el paciente cumple con las condiciones que se buscan para incluirlo en este estudio, se le solicita a usted el acceso a información de la historia clínica, particularmente:

- Edad
- Sexo
- Peso
- Diagnóstico al inicio de la terapia antibiótica
- Resultados de su paraclínica (función renal, hemograma, reactantes de fase aguda)

Dado que se accede a información personal se garantiza por parte de los investigadores que los datos se anonimizarán ocultando la identidad. Estos formarán parte de un proyecto de investigación a presentarse en una jornada científica que tendrá lugar en la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, en el mes de noviembre de 2022. Además estos resultados podrán eventualmente ser publicados en una revista científica.

Los investigadores nos comprometemos a utilizar sólo los datos mencionados referentes a la investigación, y en el período de tiempo correspondiente. Aseguraremos la confidencialidad y anonimidad de los datos, que serán manejados exclusivamente por el equipo de investigadores y solamente en el ámbito del Hospital de Clínicas bajo supervisión del equipo profesional de la Unidad de Cuidados Intensivos.

Una vez completado el estudio los datos personales recabados serán eliminados.

A su vez, se deja constancia de que usted entiende el procedimiento de la investigación a realizar con los datos del paciente, y comprende que no recibirán remuneración ni beneficio personal alguno por participar. Usted tiene el derecho de revocar el consentimiento en cualquier momento durante el proceso de la investigación, dando fin a su participación.

Responsable a cargo: _____