

SERIES DE TIEMPO INTERRUMPIDO CON REGRESIÓN SEGMENTADA PARA ESTIMAR LOS EFECTOS DE LA INTRODUCCIÓN DE ERTAPENEM EN LA SENSIBILIDAD DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* A IMIPENEM

Sousa Regueiro D¹, López Calviño B², Molina Poch, F³, Gutiérrez Urbón JM⁴, Seoane Pillado MT², Pérttega Díaz S², Pita Fernández S²

1 Unidad de Enfermedades Infecciosas (Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, CHUAC)

2 Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística (CHUAC)

3 Servicio de Microbiología (CHUAC)

4 Servicio de Farmacia (CHUAC)

RESUMEN

Aplicación de la metodología de las series de tiempo interrumpido con regresión segmentada para detectar los cambios, antes y después de la introducción en el hospital del ertapenem (carbapenémico grupo 1), en la sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a imipenem (carbapenémico del grupo 2).

Palabras y frases clave: *Pseudomonas aeruginosa*, ertapenem, imipenem, drug resistance

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La aparición de resistencias antimicrobianas en relación con la presión selectiva derivada del uso excesivo o la indicación inadecuada de los fármacos antimicrobianos es una preocupación creciente en los pacientes hospitalizados.

Ertapenem es un carbapenémico del grupo 1 con débil actividad frente a *Pseudomonas spp.* Algunos estudios *in vitro* han sugerido que su uso extensivo puede promover la selección de mutantes con resistencia cruzada a los carbapenémicos del grupo 2 (imipenem y meropenem). Los escasos estudios publicados *in vivo* han aportado observaciones contradictorias que no confirman los resultados de los estudios no clínicos.

El análisis de regresión segmentada de series de tiempo interrumpido es un modelo robusto que permite evaluar los cambios de nivel en una variable respuesta, antes y después de realizarse una intervención. Se utiliza esta metodología para estimar los efectos de la introducción del ertapenem en el hospital en el año 2005 sobre la aparición de resistencias antimicrobianas a los carbapenémicos del grupo 2.

Los objetivos del trabajo fueron:

Objetivo principal: Estimar el efecto de la introducción del uso de ertapenem en la sensibilidad a imipenem de *Pseudomonas aeruginosa*

Objetivo secundario: Determinar el consumo de otros antimicrobianos: carbapenémicos del grupo 2, quinolonas y cefalosporinas, durante el periodo de estudio.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Estudio observacional retrospectivo, de vigilancia hospitalaria, en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC) durante el periodo Enero 2002 a Diciembre 2009

Mediciones: Consumo de antimicrobianos/mes, definiéndose en función de dosis diarias definidas (DDD) /1000 pacientes-día, recopilándose las DDDs de ertapenem, imipenem, meropenem, fluoroquinolonas y determinados beta-lactámicos con intervalos mensuales, antes y después de la introducción de ertapenem en el formulario del hospital.

Sensibilidad de *P. aeruginosa* a imipenem: se valorará el porcentaje de *P. aeruginosa* sensible a imipenem (proporción de aislamientos sensibles).

Se determinará la incidencia de aislamientos sensibles (proporción de aislamientos sensibles/1000 pacientes-día) con el propósito de evaluar con mayor precisión los cambios en la sensibilidad de los microorganismos durante el período de estudio. La incidencia de aislamientos sensibles = %microorganismos sensibles durante un mes determinado x 1000 /nº de estancias de ese mes. Con el fin de evitar aislamientos duplicados, solamente se considerará 1 aislamiento por paciente con el mismo patrón de sensibilidad en el antibiograma por mes.

Justificación del tamaño muestral: Se estudian 96 datos (correspondientes a los obtenidos mensualmente durante los 10 años del estudio) que permitirán evaluar el impacto del uso de ertapenem sobre la sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* con una precisión de $\pm 10\%$ y una seguridad del 95%.

Análisis estadístico: Análisis descriptivo. Se estudia la asociación entre el consumo de ertapenem y la sensibilidad a imipenem de *P. aeruginosa*; así como, la asociación entre el consumo de ertapenem y la utilización de otros antimicrobianos (variables cuantitativas), mediante la correlación de Pearson o Spearman según proceda, tras comprobar la normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov.

Con el fin de evaluar el impacto antes y después de la introducción del ertapenem, en el hospital en el año 2005, sobre la sensibilidad de *P. aeruginosa* a imipenem durante el período de estudio, se realizará un análisis de series de tiempo interrumpido con regresión segmentada ("Analysis of Interrupted Time Series with Segmented Regression") que permite estimar los efectos de la intervención.

Tras la observación de una medida en intervalos regulares en el tiempo pre y post intervención (una observación por momento), se utiliza la regresión segmentada para estimar la evolución de la variable dependiente antes de la intervención, para estimar la tendencia después de la intervención, para comprobar los cambios en la variable dependiente (observaciones) antes y después de la intervención y para comprobar los cambios en la pendiente de la tendencia de la intervención pre y post

Se especifica el siguiente modelo de regresión lineal para estimar el nivel y la tendencia en la sensibilidad a los carbapenémicos de *Pseudomonas aeruginosa* antes y después de la introducción del ertapenem.

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 * \text{tiempo}_t + \beta_2 * \text{intervención}_t + \beta_3 * \text{tiempo después de la intervención}_t + e_t$$

Siendo,

Y_t , el número de observaciones/mes

tiempo_t , tiempo en meses desde el inicio de periodo de observación

intervención_t , variable indicadora de antes y después de la intervención, codificándola como "0" antes de la intervención y como "1" después de la intervención

$\text{tiempo después de la intervención}_t$, número de meses después de la intervención, codificada como "0" antes de la intervención

En este modelo, β_0 , estima el nivel basal de los resultados de interés a tiempo cero

β_1 , estima el cambio en la sensibilidad antes de la intervención (i.e la tendencia basal)

β_2 , estima el cambio en el nivel de sensibilidad inmediatamente después de la intervención (i.e, desde el final del segmento anterior)

$\beta_1 + \beta_3$, es la pendiente tras la intervención

El término error, e_t , representa la variabilidad aleatoria no explicada por el modelo

Aspectos ético-legales: Aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia (CEIC) con el código (2011/130) y se garantiza el anonimato de los datos según la ley de protección de datos (15/1999)

3. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se observa un consumo de imipenem de $30,2 \pm 8,8$ DDD/1000 pacientes-día, de meropenem $10,1 \pm 6,1$ DDD/1000 pacientes-día y de ertapenem desde su introducción a partir del año 2005 de $7,2 \pm 5,2$ DDD/1000 pacientes-día.

Se objetiva un aumento del consumo de antimicrobianos, existiendo una correlación positiva estadísticamente significativa entre el tiempo en meses y el consumo de imipenem ($r=0,719$; $p<0,001$) y de meropenem ($r=0,805$; $p<0,001$); así como con el consumo de ertapenem ($r=0,899$; $p<0,001$).

Tras la introducción de ertapenem, se objetiva un aumento estadísticamente significativo de la utilización de imipenem ($23,2 \pm 5,2$ vs. $34,4 \pm 7,9$; $p<0,001$) y meropenem ($5,5 \pm 2,5$ vs. $12,8 \pm 6,0$; $p<0,001$)

La incidencia global de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* sensibles a imipenem es $2,0 \pm 0,3$; existiendo diferencias estadísticamente significativas entre la incidencia de sensibilidad por año ($p < 0,001$) (Tabla 1). Dicha incidencia de aislamientos sensibles se correlaciona positiva y estadísticamente significativa con el consumo de ertapenem ($r = 0,556$; $p < 0,001$). No existe una correlación significativa con el consumo de imipenem ($r = -0,184$; $p = 0,072$) y de meropenem ($r = 0,010$; $p = 0,920$)

Tras ajustar la incidencia de sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a imipenem, por un modelo de series de tiempo interrumpido con regresión segmentada, se objetiva un efecto de la introducción del ertapenem significativo; observándose en la incidencia pre-intervención un descenso vs. un aumento post-intervención estadísticamente significativo. (Tabla 2) (Figura 1)

El consumo medio de otros antimicrobianos fue ceftriaxona $25,2 \pm 8,2$ DDD/1000 pacientes-día, ciprofloxacino $28,1 \pm 6,1$ DDD/1000 pacientes-día, gentamicina $25,1 \pm 6,2$ DDD/1000 pacientes-día y metronidazol $17,0 \pm 3,9$ DDD/1000 pacientes-día.

Tras la introducción de ertapenem, se objetiva un cambio en el nivel de consumo estadísticamente significativo; aumentando en ceftriaxona (antes $21,0 \pm 4,3$ vs. $27,8 \pm 9,0$ después; $p < 0,001$), ciprofloxacino (antes $25,3 \pm 4,3$ vs. $29,8 \pm 6,4$; $p < 0,001$) y disminuyendo en gentamicina (antes $29,9 \pm 5,8$ vs. $22,1 \pm 4,3$ después; $p < 0,001$) y metronidazol (antes $19,6 \pm 3,7$ vs. $15,4 \pm 3,1$ después; $p < 0,001$)

Tabla 1: Incidencia de sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a imipenem por año

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	p
Incidencia de sensibilidad	$2,3 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,3$	$< 0,001$

Tabla 2: Regresión de series interrumpidas con regresión segmentada para predecir la incidencia de sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a imipenem

Variables	B	E.T	t	p
Tiempo	-0,012	0,003	-3,852	$< 0,001$
Introducción ertapenem (Antes vs. Después)	-0,198	0,081	-2,441	0,016
Tiempo desde la introducción del ertapenem	0,018	0,003	5,308	$< 0,001$
Constante	2,379	0,068		

4. CONCLUSIONES

El consumo de antimicrobianos imipenem, meropenem y ertapenem aumenta a lo largo del tiempo.

Tras la introducción del ertapenem, existe un efecto estadísticamente significativo en la tendencia de la sensibilidad de *P. aeruginosa*, observándose un cambio de un descenso a un aumento de los aislamientos sensibles a imipenem

REFERENCIAS

Eagye K, Nicolau D. Absence of association between use of ertapenem and change in antipseudomonal carbapenem susceptibility rates in 25 hospitals. Infection control and hospital epidemiology. 2010;31(5):485-90.

Goldstein JCE, Citron MD, Peraino V, Elgourt T, Meibohm RA and Shuang Lu. Introduction of Ertapenem into a Hospital Formulary: Effect on Antimicrobial Usage and Improved In Vitro Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2009; 53(12):5122-5126

Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F and Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2002; 27:209-309.

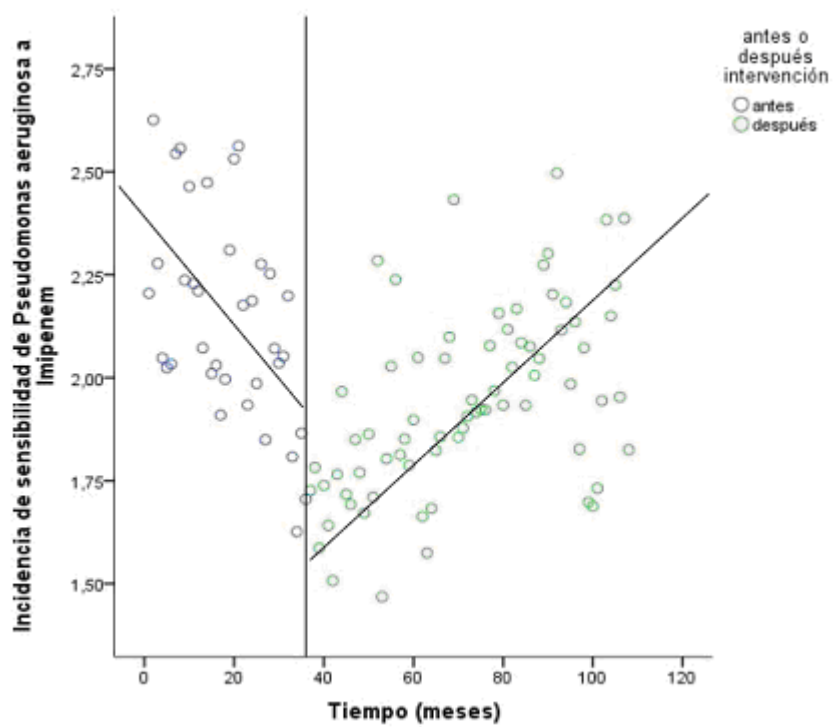


Figura 1: Incidencia de sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a imipenem