

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS



**EVALUACIÓN DE LAS INTERVENCIONES DEL FARMACÉUTICO
CLÍNICO EN PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO
ANTIBIÓTICO RESTRINGIDO Y SEMIRESTRINGIDOS EN LA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE UN HOSPITAL
TRAUMATOLÓGICO.**

Proyecto de residencia presentado a la Universidad de Chile para optar al Título Profesional
Especialista en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica por:

QF. Marcelo Esteban Urtubia Evert

Directora de Residencia: QF Leslie Escobar Oregón, PhD

Santiago-CHILE
Noviembre 2022.

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS

INFORME DE APROBACIÓN DE TESIS.

Se informa a la Dirección de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas que la Tesis de Residencia presentada por el candidato:

Q.F. Marcelo Esteban Urtubia Evert

Ha sido aprobada por la Comisión de Evaluadora de Tesis como requisito para optar al grado de **Título Profesional Especialista en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutico**, en el examen público rendido el día:

Director de residencia:

Q.F. Leslie Escobar Oregón, PhD _____

Comisión Evaluadora:

Prof. Marcela Jirón Aliste _____

Prof. Fernanda Ávila Oesterle _____

Prof. Ariel Castro Lara _____

Agradecimientos

Este proceso ha significado un gran crecimiento para mí en muchos sentidos, en primer lugar desafiarme a poder terminar un camino que ha sido largo pero demasiado enriquecedor, y por otra parte, contribuir a la atención de paciente en el Hospital del Trabajador.

Sin duda esto es imposible lograrlo solo y en este sentido me queda agradecer a las personas que estuvieron siempre a mi lado para animarme y levantarme en los momentos más críticos.

Agradezco a mi esposa por ser esa compañera fiel y mi hinch número uno, por estar ahí junto a mi hija en estos años que han sido un crecimiento para toda nuestra familia y especialmente para mí, que pese a todos los cambios que hemos vivido me ayudaron eternamente a enfocarme y contenerme en el proceso.

A dios por darme la fortaleza y poner a mi lado a las personas idóneas, que me ayudaron y me guiaron.

A mi directora de tesis que fue un pilar fundamental en corregirme, orientarme y tener la paciencia para acompañarme siempre en los altos y bajos, pese a sus responsabilidades familiares.

A los médicos infectólogos del Hospital al Dr. Martinez y el Dr. Segovia que me orientaron y respaldaron la labor del farmacéutico en todo momento.

A los médicos de la UPC, Dr. Perez, Dr. Baltar y Dr. Sandor, que poco a poco fui ganando su confianza y su respaldo, me hicieron sentir una pieza fundamental en el equipo.

A mis amigos en el hospital, Hans, Thomas, Nathalie, Elias y tanto otros que me ayudaron de una u otra manera al desarrollo del proyecto.

Gracias a todos, su ayuda fue fundamental.

Tabla de contenidos

Índice de fórmulas, gráficos y tablas	6
Resumen	7
Introducción.....	8
Problema de investigación	10
Pregunta de investigación:.....	10
Hipótesis:	10
Objetivo general:.....	10
Objetivos Específicos:	10
Marco teórico.....	11
Resistencia antimicrobiana	11
Combate de la resistencia antimicrobiana	12
Rol del farmacéutico clínico en los programa de optimización de antimicrobianos	13
Unidades de cuidados intensivos en Chile y el farmacéutico clínico	15
Hospital del trabajador como centro de referencia traumatológico	17
Metodología	19
Tipo estudio	19
Población	19
Calculo tamaño maestral	19
Selección de pacientes	20
Criterios de inclusión	20
Criterios de exclusión	20
Diseño del estudio	22
Variables del estudio	26
Cura clínica (CC).....	26
Consumo de antimicrobianos.....	27
Costos asociados al consumo de antimicrobianos.....	28
Intervenciones realizadas por el QFC	28
Recopilación de datos	29
Plan de análisis de datos	30
Resultados de la investigación	34
Características de la muestra y resultados generales.	34
Intervenciones del QFC durante las visitas clínicas en UCI.....	36

Comparación de la proporción de paciente con cura clínica entre los periodos estudiados.	37
Estrategias de estandarización del uso de fármacos anti-infecciosos.	38
Dilución y velocidad de administración de antimicrobianos.	39
Capacitación al equipo médico “Dosis máximas de antimicrobianos y monitorización”.	39
Implementación de un “Programa de optimización de antimicrobianos en el Hospital del trabajador”.	39
Consumo de antimicrobianos entre los periodos de estudio.	40
Consumo de antimicrobianos según grupo terapéutico.	41
Resultados clínicos complementarios.	43
Costo total de antimicrobianos.	43
Discusión	45
Programa de intervenciones farmacéuticas en UCI.	45
Características basales de los pacientes.	47
Cura clínica y otros resultados con impacto clínico.	48
Consumo de antimicrobianos	49
Limitaciones del estudio	51
Conclusiones	53
Bibliografía	54
Glosario	60
Anexos	61
Anexo 1: Uso restringido de antimicrobianos del Hospital de trabajador	61
Anexo 2: Herramienta de recolección de datos	62
Anexo 3: Consolidación de datos de tasa de cura clínica.	63
Anexo 4: Servicio de farmacia - consumo de antimicrobianos expresado en cantidad de frascos dispensados.	64
Anexo 5: Herramienta de consolidación de datos - consumo mensual de antimicrobianos expresados como DDDx1000 paciente-día.	65
Anexo 6: Consentimiento informado	66
Anexo 7: Protocolo administración de medicamentos	67
Anexo 8: Estandarización del uso de los principales antimicrobianos utilizados en el Hospital del trabajador.	72
Anexo 9: Dosis máximas de antibióticos y monitorización.	76
Anexo 10: Programa de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) en el Hospital del Trabajador.	81

Índice de fórmulas, gráficos y tablas

Fórmula 1: Porcentaje de aumento de cura clínica entre los periodos.....	30
Fórmula 2: Cálculo de DDD y DDD x 1000 camas – día.....	31
Fórmula 3: Cálculo de costo total de antimicrobianos.....	31
Fórmula 4: Tasa de aceptación de intervenciones farmacéuticas.....	32
Figura 1: Criterios de inclusión y algoritmo de selección de pacientes.....	21
Figura 2: Metodología e intervenciones según fase del estudio.....	25
Figura 3: Clasificación de las intervenciones realizadas por el QFC.....	36
Figura 4: Comparación de la proporción de pacientes con cura clínica entre los periodos.	38
Figura 5: Comparación consumo total de antimicrobianos entre los periodos.....	40
Figura 6: Comparación del costo total de antimicrobianos entre los periodos.....	44
Tabla 1: Características basales de los pacientes.....	34
Tabla 2: Diagnóstico de ingreso e infeccioso de los pacientes.....	35
Tabla 3: Consumo de antimicrobianos según grupo terapéutico.....	41
Tabla 4: Consumo específico de carbapenémicos.....	42
Tabla 5: Consumo específico de cefalosporinas.....	42
Tabla 6: Consumo específico de quinolonas.....	43
Tabla 7: Resultados clínicos complementarios.	43

Resumen

Fundamento: La resistencia antimicrobiana se ha transformado en un desafío global, y las medidas para frenar su desarrollo han implicado la creación de estrategias que permitan optimizar y hacer uso racional de antimicrobianos a través de los programas de optimización de antimicrobianos (PROA). Este problema se profundiza en unidades de mayor complejidad como las unidades de cuidados intensivos (UCI). Los PROA y el químico farmacéutico clínico (QFC) en este tipo de unidades son agentes fundamentales para generar cambios en la distribución del consumo de antimicrobianos y lograr impacto clínico.

Objetivo: Comparar la proporción de pacientes que alcancen cura clínica (CC), hospitalizados en la UCI que recibieron tratamiento antimicrobiano restringido y semirestringido, antes y después de la incorporación de un QFC a la unidad.

Metodología: En una UCI traumatológica, se desarrolló un estudio de metodología antes y después, que incluyó pacientes adultos que recibieron tratamiento antimicrobiano de uso restringido y semirestringido. Constó de dos fases, cada una de 8 meses, la primera retrospectiva desde enero 2019 seguido de la fase de intervención desde enero 2022. La intervención incluyó la incorporación de un QFC, la implementación de un PROA y el desarrollo de un programa de intervenciones farmacéuticas como estrategias de uso adecuado de antimicrobianos. La variable principal del estudio fue la cura clínica definida como la resolución de síntomas y signos de infección sin la necesidad de utilizar antibióticos adicionales. Como objetivo secundario se midió el consumo de antimicrobianos expresado como DDD x 1000 pacientes-día. Finalmente, se realizó un análisis descriptivo de las intervenciones realizadas por el farmacéutico clínico y su tasa de aceptación por el equipo de salud de la UCI.

Resultados: 46 pacientes que recibieron tratamiento antimicrobiano restringido y semi-restringido (23 pacientes en cada periodo) fueron estudiados. Se logró aumentar la proporción de paciente con cura clínica en un 44,5%, la mortalidad y los días de hospitalización en UCI se mantuvieron similares entre los grupos sin diferencias estadísticamente significativas. Las principales intervenciones del QFC fueron la monitorización terapéutica, la suspensión y la individualización de terapia antimicrobiana. Se evidenció un aumento considerable del consumo de cefalosporinas y una disminución del consumo de quinolonas, carbapenémicos, colistin y tigeciclina.

Conclusiones: La incorporación de un QFC a la UCI, en conjunto con la aplicación de un PROA a nivel institucional, permitió mejorar la proporción de paciente con cura clínica entre los periodos comparados, sin embargo, no se logró disminuir otros objetivos clínicos complementarios como mortalidad o días de hospitalización.

Introducción

La resistencia antimicrobiana representa una de las principales preocupaciones de salud pública en las últimas décadas (1). Se han publicado datos que estiman que la mortalidad global asociada a la resistencia antimicrobiana podría incluso llegar a 10 millones por año, en el 2050 (2).

Si bien la resistencia antimicrobiana tiene causas multifactoriales, éstas han convergido para acelerar el proceso (3) y traen consigo problemas asociados que debilitan su combate. En los últimos años han existido mayores desafíos para el desarrollo de nuevas moléculas, esto principalmente por barreras regulatorias, valor o utilidad clínica y costos excesivos para cumplir con los ensayos clínicos para la aprobación de nuevos antimicrobianos (4).

La dificultad para el desarrollo de nuevos antimicrobianos ha aumentado la presión en las terapias existentes y acentúa la necesidad de preservar el uso de antimicrobianos (5). En respuesta a esta problemática nace la necesidad de realizar labores locales coordinadas destinadas al uso apropiado de antimicrobianos, con el fin de mejorar aspectos de eficacia clínica, disminuir la incidencia de efectos adversos y hacer uso costo-eficientes de las terapias destinadas al control de infecciones en los centros hospitalarios (6).

En Chile, durante diciembre del año 2020 se promulgó la Norma General Técnica N°210 para la racionalización del uso de antimicrobianos en la atención clínica (6). El objetivo principal es diseñar e implementar estrategias para asegurar el uso apropiado de los antimicrobianos en hospitales públicos y privados de Chile, a través del desarrollo local de programas de optimización de antimicrobianos (PROA). La norma contempla el desarrollo de un equipo multidisciplinario compuesto por al menos un médico infectólogo, médico microbiólogo o en su defecto un tecnólogo médico encargado de la sección de microbiología y un químico farmacéutico con conocimientos en antimicrobianos.

El químico farmacéutico clínico (QFC) juega un rol integral en el desarrollo de los PROA. Está involucrado en prácticamente todo el proceso de la optimización del uso de antimicrobianos, comenzando por la educación a los prescriptores y el equipo clínico, regulando y gestionando las estrategias de prescripción de antimicrobianos que requieran pre-autorización, guiando al equipo clínico respecto a procesos de preparación, administración y dosificación de antimicrobianos. Finalmente monitoreando la duración, oportunidad de realizar traslape a vía oral y realizando retroalimentación posterior a la prescripción de antimicrobianos (5).

En los últimos años las unidades de cuidados intensivos (UCI) han aumentado el número de camas y con ello la complejidad creciente de la medicina que requiere atención multidisciplinar para optimizar los resultados de los pacientes (7,8). En las UCI se consume gran parte del arsenal farmacológico disponible en los hospitales debido a la mayor complejidad de los pacientes internados en este tipo de unidades. Los antimicrobianos juegan un rol importante en este sentido, de hecho, se estima que hasta el 71% de los pacientes hospitalizados en la UCI reciben antibióticos durante su estadía, factor que está estrechamente relacionado con el desarrollo de infecciones y sepsis en este tipo de unidades (9,10).

Considerando que los PROA cobran gran relevancia en los hospitales y las UCI son servicios clínicos donde se utiliza frecuentemente un antimicrobiano, el QFC es un agente de relevancia dentro de los equipos multidisciplinario en estos dos escenarios, por esta razón es de suma importancia estudiar el rol y las intervenciones del QFC, utilizando como principal herramienta el seguimiento farmacoterapéutico para establecer la individualización y monitorización de la terapia y así conseguir mejores resultados clínicos (11).

En Chile, no se han publicado estudios que evalúen el efecto de las intervenciones de un QFC en los PROA, por lo que sigue siendo necesario conocer los posibles efectos que tiene la participación en los equipos multidisciplinarios de optimización de antimicrobianos.

Problema de investigación

Pregunta de investigación:

De los pacientes de UCI de un hospital traumatológico que están en tratamiento con antibióticos de uso restringido y semirestringido ¿Podría la intervención del QFC aumentar la proporción de pacientes que alcance la cura clínica (CC)?

Hipótesis:

En una unidad de cuidados intensivos de un hospital traumatológico, la intervención del QFC en un PROA tiene la capacidad de aumentar la proporción de (CC) en al menos un 40% de los pacientes que reciben tratamientos antibióticos restringido y semirestringidos.

Objetivo general:

Comparar la proporción de pacientes que alcancen CC, hospitalizados en la UCI que reciben tratamiento antimicrobiano restringido y semirestringido, antes y después de la incorporación de un QFC a la unidad.

Objetivos Específicos:

- 1- Desarrollar un programa de intervenciones farmacéuticas como parte del PROA para pacientes de la unidad de cuidados intensivos destinadas a optimizar la terapia antimicrobiana para fármacos de uso restringido y semirestringidos de la institución.
- 2- Evaluar el posible efecto de las intervenciones del QFC para aumentar la cura clínica en los pacientes que reciban tratamiento antimicrobiano de uso restringido y semi restringido.
- 3- Determinar la magnitud de cambio del patrón de consumo de antimicrobianos de la UCI antes y después de la incorporación del QFC en el PROA.

Marco teórico

Resistencia antimicrobiana

Los microorganismos son los agentes causantes de gran parte de las enfermedades infecciosas en los humanos, el descubrimiento de antimicrobianos ha posibilitado el tratamiento de estas patologías a largo de las últimas décadas, sin embargo, el desarrollo de resistencia antimicrobiana como proceso natural de adaptación, que ocurre cuando los microorganismos tienen la capacidad de eludir los mecanismos que utilizan los antimicrobianos contra ellos (12), ha causado mayores dificultades en el tratamiento de patógenos cada vez más resistentes, aumentando así el impacto en la morbimortalidad asociada a esta problemática.

La resistencia está determinada por mecanismos intrínsecos (propios de la naturaleza del microorganismo), adquirida por mutación o adquisición de material genético de un microorganismo exógeno, o puede estar mediada por adaptación ante gatillantes de estrés que modulan la expresión de genes modificando el fenotipo (12). La adaptabilidad de los microorganismos puede derivar en la destrucción, modificación o alteración del sitio de acción de los antimicrobianos utilizados.

Existen diversos factores que están asociados al desarrollo de resistencia antimicrobiana, no obstante, existen causas multifactoriales. De hecho, el uso de antimicrobianos no solo se limita al consumo humano, sino que también se expresan reservorios de resistencia en animales, entornos acuícolas, aguas contaminadas, desechos de la industria farmacéutica, además del sobreuso indiscriminados en los entornos de atención a pacientes ambulatorios y hospitalizados (13).

La presión selectiva, explicada como el proceso que reduce la reproducción de algunos individuos en la población (14), es el proceso crucial que ejerce el antimicrobiano y que conduce a la prevalencia de cepas de microbios resistentes a los agentes utilizados. Por tal motivo el consumo de antimicrobianos parece tener un rol relevante en el desarrollo de resistencia, de hecho a nivel global se ha establecido un aumento

de hasta 36% cuando se compararon datos entre el 2000 y 2010, destacando también el aumento del uso de carbapenémicos y polimixinas en un 45% y 13%, respectivamente (14).

La aparición y diseminación de microorganismo multirresistentes y las dificultades para el desarrollo de nuevos antimicrobianos, han sido reconocidos como uno de los mayores problemas de salud pública mundial. Reportes del Reino Unido del año 2014 ya preveían el impacto en las causas de mortalidad y los costos económicos asociados, proyectando que la principal causa de mortalidad al año 2050 estará relacionada con las patologías infecciosas, incluso por sobre enfermedades oncológicas y cardiovasculares con costos acumulados hasta la fecha proyectada de aproximadamente USD \$100 trillones (2).

Combate de la resistencia antimicrobiana

Ante la problemática de la resistencia microbiana nace la necesidad de realizar labores locales coordinadas destinadas al uso apropiado de antimicrobianos, con el fin de mejorar aspectos de eficacia clínica, disminuir la incidencia de efectos adversos y hacer uso costo eficientes de las terapias destinadas al control de infecciones en los centros hospitalarios (6). En Chile se establece el plan nacional contra la resistencia a los antimicrobianos 2021 – 2025, con el objetivo de fortalecer y concientizar estrategias para promover el uso prudente de antimicrobianos tanto a nivel comunitario como en sectores específicos relacionados con profesionales de la salud en relación con el control de infecciones (15).

Dado el contexto mencionado y como parte del plan estratégico trazado, se pone en marcha a nivel nacional la Norma General Técnica N°210, para la racionalización del uso de antimicrobianos en la atención clínica, impulsando los programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en toda la red hospitalaria. Los PROA son entidades que han adoptado denominaciones amplias, sin embargo está claro que su función principal es vigilar el uso de antimicrobianos para cubrir los patógenos más probables, equilibrando la eficacia y los daños colaterales en los centros de salud. Los

PROA han demostrado mejorar los resultados clínicos, reducir los efectos adversos y disminuir la resistencia antimicrobiana (16).

Dentro de las estrategias principales de los PROA se encuentra la auditoría prospectiva y retroalimentación, que consiste en otorgar un tiempo de gracia preestablecido para el uso de antimicrobianos, con el posterior análisis por parte del equipo para optimizar la terapia prescrita, esto ha demostrado reducir el consumo de antimicrobianos de amplio espectro y las tasas de diarrea asociada a *clostridium difficile* (DACD) (17). Otras estrategias incluyen la preautorización, que requiere la validación de un clínico para la utilización de cierto grupo de antimicrobianos, sin embargo este tipo de estrategias solo han demostrado una reducción del uso de antimicrobianos y costos asociados, pero no queda claro su rol en mejorar resultados clínicos (18).

Rol del farmacéutico clínico en los programa de optimización de antimicrobianos

Para llevar a cabo las estrategias de un PROA se debe contar con un equipo multidisciplinario y un número reducido de miembros, se considera imprescindible contar con al menos un médico infectólogo, un farmacéutico clínico experto en antimicrobianos, y un microbiólogo clínico o el profesional con mayor experiencia en el laboratorio clínico (19). En este sentido los farmacéuticos clínicos han desempeñado un papel relevante en los centros hospitalarios como promotores de la medicina basada en la evidencia y el uso de las terapias costo-efectivas, participando en las visitas clínicas multidisciplinarias y el análisis dirigido de la farmacoterapia para realizar ajustes individualizados a los pacientes, además de educar y promover el uso adecuado de los fármacos fortaleciendo la seguridad de las terapias utilizadas (20).

El aumento de la aceptación en la labor del farmacéutico clínico ha expandido su desempeño a otras áreas donde es considerado relevante. La problemática mundial respecto a la resistencia antimicrobiana y el aumento del consumo de terapias anti-infecciosas abren la puerta al farmacéutico clínico para contribuir a la vigilancia de las terapias, optimización de los tratamientos, educar sobre la prescripción racional y

reducir el uso inapropiado o innecesario de antimicrobianos. Todas estas medidas buscan potencialmente ralentizar el desarrollo y la propagación de la resistencia antimicrobiana (21).

Estudios previos han demostrado que la intervención del farmacéutico clínico en un PROA ha logrado disminuir la toxicidad asociada a las terapias antimicrobianas utilizadas, mediante la reducción de dosis, acortar días de tratamientos y/o evitar la incidencia de interacciones o eventos adversos asociada a su uso. Por otra parte, se ha demostrado que las intervenciones permiten reducir los costos y esto podría ser aún mayor si se incluyen pacientes de unidades críticas (22,23).

Estudios con diseños cuasiexperimentales con metodología antes y después de la incorporación de un farmacéutico en un PROA han demostrado que el farmacéutico es considerado un agente primordial contribuyendo a mejorar la calidad de las prescripciones médicas asociadas al uso de antimicrobianos según las recomendaciones de las guías clínicas, lo cual se traduce en evitar terapias subóptimas que permitan el desarrollo de resistencia antimicrobiana (24). Adicionalmente, se ha demostrado que la participación de un farmacéutico clínico mediante implementación de un protocolo de traslape a vía oral de antimicrobianos lograron mejorar la adherencia a los protocolos establecidos y reducir el tiempo de la terapia antimicrobiana endovenosa (25).

Estudios con equipos multidisciplinario también han logrado beneficios en términos de reducir el consumo de antimicrobianos de segunda línea, tales como carbapenémicos, glicopéptidos y cefalosporinas, al comparar periodos sin farmacéutico clínico versus el periodo con la incorporación del farmacéutico como parte del PROA, traduciendo esto en el ahorro de costos y evitando patrones de resistencia antimicrobiana (26). La participación del farmacéutico en los PROA está relacionada también con la elaboración de protocolos y a partir de éstos la supervisión o monitorización en base a las normas locales establecidas en los aspectos relacionados con la prescripción, administración y vigilancia de los antimicrobianos. Adicionalmente la educación al

equipo de salud es ventajosa para garantizar la calidad del proceso farmacoterapéutico y promover el uso racional de antimicrobianos (5).

Dentro de las principales intervenciones realizadas por farmacéuticos destaca el beneficio de realizar auditorías prospectivas de antimicrobianos restringidos y aquellos antimicrobianos de interés (cefalosporinas y quinolonas) que cumplan un periodo prolongado de uso, creando alertas para la posterior evaluación y toma de decisión en relación a la conducta definida como estrategia central. Esto ha permitido incidir en la disminución del consumo y los costos de antimicrobianos, que fluctúan desde un 13 hasta un 25% en algunos casos, dependiendo de la complejidad del centro y la experiencia de los integrantes que conforman el equipo (27,28).

Las estrategias de la optimización de antimicrobianos según parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos o por sus siglas en inglés “pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD)”, permiten establecer parámetros objetivos para mejorar los resultados clínicos y microbiológicos en el tratamiento de infecciones, de esta manera los farmacéuticos participan activamente en recomendar la mejor alternativa terapéutica y su régimen posológico para cumplir los objetivos que se ajustan al antimicrobiano seleccionado. Un estudio comparó el mejor objetivo PK/PD de Cefalosporinas en infecciones graves y estableció que la adecuación del régimen posológico para conseguir el objetivo terapéutico permitió aumentar la cura clínica y microbiológica en más de 50% de los pacientes (29).

Unidades de cuidados intensivos en Chile y el farmacéutico clínico

Las UPC son unidades compuestas por la UCI y la unidad de cuidados intermedios (UTI), encargadas de proporcionar la atención integral a pacientes con riesgo vital e inestabilidad orgánica. Las UPC deben contar con un mínimo de 6 camas de UCI y proporcionalmente una relación de 1:2-3 de camas de UTI (30). En este contexto, los cambios demográficos, la mayor expectativa de vida de las personas, el aumento de patologías crónicas y su tratamiento, además de mayor desarrollo y la disponibilidad de tecnología, han provocado que en los últimos años se vea reflejado un aumento

significativo de camas en las UPC, de 773 camas en el año 2000 hasta 1.270 camas en el año 2013 (31), estableciendo un aumento de 39% en poco más de una década.

En las UPC y particularmente en las UCI se consume gran parte del arsenal farmacológico disponible en los hospitales, debido a la mayor complejidad de los pacientes hospitalizados en este tipo de unidades (9). Sin embargo los antimicrobianos juegan un rol importante en este sentido de hecho se estima que hasta el 71% de los pacientes hospitalizados en la UCI reciben antibióticos durante su estadía, factor que está estrechamente relacionado con el desarrollo de infecciones y sepsis en este tipo de unidades (9,10). Adicionalmente las patologías como la sepsis y traumas son las que más consumen recursos en la UCI.

Considerando los factores anteriormente expuestos, la gravedad y complejidad de los pacientes ingresados a UPC, se requiere garantizar la atención de un personal altamente calificado y multidisciplinario, de hecho la guía de funcionamiento de UPC en Chile sugiere la dotación del personal, funciones y horas específicas destinadas al cumplimiento de las labores en UPC. En este sentido y cada vez con mayor frecuencia se encuentran los QFC en las UPC y su rol es altamente valorado por el equipo clínico. Los QFC colaboran realizando diferentes tareas en la atención de pacientes en la UCI, diversifican actividades que tiene relación con la atención clínica, educación y labores administrativas. Las principales funciones están relacionadas con la valoración de la terapia, monitorizando regímenes terapéuticos, optimización farmacocinética, el registro y documentación del historial farmacoterapéutico, entre otras tareas que intervienen directamente al paciente. Adicionalmente la constante capacitación y educación al equipo clínico permite entregar directrices, homogenizar conductas clínicas a través de protocolos e impactar en aspectos clínicos y económicos en las unidades (8).

En el contexto del amplio uso de antimicrobianos en la UCI, el farmacéutico juega un rol importante en este sentido y con frecuencia es el responsable de ajustar dosis, sugerir esquemas terapéuticos, realizar traslape a vía oral en pacientes que cumplan los criterios y controlar de forma sistemática la duración del tratamiento, entre otras

intervenciones. De hecho cuando se ha estudiado el beneficio de incorporar a un QFC a la UCI se determinó que el principal grupo terapéutico donde se intervino son los antimicrobianos alcanzando un 33%, seguidos por la benzodiacepinas y anestésicos, con un 27% y 23% respectivamente (32). En esta misma línea y dada la evidencia disponible es fundamental optimizar el uso de agentes antimicrobianos no solo para maximizar el éxito terapéutico y disminuir la toxicidad, sino también, para prolongar la vida útil de estos fármacos y limitar la aparición de resistencia antimicrobiana (33).

Contar con parámetros objetivos para estimar los regímenes terapéuticos utilizados es esencial y por esta razón los niveles plasmáticos juegan un rol importante en esa interpretación, sin embargo, la alta variabilidad interindividual de los pacientes impacta directamente con la obtención de concentraciones terapéuticas de antimicrobianos, lo que puede traer como resultados la falta de eficacia terapéutica o el aumento de las reacciones adversas relacionadas con la dosis utilizada. Debido a esta problemática se requiere la adaptación individualizada de la terapia antimicrobiana utilizada y el QFC es el profesional con las mayores competencias para realizar ajustes y sugerencias en este sentido (34).

Hospital del trabajador como centro de referencia traumatológico

El Hospital del Trabajador es un centro de alta complejidad que pertenece a la red de salud de la Asociación Chilena de Seguridad (ACHS), especializado en el tratamiento del trauma integral, quemados, rehabilitación distintiva y enfermedades profesionales. Debido a la especialidad de este centro hospitalario se presentan desafíos importantes en el manejo de pacientes con lesiones traumáticas, requiriendo la valoración multidisciplinaria, que permita la estabilización inicial del paciente en el servicio de urgencias y una posible intervención quirúrgica antes o durante el ingreso hospitalario. Una fracción de pacientes puede sufrir traumas de alta energía y por ende complicaciones debido a lesiones no reconocidas o relacionadas con el tratamiento inicial, requiriendo hospitalización en unidades de mayor complejidad y por periodos prolongados de tiempo.

Un estudio realizado a nivel nacional demuestra que el ingreso de pacientes traumatológicos a la unidad de cuidados intensivos es aproximadamente un 12% (4). Sin embargo, en el contexto de las mutualidades este porcentaje puede ser aún mayor, considerando la especialidad de este tipo de centros. Se considera que la mortalidad de este tipo de pacientes es aproximadamente el 25% y entre las principales causas de muerte asociada al traumatismo de pacientes críticos se encuentra el desarrollo de disfunción orgánica múltiple asociada a sepsis (35). Encuestas nacionales han determinado que la prevalencia de sepsis severa en pacientes con diagnósticos traumatológicos es del 12,1%, relacionada con los patógenos más prevalentes en unidades de paciente crítico, aislando patógenos como: *S.aureus*, *K.* , *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, entre otros (36).

La mayoría de las muertes asociadas a traumas graves ocurren en las primeras 24 horas desde el ingreso (37). Sin embargo, las muertes tardías están asociadas principalmente al desarrollo de disfunciones orgánicas y sepsis. Según la evidencia, en los pacientes traumatológicos el riesgo del desarrollo de sepsis aumenta en 16 veces para traumas graves y 6 veces para traumas moderados (37,38), en comparación a pacientes no traumatológicos. Por otro lado, las intervenciones quirúrgicas, el desarrollo de infecciones crónicas asociadas a traumas y los periodos prolongados de hospitalización son factores que podrían contribuir a la incidencia de infecciones intrahospitalarias y el aumento del uso de antimicrobianos, trayendo como consecuencia un aumento de la resistencia antimicrobiana en este tipo de pacientes (39).

Considerando que los PROA cobran gran relevancia en los hospitales y las UCI son servicios clínicos donde se utiliza frecuentemente un antimicrobiano, el QFC es un agente de relevancia dentro de los equipos multidisciplinario en ambos escenarios, por esta razón es de suma importancia estudiar el rol y las intervenciones del QFC, para conseguir mejores resultados clínicos.

Metodología

Tipo estudio:

El presente trabajo consta de un estudio de diseño cuasiexperimental (antes/después) de 2 fases, con una muestra representativa de pacientes en cada fase. La primera fase retrospectiva durante un periodo de 8 meses a partir del año 2019. De manera posterior, la fase de intervención a través de incorporación del QFC en la UCI del Hospital del Trabajador (HT). El levantamiento de datos consideró un periodo idéntico a contar del año 2022.

Población:

Pacientes hospitalizados en la UCI del HT que reciben tratamiento antimicrobiano endovenoso de uso restringido y semirestringido.

Calculo tamaño maestral:

Para establecer el cálculo de tamaño muestral se consideró el aumento de la proporción de pacientes con cura clínica en un 60% según lo publicado en el estudio de McKinnon et al., 2008, utilizando como principal herramienta la optimización farmacocinética/farmacodinámica de cefalosporinas en la UCI. El cálculo fue realizado considerando un grupo control con una tasa de éxito de 33,3 % y un grupo intervenido con una tasa de éxito del 81,2%, con un 80% potencia y un 95% nivel de confianza a dos colas 1:1 entre grupos de estudios, es decir, por cada control habrá 1 intervenido (igual n en cada grupo). En base a los supuestos descritos anteriormente, el tamaño de muestra fue de 19 individuos por grupo, considerando 20% de sobre muestreo por posibles pérdidas, quedando 2 grupos de 23 pacientes cada uno, antes y después de la intervención. El levantamiento de los datos se realizó todos los días hábiles hasta completar los periodos establecidos, una vez que se obtengan la totalidad de los datos. La estrategia de selección de cada individuo fue a través de muestreo aleatorio simple con reemplazo en cada uno de los periodos de estudio.

Selección de pacientes

Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes mayores o igual a 18 años.
- 2) Pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital del Trabajador.
- 3) Pacientes que reciben el primer esquema antimicrobiano endovenoso restringido y semirestringido durante su estancia en la unidad.

Criterios de exclusión:

- 1) Pacientes en los cuales se descarta causa infecciosa durante el periodo que reciben tratamiento antimicrobiano.
- 2) Confirmación de colonización microbiana.
- 3) Suspensión de antimicrobianos en un periodo menor a 48 horas desde el inicio de antimicrobianos.
- 4) Pacientes con limitación del esfuerzo terapéutico.

La inclusión de pacientes al estudio para el seguimiento y levantamiento de datos se realizó según el siguiente algoritmo (Figura 1).

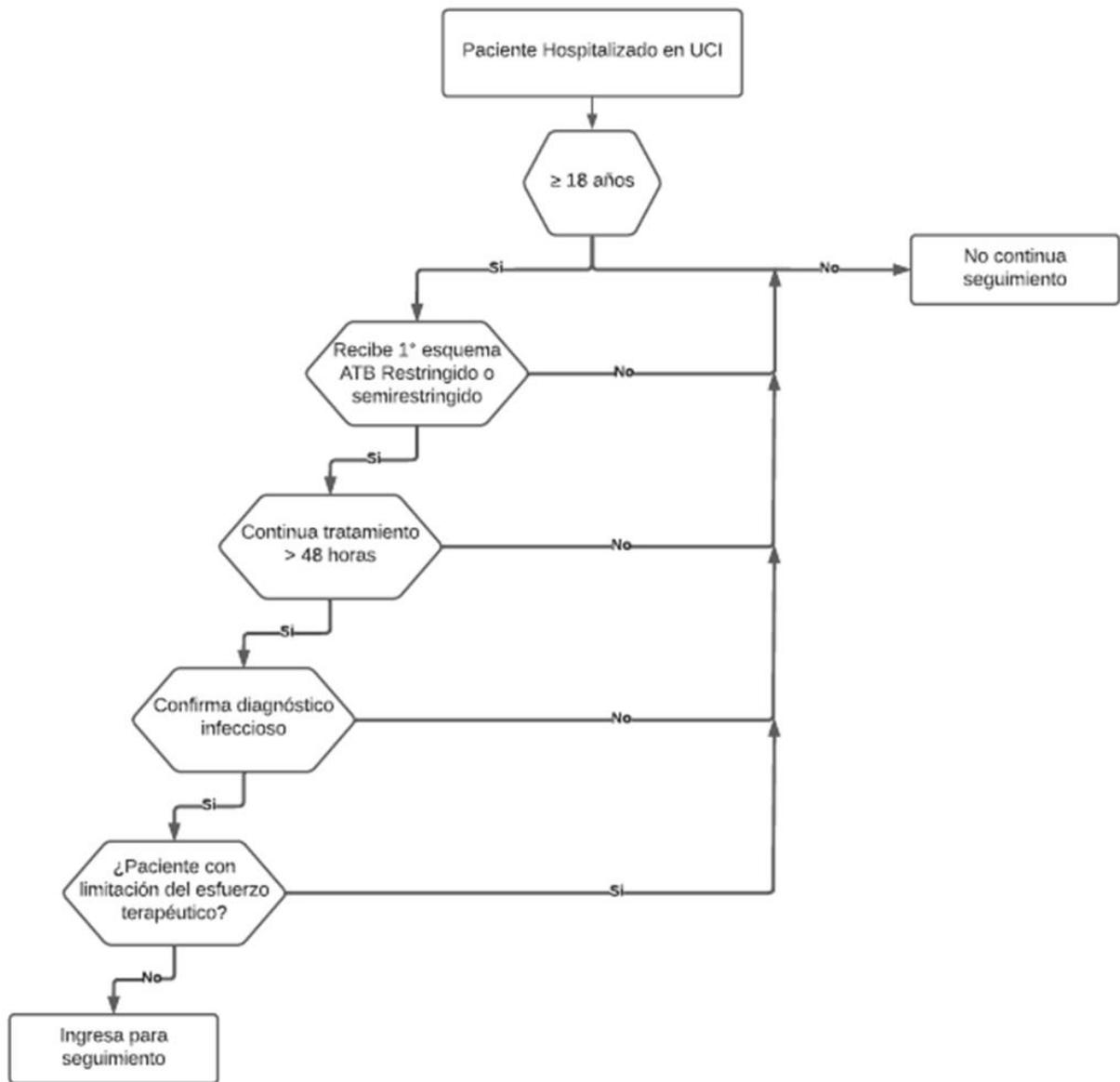


Figura 1: Criterios de inclusión y algoritmo de selección de pacientes.

Diseño del estudio

En la figura 2 se muestra el diseño del estudio. Durante la etapa retrospectiva del estudio, previo a la incorporación del QFC en la UCI, un médico infectólogo realizaba interconsultas dirigidas a pacientes hospitalizados en esta unidad que cursaban con enfermedades infecciosas y/o que recibieron profilaxis peri-quirúrgicas, de lunes a viernes en horarios diurnos. El infectólogo determinaba la pertinencia de la terapia, realizando sugerencias a los equipos clínicos a cargo de los pacientes evaluados. Durante este periodo no se limitó o restringió la dispensación de las terapias antimicrobianas; no se realizaba seguimiento a pacientes que no fueran interconsultados y no fue posible realizar vigilancia de manera sistemática respecto al consumo o duración de las terapias antimicrobianas utilizadas.

Durante el desarrollo de la etapa prospectiva del estudio se instauró un PROA de forma general en todos los servicios del HT y de forma particular se implementó un programa de intervenciones farmacéuticas a cargo de QFC en la UCI.

Como parte de las estrategias generales del PROA se incluyeron las visitas periódicas de lunes a viernes o al menos 3 veces por semana de un médico infectólogo al servicio clínico de la UPC, adicionalmente se clasificaron los antimicrobianos en grupos terapéuticos considerando aspectos como espectro de acción, toxicidad, impacto en la resistencia y costos directos. Los grupos están determinados como sigue:

Antimicrobianos restringidos: para la utilización de este grupo terapéutico se requirió un formulario de uso restringido (Anexo 1). La dispensación de éstos está sujeta a una auditoría prospectiva por el equipo PROA, con un tiempo de gracia de 72 horas desde la dispensación. El monitoreo del uso de estos antimicrobianos está a cargo de la unidad de farmacia, quien recibió los formularios, registró y dispensó los fármacos indicados, siendo responsabilidad del QFC notificar y realizar sugerencias en relación a terapia antimicrobiana dispensada, al equipo de PROA. El médico infectólogo determinó la pertinencia de las sugerencias, registrando en la ficha clínica del paciente las sugerencias aceptadas. Posteriormente realiza el análisis pertinente

para aceptar, rechazar o cambiar la indicación del antimicrobiano dispensado. Los antimicrobianos de este grupo son:

- Aztreonam
- Ceftazidima/avibactam
- Ertapenem
- Imipenem/cilastatina
- Meropenem
- Moxifloxacino endovenoso
- Daptomicina
- Teicoplanina
- Tigeciclina
- Linezolid
- Colistin
- Anidulafungina.

Antimicrobianos semi-restringidos: para la utilización de este grupo terapéutico no se requirió un formulario de uso restringido. Se realizó una auditoria prospectiva una vez que las indicaciones de este grupo cumplan al menos 3 a 7 días desde el inicio de la terapia dependiendo de la urgencia en su evaluación según la condición del paciente. El monitoreo del uso de estos antimicrobianos estuvo a cargo de la unidad de farmacia, quien a través de una planilla de registro interno levantó los datos de antimicrobianos prescritos, posología, servicio que prescribe el antimicrobiano, fecha de inicio de tratamiento, fecha de finalización del tratamiento, días totales de tratamiento, diagnóstico infeccioso y ajuste de dosificación. El QFC tenía la responsabilidad de notificar y realizar sugerencias en relación a terapia antimicrobiana dispensada al equipo de PROA. El médico infectólogo determinó la pertinencia de las sugerencias, registrando en la ficha clínica del paciente las sugerencias aceptadas. Posteriormente realiza el análisis pertinente para aceptar, rechazar o cambiar la indicación del antimicrobiano dispensado. Los antimicrobianos pertenecientes a este grupo son los siguientes:

- Amikacina
- Ampicilina-sulbactam
- Ampicilina
- Azitromicina endovenosa
- Cefepime
- Ceftazidima
- Ceftriaxona
- Clindamicina
- Ciprofloxacino endovenoso
- Fluconazol endovenoso
- Metronidazol endovenoso
- Moxifloxacino oral
- Piperacilina/tazobactam
- Trimetoprim-sulfametoxazol endovenoso
- Vancomicina

El farmacéutico clínico realizó las intervenciones al equipo clínico de UPC de lunes a viernes en horario hábil desde las 08:00 – 16:00 hrs. Las sugerencias fueron verbalizadas durante las visitas clínicas al residente de turno o en su defecto directamente al jefe técnico de la unidad de cuidados intensivos, dejando registro de las intervenciones en la ficha clínica del paciente.

Las intervenciones realizadas al equipo clínico de UCI fueron verificadas y registradas en una planilla de uso interno por un evaluador externo previamente entrenado para dicho efecto. El evaluador externo fue un estudiante de 5° año de Química y farmacia de la Universidad Andrés Bello cursando su seminario de título como última instancia previo a la titulación de pregrado. Para evaluar la aceptación de las intervenciones se debió demostrar modificaciones posológicas en la farmacoterapia, cambios en la prescripción de antimicrobianos, notificaciones de eventos de seguridad y/o exámenes de laboratorio que fuesen concordantes con la sugerencia realizada. Estas se consideraron aceptadas si se efectuaron en el plazo máximo de 72 horas desde la intervención realizada por el QFC.

Por otra parte se informó y educó al equipo clínico respecto a eventos adversos relacionados al uso de antimicrobianos en la institución, dosis máximas permitidas, optimización de dosis en pacientes con características especiales y monitorización de niveles plasmáticos (Figura 2). Se llevó registro de los participantes en las reuniones de capacitación.

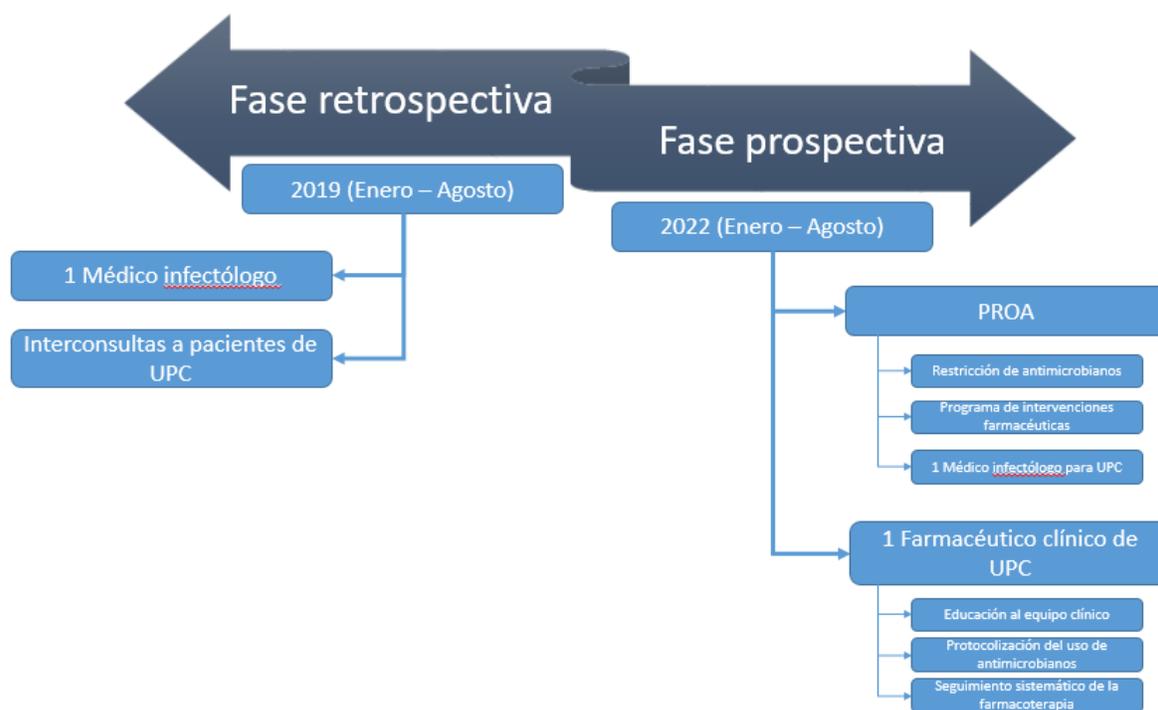


Figura 2: Metodología e intervenciones según fase del estudio.

Variables del estudio

Cura clínica (CC)

Se definió cura clínica como la resolución o mejoría significativa de los síntomas y signos de infección sin la necesidad de utilizar antibióticos adicionales (escalamiento antimicrobiano). La CC se evaluó individualmente en los pacientes al 2°, 5° y 10° día desde el inicio del antimicrobiano restringido o semirestringido.

De acuerdo a la evolución de la enfermedad infecciosa se definió según:

Éxito de la terapia:

- Que la curva de parámetros inflamatorios (incluida la proteína C reactiva y procalcitonina) disminuya al menos un 50% en relación al día 2°.
- Ausencia de síntomas característicos de la infección o que la curva de temperatura descienda, con relación al día 2°.
- No se requieran cambios de terapia antimicrobiana que asuman escalamiento durante el periodo de seguimiento, se desescale el tratamiento o se suspenda el tratamiento antimicrobiano inicial.

Falla de la terapia:

- La curva de parámetros inflamatorios persiste o aumenta en relación al día 2°.
- Empeoramiento de síntomas clínicos relevantes o la curva febril persiste o aumenta con relación al día 2°.
- Se requiera escalamiento de terapia antibiótica durante el periodo de seguimiento.

Para evaluar la cura clínica de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, se registraron los datos de antimicrobiano prescrito, diagnóstico infeccioso, PCR, PCT, síntomas y/o signos asociados al diagnóstico infeccioso y temperatura clasificándolos como afebril, sub-febril o febril (de acuerdo al promedio de mediciones realizado durante el día o las alzas térmicas registradas como mayor a 37,5°C), los días 2, 5 y 10 desde el inicio de la terapia antimicrobiana. Si la terapia antimicrobiana no cumplió 10 días de tratamiento, se consideró el día 5 como referencia para evaluar los criterios de cumplimiento de cura clínica.

Consumo de antimicrobianos

Durante el desarrollo del estudio se obtuvieron datos del consumo de antimicrobianos endovenosos de los grupos restringido y semirestringidos de cada etapa. El consumo fue determinado calculando la totalidad de frascos consumidos mensualmente por el servicio de UCI y finalmente como sumatoria en el periodo estudiado. Durante el periodo intervencional, se levantó el consumo de antimicrobianos a partir del año 2022, en un periodo equivalente de tiempo en relación al periodo retrospectivo para efectos de comparación.

El consumo de antimicrobianos fue notificado por la unidad de farmacia que utiliza como referencia la receta electrónica y la salida de los materiales desde farmacia según la unidad y el paciente que solicita el antimicrobiano dispensado, documentando la búsqueda para los diferentes periodos establecidos y garantizando que los grupos fueran comparables. El consumo de antimicrobianos de las diferentes etapas fue establecido como Dosis Diaria Definida (DDD) x 1000 pacientes-día, tanto para antimicrobianos restringidos y semi-restringido.

La DDD de cada antimicrobiano es establecida por la OMS según su clasificación ATC, disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Finalmente, los datos de camas disponibles y porcentajes de ocupación fueron abastecidos por el departamento encargado del Hospital del trabajador, informados de forma mensual.

A partir de los datos de consumo de ambos periodos, se crearon planillas de consumo mensual para los antimicrobianos de uso restringido y semirestringido, se estableció la sumatoria del total de antimicrobianos estudiados para efectos de comparación entre los periodos.

Costos asociados al consumo de antimicrobianos

Durante los periodos establecidos en el presente estudio se determinó el costo directo total de antimicrobianos consumidos previamente obtenidos por las DDD calculadas, considerando la variable principal como costo unitario de frasco consumido. Se excluyeron costos relacionados con insumos necesarios para la preparación, administración o monitoreo de antimicrobianos, adicionalmente no se consideró costos de horas/hombre en relación a la labor de enfermería en la preparación y administración de antimicrobianos. Se establecerá el costo total de cada antimicrobiano consumido y la sumatoria total de antimicrobianos consumidos mensualmente, finalmente se compararán los promedios entre los periodos establecidos, así como por cada grupo de antimicrobianos.

Intervenciones realizadas por el QFC

Durante la fase prospectiva del estudio, se registraron las intervenciones realizadas por el QFC a los pacientes incluidos en este periodo. Fueron clasificadas como sigue:

- Suspensión de terapia
- Individualización de la terapia
- Monitorización
- Ajuste según cultivo
- Inicio de tratamiento
- Reporte de reacciones adversas
- Otro (interacciones, tratamiento de RAM asociada a antimicrobianos, monitoreo de imagines, recomendaciones para la administración de antimicrobianos, entre otros).

Se calculó el porcentaje de pacientes intervenidos y la tasa de aceptación de las intervenciones realizadas.

Recopilación de datos

Se recolectó la información de todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión durante los periodos establecidos. Durante la fase final del estudio posterior al levantamiento de datos se realizó un muestreo aleatorio simple con reemplazo en cada de los periodos del estudio, para la selección del número de pacientes que cumpla el cálculo de tamaño muestral.

Para comparar el principal objetivo del estudio se utilizó una herramienta de recolección de datos que incluye N° identificación paciente, edad, sexo, valoración de la severidad del paciente mediante la escala “Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II” (APACHE II), antimicrobiano prescrito, dosis utilizada, periodo de estudio (retrospectivo/prospectivo), diagnóstico infeccioso, valor basal de creatinina, valor basal de nitrógeno ureico, tasa de filtración glomerular, proteína c reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), temperatura promedio o alza térmica, síntomas asociados a la enfermedad infecciosa. Los datos fueron registrados para establecer el éxito o falla en relación a la cura clínica de los pacientes estudiados en los diferentes periodos (Anexo 2 y 3).

En relación al consumo de antimicrobianos y costos de antimicrobianos la recolección de la información se obtuvo desde la base de datos del servicio de Farmacia, la cual está compuesta por una planilla con actualización diaria, con los siguientes datos: Servicio que solicita el antimicrobiano, antimicrobiano consumido contabilizado en frascos y mes de la prescripción realizada, generando una tabla resumen con los datos respectivos a cada mes del año y antimicrobiano consultado. Para evitar sesgos en la búsqueda de los datos se utilizó una herramienta informática que utiliza algoritmos definidos para la búsqueda activa del consumo en los periodos retrospectivos y

prospectivos, garantizando la homogeneidad de ambos grupos consultados (Anexo 4 y 5).

Plan de análisis de datos

Para evaluar la comparación de la proporción de pacientes que alcanzó CC en cada periodo se utilizó una tabla de contingencia de 2x2, expresando los grupos expuestos a la intervención, correspondiente al grupo de pacientes incluidos en el periodo prospectivo, y el grupo no expuesto a la intervención, correspondiente al grupo de pacientes del periodo retrospectivo. En las columnas se expresarán el resultado como variable cualitativa de tipo binaria (Sí/No) para establecer la frecuencia de cura clínica en ambos grupos. Para demostrar la significancia de los resultados se utilizará el test estadístico de Chi-cuadrado. Para el objetivo de CC se expresarán además los valores de riesgo relativo (RR) y número necesario a tratar (NNT). Adicionalmente se realizará un análisis multivariado en relación a las variables de interés de las características de la muestra.

Para comprobar la hipótesis planteada del estudio se comparó la proporción de pacientes con cura clínica entre el periodo retrospectivo y el periodo prospectivo, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Aumento cura clínica} = \left(1 - \frac{\frac{N^{\circ} \text{ pacientes con cura clínica (periodo retrospectivo)}}{\text{Total de paciente incluidos (periodo retrospectivo)}}}{\frac{N^{\circ} \text{ pacientes con cura clínica (periodo prospectivo)}}{\text{Total de paciente incluidos (periodo prospectivo)}}} \right) * 100$$

Fórmula 1: Porcentaje de aumento de cura clínica entre los periodos.

Para efectos de los objetivos específicos del presente estudios se consideró como variable el consumo de antimicrobianos en la UCI durante ambos periodos expresados como dosis diaria definida (DDD) la cual se calculó como sigue:

$$N^{\circ} DDD = \frac{\text{Cantidad de PA por unidad mg} * \text{unidades consumidas}}{DDD \text{ del ATB estudiado}}$$

$$DDD \times 1000 \text{ camas} - \text{día} = \frac{N^{\circ} DDD * 1000}{N^{\circ} \text{ días estudio} * N^{\circ} \text{ camas} * \text{Indice ocupacional}}$$

PA: principio activo; DDD: Dosis diarias definidas; ATB: antimicrobiano.

Fórmula 2: Cálculo de DDD y DDD x 1000 camas – día.

Se realizaron comparaciones para establecer diferencias entre los periodos de estudio I (retrospectivo) versus el periodo II (prospectivo). Adicionalmente se clasificaron grupos de antimicrobianos para comparar entre los periodos y así establecer magnitudes de cambios.

Adicionalmente al consumo se determinó el costo total de antimicrobianos consumidos, considerando la variable principal como costo unitario de frasco consumido. Se excluyeron costos relacionados con insumos necesarios para la preparación, administración o monitoreo de antimicrobianos, asimismo no se consideraron costos de horas/hombre en relación a la labor de enfermería en la preparación y administración de antimicrobianos estudiados. Se estableció el costo total de cada antimicrobiano consumido y la sumatoria total de antimicrobianos consumidos mensualmente. Finalmente se compararon los promedios entre los periodos establecidos. Este indicador será calculado como sigue:

$$\text{Costo total de antimicrobianos} = \sum (\text{total de frasco consumido periodo} * \text{costo frasco de antimicrobiano})$$

Fórmula 3: Cálculo de costo total de antimicrobianos.

El valor fue expresado en pesos chilenos (CLP) de acuerdo al valor estipulado del antimicrobiano consultado en agosto del año 2022 aplicando un factor decreciente del índice precio al consumidor en Chile para los antimicrobianos consumidos durante el año 2019.

Los indicadores secundarios relacionados con el tipo de intervención fueron clasificados de acuerdo a la naturaleza de la sugerencia realizada por el QFC, mientras que la tasa de aceptación de las intervenciones se ajustó a la siguiente fórmula:

$$\text{Tasa de aceptación intervenciones farmacéuticas} = \frac{\text{Número de intervenciones farmacéuticas aceptadas}}{\text{Número total de intervenciones farmacéuticas realizadas}} * 100$$

Fórmula 4: Tasa de aceptación de intervenciones farmacéuticas.

Para evaluar la normalidad de los datos se utilizarán las pruebas estadísticas de Anderson-Darling, de acuerdo a los resultados obtenidos en estos test, se utilizarán pruebas paramétricas (t-test) o no paramétricas (U de Mann-Whitney) para la comparación de las medias entre cada periodo. La significación estadística se asignó con un valor $p < 0,05$. Todo el análisis será de dos colas. El análisis estadístico se realizará con GraphPad Prism v.9.0.

Consideraciones éticas: El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética Científica del Hospital del Trabajador. Dada las características del estudio, se requirió el acceso a la ficha clínica de pacientes críticos incluidos en el periodo retrospectivo, por lo cual se solicitó la exención del consentimiento informado. Para los pacientes incluidos en el periodo prospectivo se solicitó la autorización del uso de la ficha clínica mediante un consentimiento informado que fue aplicado al paciente seleccionado o a su tutor dada las condiciones clínicas del grupo de paciente estudiado. (Anexo 6). Se llevó registro de los pacientes incluidos en ambos periodos, omitiendo datos sensibles que pudieran individualizar a los pacientes asignando un código de uso interno para fines del estudio. Se llevó a cabo la notificación del informe de avance de proyecto de

investigación, señalando que no ocurrieron eventos adversos asociados a la intervención.

Resultados de la investigación

Características de la muestra y resultados generales.

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: De un total de 46 pacientes estudiados se incluyeron 23 pacientes en el grupo control y el grupo intervenido, la edad promedio fue 52,8 años para el grupo control y 48 años para el grupo intervenido. El 87% de los pacientes eran del sexo masculino en el grupo control y 96% en el grupo intervenido, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en estas variables como tampoco en la talla, peso, creatinina basal y la tasa de filtración glomerular entre los grupos. La variable de APACHE II mostro un promedio de 11,78 para el grupo control, mientras que en el grupo intervenido se observó un valor promedio de 15,78 con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,016$). Los datos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Características de los pacientes (n = 46 pacientes).

	Datos demográficos		p
	Periodo I (Control)	Periodo II (Intervenido)	
Numero pacientes	23	23	
Edad (años)	52,87 (28 - 71)	48,09 (23 - 82)	0,310
Sexo masculino (%)	20 (87%)	22 (96%)	
Talla (m)	1,687 (1,55 - 1,80)	1,701 (1,50 - 1,80)	0,219
Peso (kg)	75,87 (54 - 100)	75.65 (55 - 98)	0,955
Creatinina basal (mg/dL)	0,963 (0,21 - 5,02)	1,425 (0,40 - 8,38)	0,165
TFG basal ((mL/min)	143,4 (18 - 423)	132,2 (12 - 289)	0,666
APACHE II	11,78 (2 - 21)	15,78 (6 - 30)	0,016

Valores expresados en promedio.

Valores entre paréntesis representan rango mínimo y máximo.

TFG = tasa de filtración glomerular

APACHE II = Physiology And Chronic Health Evaluation II

El diagnóstico de ingreso principal para el grupo control fue traumatismo encéfalo craneano (TEC), seguido de politraumatismo (PLT) y finalmente el trauma raquimedular (TRM) diagnósticos que representan más del 85% de la muestra. Por otra parte, el diagnóstico principal del grupo intervenido fue PLT + TEC, seguido de PLT, TEC y finalmente el TRM estos diagnósticos representan más del 75% de la muestra, solo se encontraron diferencias significativas en relación a los pacientes con

TEC entre los grupos, sin embargo, esta variable no modificó los datos en el análisis multivariado.

El diagnóstico infeccioso principal para el grupo control fue la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM), seguida de neumonía aspirativa (NA), infecciones de piel y partes blandas (PYPB), traqueobronquitis (TQB) y sepsis sin foco (SSF). De forma similar en el grupo intervenido el diagnóstico principal fue NAVVM, seguido de NA y bacteriemias, ninguno de estos representó una diferencia significativa. Los datos de ambos grupos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Diagnóstico de ingreso e infeccioso de los pacientes.

Tipo de diagnóstico	Periodo I (Control)	Periodo II (Intervenido)	p
Diagnóstico ingreso n (%)			
PLT	5 (21,74)	6 (26,09)	>0,999
TEC	9 (39,13)	2 (8,70)	0,035
PLT + TEC	2 (8,70)	5 (21,74)	0,414
TRM	4 (17,39)	3 (13,04)	>0,999
PLT + AT	0 (0)	1 (4,35)	>0,999
TA	2 (8,70)	1 (4,35)	>0,999
GQ	0 (0)	1 (4,35)	>0,999
IPP	0 (0)	1 (4,35)	>0,999
UGD	0 (0)	1 (4,35)	>0,999
FF	0 (0)	1 (4,35)	>0,999
IR	0 (0)	1 (4,35)	>0,999
TRA	1 (4,35)	0 (0)	>0,999
Diagnóstico infeccioso n (%)			
NAVVM	8 (34,78)	7 (30,43)	>0,999
NA	3 (13,04)	4 (17,39)	>0,999
PYPB	0 (0)	2 (8,70)	0,488
TQB	2 (8,70)	1 (4,35)	>0,999
SSF	2 (8,70)	1 (4,35)	>0,999
SFA	2 (8,70)	1 (8,70)	>0,999
BT	0 (0)	2 (8,70)	0,488
ITU	3 (13,04)	1 (4,35)	0,607
IPP	0 (0)	2 (8,70)	0,488
EPM	0 (0)	1 (4,35)	>0,999
NAC	0 (0)	1 (4,35)	>0,999
ISQ	1 (4,35)	0 (0)	>0,999
AR	1 (4,35)	0 (0)	>0,999
OMC	1 (4,35)	0 (0)	>0,999

AR: Absceso renal; BT: Bacteremia; EPM: Empiema; IPP: Infección periprotésica; ITU: infección del tracto urinario; NA: Neumonía aspirativa; NAC: Neumonía asociada en la comunidad; NAVVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica; PLT: Politraumatizado;

PYPB: Piel y partes blandas; SSF: Sepsis sin foco; TEC: Traumatismo encéfalo craneano; TQB: Traqueobronquitis; TRA: Trauma toracoabdominal; TRM: Trauma raquimedular; TA: traumatismo abdominal; UGD: Ulcera gastroduodenal; GQ: Gran quemado; FF: Fractura facial; IR: insuficiencia respiratoria.

Intervenciones del QFC durante las visitas clínicas en UCI.

Durante las visitas clínicas realizadas en la UCI junto al equipo multidisciplinario, el QFC realizó un total 144 intervenciones, de las cuales la monitorización terapéutica fue la principal, esta incluyó medición de niveles plasmáticos o parámetros para evaluar seguridad de la terapia. En orden decreciente sigue las suspensiones de terapia, que incluyeron el espectro antimicrobiano o tiempo de tratamiento inadecuado, individualizaciones de la terapia antimicrobiana, que incluyen ajustes de dosificación y simulación PK/PD, ajustes según cultivos, inicios de tratamiento y reportes de reacciones adversas a medicamentos (RAM). Finalmente se realizaron otras intervenciones que no incluían ninguna de las categorías mencionadas anteriormente, estas incluyeron interacciones farmacológicas, traslape vía oral, recomendaciones equipo de enfermería, entre otras. La tasa de aceptación de las intervenciones alcanzó un 93%. Los datos se muestran en la Figura 3.

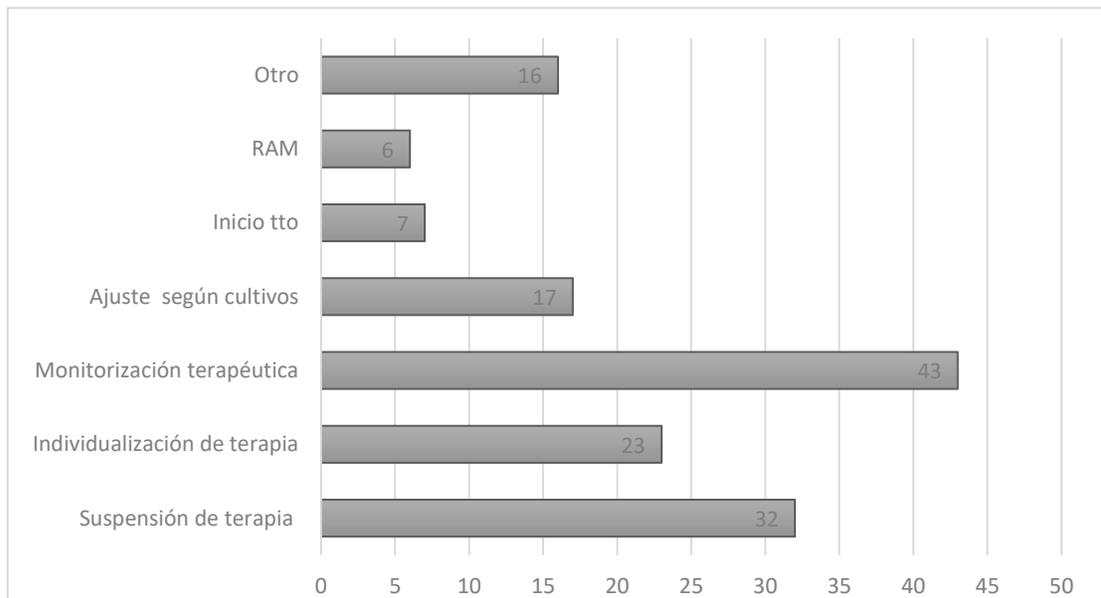


Figura 3: Clasificación de las intervenciones realizadas por el QFC.

Comparación de la proporción de paciente con cura clínica entre los periodos estudiados.

De los 46 pacientes estudiados, 23 pacientes pertenecientes al grupo control solo 10 pacientes lograron cura clínica representando al 43,48%, mientras que 13 pacientes no lograron cura clínica, equivalentes al 56,52%. Por otra parte, del grupo intervenido el total de 23 pacientes, 18 lograron cura clínica representando el 78,26%, mientras que solo 5 pacientes no lograron cura clínica en este periodo equivalente al 21,74%. Al comparar los grupos mediante la prueba de chi-cuadrado se obtiene un aumento de cura clínica de 44,54 % con diferencia significativa $p = 0,0078$. La medida logró aumentar la proporción de pacientes con CC, con un riesgo relativo (RR) de 1,80 (1,11 – 3,15), por lo cual se necesita un número necesario a tratar (NNT) de 2,87 (1,78 – 27,94) pacientes para conseguir CC en el grupo intervenido. Los datos se muestran en la figura 4.

Al realizar un análisis multivariado se puede establecer que los objetivos de CC ajustados por sexo, edad y APACHE II permiten establecer un RR 15,23 (2,19 – 105,75) $p = 0,006$, mientras que al ser ajustado por APACHE II permitió establecer un RR 10,91 (2,02 – 58,83) $p = 0,005$. Esto determina que la intervención para conseguir CC es más probable en pacientes con mayor riesgo de muerte, es decir un puntaje de APACHE II mayor, y pacientes de mayor edad.

Proporción de pacientes con cura clínica (CC)

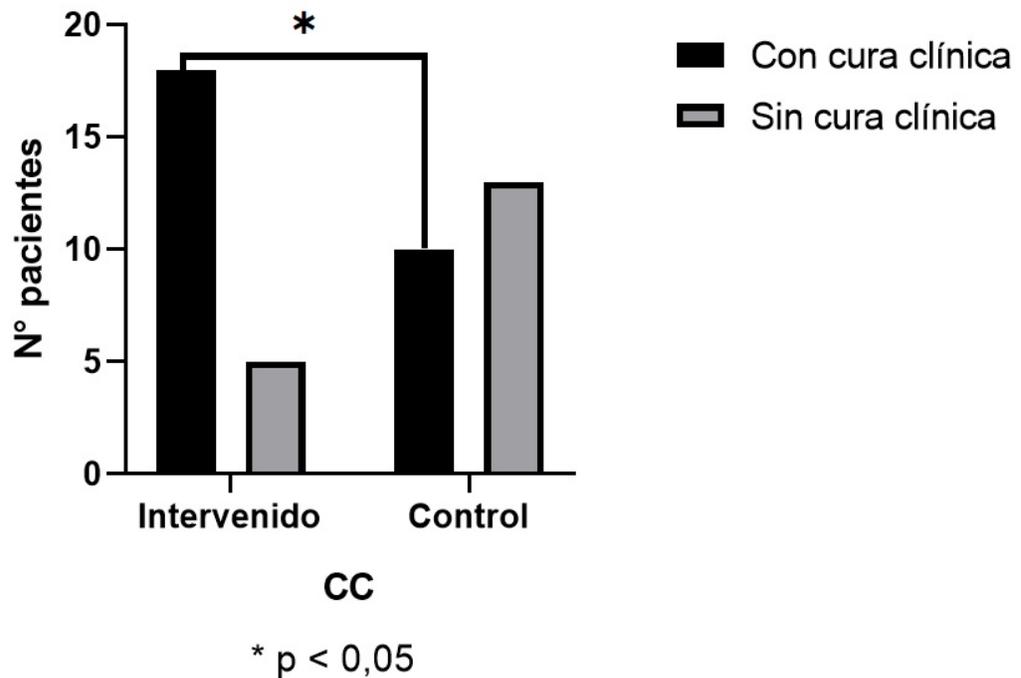


Figura 4: Comparación de la proporción de pacientes con cura clínica entre los periodos.

Estrategias de estandarización del uso de fármacos anti-infecciosos.

Durante el periodo intervencional del estudio se realizaron actividades y protocolos relacionados con la optimización, preparación, administración y el uso de antimicrobianos en la unidad de paciente crítico. Estas instancias buscan contribuir a un programa de intervenciones farmacéuticas para estandarizar y mejorar la calidad del uso de antimicrobianos en pacientes que cursan con cuadros infecciosos en la unidad de paciente crítico.

Dilución y velocidad de administración de antimicrobianos.

Se recopilaron los principales antimicrobianos utilizados en el centro hospitalario y se definieron los parámetros de interés para garantizar el uso estandarizado incluyendo los siguientes datos: familia terapéutica, principio activo, presentación del fármaco (forma farmacéutica), dosis por kg/peso, dosis máxima diaria, reconstitución, compatibilidad en solución, dilución recomendada, tiempo de administración, estabilidad de la droga en dilución y observaciones (Anexo 7).

En relación con esta medida se realizó una capacitación al equipo de enfermería como instancia para repasar aspectos relacionados con parámetros PK/PD y la optimización de antimicrobianos (Anexo 8).

Capacitación al equipo médico “Dosis máximas de antimicrobianos y monitorización”.

Se realizó una capacitación al equipo médico que incluyó conceptos de optimización de dosis de antimicrobianos en situaciones clínicas especiales que requirieran dosis off-label, dentro de las situaciones clínicas más relevantes se encuentran pacientes con pesos extremos (obesos), hiperfiltradores, altos volúmenes de distribución e hipoalbuminemia. Adicionalmente se comentaron los principales criterios para monitorizar la terapia antimicrobiana y los objetivos terapéuticos que se persiguen en cada situación clínica, dependiendo del antimicrobiano utilizado (Anexo 9).

Implementación de un “Programa de optimización de antimicrobianos en el Hospital del trabajador”.

En concordancia con la “Norma General Técnica N°210 para la racionalización del uso de antimicrobianos en la atención clínica” promulgada por el Ministerio del Salud, se implementó un PROA en el Hospital del Trabajador que busca optimizar el uso de antimicrobianos con el objetivo de mejorar los resultados clínicos, promover la costo-efectividad de las terapias y reducir los niveles de resistencia a los antimicrobianos. El protocolo incluye la clasificación de antimicrobianos en 3 grupos terapéuticos (acceso, vigilancia (semirestringidos) y reserva (restringidos), la conformación y funciones de

cada integrante del PROA y por último los indicadores necesarios para el seguimiento de los objetivos propuestos (Anexo 10).

Consumo de antimicrobianos entre los periodos de estudio.

El consumo global de antimicrobianos entre los periodos resultó en un promedio de 14,96 DDD x 1000 pacientes/día en el grupo control con una desviación estándar de 6,36 versus 17,69 DDD x 1000 pacientes/día en el grupo intervenido con una desviación estándar de 3,51, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,31$). Ver figura 5.

Consumo total de antimicrobianos entre los periodos

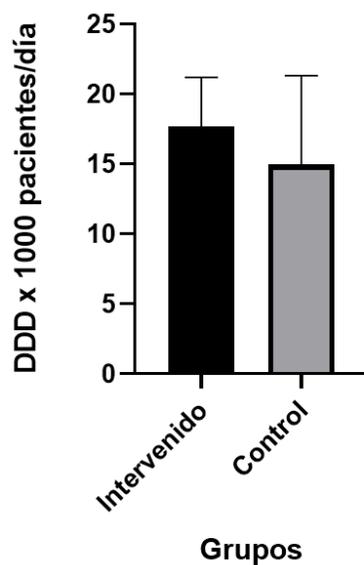


Figura 5: Comparación consumo total de antimicrobianos entre los periodos.

Consumo de antimicrobianos según grupo terapéutico.

El en el periodo intervenido aumentó el consumo de cefalosporina en un 368,56% ($p < 0,0001$), carbapenémicos disminuyó en un 6,76% ($p = 0,505$), colistin disminuyó en un 83,08% ($p = 0,153$), tigeciclina disminuyó un 65,84% ($p = 0,310$), antifúngicos aumentaron un 143,03% ($p = 0,281$), vancomicina aumento un 52,36% ($p = 0,129$), Piperacilina-tazobactam aumentó un 16,16% ($p = 0,721$), amikacina disminuyó un 19,88% ($p = 0,674$) y cotrimoxazol aumentó un 11,26% ($p = 0,903$). Los resultados se expresan en la tabla 3.

Tabla 3: Consumo de antimicrobianos según grupo terapéutico.

Consumo de antimicrobianos (DDD/1000 pacientes-día)					
Grupo ATB	Periodo I (Control)	Periodo II (Intervenido)	Magnitud de cambio	%	p
Cefalosporinas	0,429	2,012	1,58	368,56%	↑ <0,0001
Carbapénemicos	2,575	2,401	0,17	6,76%	↓ 0,505
Colistin	1,326	0,224	1,102	83,08%	↓ 0,153
Tigeciclina	0,963	0,329	0,634	65,84%	↓ 0,310
Antifúngicos	0,756	1,838	1,082	143,03%	↑ 0,281
Vancomicina	2,095	3,192	1,097	52,36%	↑ 0,129
Piperacilina-tazobactam	1,819	2,113	0,294	16,16%	↑ 0,721
Amikacina	0,805	0,645	0,160	19,88%	↓ 0,674
Cotrimoxazol	2,681	2,983	0,302	11,26%	↑ 0,903
Quinolonas	0,9750	0,3875	0,588	60,26%	↓ 0,035

Tomando en consideración el consumo de carbapenémicos como grupo terapéutico se evidenció un aumento del consumo de ertapenem de 449,22% ($p = 0,163$), una disminución de imipenem en un 64,85% ($p = 0,066$) y meropenem en un 87,74% ($p = 0,035$), en el periodo intervenido. Ver tabla 4.

Tabla 4: Consumo específico de carbapenémicos.

Consumo de carbapenémicos (DDD/1000 pacientes-día)						
Grupo ATB	Periodo (Control)	I Periodo (Intervenido)	II Magnitud de cambio	%		<i>p</i>
Ertapenem	0,115	0,634	0,518	449,22%	↑	0,163
Imipenem	2,730	0,960	1,771	64,85%	↓	0,066
Meropenem	0,454	0,056	0,398	87,74%	↓	0,035

Al comparar el consumo de cefalosporinas como grupo terapéutico se evidenció un aumento del consumo de ceftriaxona en un 295,28% ($p = 0,017$) y ceftazidima en un 210,27% ($p = 0,096$). No fue posible establecer magnitudes de cambio para cefepime y ceftazidima/avibactam. Ver tabla 5.

Tabla 5: Consumo específico de cefalosporinas.

Consumo de cefalosporinas (DDD/1000 pacientes-día)						
Grupo ATB	Periodo I (Control)	Periodo II (Intervenido)	Magnitud de cambio	%		<i>p</i>
Ceftriaxona	0,238	0,939	0,701	295,28%	↑	0,017
Cefepime	0,000	0,285	0,285	-		0,051
Ceftazidima	0,194	0,601	0,408	210,27%	↑	0,096
Ceftazidima/avibactam	0,000	0,186	0,186	-		0,160

En cuanto al uso quinolonas no hubo consumo de levofloxacino y moxifloxacino. Se disminuyó el consumo de ciprofloxacino en un 60,26% ($p = 0,035$). Ver Tabla 6.

Tabla 6: Consumo específico de Quinolonas.

Consumo de carbapenémicos (DDD/1000 pacientes-día)						
Grupo ATB	Periodo I (Control)	Periodo II (Intervenido)	Magnitud de cambio	%		<i>p</i>
Ciprofloxacino	0,975	0,388	0,588	60,26%	↓	0,035
Levofloxacino	0,000	0,000				
Moxifloxacino	0,000	0,000				

Resultados clínicos complementarios.

Al analizar la posible diferencia en mortalidad y días de hospitalización en ambos grupos, no fue posible determinar que hubo alguna influencia producto del paquete de intervenciones realizado. Los datos se muestran en la tabla 7. No se lograron diferencias significativas respecto al ajuste por variables como sexo, edad y APACHE II.

Tabla 7: Resultados clínicos complementarios.

Parámetro	Periodo I (Control)	Periodo II (Intervenido)	<i>p</i>
Mortalidad global (%)	8,70	13,04	0,6357
Mortalidad a 90 días (%)	0	8,70	0,1482
Días de hospitalización en UCI (días)	16	18	0,9176

Costo total de antimicrobianos

El costo total de antimicrobianos fue mayor en el grupo intervenido con un costo promedio mensual aproximado de \$4,3 millones versus un \$2,4 millones en el grupo control, sin embargo, dada la variabilidad del consumo entre los meses la diferencia no fue estadísticamente significativa con un $p = 0,11$. Ver figura 6.

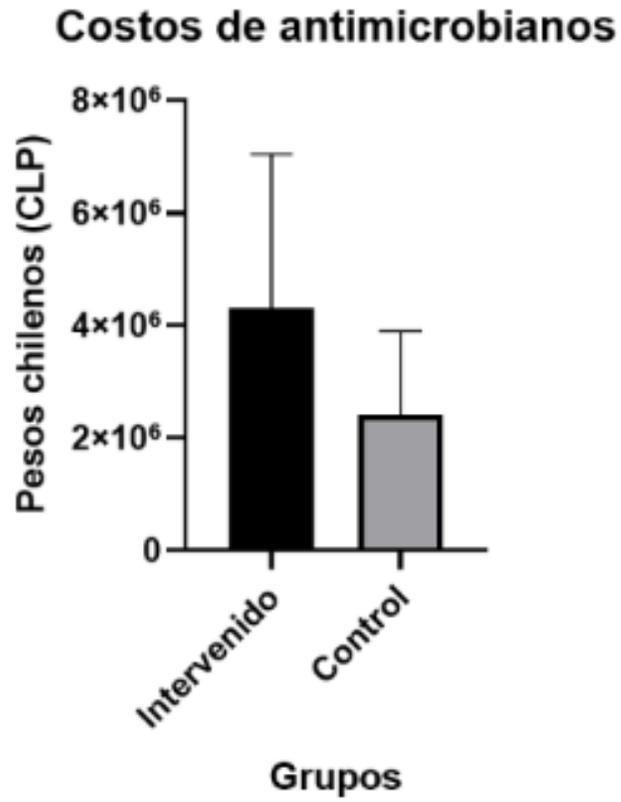


Figura 6: Comparación del costo total de antimicrobianos entre los periodos.

Discusión

El Hospital del Trabajador es un centro especialista en el manejo de pacientes traumatológicos, sin embargo, durante los años 2020 y 2021 funcionó como un centro de derivación y urgencias para el manejo de pacientes infectados por Sars-CoV-2 al igual que la mayoría de los centros hospitalarios de alta complejidad en Chile. Asumiendo esta realidad es que se compararon dos periodos previo al inicio de la pandemia (año 2019) y posterior (año 2022) con la intención de rescatar los datos de pacientes que representaran la realidad local y sus principales características desde el punto de vista infeccioso. Durante este periodo se incluyó, dentro del equipo de profesionales, un QFC que asumió labores asistenciales relacionadas con la optimización de la terapia farmacológica de los pacientes hospitalizados en la UPC entre otras labores.

Considerando el alto consumo de antimicrobianos que se mantiene a nivel mundial, el pobre desarrollo de nuevos antimicrobianos y sumado a esto la pandemia, que aumentó el consumo de antimicrobianos relacionado con los largos periodos de ventilación mecánica sobre todo en UPC, aceleraron las medidas que se tomaron en la relación al control del uso de antimicrobianos. En consecuencia se aprobó la norma técnica N°210 para la racionalización del uso de antimicrobianos en la atención clínica. Las estrategias relacionadas con el PROA fueron adoptadas a la UCI del Hospital del Trabajador durante el segundo semestre del 2021 y continúan hasta ahora, adicionalmente la incorporación del QFC y las intervenciones realizadas durante las visitas clínicas permitieron mejorar la cura clínicas de los pacientes hospitalizados en UCI que recibieron tratamiento antibiótico restringido y semirestringido.

Programa de intervenciones farmacéuticas en UCI.

Las estrategias implementadas consideraron la estandarización y creación de protocolos relacionados con la preparación y administración de antimicrobianos, que fueron parte de las medidas para garantizar prácticas seguras de manejo de

medicamentos, en concordancia con las recomendaciones realizadas por la “American Journal of Health-System Pharmacy” (40). Considerando además la variabilidad en el uso de antimicrobianos (41), se incluyeron medidas para homogenizar los tiempos de administración de antimicrobianos para garantizar el cumplimiento de objetivos PK/PD.

La monitorización fue otro punto crucial en el equipo de salud, ya que son medidas que están relacionadas principalmente con el cumplimiento de objetivos terapéuticos PK/PD y la reducción de la toxicidad asociada al uso de antimicrobianos (42,43).

Las educación al equipo de salud tanto médico como de enfermería, respecto a la dosificación de antimicrobianos y los factores que inciden en la utilización de dosis máximas están relacionados con mejorar la adecuación de la terapia individualizada a las características de los pacientes, como se ha demostrado en estudios donde el QFC a través de la educación y la adherencia tanto a guías clínica mundiales como locales han permitido el uso apropiado de antimicrobianos 5,23 veces más respecto a su comparador (OR, 5.23; 2.68 a 10.23) (44).

La implementación del PROA en la UCI permitió establecer medidas de restricción del uso de antimicrobianos y medidas de auditorías prospectivas que en múltiples estudios han demostrado ser la principal intervención que está relacionada con la reducción del costo y uso de antimicrobianos en la UCI, sin afectar la mortalidad (45).

Las principales tres intervenciones del QFC durante las visitas clínicas estuvieron relacionadas con la monitorización terapéutica con el objetivo de medir niveles plasmáticos y establecer parámetros de seguimiento de las terapias, en este sentido los metaanálisis basados en objetivos asociados a PROA a nivel intrahospitalario han establecido que la monitorización terapéutica de drogas se relaciona con mantener o disminuir los días de hospitalización, además de menores tasas de nefrotoxicidad en comparación al grupo control (46). En segundo lugar la suspensión de terapias innecesarias que los estudios han no demostrado de forma consistente su implicancia en la mortalidad. Finalmente la individualización de las terapias que tenía relación con ajuste de dosificaciones y dosis guiada por el QFC se han relacionado con el logro de

objetivos terapéuticos, menores días de terapia antimicrobiana y por último mayor seguridad (47). Los datos coinciden con otros estudios donde las intervenciones del QFC en una UCI se relacionan con el uso de antimicrobianos hasta en un 81,3%, donde principalmente se realizaron ajuste de dosificación con un 55,8%, discontinuación de terapias innecesarias con un 16,6%, cambios de la terapia antimicrobiana con un 11,8% y monitorización terapéutica de drogas con un 4,3% (48). Por otra parte las intervenciones del QFC en pacientes sépticos en UCI que requieren terapia de reemplazo renal (TRR) se relacionan principalmente con el logro objetivos terapéuticos PK/PD y menores días de hospitalización en la unidad, dentro de las principales intervenciones realizadas en este estudio destaca los cambios de regímenes posológicos de acuerdo al tipo de (TRR) y correcciones en la dosis de carga de antimicrobianos (49).

Características basales de los pacientes.

Durante los periodos estudiados no se encontraron diferencias significativas en las variables sociodemográficas, de hecho más del 85% de los pacientes ingresado al Hospital del Trabajador son hombres de edad promedio entre 48 y 52 años. La TFG fue mayor a 130 mL/min en ambos grupos, este puede interpretarse como una función renal hiperfiltradora que se ha relacionado con niveles de antibióticos sub-terapéuticos en pacientes críticos traumalógicos (50). En este sentido las recomendaciones en varios estudios proponen medidas para la identificación de pacientes con factores de riesgo y aumento de la dosificación de antimicrobianos sobre todo las primeras 48 horas desde el ingreso (51), factor que estuvo estrechamente relacionado con la monitorización terapéutica que fue la principal intervención por el QFC.

Por otra parte la severidad de la enfermedad y el riesgo de mortalidad relacionado con el APACHE II fueron mayor en el grupo intervenido con un promedio de 15,78 con un rango entre 6 – 30 puntos. Un estudio que comparó las escalas predictivas de mortalidad en pacientes críticos traumatológicos demostró que la mortalidad aumentaba 1,18 veces por cada punto de APACHE II, en promedio los pacientes fallecidos tenían puntajes cercanos a 22,3 puntos (52).

Los principales motivos de ingreso a la UCI estuvieron relacionados con traumatismos de alta energía que resultaron en pacientes politraumatizados con o sin traumatismo encéfalo craneano, abarcando más del 68% en el grupo control versus el 56% en el grupo intervenido, en comparación con otro estudio que evaluó la mortalidad de los pacientes ingresados a hospitales de trauma versus centros no traumatológicos, estableció que el principal mecanismo de trauma estuvo relacionado con traumatismo de alta energía en un 53,2 % (53), similar a los datos obtenidos en este estudio.

Las infecciones en pacientes traumatológicos son frecuentes, un estudio estableció que 37% de los pacientes desarrollan algún tipo de infección durante su estadía hospitalaria y los principales sitios están relacionados con infecciones respiratorias bajas en 28%, infecciones del tracto urinario en un 24%, infecciones de piel y partes blandas en un 18% o infecciones abdominales en un 5% (54). Estos datos coinciden con los expuestos en el presente estudio, en el cual se encontró que el principal diagnóstico infeccioso fue la neumonía asociada a ventilación mecánica con más del 30% en ambos grupos, seguido de infecciones del tracto urinario, finalmente infecciones de piel y partes blandas. Adicionalmente se ha establecido que los pacientes traumatológicos representan un factor de riesgo para el desarrollo de sepsis, en una revisión realizada en España durante 6 años demostró que los pacientes traumatológicos tiene una mayor mortalidad incluso que pacientes quirúrgicos y médicos (55), otro estudio reportó que los pacientes traumatológicos que desarrollan sepsis tienen un 23,1% de mortalidad (37).

Cura clínica y otros resultados con impacto clínico.

Respecto a los resultados clínicos en el presente estudio se estableció que el grupo intervenido obtuvo una mayor proporción de pacientes con CC, afirmando la hipótesis planteada, en este sentido se logró aumentar la CC en un 44,54% respecto al grupo control, resultando la intervención ser un factor protector con un RR de 2,314 y un NNT de 2,739. Un estudio de gerenciamiento de antimicrobianos a cargo de un farmacéutico

y apoyo de un médico infectólogo lograron resultados similares, aumentando en 19,5% la cura clínica respecto al grupo control (56). Varios estudios han evaluado la relación entre cura clínica y tratamientos antimicrobianos acortados en neumonías, demostrando que tratamiento con pulsos cortos no disminuyen la proporción de pacientes con cura clínica en comparación pulsos extendidos de antimicrobianos, además han logrado disminuir los eventos adversos graves versus el grupo control (57,58). Por último, los estudios que han comparado el uso de antimicrobianos bactericidas versus bacteriostáticos, en infecciones de piel y partes blandas, abdominales y neumonía han demostrado que la cura clínica se mantiene equivalente entre los grupos (59).

Los resultados que generan mayor impacto están relacionados con la mortalidad y días de hospitalización, sin embargo lograr esto es bastante complejo y asume dificultades metodológicas a la hora de conseguirlo, de hecho se han descrito limitantes asociadas a los estudios cuasiexperimentales para demostrar este tipo resultados que tiene relación con las mejoras en la práctica clínica luego de la implementación de las medidas o sesgos de selección respecto a la comparación de los grupos en relación a la gravedad de los pacientes, edad o comorbilidades (60). De esta manera es relevante mencionar que las recomendaciones sugieren utilizar la mortalidad como un parámetro que no empeora al momento de hacer uso apropiado de antimicrobianos (45). El presente estudio evaluó de forma complementaria algunos resultados clínicos que no demostraron diferencias en la mortalidad a 90 días, mortalidad global y días de hospitalización entre los grupos ver tabla 7.

Consumo de antimicrobianos

El consumo total de antimicrobianos fue mayor en el grupo intervenido, sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre los periodos, esto discrepa con algunos estudios que demostraron una reducción del consumo total de antimicrobianos en al menos un 20%, luego de la implementación de un PROA (61). Pese a que la intervención se consideró un éxito en términos del objetivo principal, no se logró obtener una disminución en el consumo global, esto podría tener varias explicaciones

en primer lugar la incorporación de un QFC a la unidad de cuidados intensivos está asociada con la optimización de antimicrobianos lo cual conlleva en muchas oportunidades el uso de dosis altas en pacientes en estado grave, esto tiene relación con las características basales del grupo intervenido el cual tiene un mayor gravedad determinada por APACHE II ver tabla 1. Por otra parte durante el periodo intervencional se agregó un nuevo antimicrobiano, una cefalosporina de quinta generación más un inhibidor de betalactamasas, al arsenal farmacoterapéutico, que se utilizó con el objetivo del tratamiento de bacilos gram negativos multidrogo resistentes.

El consumo global de cefalosporinas aumentó en un 368,56% entre los periodos, al realizar un análisis individual se puede demostrar que la cefalosporina que representa el mayor consumo es ceftriaxona y esto determina en gran medida la susceptibilidad de los patógenos tratados en la unidad, pero cabe destacar que esto supone una alerta futura en la relación a la expresión de betalactamasas de espectro extendido en bacilos gram negativos y el desarrollo de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (61,62). Por otra parte y como una medida protectora en relación al desarrollo de *Clostridium difficile* se evidenció una disminución el consumo de fluoroquinolonas en más de un 60%. En comparación a otros estudios los resultados son dispares, por un lado un estudio que incorporó un PROA más un farmacéutico en UCI de un hospital español, evidenció la disminución del consumo global de cefalosporinas manteniendo el consumo de quinolonas (63), mientras que un estudio realizado en Colombia demostró mantener el consumo de Cefalosporinas y disminuir el consumo de quinolonas (56).

De forma general el consumo de carbapenémicos disminuyó en un 6,76% sin diferencias significativas entre los periodos ver tabla 3. Sin embargo, el mayor impacto de esta medida se reflejó en la disminución del consumo de Meropenem en más de un 87% e Imipenem en más de un 64% ver tabla 4. Esto tiene directa relación con disminuir la presión selectiva de enterobacterias y pseudomonas resistentes a carbapenémicos, que son problemas emergentes de resistencia a nivel mundial (64,65). Los estudios con metodologías similares lograron disminuir el consumo de carbapenémicos, pero con resultados dispares en relación al consumo de imipenem y

meropenem (56,63). Un estudio que implementó un PROA a cargo de un farmacéutico clínico realizado en Costa Rica, demostró resultados similares en relación al consumo de carbapénemicos, logrando aumentar el consumo de Ertapenem en un 17,4% y disminuir el consumo de Meropenem en un 19,1% con diferencias significativas entre los periodos (66). Este resultado se considera como un logro en términos de disminuir la resistencia y los impactos en la UCI a nivel local, sin embargo deberán ser evaluados en el tiempo, reforzando las instancias y las medidas que se adoptaron en este estudio.

En relación al consumo de colistin, tigeciclina y aminoglicosidos disminuyeron pero no se logró demostrar diferencias significativas entre los periodos, las razones para evidenciar esta disminución pueden estar relacionadas con la incorporación de cefalosporinas de quinta generación al arsenal farmacoterapéutico, que es la alternativa de reemplazo para el tratamiento de infecciones por bacilos gram negativos multidrogoresistente incorporada en las últimas guías clínicas internacionales (67).

Limitaciones del estudio

Este trabajo tiene varias limitantes, en primer lugar se trata de un estudio monocéntrico y cuasiexperimental afectando la validez externa (68), en relación esto las variables de distribución del consumo de antimicrobianos son relativas a las características de los pacientes hospitalizados y el perfil de infecciones que estos desarrollan, adicionalmente los perfiles de resistencia endémicos y protocolos internos determinan en gran medida las características y tiempo de tratamiento de los diferentes antimicrobianos disponibles en el arsenal. En segundo lugar el periodo de estudio limita los objetivos esperados en relación al consumo de antimicrobianos, ya que, los trabajos que han demostrado mayor impacto en el consumo de antimicrobianos conllevan un tiempo de implementación de al menos 1 a 2 años (61), el presente trabajo limitó el tiempo de intervención a 8 meses por razones académicas para permitir la comparación de periodos iguales entre los grupos. Respecto a otros estudios, si bien muchos de los resultados obtenidos impactan en los perfiles de

resistencia antimicrobiana o en criterios de seguridad microbiológica, no se incorporaron los resultados en relación a los perfiles de resistencia entre los periodos, sin embargo, estos resultados se pueden obtener de manera retrospectiva y serian de utilidad para futuras conclusiones en el centro asistencial.

Conclusiones

La incorporación de un QFC a la UCI, en conjunto con la aplicación de un PROA a nivel institucional, permitió mejorar la proporción de paciente con cura clínica entre los periodos comparados, sin embargo, no se logró disminuir otros objetivos clínicos complementarios como mortalidad o días de hospitalización.

El programa de intervenciones farmacéuticas contempló tanto estrategias generales como específicas. En relación a las medidas generales se logró instaurar la restricción del consumo de antimicrobianos de uso restringidos y auditorias prospectivas de antimicrobianos de uso semi-restringido, por otro lado, tanto las medidas de educación al equipo de salud como las intervenciones del QFC en las visitas clínicas, contribuyeron al desarrollo del programa, el conocimiento por parte del equipo de salud, mejorar la cura clínica de los pacientes y modificar patrones de consumo de antimicrobianos de amplio espectro con importancia clínica y microbiológica.

Los patrones de consumo se vieron modificados entre los periodos estudiados; aquellos con mayor relevancia se evidencian en un aumento considerable del uso de cefalosporinas y una disminución del consumo de quinolonas. Por otra parte se demostró una disminución significativa en el consumo de meropenem además de imipenem, los impactos en este sentido deberán ser evaluados en el tiempo en consideración de los perfiles de resistencia locales.

Este trabajo deja la puerta abierta para futuras intervenciones que permitan evaluar las características y la calidad del uso de antimicrobianos en UCI además de mejorar las limitantes en relación a la intervención y la medición de objetivos microbiológicos.

Bibliografía

1. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. febrero de 2022;399(10325):629–55.
2. Jim O'Neill. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations The [Internet]. Wellcome Trust; 2014 [citado 25 de julio de 2022].
3. Dadgostar P. Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. *Infect Drug Resist*. diciembre de 2019;Volume 12:3903–10.
4. Dutescu IA, Hillier SA. Encouraging the Development of New Antibiotics: Are Financial Incentives the Right Way Forward? A Systematic Review and Case Study. *Infect Drug Resist*. febrero de 2021;Volume 14:415–34.
5. Garau J, Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *Int J Clin Pharm*. octubre de 2018;40(5):948–52.
6. Norma general técnica N°210 para la racionalización del uso de antimicrobianos en la práctica clínica. [Internet]. Minsal. 2021.
7. Juan Luis Castro Gonzalez. Comisión de salud Oficio N°050-2018. 2019.
8. Preslaski CR, Lat I, MacLaren R, Poston J. Pharmacist Contributions as Members of the Multidisciplinary ICU Team. *Chest*. noviembre de 2013;144(5):1687–95.
9. Alvear S, Canteros J, Jara J, Rodríguez P. Costos reales de tratamientos intensivos por paciente y día cama. *Rev Médica Chile*. febrero de 2013;141(2):202–8.
10. Vincent JL. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2 de diciembre de 2009;302(21):2323.
11. Escobar L, González C, Amador R, Amador J, Cariqueo M. Consenso de farmacia clínica intensiva a nivel nacional. *Rev Médica Chile*. diciembre de 2018;146(12):1452–8.
12. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J Mol Evol*. enero de 2020;88(1):26–40.
13. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. Aarestrup FM, Schwarz S, Shen J, Cavaco L, editores. *Microbiol Spectr*. 6 de abril de 2018;6(2):6.2.10.
14. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis*. agosto de 2014;14(8):742–50.

15. Ministerio de Salud. Plan Nacional contra la Resistencia a los Antimicrobianos 2021 - 2015.
16. Septimus EJ. Antimicrobial Resistance. *Med Clin North Am.* septiembre de 2018;102(5):819–29.
17. Elligsen M, Walker SAN, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A, et al. Audit and Feedback to Reduce Broad-Spectrum Antibiotic Use among Intensive Care Unit Patients A Controlled Interrupted Time Series Analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* abril de 2012;33(4):354–61.
18. Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE. Relationship of Carbapenem Restriction in 22 University Teaching Hospitals to Carbapenem Use and Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* mayo de 2009;53(5):1983–6.
19. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* enero de 2012;30(1):22.e1-22.e23.
20. Jacobi J. Farmacéuticos clínicos: profesionales esenciales del equipo de atención clínica. *Rev Médica Clínica Las Condes.* septiembre de 2016;27(5):578–84.
21. Wickens HJ, Farrell S, Ashiru-Oredope DAI, Jacklin A, Holmes A, in collaboration with the Antimicrobial Stewardship Group of the Department of Health Advisory Committee on Antimicrobial Resistance and Health Care Associated Infections (ASG-ARHAI), et al. The increasing role of pharmacists in antimicrobial stewardship in English hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 1 de noviembre de 2013;68(11):2675–81.
22. Mas-Morey P, Ballesteros-Fernández A, Sanmartin-Mestre E, Valle M. Impact of clinical pharmacist intervention on antimicrobial use in a small 164-bed hospital. *Eur J Hosp Pharm.* marzo de 2018;25(e1):e46–51.
23. Ourghanlian C, Lapidus N, Antignac M, Fernandez C, Dumartin C, Hindlet P. Pharmacists' role in antimicrobial stewardship and relationship with antibiotic consumption in hospitals: An observational multicentre study. *J Glob Antimicrob Resist.* marzo de 2020;20:131–4.
24. Fay LN, Wolf LM, Brandt KL, DeYoung GR, Anderson AM, Egwuatu NE, et al. Pharmacist-led antimicrobial stewardship program in an urgent care setting. *Am J Health Syst Pharm.* 25 de enero de 2019;76(3):175–81.
25. Dunn K, O'Reilly A, Silke B, Rogers T, Bergin C. Implementing a pharmacist-led sequential antimicrobial therapy strategy: a controlled before-and-after study. *Int J Clin Pharm.* abril de 2011;33(2):208–14.

26. Magedanz L, Silliprandi EM, dos Santos RP. Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: a quasi-experimental study. *Int J Clin Pharm.* abril de 2012;34(2):290–4.
27. Malani AN, Richards PG, Kapila S, Otto MH, Czerwinski J, Singal B. Clinical and economic outcomes from a community hospital's antimicrobial stewardship program. *Am J Infect Control.* febrero de 2013;41(2):145–8.
28. Fukuda T, Watanabe H, Ido S, Shiragami M. Contribution of antimicrobial stewardship programs to reduction of antimicrobial therapy costs in community hospital with 429 Beds --before-after comparative two-year trial in Japan. *J Pharm Policy Pract.* diciembre de 2014;7(1):10.
29. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents.* abril de 2008;31(4):345–51.
30. Funcionamiento y organización unidad de paciente críticos adultos. Ministerio de salud [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.medicina-intensiva.cl/site/docs/GUIA_UPC2020.pdf.
31. Gálvez G S, González D H, Labarca M E, Cornejo R R, Bruhn C A, Ugarte E H, et al. Medicina intensiva en Chile: desafíos para su desarrollo. Documento de la Comisión Nacional de Medicina Intensiva del Ministerio de Salud. *Rev Médica Chile.* enero de 2013;141(1):90–4.
32. Muñoz-Pichuante D, Villa-Zapata L. Benefit of Incorporating Clinical Pharmacists in an Adult Intensive Care Unit: A Cost-saving Study. *J Clin Pharm Ther.* octubre de 2020;45(5):1127–33.
33. Muller AE, Huttner B, Huttner A. Therapeutic Drug Monitoring of Beta-Lactams and Other Antibiotics in the Intensive Care Unit: Which Agents, Which Patients and Which Infections? *Drugs.* marzo de 2018;78(4):439–51.
34. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* junio de 2014;14(6):498–509.
35. Ruiz C, Mimica X, Lisbona ML, Donoso J, Arriagada P, Roa M, et al. Características de los pacientes traumatizados que ingresan a la UCI de un hospital general en Chile. *Rev Médica Chile.* noviembre de 2013;141(11):1395–401.
36. Dougnac L A, Mercado F M, Cornejo R R, Cariaga V M, Hernández P G, Andresen H M, et al. Prevalencia de sepsis grave en las Unidades de Cuidado Intensivo: Primer estudio nacional multicéntrico. *Rev Médica Chile.* mayo de 2007;135(5).

37. Osborn TM, Tracy JK, Dunne JR, Pasquale M, Napolitano LM. Epidemiology of sepsis in patients with traumatic injury: Crit Care Med. noviembre de 2004;32(11):2234–40.
38. Lefering R, Paffrath T, Bouamra O, Coats TJ, Woodford M, Jenks T, et al. Epidemiology of in-hospital trauma deaths. Eur J Trauma Emerg Surg. febrero de 2012;38(1):3–9.
39. Campbell WR, Li P, Whitman TJ, Blyth DM, Schnaubelt ER, Mende K, et al. Multi-Drug-Resistant Gram-Negative Infections in Deployment-Related Trauma Patients. Surg Infect. abril de 2017;18(3):357–67.
40. ASHP Statement on the Pharmacist's Role in Antimicrobial Stewardship and Infection Prevention and Control. Am J Health Syst Pharm. 1 de abril de 2010;67(7):575–7.
41. Cruz F, Gálvez P. Administración y preparación de antimicrobianos en una unidad chilena de cuidados neonatales. Enferm Univ [Internet]. 14 de febrero de 2020 [citado 6 de octubre de 2022];17(1).
42. Saeed Alqahtani. Appropriate therapeutic drug monitoring of antibiotics contributed to lower nephrotoxicity. Int J Clin Pharmacol Ther. Volume 58 (2020)-(February (82-88)).
43. Zhang Y, Wang T, Zhang D, You H, Dong Y, Liu Y, et al. Therapeutic Drug Monitoring Coupled With Bayesian Forecasting Could Prevent Vancomycin-Associated Nephrotoxicity in Renal Insufficiency Patients: A Prospective Study and Pharmacoeconomic Analysis. Ther Drug Monit. agosto de 2020;42(4):600–9.
44. Kooda K, Canterbury E, Bellolio F. Impact of Pharmacist-Led Antimicrobial Stewardship on Appropriate Antibiotic Prescribing in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Emerg Med. abril de 2022;79(4):374–87.
45. Lindsay PJ, Rohailla S, Taggart LR, Lightfoot D, Havey T, Daneman N, et al. Antimicrobial Stewardship and Intensive Care Unit Mortality: A Systematic Review. Clin Infect Dis. 15 de febrero de 2019;68(5):748–56.
46. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. julio de 2016;16(7):847–56.
47. Marquis KA, DeGrado JR, Labonville S, Kubiak DW, Szumita PM. Evaluation of a Pharmacist-Directed Vancomycin Dosing and Monitoring Pilot Program at a Tertiary Academic Medical Center. Ann Pharmacother. septiembre de 2015;49(9):1009–14.
48. Chiang L, Huang Y, Tsai T. Clinical pharmacy interventions in intensive care unit patients. J Clin Pharm Ther. febrero de 2021;46(1):128–33.

49. Jiang SP, Zhu ZY, Ma KF, Zheng X, Lu XY. Impact of pharmacist antimicrobial dosing adjustments in septic patients on continuous renal replacement therapy in an intensive care unit. *Scand J Infect Dis.* diciembre de 2013;45(12):891–9.
50. Molina KC, Hall ST, Barletta JF, Mangram AJ, Dzandu JK, Huang V. Utilization of Augmented Renal Clearance in Trauma Intensive Care Scoring System to Improve Vancomycin Dosing in Trauma Patients at Risk for Augmented Renal Clearance. *Surg Infect.* 1 de febrero de 2020;21(1):43–7.
51. Mahmoud S, Shen C. Augmented Renal Clearance in Critical Illness: An Important Consideration in Drug Dosing. *Pharmaceutics.* 16 de septiembre de 2017;9(4):36.
52. Dossett LA, Redhage LA, Sawyer RG, May AK. Revisiting the validity of APACHE II in the trauma ICU: Improved risk stratification in critically injured adults. *Injury.* septiembre de 2009;40(9):993–8.
53. MacKenzie EJ, Jurkovich GJ, Frey KP, Scharfstein DO. A National Evaluation of the Effect of Trauma-Center Care on Mortality. *N Engl J Med.* 2006;13.
54. Papia, Giuseppe BSc. Infection in Hospitalized Trauma Patients: Incidence, Risk Factors, and Complications. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* noviembre de 1999;Volume 47(Issue 5):923.
55. Azkárate I, Choperena G, Salas E, Sebastián R, Lara G, Elósegui I, et al. Epidemiología y factores pronósticos de la sepsis grave/shock séptico. Seis años de evolución. *Med Intensiva.* enero de 2016;40(1):18–25.
56. Holguín H, Amariles P, Ospina W, Pinzón M, Granados J. Contribución del químico farmacéutico en los programas de gerenciamiento de antimicrobianos: estudio de cohortes ambispectivo. *Rev Chil Infectol.* agosto de 2021;38(4):480–7.
57. Pernica JM, Harman S, Kam AJ, Carciumaru R, Vanniyasingam T, Crawford T, et al. Short-Course Antimicrobial Therapy for Pediatric Community-Acquired Pneumonia: The SAFER Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 1 de mayo de 2021;175(5):475.
58. Tansarli GS, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* septiembre de 2018;62(9):e00635-18.
59. Nemeth J, Oesch G, Kuster SP. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 1 de febrero de 2015;70(2):382–95.
60. Morris AM. Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. *Curr Treat Options Infect Dis.* junio de 2014;6(2):101–12.

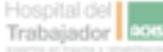
61. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother.* agosto de 2016;60(8):4840–52.
62. Rice LB. Antimicrobial Stewardship and Antimicrobial Resistance. *Med Clin North Am.* septiembre de 2018;102(5):805–18.
63. Ruiz J, Ramirez P, Gordon M, Villarreal E, Frassetto J, Poveda-Andres JL, et al. Antimicrobial stewardship programme in critical care medicine: A prospective interventional study. *Med Intensiva.* junio de 2018;42(5):266–73.
64. Durante-Mangoni E, Andini R, Zampino R. Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clin Microbiol Infect.* agosto de 2019;25(8):943–50.
65. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis.* 15 de febrero de 2017;215(suppl_1):S28–36.
66. Díaz-Madriz JP, Cordero-García E, Chaverri-Fernández JM, Zavaleta-Monestel E, Murillo-Cubero J, Piedra-Navarro H, et al. Impact of a pharmacist-driven antimicrobial stewardship program in a private hospital in Costa Rica. *Rev Panam Salud Pública.* 23 de septiembre de 2020;44:1.
67. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacteriales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacteriales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR- *P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis.* 8 de abril de 2021;72(7):e169–83.
68. Manterola C, Otzen T. Estudios Experimentales 2ª Parte. Estudios Cuasi-Experimentales. :6.

Glosario

APACHE II	Physiology And Chronic Health Evaluation II
AR	Absceso renal
BT	Bacteriemias
CC	Cura clínica
DDD	Dosis diaria definida
EMP	Empiema
FF	Fractura facial
GQ	Gran quemado
HT	Hospital del Trabajador
IPP	Infección periprotésica
IR	Insuficiencia respiratoria
ITU	Infección del tracto urinario
NAC	Neumonía asociada en la comunidad
NAVM	Neumonía asociada a ventilación mecánica
NA	Neumonía espirativa
NNT	Número necesario a tratar
PK/PD	<i>Pharmacokinetics and pharmacodynamics</i> (farmacocinética y farmacodinamia)
PLT	Politraumatismo
PROA	Programa de optimización de antimicrobianos
PYPB	Infección de piel y partes blandas
QFC	Químico farmacéutico clínico
RR	Riesgo relativo
SSF	Sepsis sin foco
TA	Trauma abdominal
TEC	Traumatismo encéfalo craneano
TFG	Tasa de filtración glomerular
TQB	Traqueobronquitis
TRA	Trauma toracoabdominal
TRM	Trauma raquimedular
UCI	Unidades de cuidados intensivo
UPC	Unidad de paciente crítico
UTI	Unidad de cuidados intermedios

Anexos

Anexo 1: Uso restringido de antimicrobianos del Hospital de trabajador


Hospital del Trabajador
Servicio de Farmacia – Programa de optimización de antimicrobianos (PROA)

SOLICITUD DE ANTIMICROBIANOS DE USO RESTRINGIDO

Hospital del Trabajador
Servicio de Farmacia – Programa de optimización de antimicrobianos (PROA)

DATOS BÁSICOS

PACIENTE: _____
RUT: _____ EDAD: _____
SERVIDO: _____ SALA: _____ CAMA: _____
FECHA DE SOLICITUD: _____

CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO

TIPO DE ESQUEMA DE TRATAMIENTO: |
 TERAPIA EMPÍRICA TERAPIA ESPECÍFICA TERAPIA PROFILÁCTICA

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN: _____

ANTIMICROBIANO SOLICITADO

PIPERACILINA + TAZOBACTAM 4,5 GR
AZTRECONAM 1 GR
CEFTIOZANOL/TAZOBACTAM 3,5 G
CEFTAZODIMA /AVIBACTAM 2,5 G
ERTAPENEM 1 GR
IMIPENEM + CILASTATINA 500 MG
MEROPENEM 1 GR
MEROPENAZOLINO 400 MG AMP
DAPTOMICINA 500 MG
TERCICLARINA 400 MG
TRISODIO 30 MG AMP
LINZESOLIS 600 MG AMP
LINZESOLIS 600 MG
COGISTRIN 300 MG
AMBIUCAPONGINA 300 MG AMP

DOSIS: _____
INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN: _____
DÍAS DE TRATAMIENTO: _____
NOMBRE DEL MÉDICO: _____
FIRMA DEL MÉDICO: _____

USO EXCLUSIVO EQUIPO PROA

AUTORIZACIÓN:
 AUTORIZADO CAMBIO DE TRATAMIENTO RECHAZADO

MODIFICACIONES AL TRATAMIENTO: _____

NOMBRE REPRESENTANTE PROA: _____ FIRMA PROA: _____

Anexo 2: Herramienta de recolección de datos

Ficha de registro Unidad de cuidados intensivos (UCI) Hospital del Trabajador

Nombre:			Cama:		Fecha ingreso UCI:	
Edad:					Fecha egreso UCI:	
N° registro interno:						
APACHE II		Peso:		VMI		SI NO
SOFA		Estatura:		Sedación		SI NO
CVC	SI NO	Crea				
CVCP	SI NO	BUN				
CUP	SI NO	TFG calculada				
LA	SI NO	CICr (24 hrs)				
Diagnósticos:						
Antecedentes mórbidos:						
Diagnóstico infeccioso:						
Antimicrobiano utilizado						
Antimicrobiano	Dosis	Frecuencia	Vía de administración	Fecha de inicio	Fecha de término	
1.						
2.						
3.						
4.						
Parámetros inflamatorios/ signos vitales / síntomas						
	Fecha 1 2	Fecha 3 4	Fecha 5 6	Fecha 7 8	Fecha 9 10	
PCR						
PCT						
Leucocitos						
Temperatura						
FC						
FR						
Sintomatología						
Fecha/Cultivos	CAET	URO	HMC	CVC / LA	OTRO	

Anexo 3: Consolidación de datos de tasa de cura clínica

Tasa de cura clínica			
	N° identificación paciente	Periodo de estudio (Retrospectivo/prospectivo)	Resultado cura clínica (éxito/fracaso)
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			

Anexo 4: Servicio de farmacia - consumo de antimicrobianos expresado en cantidad de frascos dispensados.

Comite PROA - Datos

Gerencia de Analytics



Año Contabilizacion: 2020
 Mes Contabilizacion: Todas
 Día Contabilizacion: Todas
 Antimicrobiano: Todas
 Numero Material: Todas

Consumo UPC

Antimicrobiano	202001	202002	202003	202004	202005	202006	202007	202008	202009
AMIKACINA 500 MG/2 ML	-1,00	-10,00	5,00		2,00		2,00		4,00
AMPICILINA + SULBACTAM 1,5 GR	48,00	19,00	39,00	40,00	74,00			1,00	1,00
CEFEPIME 1 GR	-3,00	1,00	6,00						
CEFTAZIDIMA 1 GR		3,00		-2,00		1,00	6,00	2,00	
CEFTRIAXONA 1GR	13,00	-25,00	9,00	20,00	11,00	2,00	-4,00	8,00	8,00
CLINDAMICINA	15,00	-103,00	27,00	11,00	51,00	9,00	11,00	71,00	-44,00
MOXFLOXACINO 400 MG	-1,00			31,00		10,00			
VANCOMICINA	-165,00	97,00	118,00	78,00	45,00	69,00	99,00	80,00	91,00
Total	-246,00	-259,00	-204,00	-182,00	-183,00	-91,00	-122,00	-162,00	-148,00

DDD UPC

Consumo MQ

Antimicrobiano	202001	202002	202003	202004	202005	202006	202007	202008	202009
AMIKACINA 500 MG/2 ML	-119,00	-121,00	-57,00	26,00	107,00	-75,00	108,00		-1
AMPICILINA + SULBACTAM 1,5 GR	200,00	-291,00	379,00	-204,00	140,00	50,00	119,00		
CEFEPIME 1 GR	-127,00	6,00	202,00	-169,00	150,00	-191,00	139,00		-1
CEFTAZIDIMA 1 GR	117,00	-143,00	7,00	-45,00	-45,00	29,00	147,00		2
CEFTRIAXONA 1GR	312,00	-329,00	176,00	-236,00	469,00	647,00	226,00		2
CLINDAMICINA	-1.115,00	1.070,00	837,00	1.093,00	682,00	559,00	720,00		7
FLUCONAZOL 200 MG AMP				10,00		20,00	41,00		
MOXFLOXACINO 400 MG	-40,00	13,00	-15,00	30,00	-27,00	-15,00	-42,00		
VANCOMICINA	709,00	-529,00	398,00	-592,00	500,00	514,00	718,00		4
Total	-2.739,00	-2.502,00	-2.071,00	-2.405,00	-2.120,00	-2.100,00	-2.260,00		-2.1

DDD UPC

Anexo 5: Herramienta de consolidación de datos - consumo mensual de antimicrobianos expresados como DDDx1000 paciente-día.

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1										
2	DDD = Cantidad de PA por Unidad * Unidades consumidas / DDD ATB					Hospital del trabajador				
3	DDD/1000 camas - día = DDD * (1000/ N días del estudio * N' camas disponibles x % ocupación)					N' camas disponibles				
4						28				
5						% Ocupación camas				
6						0,75				
7	1000 camas	0,0				Antimicrobiano	Dosis PA por unidad (gr)	DDD (gr)	Unidades consumidas (30 días)	DDD/1000 camas-día
8	1000 camas	0,0				Amikacina	0,5	1		0,0
9	1000 camas	0,0				Amoxicilina (500 mg) VO	0,5	1,5		0,0
10	1000 camas	0,0				Ampicilina (500 mg) EV	0,5	6		0,0
11	1000 camas	0,0				Ampicilina (500 mg) VO	0,5	2		0,0
12	1000 camas	0,0				Ampicilina-sulbactam	1,5	6		0,0
13	1000 camas	0,0				Anidulfunгина	0,1	0,1		0,0
14	1000 camas	0,0				Asitromicina (500 mg) EV	0,5	0,5		0,0
15	1000 camas	0,0				Asitromicina (500 mg) VO	0,5	0,3		0,0
16	1000 camas	0,0				Astreonom	1	4		0,0
17	1000 camas	0,0				Cefadroxilo (500 mg) VO	0,5	2		0,0
18	1000 camas	0,0				Cefepime	1	4		0,0
19	1000 camas	0,0				Ceftazidima	1	4		0,0
20	1000 camas	0,0				Ceftazidima/sulbactam	2,5	6		0,0
21	1000 camas	0,0				Ceftiozono/tazobactam	1,5	3		0,0
22	1000 camas	0,0				Ceftriaxona	1	2		0,0
23	1000 camas	0,0				Cefuroxima (500 mg) VO	0,5	0,5		0,0
24	1000 camas	0,0				Ciprofloxacino (200) EV	0,2	0,8		0,0
25	1000 camas	0,0				Ciprofloxacino (500) VO	0,5	1		0,0
26	1000 camas	0,0				Clitromicina (500 mg) VO	0,5	0,5		0,0
27	1000 camas	0,0				Clindamicina 600 mg/4mL	0,6	1,8		0,0
28	1000 camas	0,0				Cloxacilina (500 mg) IV	0,5	2		0,0
29	1000 camas	0,0				Colistin	0,1	0,3		0,0
30	1000 camas	0,0				Daptomicina	0,5	0,28		0,0
31	1000 camas	0,0				Doxiciclina (100 mg) VO	0,1	0,1		0,0
32	1000 camas	0,0				Ertapenem	1	1		0,0
33	1000 camas	0,0				Flucloxacilina (500 mg) VO	0,5	2		0,0
34	1000 camas	0,0				Fluconazol	0,2	0,2		0,0
35	1000 camas	0,0				Fluconazol (150 mg) VO	0,15	0,2		0,0
36	1000 camas	0,0				Gentamicina (80 mg) EV	0,08	0,24		0,0
37	1000 camas	0,0				Imipenem	0,5	2		0,0
38	1000 camas	0,0				Levofloxacino (750 mg) VO	0,75	0,5		0,0
39	1000 camas	0,0				Linezolid	0,6	1,2		0,0
40	1000 camas	0,0				Meropenem	1	3		0,0
41	1000 camas	0,0				Moxifloxacino	0,4	0,4		0,0
42	1000 camas	0,0				Penicilina Benzatina	1	3,6		0,0
43	1000 camas	0,0				Piperacilina-Tazobactam	4,5	14		0,0
44	1000 camas	0,0				Teicoplanina	0,4	0,4		0,0

Anexo 6: Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA REVISIÓN DE FICHA CLÍNICA

Investigador Responsable: Marcelo Esteban Urtubia Evert
Servicio o Departamento: Servicio de paciente crítico (UPC)

Código numérico asignado:.....

Antes de tomar la decisión de participar en la investigación, lea cuidadosamente este formulario de consentimiento y discuta cualquier inquietud que usted tenga con el investigador.

1.- Se solicita su autorización o en su defecto la de su tutor a cargo para el acceso a los datos de la ficha clínica que incluyen la utilización de medicamentos, parámetros de laboratorio, signos vitales y otros que se requieran para el trabajo de investigación "Intervenciones del farmacéutico clínico en pacientes que reciben tratamiento antibiótico restringido y semirestringidos de pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos de un hospital traumatológico". Cuya finalidad es evaluar aspectos económicos y clínicos asociados al uso de antimicrobianos.

Acepto _____ No acepto _____

2.- Confidencialidad de los datos aportados: Los datos recolectados en la investigación son estrictamente confidenciales. A la ficha de recolección de datos se le asignará un código numérico. Esto prevendrá que la persona que trabaje con la ficha conozca la identidad del paciente. Las personas fuera del proyecto de investigación nunca podrán relacionar los resultados de la investigación con los pacientes en el estudio.

3.- Beneficios para usted/institución: Usted no recibirá ningún beneficio económico por la participación en este proyecto. Sin embargo, los resultados de este proyecto podrían ayudar en el futuro a pacientes que se atiendan en este mismo hospital.

4.- Riesgos para usted: El paciente no se expone a ningún riesgo médico al autorizar la revisión de los datos de su ficha clínica.

5.- La participación es voluntaria y usted puede rehusarse de que los datos sean revisados con fines de investigación, sin ninguna penalidad.

Si tiene preguntas o preocupaciones sobre este estudio, o si experimenta cualquier problema, puede llamar a:

QF. Marcelo Esteban Urtubia Evert

Teléfono +569 73704004

Anexo 7: Protocolo administración de medicamentos

 <p>Hospital del Trabajador ACHS experto en trauma y rehabilitación</p>	<p style="text-align: center;">PROTOCOLO ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS</p>	<p>Codificación: PRO – GCL1.2</p> <p>Versión N°: 6 Fecha Vigencia: 13.04.2027</p> <p>Página 1 de 60</p>
--	--	---

1. OBJETIVOS:

- 1.1 Estandarizar la práctica clínica de preparación y administración de medicamentos, a todo paciente que ingrese en el Hospital del Trabajador (HT) y CEM.

2. ALCANCE:

- 2.1 Todas las áreas clínicas y de procedimientos, en donde se preparan y administran medicamentos en el HT y Centro médico.

3. RESPONSABILIDAD:

- 3.1 Subgerencia de Enfermería, es responsable de la actualización y difusión del presente documento.
- 3.2 Personal de salud que prepara y administra medicamentos son responsables de cumplir con este protocolo: Enfermeras, Médicos Anestesiastas, Tecnólogos Médicos, Auxiliares de Anestesia y TENS.

4. REFERENCIAS:

- 4.1 Norma de Prevención de Errores de Medicación, Hospital del Trabajador, 2020.
- 4.2 El uso de dispositivos inhaladores en adultos. Dean, Rajiv; 24 de agosto de 2020. UpToDate.
- 4.3 Entrega de medicación inhalada en adultos. Dean, Rajiv; 24 de agosto de 2020. UpToDate.
- 4.4 Norma de nebulización con aerogen Pro noviembre 2018.
- 4.5 Norma de prevención de infección respiratoria baja asociada a ventilación mecánica, V7.
- 4.6 Antibióticos intratecales en pacientes adultos. Rev Chil Infect (2003); 20 (2): 89-98
- 4.7 Alternative Methods of Drug Administration; Solomon Behar, capítulo 26.
- 4.8 Analgesia peridural torácica para cirugía torácica y abdominal mayor. Rev Chil Anest Vol. 40 Núm. 3 pp. 272-282|doi: <https://revistachilenadeanestesia.cl/analgesia-peridural-toracica-para-cirugia-toracica-y-abdominal-mayor/>

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
M. Pilar López	Marcelo Urtubia; Elisa Maldonado	Melisa Bush Subgerente de Enfermería
EU Jefa Desarrollo y Gestión del Cuidado	Químico Farmacéutico UPC; EU jefe UPC	<i>Melisa Bush</i>
29.05.2015	04.04.2022	13.04.2022

	PROTOCOLO ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS	Codificación: PRO – GCL1.2
		Versión N°: 6
		Fecha Vigencia: 13.04.2027
		Página 57 de 60

**4. Diluciones endovenosas y velocidad de administración:
Estandarización de Diluciones de los Principales Antimicrobianos utilizados en HT**

ANTIMICROBIANOS HOSPITAL DEL TRABAJADOR

ANTIBIÓTICOS

Familia Terapéutica	Principio Activo	Presentación	Dosis por kilo/peso o Dosis estándar	Dosis máxima/día *	Reconstitución	Compatibilidad ad solución		Dilución recomendada	Tiempo de administración	Protección de la luz	Observaciones	Estabilidad solución
						SF	SG					
Aminoglucosidos	Amikacina	500 mg / 2 mL	15 - 25 mg/kg/día	2000 mg	N/A	√	√	1 g / 250 mL 2 g / 500 mL	Bolo 30-60 minutos	NO		T° ambiente > 48 hrs (SF y SG)
	Gentamicina	80 mg	4mg/kg/día	560 mg	N/A	√	√	160-240 mg / 100 mL >240 mg / 250 mL	Bolo 30-60 minutos	NO		T° ambiente > 48 hrs
Aminopenicilinas	Ampicilina/sulbactam	1.5 g	1.5 - 3 g /6 hrs	12 g (8 g Ampicilina + 4 g Sulbactam)	4 mL A.P.I o SF	√	√	1.5g g/ 100 mL 3 g / 250 mL	1.5 g 30 min 3 g 60 min	NO	Preferir diluciones en SF (mayor estabilidad)	T° ambiente 8 hrs (SF) T° ambiente 2 hrs (SG)
	Ampicilina	500 mg	1 - 2 g/4 -6 hrs	12 g	4 mL A.P.I o SF	√	√	2 g / 250 mL	Bolo 30-60 minutos	NO	Preferir diluciones en SF (mayor estabilidad)	T° ambiente 8 hrs (SF) T° ambiente 2 hrs (SG)
Cefalosporinas	Cefazolina	1 g	1 -3g/6 - 8 hrs	12g	4 mL A.P.I o SF	√	√	1 g / 50mL 2 g /100 mL	Bolo 30-60 minutos	NO		T° ambiente 24 hrs (SF)
	Cefepime	1 g	1 - 2 g/6 -8 hrs	6 g	10 mL A.P.I o SF	√	√	1 -2 g / 100mL	Infusión prolongada 3 horas	NO	Dosis > 1 g en 100 mL Vía Central	T° ambiente 24 hrs (SF, SG)
	Ceftazidima	1 g	1 - 2g/6 - 8 hrs	6 g	10 mL A.P.I o SF	√	√	1 -2 g / 100mL	Infusión prolongada 3 horas	NO	Dosis > 1 g en 100 mL Vía Central	T° ambiente 24 hrs

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
M. Pilar López	Marcelo Urtubia; Elisa Maldonado	Melisa Bush Subgerente de Enfermería
EU Jefa Desarrollo y Gestión del Cuidado	Químico Farmacéutico UPC; EU jefe UPC	<i>Melisa Bush</i>
29.05.2015	04.04.2022	13.04.2022

	PROTOCOLO ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS	Codificación: PRO – GCL1.2
		Versión N°: 6 Fecha Vigencia: 13.04.2027 Página 58 de 60

	Ceftriaxona	1 g	1 -2 g/12 - 24 hrs	4 g	10 mL A.P.I o SF	√	√	2 g / 100 mL	Bolo 30-60 minutos	NO	2 g en 50 mL	T° ambiente 24 hrs
	Ceftolozano-Tazobactam	1.5 g	1,5 g - 3g/ 8 hrs	9 g (6 g Ceftolozano/ 2 g Tazobactam)	10 mL A.P.I o SF	√	√	1,5 - 3 g/100 mL	Infusión prolongada 2 horas	NO		T° ambiente 24 hrs (SF, SG)
	Ceftazidima-Avibactam	2.5 g	2,5 g/8 hrs	7.5 g (6 g de Ceftazidima y 1.5 g de Avibactam)	10 mL A.P.I o SF	√	√	2.5 g /100 mL	Infusión prolongada 2 horas	NO		T° ambiente 12 hrs (SF, SG)
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino	200 mg/ 100 mL	400 - 600 mg/8 -12 hrs	1800 mg	N/A	N/A	N/A	N/A	Bolo 30-60 minutos	NO		N/A
Lacosamidas	Clindamicina	600 mg /4 mL	600 - 900 mg/8 - 12 hrs	2700 mg	N/A	√	√	600 mg /100 mL	Bolo 30-60 minutos	NO		T° ambiente 24 hrs (SF, SG)
Sulfas	Cotrimoxazol (Sulfametoxazol/ Trimetropin)	400 mg/ 80 mg	5 - 20 mg/kg/día (Base a trimetoprim) Dividido en 2-3 o 4 dosis diarias	1200 mg trimetropin	N/A	N/A	√	160 mg / 150 mL 240 mg / 250 mL	Dosis 160 -240 mg: infundir en 1 hora Dosis >240 mg Infundir en 2 hrs	NO	No utilizar volumen menor al indicado	160 mg/ 150 mL -> 2 hrs 240 mg 250 mL -> 2 hrs
Polimixinas	Colistin	100 mg	100 -120 mg/8 hrs EV (Colistina metansulfonato Colistin base)	360 mg	10 mL A.P.I o SF	√	√	3.000.000UI/ 250 mL 240 mg /250 mL	Bolo 30-60 minutos	NO	dosis de carga: administrar en 2 hrs	T° ambiente 24 hrs (SF, SG)
Lipopéptidos	Daptomicina	500 mg	6 -12 mg/kg/día	12 mg/kg/día	10 mL SF	√	N/A	500 mg /100 mL	Bolo 30-60 minutos	SI		12 hrs
Carbapenemicos	Ertapenem 1g	1 g	1 -2 g/día	2g/día	10 mL A.P.I o SF	√	N/A	1 g /100 mL	Infusión prolongada 2 horas	NO		T° ambiente 6 hrs
	Imipenem-Cilastatina	500 mg	500 - 1000 mg/6-8 hrs	4 g (Imipenem)	10 mL A.P.I o SF	√	√	500 mg/100 mL 1g/ 250 mL	Infusión prolongada 3 horas	NO		T° ambiente 4 hrs

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
M. Pilar López	Marcelo Urtubia; Elisa Maldonado	Melisa Bush Subgerente de Enfermería
EU Jefa Desarrollo y Gestión del Cuidado	Químico Farmacéutico UPC; EU jefe UPC	<i>Melisa Bush</i>
29.05.2015	04.04.2022	13.04.2022

	PROTOCOLO ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS	Codificación: PRO – GCL1.2
		Versión N°: 6 Fecha Vigencia: 13.04.2027
		Página 59 de 60

	Meropenem 1g	1 g	1 - 2 g/8 hrs	6 g	20 mL A.P.I	√		1 g /100 mL	Infusión prolongada 3 horas	NO		T° ambiente 4 hrs (SF) T° ambiente 3 hrs (SG)
Oxazolidinonas	Linezolid	600 mg /300 mL	600 mg/8 - 12 hrs	1800 mg	N/A	N/A	N/A	N/A	Infusión prolongada 2 horas	SI		24 hrs
Nitroimidazoles	Metronidazol	500 mg/100 mL	500 mg/8 -12 hrs	1500 mg	N/A	N/A	N/A	N/A	Bolo 30-60 minutos	SI		48 hrs
Penicilina	Cloxacilina	500 mg	2g/4 -8hrs	12 g	4 mL A.P.I o SF	√	√	1 g/ 100 mL 2 g /250 mL	Bolo 30-60 minutos	NO		T° ambiente > 48 hrs (SF y SG)
	Piperacilina-Tazobactam	4.5 g	2.25 - 4.5 g/6- 8 hrs	18 g (16 g Piperacilina- 2 g Tazobactam)	20 mL SF-SG	√	√	4.5 g / 100 mL	Infusión prolongada 3 horas	NO		T° ambiente 24 hrs (SF, SG)
	Penicilina Sódica	2.000.000 UI	2 -6 mill UI/6 - 8 hrs	24 millones UI	4 mL A.P.I o SF	√	√	2.000.000 UI/ 100 mL	Bolo 30-60 minutos	NO	Preferir diluciones en SG (mayor estabilidad)	T° ambiente 24 hrs
Tetraciclinas	Tigeciclina	50 mg	100 - 200 mg dosis carga 50 - 100 mg/12 hrs	200 mg	5 mL A.P.I. o SF	√	√	100 mg/100 mL 200 mg/250mL	Bolo 30-60 minutos	NO		T° ambiente <12 hrs
Glucopéptidos	Teicoplanina	400 mg	6 - 12 mg/kg/día	800 mg	A.P.I	√	√	400 mg /100 mL	Bolo 30-60 minutos	NO		24 hrs
	Vancomicina	1 g	10 - 25 mg/kg/8 -12 hrs	2500 mg/por dosis	10 mL A.P.I o SF	√	√	1 g/ 100 mL > 2g /250 mL	500 mg -1000 mg Infundir en 1 hr 1250 mg-1500 mg Infundir en 1.5 hrs >1500 mg Infundir en 2-3 hrs	NO	Dosis > a 1 g administrar en 2 hrs	4 hrs
Otro	Aztreonam	1g	1 - 2 g/6 - 12 hrs	8 g	10 mL A.P.I o SF	√	√	1 - 2g/100 mL	Bolo 30-60 minutos	NO	Concentración máxima 20 mg/mL	T° ambiente > 48 horas (SF Y SG)

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
M. Pilar López	Marcelo Urtubia; Elisa Maldonado	Melisa Bush Subgerente de Enfermería
EU Jefa Desarrollo y Gestión del Cuidado	Químico Farmacéutico UPC; EU jefe UPC	<i>Melisa Bush</i>
29.05.2015	04.04.2022	13.04.2022

	PROTOCOLO ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS	Codificación: PRO – GCL1.2
		Versión N°: 6 Fecha Vigencia: 13.04.2027 Página 60 de 60

ANTIFÚNGICOS

Familia Terapéutica	Principio Activo	Presentación	Dosis por kilo/peso o Dosis estandar	Dosis máxima/ día *	Reconstitución	Compatibilidad solución		Volumen solución Vía Central	Tiempo de administración	Protección de la luz	Observaciones	Estabilidad T° ambiente (25°C)
						SF	SG					
Azoles	Fluconazol	200 mg / 100 mL	6 - 12 mg/kg/día	1200 mg/día	N/A	√	√	N/A	200 mg Infundir en 1 hora >200 mg Infundir en 2 hrs	NO		T° ambiente 24 hrs
Equinocandinas	Anidulafungina	100 mg	100 - 200 mg/día	200 mg Carga 100 mg Mantención	30 mL SF	√	√	100 mg/100 mL 200 mg/ 200 mL	Infusión prolongada 2 horas	NO		T° ambiente < 6 hrs (SG)

ANTIVIRALES

Familia Terapéutica	Principio Activo	Presentación	Dosis por kilo/peso o Dosis estandar	Dosis máxima/ día *	Reconstitución	Compatibilidad solución		Dilución recomendada	Tiempo de administración	Protección de la luz	Observaciones	Estabilidad T° ambiente (25°C)
						SF	SG					
Antivirales	Aciclovir	250 MG/10 ML	5 - 15 mg/kg/8 hrs	3750 mg/día (1250 mg/dosis)	10 mL SF	√	√	500 mg/100 mL ≥ 750 mg/250 mL	Infundir en al menos 1 hora	NO		T° ambiente 24 horas (SF y SG)

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
M. Pilar López	Marcelo Urtubia; Elisa Maldonado	Melisa Bush Subgerente de Enfermería
EU Jefa Desarrollo y Gestión del Cuidado	Químico Farmacéutico UPC; EU jefe UPC	<i>Melisa Bush</i>
29.05.2015	04.04.2022	13.04.2022

Anexo 8: Estandarización del uso de los principales antimicrobianos utilizados en el Hospital del trabajador.



Estandarización del uso de los principales antimicrobianos utilizados en el HT

HOSPITAL DEL TRABAJADOR
Marzo 2022

CONTENIDOS



- 1) Introducción
- 2) Conceptos básicos
- 3) Modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos PK/PD
- 4) Ejemplos prácticos
- 5) Tabla de diluciones y velocidad de administración
- 6) Medidas generales para la correcta administración

INTRODUCCIÓN



- ❑ Los prevalencia de los **errores de medicación relacionados con la preparación y administración de medicamentos endovenosos**, varía desde un **10% hasta un 36 %**. La mayoría no tiene resultados graves, sin embargo, una fracción no menor termina aumentando la morbilidad o incluso provocando la muerte en algunos pacientes.
- ❑ Dentro de los principales errores destaca:
 - ✓ Diluyente inadecuado
 - ✓ Volumen inadecuado
 - ✓ Dosis inadecuadas
 - ✓ Velocidad de administración errónea (**57.9%**)
- ❑ El uso de antibióticos endovenosos es una práctica frecuente en el ámbito hospitalario y se estima que 1/3 pacientes recibe algún tratamiento antimicrobiano durante su hospitalización.
- ❑ Todas las mejoras en la seguridad permiten una mejor calidad de atención clínica y también mejoran la eficacia terapéutica, que podrían impactar directamente en los resultados clínicos de los pacientes.
- ❑ Dentro de los principales objetivos de estandarizar la dilución y administración de antimicrobianos destaca:
 - ✓ Disminuir la variabilidad en la **preparación, administración y monitorización** de los antibióticos administrados en el hospital del trabajador.
 - ✓ Optimizar los objetivos PK/PD de los antimicrobianos administrados en el hospital del trabajador.

Farm Hosp. 2020;53(3):287-98
Sutherland A, et al. Eur J Hosp Pharm 2020;27:3-8

2

CONCEPTOS BÁSICOS



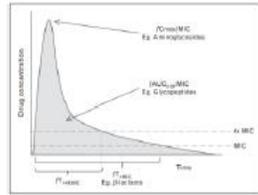
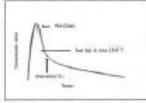
- ❑ **Reconstitución:** Preparación con el reconstituyente adecuado y recomendado el medicamento que liofilizado o polvo estéril para su posterior administración. (API – SF – SR – Otros).
- ❑ **Dilución:** Cantidad de solvente en que se debe diluir un medicamento para lograr una concentración específica. (SF – SG – SR – Otros).
- ❑ **Estabilidad:** Tiempo y condiciones de almacenamiento, en que el medicamento mantiene estabilidad química y propiedades farmacológicas, luego de ser reconstituido o diluido.

3

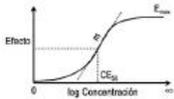
MODELOS FARMACOCINÉTICOS/FARMACODINÁMICOS PK/PD
¿PORQUÉ ES TAN IMPORTANTE?



• Farmacocinética (PK)

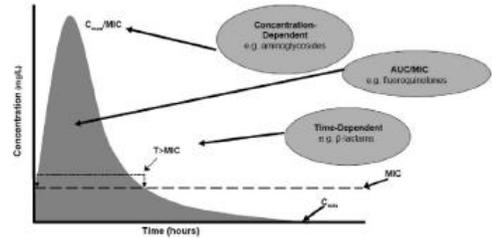


• Farmacodinamia (PD)



4

TIPOS DE MODELOS PK/PD



5

¿QUE FACTORES DEBEMOS CONSIDERAR?



1. Estabilidad del fármaco en dilución

Antibiótico	Disyente	Estabilidad a Temperatura ambiente 25°C (h/día)	Estabilidad a 37°C (h)
Amoxicilina	SP	8	-
Amoxicilina/clavulánico	AV/CS	4	-
Adaptación	AV/CS	24-36	-
Ceftriaxona [1,7]	AT	18	12
	AT	10	12
	CS	24	8
Cefazolin [1,7]	AV/CS	24	-
Cefuroxima	AT	8-13	-
Imipenem/cefepime	SP	4	-
Meropenem [1,7]	SP	10	-
	SP	5.5	2
Piperacilina/tazobactam [1,7]	CS/SG/AR	4-12 h	24

2. Tiempo de vida media



6

OBJETIVOS PK/PD SEGÚN EL ANTIBIÓTICO UTILIZADO



Antibiótico	Estudio	Objetivo	Estudio	Objetivo
Aminoglicósidos	Maximum killing*	AV ₀₋₂₄ /MIC 80-100	Clinical case**	C _{max} /MIC > 10-15
	Resistance suppression†	C _{max} /MIC 10-30	Microbiological case	-
Colapsos	Maximum killing*	80% T ₄₇	Clinical case**	20% T ₄₇ /C _{max} /MIC
	Resistance suppression†	15-18% C _{max} /MIC > 2	Microbiological case*	54% T ₄₇
Cefalosporinas	Maximum killing*	50-70% T ₄₇	Clinical case**	300% T ₄₇
	Resistance suppression†	60-100% T ₄₇	Microbiological case*	60-100% T ₄₇ /C _{max}
Penicilinas	Maximum killing*	45-50% T ₄₇	Clinical case	-
	Resistance suppression†	60-100% T ₄₇	Microbiological case*	60-100% T ₄₇
Fluoroquinolonas	Maximum killing*	AV ₀₋₂₄ /MIC > 100	Clinical case**	AV ₀₋₂₄ /MIC > 250-500/C _{max} /MIC > 10
	Resistance suppression†	AV ₀₋₂₄ /MIC > 100/AV ₀₋₂₄ /MIC > 12	Microbiological case*	AV ₀₋₂₄ /MIC > 125/C _{max} /MIC > 10
	Maximum killing*	AV ₀₋₂₄ /MIC 80-100	Clinical case**	AV ₀₋₂₄ /MIC > 100
Vancomicina	Maximum killing*	AV ₀₋₂₄ /MIC > 100	Clinical case**	AV ₀₋₂₄ /MIC > 100
	Resistance suppression†	AV ₀₋₂₄ /MIC > 100	Microbiological case*	AV ₀₋₂₄ /MIC > 100
Linezolid	Maximum killing*	-	Clinical case**	AV ₀₋₂₄ /MIC > 100
	Resistance suppression†	-	Microbiological case*	AV ₀₋₂₄ /MIC > 100
Tigeciclina	Maximum killing*	50% T ₄₇	Clinical case**	AV ₀₋₂₄ /MIC > 100
	Resistance suppression†	-	Microbiological case*	AV ₀₋₂₄ /MIC > 100
Etapenem	Maximum killing*	AV ₀₋₂₄ /MIC > 100	Clinical case	-
	Resistance suppression†	AV ₀₋₂₄ /MIC > 100	Microbiological case*	-
Colistin	Maximum killing*	AV ₀₋₂₄ /MIC > 100	Clinical case	-
	Resistance suppression†	AV ₀₋₂₄ /MIC > 100	Microbiological case*	-

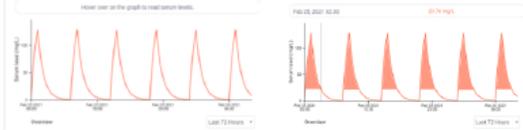
AV₀₋₂₄/MIC ratio of peak under the concentration-time curve from 0 to 24 h to minimum inhibitory concentration; T₄₇/MIC ratio of maximum concentration of antibiotic, the killing interval, minimum inhibitory concentration; T₄₇/MIC ratio of drug to MIC for the antibiotic; concentration-time curve above the minimum inhibitory concentration; AV₀₋₂₄/MIC ratio of the AV₀₋₂₄ to the concentration that prevents mutation; T₄₇/MIC ratio of antibiotic to a drug interval; β₁ free concentration; fraction of drug not bound to plasma proteins. *When the index is reported as a range, data included might have been obtained from different infection models with different bacteria. **When data for the contributing values can be found in the associated references. Data for the various indices has been reported in different studies according to total and free (unbound) concentrations of drug.

7

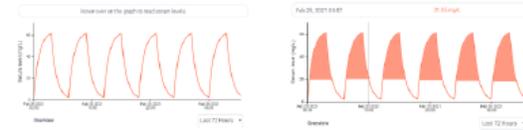
EJEMPLOS...PIPERACILINA-TAZOBACTAM



PIPERACILINA-TAZOBACTAM 4.5 G/6 HRS INFUSION INTERMITENTE (1 HORA)



PIPERACILINA-TAZOBACTAM 4.5 G/6 HRS INFUSION INTERMITENTE (3 HORAS)

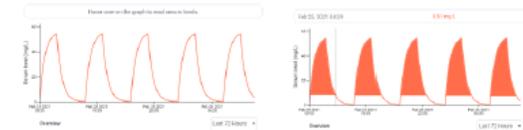


% del tiempo que el fármaco mantiene una concentración sobre la CIM del patógeno (CIM = 20)

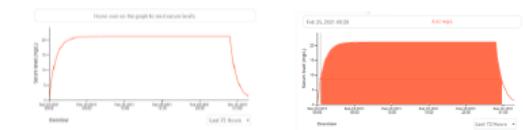
EJEMPLOS...CEFEPIME



CEFEPIME 2G/8 HRS INFUSION INTERMITENTE (3 HORAS)



CEFEPIME 6 G/DÍA INFUSION CONTINUA (24 HORAS)

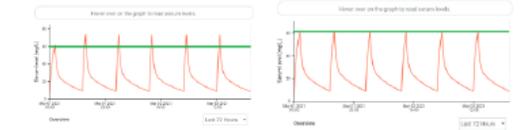


% del tiempo que el fármaco mantiene una concentración sobre la CIM del patógeno (CIM = 8)

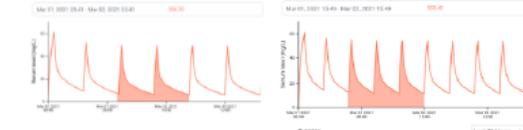
EJEMPLOS...VANCOMICINA



VANCOMICINA 1500 MG/12 HRS (1 HORA) VS VANCOMICINA 1500 MG/12 HRS (1.5 HORAS)



VANCOMICINA 1000 MG/12 HRS (1 HORA) VS VANCOMICINA 1000 MG/8 HRS (1 HORA)



Tiempo de Infusión y seguridad de la terapia

TABLA DE DILUCIONES Y VELOCIDAD DE ADMINISTRACIÓN



Grupo	Antibiótico	Concentración	Dosis	Frecuencia	Administración	U/V	U/V	Velocidad de Infusión	Velocidad de Infusión	Observaciones
Penicilinas	Penicilina Benzatina	400	400 mg/20ml	q8h	10	10	1	1	1	1
	Penicilina G	1.000.000	1.000.000 mg/10ml	q8h	10	10	1	1	1	1
	Clindamicina	300	300 mg/10ml	q8h	10	10	1	1	1	1
	Amoxicilina	500	500 mg/10ml	q8h	10	10	1	1	1	1
Glicopéptidos	Vancomicina	1500	1500 mg/10ml	q12h	10	10	1	1	1	1
	Linezolid	600	600 mg/10ml	q12h	10	10	1	1	1	1
	Teicoplanina	400	400 mg/10ml	q8h	10	10	1	1	1	1
	Chitosan	100	100 mg/10ml	q8h	10	10	1	1	1	1
Glicopéptidos	Vancomicina	1500	1500 mg/10ml	q12h	10	10	1	1	1	1
	Linezolid	600	600 mg/10ml	q12h	10	10	1	1	1	1
	Teicoplanina	400	400 mg/10ml	q8h	10	10	1	1	1	1
	Chitosan	100	100 mg/10ml	q8h	10	10	1	1	1	1
Penicilinas	Penicilina Benzatina	400	400 mg/20ml	q8h	10	10	1	1	1	1
	Penicilina G	1.000.000	1.000.000 mg/10ml	q8h	10	10	1	1	1	1
	Clindamicina	300	300 mg/10ml	q8h	10	10	1	1	1	1
	Amoxicilina	500	500 mg/10ml	q8h	10	10	1	1	1	1
Glicopéptidos	Vancomicina	1500	1500 mg/10ml	q12h	10	10	1	1	1	1
	Linezolid	600	600 mg/10ml	q12h	10	10	1	1	1	1
	Teicoplanina	400	400 mg/10ml	q8h	10	10	1	1	1	1
	Chitosan	100	100 mg/10ml	q8h	10	10	1	1	1	1
Glicopéptidos	Vancomicina	1500	1500 mg/10ml	q12h	10	10	1	1	1	1
	Linezolid	600	600 mg/10ml	q12h	10	10	1	1	1	1
	Teicoplanina	400	400 mg/10ml	q8h	10	10	1	1	1	1
	Chitosan	100	100 mg/10ml	q8h	10	10	1	1	1	1

TABLA DE DILUCIONES Y VELOCIDAD DE ADMINISTRACIÓN



Antibiótico	Forma farmacéutica	Concentración	Volumen de dilución	Velocidad de administración	Concentración de la solución	Volumen de administración	Observaciones
Beta-lactámicos	Amoxicilina	500 mg/500 mg	100 mg/100 mL	30 mg/min	0,3 g/L	7 minutos (infusión en 1 hora)	Se debe administrar en 1 hora.
	Amoxicilina	500 mg/500 mg	100 mg/100 mL	30 mg/min	0,3 g/L	7 minutos (infusión en 1 hora)	Se debe administrar en 1 hora.
	Amoxicilina	500 mg/500 mg	100 mg/100 mL	30 mg/min	0,3 g/L	7 minutos (infusión en 1 hora)	Se debe administrar en 1 hora.
	Amoxicilina	500 mg/500 mg	100 mg/100 mL	30 mg/min	0,3 g/L	7 minutos (infusión en 1 hora)	Se debe administrar en 1 hora.
Glicopépticos	Vancomicina	500 mg/500 mg	100 mg/100 mL	10 mg/min	0,1 g/L	10 minutos (infusión en 1 hora)	Se debe administrar en 1 hora.
	Vancomicina	500 mg/500 mg	100 mg/100 mL	10 mg/min	0,1 g/L	10 minutos (infusión en 1 hora)	Se debe administrar en 1 hora.
	Vancomicina	500 mg/500 mg	100 mg/100 mL	10 mg/min	0,1 g/L	10 minutos (infusión en 1 hora)	Se debe administrar en 1 hora.
	Vancomicina	500 mg/500 mg	100 mg/100 mL	10 mg/min	0,1 g/L	10 minutos (infusión en 1 hora)	Se debe administrar en 1 hora.

MEDIDAS PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN DE ANTIMICROBIANOS



1. Bajadas exclusivas de antibióticos: Se requiere utilizar una vía exclusiva para la administración de antibióticos, siempre y cuando la cantidad de fármacos administrados lo permita.

2. Lavado post administración de antimicrobianos: Una vez terminada la infusión del antibiótico, lavar bajada con 30 mL de SF 0,9%, para la administración completa del fármaco.

MEDIDAS PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN DE ANTIMICROBIANOS



3. Horarios de administración de los antibióticos:

- ✓ Utilizar horarios de administración de antimicrobianos de forma diferida, para respetar horarios de administración.
- ✓ Cumplir tiempos de infusión de antimicrobianos

4. Registro de administración de antimicrobianos:

- ✓ Registrar el horario real de administración de los antimicrobianos.
- ✓ Registrar el tiempo de infusión.
- ✓ Ejemplo inicio de infusión 13.15 hrs: Meropenem 3 horas."



Anexo 9: Dosis máximas de antibióticos y monitorización.



Dosis máximas de antibióticos y monitorización

HOSPITAL DEL TRABAJADOR

Abril 2022

QF. Marcelo Urbibia E.

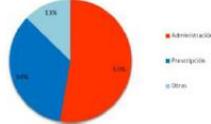


ERRORES DE MEDICACIÓN (EM)



Acontecimiento evitable, que es causado por la utilización inadecuada de un medicamento, mientras que la medicación está bajo control del personal sanitario. Podría resultar en daño al paciente.

Clasificación de EM según la etapa donde ocurren (n=1.129)

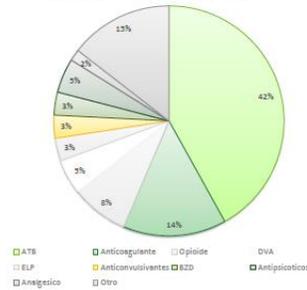


Etapa	Nº de Medicamentos	Porcentaje
Etapa A: incorrecto o no indicado el nombre de caso o error	5	0,4%
Etapa B: error en la dosis, peso, concentración o paciente	4	0,4%
Etapa C: error en el nivel de dispensación, periodo de recambio, fecha	298	26,1%
Etapa D: error en el nivel de dispensación, peso o dosis del fármaco, periodo de recambio	29	2,6%
Etapa E: error en el nivel de dispensación al paciente y personal sanitario responsable	171	15,2%
Etapa F: error en el nivel de dispensación al paciente y personal sanitario responsable	98	8,7%
Etapa G: error en el nivel de dispensación al paciente y personal sanitario responsable	9	0,8%
Etapa H: error en el nivel de dispensación al paciente y personal sanitario responsable	98	8,7%
Etapa I: error en el nivel de dispensación al paciente y personal sanitario responsable	11	1,0%
Etapa J: error en el nivel de dispensación al paciente y personal sanitario responsable	14	1,2%
Otras	1.930	180%

ERRORES DE MEDICACIÓN EN EL HT: 2022



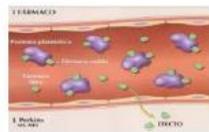
Errores de medicación: Tipo de fármaco



Errores de medicación: Donde ocurren?



UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS E HIPOALBUMINEMIA



Ertapenem UPP (82-95%)
Ceftriaxona UPP (85 - 95%)

$$f \text{ Fracción libre} = f \text{ Clearance} = f \text{ Fracción fármaco activo}$$

¡Sub-dosificandol

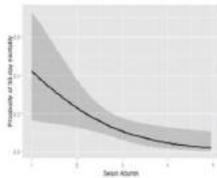


FIG. 1. Relación de la concentración de fármaco libre en suero con la concentración de fármaco total. El fármaco total es la suma de fármaco libre y fármaco unido a proteínas plasmáticas.

1. Clin Microbiol Infect. 2015; Jan; 21(1):54-8
2. J Antimicrob Chemother. 2014 Nov; 58(11): 3106-11
3. Clin Pharmacokinet. 2011; 50(2): 99-110

Table 1. Protein binding of antibiotics commonly used in critically ill patients and of antibiotics in development (all protein binding data have been adapted from Connolly et al.¹⁸ and MIMS Australasia¹⁹. We have also included data on antifungal agents for the reader's tolerance.

Highly bound (>90%)	Moderately bound (70-90%)	Minimally bound (<50%)
Amikacin (93%)	Aztreonam (5-30%)	Amikacin (17-20%)
Amisulungin (99%)	Adapted (80%)	Amoxicillin (15-25%)
Caprotin (97%)	Cefotaxime (40%)	Cefepime (16-19%)
Ceftazidime (95-98%)	Ceftazidime (33-50%)	Ceftazidime (17%)
Ceftriaxone (98%)	Ceftazidime (33-50%)	Cefepime (22%)
Cefepime (90%)	Carbapenem (42-50%)	Ceftriaxone (9%)
Ceftazidime (95-98%)	Chloramphenicol (80%)	Ceftriaxone (10%)
Chloramphenicol (80% bound to α_2 -acid glycoprotein)	Levorifloxacina (90%)	Droperidol (8%)
Clasidina (94%)	Linezolid (31%)	Ethambutol (95-98%)
Dalbavancin (99%)	Moxifloxacin (50-50%)	Fluconazole (11-12%)
Daptomycin (95-98%, 30% to α_2 -acid glycoprotein)	Nifedipine (40%)	Fosfomycin (9%)
Doxycycline (95%)	Benicpenam (penicillin-G) (85%)	Geriatric (10%)
Ertapenem (82-95%)	Pipracillin (20%)	Isoniazid (20%)
Erythromycin (73-91%)	Sulfamethoxazole (88%)	Isotretinoin (10%)
Ferapentem (95-98%)	Tazocin (55%)	Miconazole (2%)
Flucloxacilina (95%)	Ticarcillin (45%)	Miconazole (<25%)
Fusidic acid (95-97%)	Vancomycin (50-60%)	Norfloxacilina (10-15%)
Igavancin (95%)	Voriconazole (55%)	Polytriazin (10-15%)
Intravenous (99-99%)		Quinazolinolactam (11-20%)
Linezolid (90-90%)		Tobramycin (<30%)
Mirociclin (75%)		
Nicotin (95%)		
Quacilin (93%)		
Pasacorazole (97%)		
Rimipenem (80-80%)		
Sulfamethoxazole (88%)		
Ticarcillin (45%)		
Tobramycin (32-44%)		
Tigecycline (71-89%)		



Table IV. Empirical recommendations for dosing highly protein-bound antibiotics in critically ill patients with hypoalbuminemia based on available data and authors' own experience

Antibiotic	Standard ICU dosing	Recommended LD in hypoalbuminemia	Recommended MD in hypoalbuminemia
β-lactams and carbapenems			
Aztreonam	1 g q8h	2 g q8h for 3 doses	Increase frequency of administration (i.e. 1 g q6h)
Ceftazidime	1 g q12h	2 g for initial dose	Increase frequency of administration (i.e. 1 g q6h)
Ceftazidime	2 g q8h	2 g	Consider continuous infusion (i.e. 6-12 g q24h)
Ertapenem	1 g q24h	2 g for initial dose	Increase frequency of administration (i.e. 1 g q12h)
Glycopeptides			
Vancomycin	1 g q12h	20-30 mg/kg for initial dose	Increase dosing (e.g. 1.5 g q12h) or consider continuous infusion (e.g. 2 g q6h); monitor trough concentrations to target concentrations of 15-25 mg/L
Telavancin	6 mg/kg q12h for 3 doses (LD) and 6 mg/kg q24h (MD)	6 mg/kg q12h for 3 doses	3-6 mg/kg q12h; monitor trough concentrations to target concentrations >10 mg/L
Other highly protein-bound drugs			
Daptomycin	4-6 mg/kg q24h	6-8 mg/kg	6 mg/kg q24h

LD = loading dose; MD = maintenance dose; q8h = every 8 hours

TASA DE DEPURACIÓN RENAL CLEARANCE CREATININA AUMENTADO



Augmented renal clearance (ARC): > 130 mL/min

- presente en al menos el 20 a 65% de los pacientes UPC.
- **¡niveles subterapéuticos de antibióticos.**

- 1) Pacientes jóvenes < 60 años.
- 2) Politraumatizados.
- 3) Enfermedades menos severas.

Variable	Points
SCr < 0.7 mg/dL	3
Male sex	1
Age < 50 y	4
Age 50-75 y	3

Table 2. Strategies for antibiotic use in patients with augmented renal clearance.

1. Use maximum approved dosing regimen
2. Administer doses in a prolonged or continuous infusion
 - 3. Therapeutic drug monitoring
4. Switch to an alternative agent that is not largely renally eliminated

1. Clin Pharmacokinet (2016) 51:1107-1121
2. Antibiotics (Basel) 2020 Jul 9;9(7):393.
3. J Trauma Acute Care Surg. 2017 Apr;82(4):665-671

Anexo 10: Progrma de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) en el Hospital del Trabajador.

	PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS (PROA)	Codificación: PG-PROA Versión N°: 1 Fecha Vigencia: 28.06.2027 Página 1 de 19
---	---	---

1. INTRODUCCIÓN:

El descubrimiento de los antimicrobianos y su uso tanto a nivel humano como animal supusieron un gran avance en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, siendo actualmente una de las moléculas más ampliamente utilizadas en la vida cotidiana. Sin embargo, desde la introducción de los antibióticos se ha comprobado cómo los microorganismos pierden con el tiempo su sensibilidad natural a estos agentes a través de la selección y transmisión de diversos mecanismos de resistencia. Los factores relacionados con este fenómeno son múltiples y con frecuencia difícilmente individualizables, pero se puede destacar la transmisión horizontal de microorganismos resistentes o mecanismos de resistencia, así como la influencia de la exposición a los antimicrobianos.

La pérdida de sensibilidad a los antibióticos ha sido resuelta, hasta hace poco, mediante el desarrollo de nuevos antimicrobianos. No obstante, las escasas perspectivas de desarrollo de nuevos antimicrobianos durante la próxima década indican que este modelo no puede mantenerse. Una problemática frecuente en la práctica clínica es la difícil elección de terapia empírica de un antimicrobiano activo en pacientes con infecciones graves, lo que conduce a peores resultados clínicos. Si bien la resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno natural, ésta se ve acelerada por el mal uso y abuso de los antimicrobianos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó recientemente un informe sobre consumo de antimicrobianos que abarca 65 países y áreas, reportando que el consumo varía desde 4,4 a 64,4 Dosis Diarias Definidas (DDD) por 1.000 habitantes por día, lo que va desde 1 a 1.225 toneladas de antimicrobianos por año. Además, existen redes internacionales de hospitales que voluntariamente realizan esta vigilancia, quienes reportan que el 34,4% de los adultos hospitalizados reciben al menos un antibiótico, siendo el 89,3% de ellos de uso sistémico.

Dada la problemática antes planteada, el día 29 de diciembre del 2020, el Ministerio de Salud aprueba la Norma General Técnica N°210 para la racionalización del uso

ELABORADO POR	REVISADO POR	APROBADO POR
Marcelo Urtubia Nathalie Vavrecka	Dr. Jorge Segovia Dr. José Gregorio Martínez Eliás Godoi	Dra. Jessica Castillo Subdirectora Médica Clínica HT
QF Clínico UPC QF de Calidad, PROA y Farmacovigilancia	Jefe Infectología Médico Infectólogo QF Jefe Farmacia	
10.05.2021	12.04.2022	28.06.2022

	PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS (PROA)	Codificación: PG-PROA Versión N°: 1 Fecha Vigencia: 28.06.2027 Página 9 de 19
---	---	---

Grupos	Antibióticos	Definición
PENICILINA	PENICILINA G 1.000.000 UI	Acceso
	PENICILINA G 2.000.000 UI	Acceso
	PENICILINA G BENZATINA	Acceso
AMINOPENICILINA	AMOXICILINA 500 MG COMP	Acceso
	AMOXICILINA JARABE	Acceso
	AMPICILINA 500 MG	Acceso
	CLOXACILINA 500 MG FAM	Acceso
	CLOXACILINA 500 MG COMP	Acceso
	FLUCOXACILINA 500 MG COMP	Acceso
CEFALOPORINAS	CEFAZOLINA 1G AMP	Acceso
	CEFADROXILO 500 MG COMP	Acceso
	CEFUROXIMA 500 MG COMP	Acceso
	CEFRADINA	Acceso
QUINOLONAS	CIPROFLOXACINO 500 MG COMP	Acceso
	LEVOFLOXACINO 750 MG	Acceso
AMINOGLUCOSIDOS	GENTAMICINA 80 MG/2 ML	Acceso
TETRACICLINAS	DOXICICLINA 100 MG COMP	Acceso
MACRÓLIDOS	AZITROMICINA 500 MG	Acceso
	CLARITROMICINA 500 MG	Acceso
NITROIMIDAZOLES	METRONIDAZOL 500 MG	Acceso
AZOLES	FLUCONAZOL 150 MG	Acceso
SULFAS	TRIMETROPIN-SULFAMETOXAZOL 160/800 MG VO	Acceso

- Antimicrobianos del grupo de vigilancia:** Antimicrobianos que por su espectro de acción y/o su estrecho margen terapéutico, requieren vigilancia periódica para el uso óptimo de la terapia, garantizando eficacia y seguridad. La prescripción de este grupo de antimicrobianos no está restringida y su indicación deberá realizarse de manera convencional según el procedimiento de prescripción de medicamentos definido en la institución. Sin embargo, su uso conlleva la monitorización posterior del

ELABORADO POR	REVISADO POR	APROBADO POR
Marcelo Urtubia Nathalie Vavrecka	Dr. Jorge Segovia Dr. José Gregorio Martínez Eliás Godoi	Dra. Jessica Castillo Subdirectora Médica Clínica HT
QF Clínico UPC QF de Calidad, PROA y Farmacovigilancia 10.05.2021	Jefe Infectología Médico Infectólogo QF Jefe Farmacia 12.04.2022	 28.06.2022

	PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS (PROA)	Codificación: PG-PROA Versión N°: 1 Fecha Vigencia: 28.06.2027 Página 10 de 19
---	---	---

grupo PROA para efectos de ajustes de dosificación, determinación de días totales de tratamiento, esquema de monitorización de niveles plasmáticos, entre otras medidas. Los siguientes son los antimicrobianos clasificados en este grupo:

Grupos	Antibióticos	Definición
AMINOPENICILINA	AMPICILINA + SULBACTAM 1,5 GR	Vigilancia
	AMPICILINA 500 MG	Vigilancia
CEFALOSPORINA	CEFEPIME 1 GR	Vigilancia
	CEFTAZIDIMA 1 GR	Vigilancia
	CEFTRIAXONA 1GR	Vigilancia
AMINOGLUCOSIDOS	AMIKACINA 500 MG/2 ML	Vigilancia
GLICOPEPTIDOS	VANCOMICINA 500 MG y 1 G	Vigilancia
MACRÓLIDOS	AZITROMICINA 500 MG EV	Vigilancia
AZOLES	FLUCONAZOL 200 MG AMP	Vigilancia
LACOSAMIDAS	CLINDAMICINA	Vigilancia
SULFAS	TRIMETROPIN-SULFAMETOXAZOL 80/400 MG EV	Vigilancia
NITROIMIDAZOLES	METRONIDAZOL 500 MG/ 100 ML	Vigilancia
QUINOLONAS	CIPROFLOXACINO 200 MG/100 ML	Vigilancia
	MOXIFLOXACINO 400 MG	Vigilancia
PENICILINA	PIPERACILINA + TAZOBACTAM 4.5 GR	Vigilancia
RIFAMICINAS	RIFAMPICINA 150 MG	Vigilancia

- **Antimicrobianos del grupo de reserva:** Antimicrobianos que, por su espectro de acción, estrecho margen terapéutico y/o el impacto asociado a la resistencia antimicrobiana generado por su uso, requieren restricción en la indicación. La prescripción de este grupo de antimicrobianos está restringida y su indicación deberá incluir la *“Solicitud de antimicrobianos de uso restringido”*, (**ANEXO 9.1**) cuyo documento se encuentra disponible en la sección WC/Scan Doc, en el sistema informático del hospital (SAP). El documento deberá ser completado por

ELABORADO POR	REVISADO POR	APROBADO POR
Marcelo Urtubia Nathalie Vavrecka	Dr. Jorge Segovia Dr. José Gregorio Martínez Eliás Godoi	Dra. Jessica Castillo Subdirectora Médica Clínica HT
QF Clínico UPC QF de Calidad, PROA y Farmacovigilancia	Jefe Infectología Médico Infectólogo QF Jefe Farmacia	
10.06.2027	12.04.2027	28.06.2027

	PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS (PROA)	Codificación: PG-PROA Versión N°: 1 Fecha Vigencia: 28.06.2027 Página 11 de 19
---	---	---

el profesional prescriptor quien realiza la solicitud, indicando: Tipo de esquema de tratamiento, diagnóstico de infección, antimicrobiano solicitado, dosis, intervalo de administración, días de tratamiento, nombre y firma del médico solicitante. Los siguientes son los antimicrobianos clasificados en este grupo:

Grupos	Nombre generico	Definición
MONOBACTAMICOS	AZTREONAM 1 GR	Reserva
CEFALOSPORINA	CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM 1.5 G	Reserva
	CEFTAZIDIMA/AVIVACTAM 2.5 G	Reserva
CARBAPENÉMICOS	ERTAPENEM 1 GR	Reserva
	IMIPENEM + CILASTATINA 500 MG	Reserva
	MEROPENEM 1 GR	Reserva
QUINOLONAS	MOXIFLOXACINO 400 MG EV	Reserva
GLICOPÉPTIDOS	TEICOPLANINA 400 MG FAM	Reserva
TETRACICLINAS	TIGECICLINA 50 MG AMP	Reserva
OXAZOLIDINONAS	LINEZOLID 600 MG AMP	Reserva
	LINEZOLID 600 MG	Reserva
POLIMIXINAS	COLISTIN 100 MG	Reserva
EQUINOCANDINAS	ANIDULAFUNGINA 100 MG AMP	Reserva
GLICOPÉPTIDOS	DAPTOMICINA	Reserva
TRIAZOLICOS	VORICONAZOL 200 MG VO Y EV	Reserva

La dispensación de este grupo de antimicrobianos tendrá un tiempo de gracia de 72 horas, durante este tiempo un integrante del PROA deberá visar la solicitud de antimicrobianos de uso restringido, aceptando, modificando la posología o rechazando la solicitud.

ELABORADO POR	REVISADO POR	APROBADO POR
Marcelo Urtubia Nathalie Vavrecka	Dr. Jorge Segovia Dr. José Gregorio Martínez Eliás Godoi	Dra. Jessica Castillo Subdirectora Médica Clínica HT
QF Clínico UPC QF de Calidad, PROA y Farmacovigilancia	Jefe Infectología Médico Infectólogo QF Jefe Farmacia	