

# UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS



***EFFECTO DEL PROA CON SEGUIMIENTO ACTIVO POR PARTE DE  
UN QF CLÍNICO EN LA DURACIÓN DEL TIEMPO DE  
TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EN PACIENTES  
HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE INTERMEDIO  
QUIRÚRGICO***

**Residencia presentada a la Universidad de Chile para optar al  
Título Profesional Especialista en Farmacia Clínica y  
Atención Farmacéutica por:**

**QF. BEATRIZ BUSTAMANTE GÓMEZ**

**Directora de Residencia: QF Fernanda Ávila Oesterle  
Co-director de Residencia: Dr. Roberto Olivares Castillo**

**Santiago-CHILE**

**Septiembre 2023**

**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS**

**INFORME DE APROBACIÓN DE RESIDENCIA.**

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

**QF Beatriz Bustamante Gómez**

Ha sido aprobada por la Comisión de Evaluadora de Residencia 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:**

**QF Fernanda Ávila Oesterle**

---

**Co-director de Residencia:**

**Dr. Roberto Olivares Castillo**

---

**Comisión Evaluadora de Residencia:**

**Dra. Marcela Jirón Aliste**

---

**Dra. Leslie Escobar Oregón**

---

**QF. Fernando Bernal Ortiz**

---

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi Blanca y mi Negri, mi sostén emocional, las más apañadoras, las más regalonas, las que me acompañan a donde sea con tal de que estemos juntas y que se acostumbran a todos los cambios de casa, ciudad y vida que hemos tenido.

A mis padres, por entregarme herramientas para desenvolverme en la vida.

A QF Fernanda Ávila, mi directora de residencia, por todos los conocimientos entregados y por acompañarme en este proceso, por estar siempre pendiente de mí y por transformarte en mi amiga.

A QF Matilde Lagos, por la amistad entregada, los papers y conocimientos compartidos, las risas en los almuerzos, las historias de vida y los secretos que solo las dos sabemos.

A Dr. Olivares, mi co-director, por ayudarme con la tesis, con los pacientes, el más apañador, quien me decía que si en todo lo relacionado a comida.

A Dr. Luppi y Dra. Dabanch por hacerme sentir siempre parte del equipo, por los conocimientos entregados y la confianza en mí.

A profesor Ariel Castro, quien me ayudó con todo lo relacionado a estadística, quien toleró mis whatsapp durante varios días seguidos y estuvo siempre pendiente de mi avance.

A QF Daniel Palma, por orientarme en mis inicios, por los consejos de vida y por alentarme a continuar cuando pensé que no podía más.

A QF Marcial Cariqueo, por los conocimientos entregados, lejos la mejor rotación.

A mis compañeritos Maca, Pame y Felipe, cuantos lagrimas derramadas y cuando apoyo nos dimos entre todos, sin duda, este proceso no hubiese sido lo mismo sin ustedes. En especial a mi amigo Felipe por ser el mejor compañero y el más generoso con sus conocimientos.

A mi jefe Dr. Díaz y a mi equipo de infectología del HSF, sé que me han extrañado y que me esperan con los brazos abiertos, ya queda menos para volver a trabajar juntos.

A los amiguitos que me dio la especialidad, Katha, Nadia, Cony, Cristóbal, Cami, Nico Ramos y Nico Guerra, gracias por tanto.

Al universo por estar siempre a mi favor dándome motivos para estar agradecida diariamente.

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
Pregunta de investigación .....	6
Hipótesis de trabajo.....	6
Objetivo general.....	6
Objetivos específicos .....	6
<b>METODOLOGÍA</b> .....	7
Diseño del estudio.....	7
Tamaño muestral .....	7
Selección de pacientes .....	8
Protocolo.....	9
Variables .....	12
Tiempo de tratamiento antimicrobiano.....	12
Reporte de reacciones adversas a medicamentos .....	12
Estadía hospitalaria.....	13
Prescripciones inapropiadas .....	13
Fracaso clínico .....	16
Consumo de antimicrobianos .....	18
Costos de antimicrobianos .....	18
Análisis estadístico.....	19
<b>RESULTADOS</b> .....	20
Caracterización de la muestra .....	20
Caracterización de las prescripciones antimicrobianas .....	23
Caracterización de las intervenciones realizadas por equipo PROA .....	24
Comparación de tiempo de tratamiento antimicrobiano .....	25
Comparación de reacciones adversas a medicamentos.....	26
Comparación de estadía hospitalaria .....	27
Comparación de prescripciones inapropiadas .....	29
Comparación de fracaso clínico .....	31
Comparación de consumo de antimicrobianos .....	33
Comparación de costos de antimicrobianos .....	36
<b>DISCUSIÓN</b> .....	39
Limitaciones .....	49
Proyecciones.....	49
<b>CONCLUSIONES</b> .....	51

<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	52
<b>ANEXOS</b> .....	57
<b>Anexo N°1:</b> Clasificación de los antimicrobianos en los grupos estipulados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y adaptados a la realidad local del HCUCH. ....	57
<b>Anexo N°2:</b> Ficha de seguimiento QF en ambas fases del estudio.....	58
<b>Anexo N°3:</b> Categorización de las intervenciones realizadas por equipo PROA.....	59
<b>Anexo N° 4:</b> Detalle de prescripciones de antimicrobianos en cada fase.....	60
<b>Anexo N° 5:</b> Detalle de intervenciones realizadas por el equipo PROA.....	61
<b>Anexo N°6:</b> Evaluación de covariables para determinar el efecto de la intervención del equipo PROA sobre los días de tratamiento antimicrobiano,.....	62
<b>Anexo N°7:</b> Evaluación de covariables para determinar el efecto de la intervención del equipo PROA sobre los días de hospitalización total.....	63
<b>Anexo N°8:</b> Evaluación de covariables para determinar efecto de la intervención del equipo PROA sobre las prescripciones inapropiadas. ....	64
<b>Anexo N° 9:</b> Evaluación de covariables para determinar efecto de la intervención del PROA sobre el fracaso clínico.....	65
<b>Anexo N° 10:</b> DDD x 100 camas-día mensual de cada antimicrobiano del grupo acceso/vigilancia en ambas fases de estudio .....	66
<b>Anexo N° 11:</b> DDD x 100 camas-día mensual de cada antimicrobiano del grupo reserva en ambas fases de estudio.....	67
<b>Anexo N° 12:</b> Costos de antimicrobianos total (\$) en cada fase .....	68

## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

### ÍNDICE DE TABLAS

Figura N°1: Diseño del estudio .....	10
Figura N°2: Flujograma de medición de prescripciones inapropiadas en ambas fases..	15
Figura N°3: Criterios para determinar fracaso clínico.....	17
Figura N°4: Selección de pacientes en la fase pre-intervención y la fase intervención ..	20
Figura N°5: Descripción de las intervenciones realizadas por el equipo PROA sobre la terapia antimicrobiana en los pacientes estudiados en la fase de intervención .....	25
Figura N°6: Comparación de mediana de días de tratamiento antimicrobiano total que recibieron los pacientes entre ambas fases del estudio. ....	26
Figura N°7: Comparación de mediana de días de hospitalización total de los pacientes estudiados antes y después de la intervención. ....	28
Figura N°8: Comparación de mediana de días de hospitalización de los pacientes estudiados en el intermedio quirúrgico antes y después de la intervención. ....	29
Figura N°9: Comparación de la frecuencia de prescripciones inapropiadas antes y después de la intervención en el grupo de pacientes estudiados.....	30
Figura N°10: Clasificación de prescripciones inapropiadas antes y después de la intervención en el grupo de pacientes estudiados.....	31
Figura N°11: Comparación de fracaso clínico en el grupo pre-intervención y en el grupo intervenido.....	32
Figura N°12: Clasificación de fracaso clínico en el grupo pre-intervención y en el grupo intervenido.....	33
Figura N°13: Comparación DDD x 100 camas-día de ATM grupo acceso/vigilancia en la fase pre-intervención y en la fase intervención .....	34
Figura N°14: Comparación DDD x 100 camas-día de los ATM del grupo reserva en la fase pre-intervención y en la fase intervención .....	34
Figura N°15: Comparación de costos total en pesos chilenos de antimicrobianos en cada fase.....	36
Figura N°16: Distribución de costos en grupo acceso/vigilancia y reserva en fase pre-intervención y en la fase de intervención .....	37

### ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 1: Características demográficas y clínicas de la muestra.....	21
Tabla N° 2: Focos de infección y factores de riesgo para resistencia y prolongación de terapia antimicrobiana en ambos grupos .....	22
Tabla N° 3: Tipo de prescripciones de antimicrobianos en ambos grupos.....	23

## RESUMEN

**Introducción:** La resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud a nivel mundial. En este contexto es que se han implementado a nivel mundial los programas de optimización de antimicrobianos (PROA). En el intermedio quirúrgico del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) se concentran pacientes de alta complejidad que requieren tratamientos antimicrobianos de forma prolongada, principalmente antimicrobianos de alto costo, lo que conlleva a un gran consumo de éstos, por lo que es necesario medir el efecto del PROA en conjunto con las intervenciones de un QF clínico en esta unidad.

**Objetivos:** Determinar el efecto en el tiempo de tratamiento antimicrobiano de los pacientes con seguimiento activo por parte del QF clínico como miembro del PROA en la unidad intermedio quirúrgico del HCUCH.

**Metodología:** Se realizó un estudio cuasi-experimental, de antes y después en donde se incluyó a pacientes que cumplieran con los criterios de selección hospitalizados en la unidad de intermedio quirúrgico, ambas fases tuvieron 6 meses de duración. La fase de intervención contó con la incorporación de un QF clínico, quien participó en las visitas clínicas de la unidad de infectología y de la unidad del intermedio quirúrgico. Se reclutó un total de 100 pacientes, 50 en cada fase. El *outcome* principal fue la comparación de los días de tratamiento y los *outcomes* secundarios incluyeron el reporte de Reacciones adversas a medicamentos (RAM), estadía hospitalaria, prescripciones inapropiadas, fracaso clínico y consumo y costos de antimicrobianos.

**Resultados:** Se logró observar una tendencia a disminuir en un 12 % la duración de la terapia antimicrobiana ( $p$  value= 0,055). Se logró, además, disminuir la estadía hospitalaria en 16,4% ( $p$  value<0,001). Con ello se determinó que los pacientes intervenidos tuvieron un menor riesgo de presentar una prescripción inapropiada de antimicrobianos (OR 0,148; IC 95 % 0,038-0,573;  $p$  value= 0,006), al igual que un menor riesgo de presentar fracaso clínico (OR 0,181; IC 95 % 0,056-0,580;  $p$  value= 0,04). Se logró determinar una disminución de un 37% de los costos asociados a antimicrobianos, generando un ahorro para la institución de \$ 24.073.891. No se observaron diferencias significativas en las DDD x 100 camas-día.

**Conclusión:** La implementación del PROA en conjunto con seguimiento por QF en el intermedio quirúrgico y la revisión de todos los antimicrobianos, logró generar una tendencia a disminuir los días de tratamiento total y la estadía hospitalaria.

## INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de los agentes antimicrobianos fue una de las mayores contribuciones a la medicina en el siglo XX, tuvo un impacto inmediato en los resultados de las enfermedades infecciosas, haciendo que las infecciones que anteriormente fueron letales ahora sean fácilmente tratadas. Sin embargo, en la actualidad, la aparición de patógenos resistentes a los antimicrobianos amenaza estos avances.

La resistencia a los antimicrobianos es un problema cada vez más importante para la seguridad del paciente y para la salud pública, la aparición y propagación de la resistencia está relacionada con la exposición a los antimicrobianos, tanto a nivel poblacional como a nivel individual. Las infecciones causadas por bacterias multirresistentes causan 23.000 y 25.000 muertes cada año en Estados Unidos y Europa, respectivamente<sup>1</sup>, además, la resistencia a los antimicrobianos tendrá el potencial de causar 10 millones de muertes para el año 2050<sup>2</sup> y el banco mundial estima que habrá aumentos globales de hasta un billón de dólares en los costos en atención médica para ese mismo año<sup>3</sup>. Lo que hace que este fenómeno sea una gran amenaza no solo para la salud pública, sino también para el desarrollo económico.

Si bien, la resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno natural debido a la capacidad evolutiva de los microorganismos permitiendo que se adapten y se hagan resistentes a los antimicrobianos, ésta se ve acelerada por el mal uso y abuso de los mismos<sup>2</sup>.

Cerca de un tercio de los pacientes hospitalizados y más de dos tercios de los pacientes hospitalizados en unidades críticas reciben antimicrobianos en algún momento durante su estadía y se ha demostrado que más de la mitad de las prescripciones de antimicrobianos son inapropiadas o innecesarias<sup>4</sup>. En cuanto a las prescripciones de antimicrobianos a nivel ambulatorio, distintas publicaciones en países de altos ingresos estiman que de un 30-40 % son inapropiadas<sup>5</sup>. El uso inapropiado de los antimicrobianos no sólo incrementa la selección de cepas bacterianas resistentes a éstos, sino que también produce una mayor morbilidad y elevación de costos en salud<sup>6</sup>.

Es por este motivo que es necesario la implementación de programas de optimización de antimicrobianos (PROA) o *Antimicrobial Stewardship* en las instituciones de salud, que se ha definido por la Sociedad de enfermedades infecciosas de América (IDSA), la Sociedad epidemiológica de Salud de América (SHEA) y la Sociedad de enfermedades Infecciosas Pediátricas (PIDS) como el “conjunto de intervenciones coordinadas, diseñadas para mejorar y medir el uso adecuado de agentes antimicrobianos mediante la promoción de la

selección del régimen óptimo, incluida la dosificación, duración de la terapia y vía de administración<sup>6</sup>. Los beneficios de PROA incluyen, mejores resultados para los pacientes, reducción de eventos adversos, incluida la infección por *Clostridiode difficile*, mejora las tasas de susceptibilidad a los antibióticos y la optimización de la utilización de recursos en todo el proceso de atención<sup>6</sup>.

Los beneficios de la implementación de un PROA en las instituciones de salud están ampliamente documentados. Una revisión sistemática realizada por Karanika et al. en el año 2016 demostró que la implementación de PROA, en distintos hospitales, logró disminuir en un 19,1% el consumo total de antimicrobianos y en un 26,6% el consumo de antimicrobianos restringidos. Esta diferencia fue incluso mayor cuando se trataba de unidades de cuidados intensivos, en donde la disminución del consumo total de antimicrobianos fue 39,5 %. Esto llevó a una disminución del costo total en un 33,9% y también una disminución de la estadía hospitalaria en un 8,9 %<sup>4</sup>.

El estudio multicéntrico y aleatorizado de Kallen et al. en el año 2021 comparó los efectos en la duración de la estadía hospitalaria en hospitales holandeses que implementaron PROA y determinó que de 9,5 días de estadía hospitalaria en la fase pre-PROA, se logró disminuir a 9 días en la fase post-PROA, lo que refleja una mejora en la calidad del uso de los antimicrobianos<sup>7</sup>.

En la revisión sistemática de Nathwani et al. en el año 2019, demostró que la implementación de PROA en hospitales llevó a un ahorro por paciente de US \$732 anuales en Estados Unidos, principalmente debido a una disminución en la estadía hospitalaria y en menor medida por una disminución en el gasto de antimicrobianos<sup>8</sup>.

Recientemente en Chile, en diciembre del año 2020, el ministerio de salud aprobó la Norma General Técnica N° 210, para la racionalización del uso de antimicrobianos en la atención clínica. Su objetivo general consiste en 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 PROA que permitan mejorar los resultados clínicos, promover la costo efectividad de las terapias y reducir los niveles de resistencia a los antimicrobianos. En esta norma, se detalla la organización del equipo mínimo PROA, el cual consta de un médico idealmente especialista en enfermedades infecciosas (que debe

liderar el equipo), químico farmacéutico (QF) y médico especialista en microbiología o tecnólogo médico<sup>5</sup>.

Múltiples estudios han demostrado que el rol del QF como miembro del PROA genera una optimización del uso de antimicrobianos resultando en mejores desenlaces clínicos de los pacientes. Tal es el caso del estudio de cohorte, prospectivo y multicéntrico de Z Li et al, demostró en el año 2017, que la intervención de un QF como miembro del PROA en cuidados intensivos, se asocia a menores tasas de mortalidad que el grupo que no cuenta con QF (19,3 % vs 29 %, respectivamente), además de presentar menores tasas de resistencia antimicrobiana (23,8 % vs 31,7%), terapias empíricas más cortas (2,7 días vs 3 días) y tiempo total de tratamiento antimicrobiano más corto (4 días vs 5 días)<sup>9</sup>.

En el año 2018, Leache et al, demostraron el impacto clínico y económico de las intervenciones realizadas por un QF como miembro del PROA, que logró demostrar una reducción en la duración de la terapia antimicrobiana (de 9,4 días a 7,4 días) y en la duración del tratamiento endovenoso (de 4 días a 3 días), un aumento a la adherencia a las recomendaciones y guías (de 56 % a 72 %) y una reducción de la estadía hospitalaria (de 15,8 días a 14,2 días)<sup>10</sup>.

En cuanto a la disminución del consumo de antimicrobianos, J Brink et al, realizaron un estudio con 47 hospitales en Sudáfrica, en el año 2016, en donde demostraron que 1 de cada 15 prescripciones de antimicrobianos requiere intervenciones realizadas por un QF, y que la principal intervención se relaciona con el tiempo de duración excesiva de tratamiento, además se logró reducir las DDD (Dosis diaria definida) por 100 pacientes-días de 101,38 a 83,4.<sup>11</sup>

Específicamente en los servicios quirúrgicos, el beneficio de un QF en PROA se observa con el estudio de E. Grill et al, en el año 2011, en donde demostró que la intervención de un QF disminuyó la duración del tiempo de tratamiento antimicrobiano de 11 a 10 días y acortó la duración de la terapia endovenosa de 10 a 8 días, lo que conlleva a una disminución de los costos de uso de antimicrobianos.<sup>12</sup>

Lo anteriormente mencionado refleja el impacto que tiene la implementación de PROA en las instituciones de salud, en específico, las intervenciones de un QF como miembro de dicho programa. De acuerdo con los estudios anteriormente mencionados, en donde se refleja una disminución en el tiempo de tratamiento antimicrobiano, en el estudio de Sze

WT et al en el año 2018, se observa una disminución del tiempo de tratamiento endovenoso de antimicrobianos de 4,05 días a 2,81 días con la implementación de PROA e intervenciones mediadas por farmacéuticos en distintos hospitales.<sup>13</sup>

Tradicionalmente, la duración del tiempo de tratamiento antimicrobiano ha sido de 7, 14 y hasta 21 días, todo esto debido a que la duración de una semana fue definida por el emperador romano Constantino hace casi 2000 años atrás<sup>14</sup>. Afortunadamente, en los últimos años, múltiples ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han comparado la eficacia de la terapia antibiótica de corta duración frente a la tradicional, para el tratamiento de la neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad, la exacerbación aguda de la bronquitis crónica y la sinusitis, infecciones intraabdominales y urinarias complicadas, bacteriemia por Gram negativos, infecciones de piel y partes blandas, osteomielitis y artritis séptica e incluso neutropenia febril, no encontrándose diferencias en la efectividad entre ciclos más cortos y los ciclos tradicionales de terapia antibiótica.<sup>15,16</sup>

El estudio observacional de Vaughn et al entre los años 2017 y 2018, evaluó la prescripción de antibióticos para cerca de 6.500 pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, demostró que cerca de dos tercios de los pacientes recibieron cursos de antibióticos que excedieron la duración necesaria, con una mediana de 8 días y lo más importante que aquellos pacientes que recibieron cursos más largos de antibióticos no aumentaron la sobrevida ni redujeron la readmisión ni las consultas repetidas al servicio de urgencias. Además, los pacientes que recibieron cursos más largos tuvieron más efectos adversos de forma significativa, aumentando casi un 5% el riesgo de efecto adverso por cada día adicional de tratamiento de antibiótico.<sup>17</sup>

Por lo tanto, una duración excesiva del tratamiento con antimicrobianos no mejora los resultados clínicos de los pacientes, si no que se asocia a mayor probabilidad de generar efectos adversos y presión selectiva sobre bacterias resistentes y en algunos casos puede hasta prolongar la estadía hospitalaria<sup>17</sup>. Cabe destacar que, una estadía hospitalaria prolongada genera efectos negativos en los sistemas de salud, como por ejemplo, aumento en los costos, deficiente accesibilidad a los servicios de hospitalización y riesgos de eventos adversos<sup>18</sup>. El promedio de la estancia hospitalaria de pacientes es utilizado como indicador de eficiencia, porque resume el aprovechamiento de la cama y la agilidad en los servicios prestados en los hospitales.<sup>18</sup>

Actualmente, el Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) cuenta con un PROA debidamente conformado por resolución desde enero 2022, con la participación de 1 médico microbiólogo, 3 médicos infectólogos y 2 químicas farmacéuticas. Para efectos prácticos, dicho equipo PROA, dividió los antimicrobianos en dos categorías: no restringidos y restringidos, dentro de los no restringidos están los antimicrobianos de los grupos acceso y vigilancia y dentro de los restringidos se encuentran los antimicrobianos del grupo reserva. Este equipo PROA supervisa los antimicrobianos del grupo reserva (antimicrobianos restringidos) de forma diaria en todos los servicios clínicos del hospital, sin supervisar los antimicrobianos de los grupos acceso y vigilancia (antimicrobianos no restringidos).

La unidad de intermedio quirúrgico del HCUCH cuenta con 18 camas intermedias y 3 camas críticas, según datos del establecimiento, esta unidad registra un alto consumo de antimicrobianos, principalmente del grupo reserva, esto sin considerar el consumo de antimicrobianos de los grupos vigilancia y acceso, a los que, como se mencionó anteriormente, el equipo PROA no realiza seguimiento habitual.

Todo lo anterior refleja la necesidad de poder implementar un programa de optimización de antimicrobianos en el intermedio quirúrgico del HCUCH para medir el impacto del PROA con seguimiento activo realizado por QF en la duración de la terapia antimicrobiana de todos los antimicrobianos prescritos en dicha unidad, incluidos los del grupo acceso/reserva (no restringidos), en la estadía hospitalaria, en la adherencia a las recomendaciones de la unidad de infectología y fracaso clínico y con esto determinar su efecto en el consumo de antimicrobianos y costos.

## **Pregunta de investigación**

¿La incorporación de QF clínico como miembro del PROA en la unidad de paciente crítico quirúrgico permite reducir el tiempo de tratamiento antimicrobiano en relación al seguimiento habitual del PROA?

## **Hipótesis de trabajo**

La incorporación de un QF clínico como miembro del PROA reduce el tiempo de tratamiento antimicrobiano en la unidad de intermedio quirúrgico del HCUCH.

## **Objetivo general**

Determinar el efecto en el tiempo de tratamiento antimicrobiano de los pacientes con seguimiento activo por parte del QF clínico como miembro el PROA en la unidad intermedio quirúrgico.

## **Objetivos específicos**

- Estimar el efecto de la inclusión del QF clínico en el PROA sobre la seguridad y calidad de uso de antimicrobianos en términos de reacciones adversas y prescripciones inapropiadas.
- Estimar el efecto de la intervención del QF clínico en desenlaces clínicos, en términos de duración del tratamiento antimicrobiano, fracaso clínico y estadía hospitalaria.
- Determinar la variación en el consumo y costos de antimicrobianos antes y después de la intervención del QF clínico en la implementación del PROA.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño del estudio**

El presente trabajo fue un estudio cuasi-experimental, en el que se compararon variables como tiempo de tratamiento antimicrobiano, estadía hospitalaria, reacciones adversas a medicamentos, prescripciones inapropiadas, fracaso clínico, consumo y costos (\$), relacionadas con la intervención de un QF clínico que realizó seguimiento activo a los pacientes hospitalizados en la unidad de intermedio quirúrgico en 2 fases; la fase pre-intervención y la fase de intervención.

En la fase pre-intervención (retrospectiva) se recolectaron datos de los meses de enero a junio del 2022. Mientras que la fase de intervención (prospectiva) se realizó en los meses de diciembre 2022, enero, marzo, abril, mayo y junio 2023.

Cabe destacar que el estudio se inició una vez obtenida la aprobación del comité ético científico del HCUCH el día 5 de octubre 2022, mediante acta de aprobación N° 068, y se solicitó dispensa de consentimiento informado porque se implementó un estándar de atención.

### **Tamaño muestral**

En el cálculo del tamaño muestral se consideró el estudio realizado por Sze et al<sup>13</sup>, en el cual se comparó la duración del tratamiento antimicrobiano de un grupo sin PROA y otro grupo con PROA en conjunto con las intervenciones de un QF. En dicho trabajo se logró disminuir el tiempo de tratamiento antimicrobiano endovenoso de una media de 4,05 días (DS: 1,58) a una media de 2,81 días (DS: 1,17), lo que da una diferencia de 1,23 días (IC al 95 % de 0,79-1,67)  $p < 0,001$ . Considerando un error  $\alpha = 0,05$ , con un 95 % de intervalo de confianza y una potencia de 80 % (error  $\beta = 0,2$ ), el tamaño de muestra calculado fue de 42 pacientes en total, 21 en cada fase, considerando que este valor corresponde al mínimo para encontrar diferencias, sumado al 10% de pérdida y el gran porcentaje de pacientes que utilizan antimicrobianos en el intermedio quirúrgico, se determinó reclutar un total de 100 pacientes, 50 por cada fase.

## **Selección de pacientes**

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes  $\geq 18$  años, hospitalizados en la unidad de intermedio quirúrgico que iniciaron tratamiento antimicrobiano intravenoso u oral de los grupos acceso, vigilancia y/o reserva por sospecha o confirmación de infección.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes que recibieron antimicrobianos como parte de profilaxis quirúrgica.
- Pacientes que recibieron antimicrobianos por sospecha o confirmación de infección con duración  $\leq 24$  horas.
- Pacientes con sólo profilaxis a largo plazo como *Pneumocystis jirovecii*, MAC, *Citomegalovirus*.
- Pacientes con uso de antimicrobianos para otros fines no infecciosos, por ejemplo: eritromicina para motilidad gástrica, azitromicina para disminución de la inflamación pulmonar y ketoconazol como ahorrador de ciclosporina, etc.
- Pacientes en cohorte de brotes.
- Pacientes con estadía  $\leq 24$  horas en el intermedio quirúrgico.
- Pacientes embarazadas.

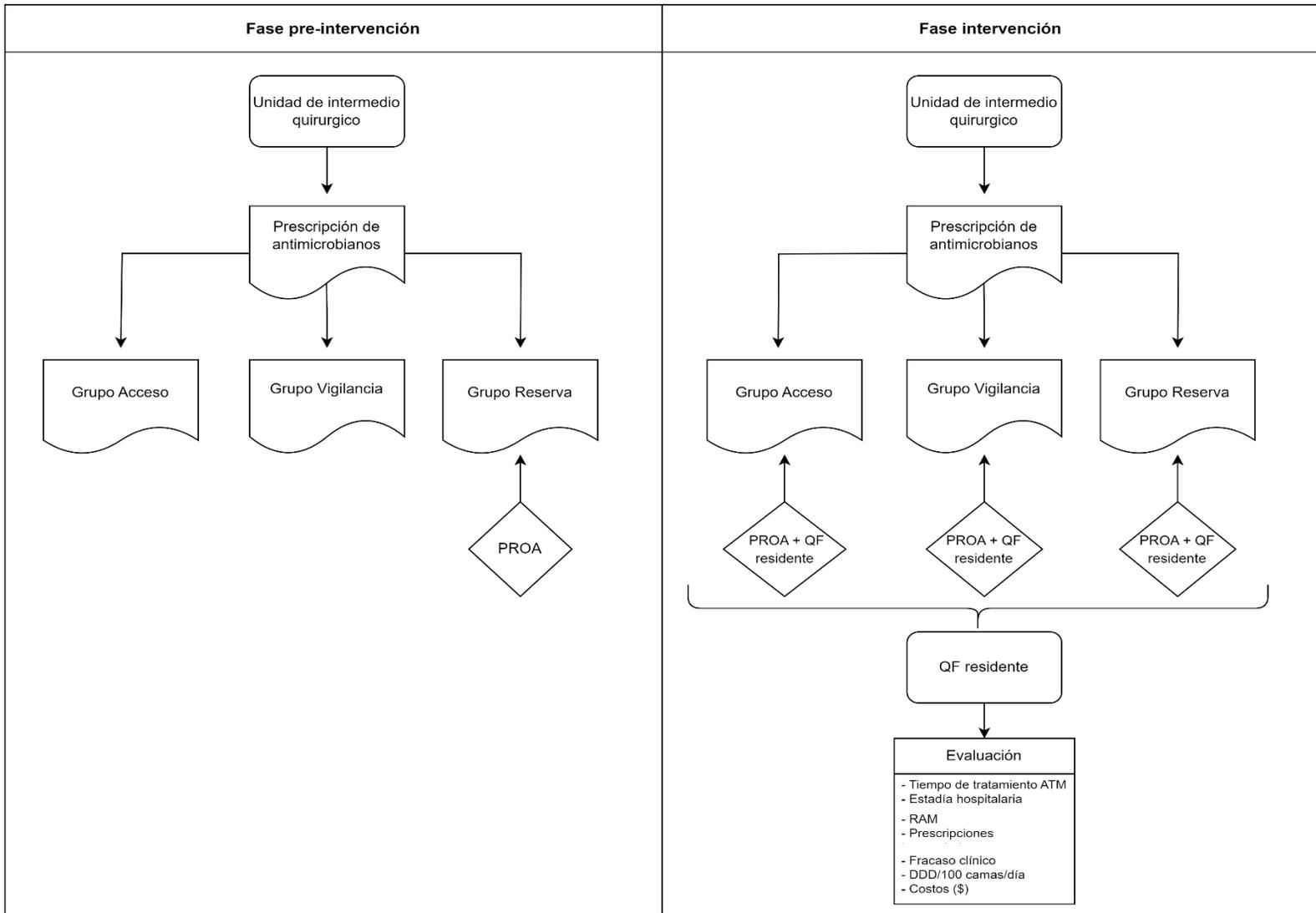
## Protocolo

En la figura N°1 se muestra el diseño del estudio. Para la fase pre-intervención (retrospectiva) se solicitó el listado de los pacientes que estuvieron hospitalizados en la unidad de intermedio quirúrgico en los meses de enero a junio 2022 a la unidad de estadística del HCUCH, para luego aleatorizar mediante Excel y realizar muestreo por conveniencia de los primeros 50 pacientes que cumplieran con los criterios de selección y que iniciaron antimicrobianos en dicha unidad de los grupos acceso, vigilancia y/o reserva (Anexo N°1).

Se recolectaron datos como: antecedentes sociodemográficos, edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), nacionalidad, foco de infección, intervención quirúrgica, tipo de intervención quirúrgica y tiempo en que ocurrió la intervención quirúrgica, presencia de abscesos/colecciones, inmunosupresión, presencia de neoplasias, antimicrobianos utilizados, dosis, vía de administración, fecha de inicio/término del tratamiento antimicrobiano, fecha de ingreso y egreso del hospital y del intermedio quirúrgico, exámenes de laboratorio como proteína C reactiva (PCR), leucocitos y procalcitonina (PCT) al inicio y al término del tratamiento antimicrobiano, para evaluar gravedad de los pacientes, se consideró el uso de drogas vasoactivas (DVA), ventilación mecánica invasiva (VMI) y terapia de reemplazo renal continua (TRRC). Estos datos fueron obtenidos de la ficha electrónica Ticares®, sistema de laboratorio y sistema de imágenes y fueron registrados en la “Ficha de seguimiento QF” (Anexo N°2).

Cabe destacar que dichos pacientes recibieron el seguimiento habitual del equipo de infectología, el que consideró solo la supervisión de antimicrobianos del grupo reserva (restringidos), mientras que aquellos pacientes a quienes se les prescribió antimicrobianos del grupo acceso y/o vigilancia no fueron supervisados en el seguimiento habitual del equipo de infectología, pero sí fueron incluidos en este estudio.

Además, se recolectaron datos sobre el consumo de frascos y comprimidos de los antimicrobianos utilizados en el intermedio quirúrgico en los meses de enero, febrero, marzo, abril, mayo y junio del 2022, junto con el cálculo de dosis diaria definida (DDD) por 100 camas-día y costo (\$) de los antimicrobianos. Datos que fueron obtenidos desde la unidad de farmacia y la unidad de estadística.



PROA: Programa de optimización de antimicrobianos; QF: químico farmacéutico; RAM: reacción adversa a medicamentos; DDD: dosis diaria definida

Figura N°1: Diseño del estudio

En la fase de intervención, QF residente participó diariamente en las entregas de turno del intermedio quirúrgico, para luego incorporar a la visita de control de antimicrobianos del equipo PROA a todos los pacientes que se les inició antimicrobianos de los grupos acceso, vigilancia y reserva. Posterior a esto, se realizó visita a laboratorio de microbiología para complementar y optimizar la información microbiológica de dichos pacientes.

Por lo tanto, QF residente formó parte del equipo del intermedio quirúrgico y del equipo PROA en donde realizó las siguientes intervenciones:

- Asesorías en cuanto a las decisiones clínicas utilizando conceptos de farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD) de antimicrobianos.
- Monitorizar el consumo de antimicrobianos.
- Optimizar la administración de antimicrobianos.
- Monitorizar el uso adecuado de antimicrobianos según protocolos institucionales
- Sugerir optimización de dosis en el tratamiento de bacterias multirresistentes.
- Asesorías en el uso de niveles plasmáticos para ajuste de dosis de antimicrobianos.
- Detectar, evaluar y notificar sospechas de reacciones adversas a antimicrobianos.

Dichas intervenciones se discutían con el equipo PROA previo a la visita de control de antimicrobianos y, si eran aceptadas, se indicaban en la visita clínica en el intermedio quirúrgico para luego registrarlo en la ficha clínica de cada paciente.

Se realizó seguimiento a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión hasta que concluyó el tratamiento antimicrobiano iniciado en la unidad de intermedio quirúrgico, independiente de que haya sido trasladado a otro servicio.

Las intervenciones realizadas durante el seguimiento del QF residente fueron clasificadas de acuerdo con las categorías mencionadas en el Anexo N° 3. Esta categorización se basa en "*Classification for Drug-related Problems*" versión 9.1 que fue publicada por *Pharmaceutical Care Network Europe Association* y que fue adaptada a los requerimientos de este estudio.

Se hizo seguimiento a todos los pacientes que cumplieran con los criterios de selección para luego, al finalizar el estudio, realizar aleatorización mediante Excel de 50 pacientes y compararlos con los pacientes de la fase pre-intervención.

Finalmente, se recolectaron datos sobre el consumo de frascos y comprimidos de los antimicrobianos utilizados en los meses de diciembre 2022, enero, febrero, marzo, abril y mayo 2023, junto con el cálculo de DDD x 100 camas-día y costos (\$) al HCUCH.

## **Variables**

### **Tiempo de tratamiento antimicrobiano**

El tiempo de tratamiento antimicrobiano se definió como los días de uso total de antimicrobianos vía intravenosa y/o vía oral de cada paciente seleccionado.

En aquellos antimicrobianos que se administraron una vez al día, se comenzó a contar como día 1 la primera administración, mientras que aquellos antimicrobianos cuya administración correspondió a más de 1 vez al día, se comenzó a contar como día 0 la primera administración.

En el caso de que un paciente haya iniciado tratamiento antimicrobiano y bajo dicha terapia presentó deterioro clínico con sospecha del mismo foco inicial, motivando un escalamiento en la terapia antimicrobiana, se consideró el tiempo total de terapia sumando ambos cursos antimicrobianos.

Cabe destacar que el seguimiento del tiempo de tratamiento se realizó hasta que se dio por finalizado el tratamiento antimicrobiano iniciado en el intermedio quirúrgico incluyendo la prescripción de antimicrobianos al alta.

### **Reporte de reacciones adversas a medicamentos**

En la fase pre-intervención, a los pacientes seleccionados se les evaluó si tenían reporte de reacción adversa en el sistema informático TiCares® y que haya sido asociada al uso de antimicrobianos.

En la fase de intervención se realizó seguimiento a todos los tratamientos con antimicrobianos, y en caso de sospecha de reacción adversa, tanto por el equipo tratante como por equipo PROA se reportaron a la encargada de farmacovigilancia mediante el sistema informático TiCares®.

## **Estadía hospitalaria**

Se determinó la estadía hospitalaria en el intermedio quirúrgico y total en el hospital de los pacientes incluidos en este estudio.

La estadía hospitalaria total se definió como los días de hospitalización totales en el HCUCH, el primer día de hospitalización correspondió a la fecha de la primera evolución médica registrada en la ficha clínica TiCares®, mientras que el último día de hospitalización correspondió a la fecha de la epicrisis médica.

La estadía hospitalaria en el intermedio quirúrgico se definió como los días de hospitalización en dicho servicio. El primer día correspondió al ingreso a la unidad registrado en la ficha clínica TiCares® mientras que el último día correspondió a la fecha del resumen de traslado o epicrisis, según corresponda.

## **Prescripciones inapropiadas**

Las prescripciones inapropiadas se midieron de la siguiente manera:

### Fase pre-intervención:

Se realizó una evaluación de la calidad de la prescripción de forma retrospectiva al inicio de tratamiento, al resultado de cultivos y al final del tratamiento, tal como se indica en la figura N° 2. En caso de no contar con estudio microbiológico positivo, se realizó solo la evaluación al inicio y al final del tratamiento.

Se evaluaron las siguientes características para cada prescripción de antimicrobianos: indicación, selección, dosis y frecuencia, vía de administración y duración de la terapia antimicrobiana. Dicha evaluación se realizó en conjunto con un médico infectólogo encargado del PROA, de forma semanal, de acuerdo a las guías locales PROA, guías internacionales, situación clínica del paciente y microbiología local.

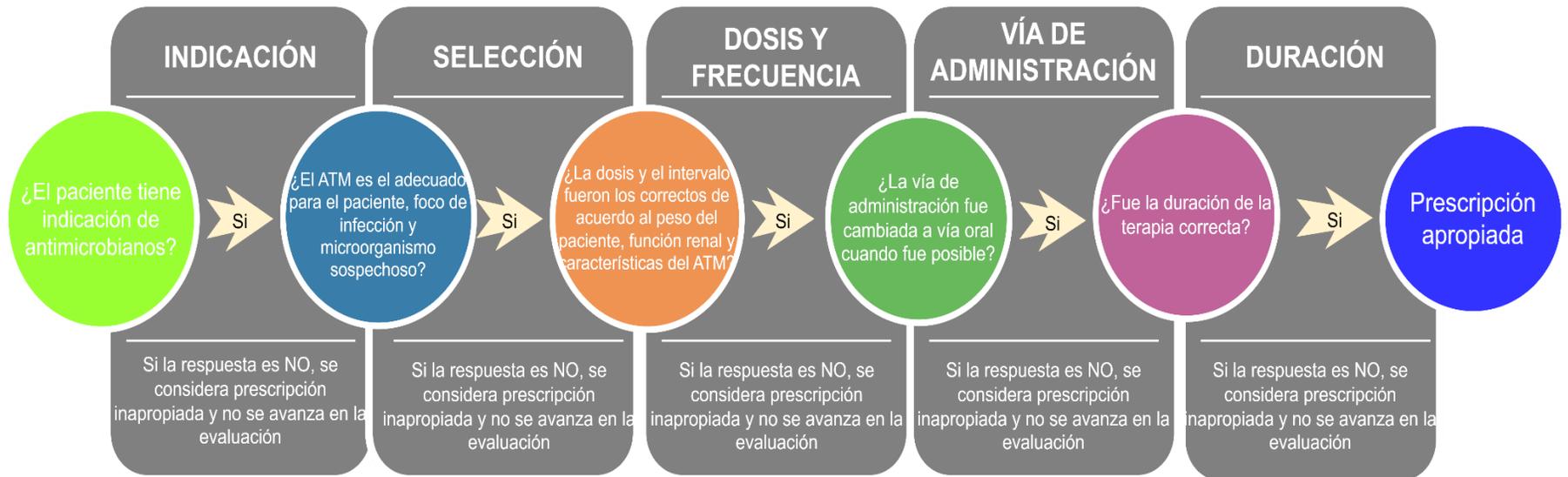
### Fase intervención:

En la fase prospectiva se consideró una prescripción inapropiada cuando el médico tratante del paciente no adhirió a las recomendaciones que realizó el equipo PROA en la visita clínica, estas recomendaciones se basaron en la indicación, selección, dosis, frecuencia y vía de administración de los antimicrobianos prescritos, los mismos criterios evaluados en la fase retrospectiva con la finalidad de disminuir sesgos.

Se evaluó su cumplimiento dentro de las 24 horas hábiles posteriores al registro de las recomendaciones del equipo PROA en la ficha clínica del paciente.

En ambos casos, se midió la proporción de prescripciones inapropiadas de la siguiente manera:

$$\textit{Proporción de prescripciones inapropiadas} = \frac{\textit{Prescripciones inapropiadas}}{\textit{Prescripciones totales}} \times 100$$



ATM: antimicrobiano

Figura N°2: Flujograma de medición de prescripciones inapropiadas en ambas fases

## **Fracaso clínico**

Se evaluó el fracaso clínico (Figura N°3) al término del tratamiento antimicrobiano y a los 30 días desde el inicio de la terapia. Se definió como fracaso clínico las siguientes situaciones:

- Muerte a los 30 días de iniciado el tratamiento antimicrobiano, directamente atribuible a la infección: la que fue evaluada en conjunto con un médico infectólogo encargado del PROA para definir si la muerte del paciente ocurrió producto de la infección por la cual se le prescribieron los antimicrobianos analizados o no.
- Deterioro clínico: el paciente evolucionó con deterioro clínico asociado a aumento de parámetros inflamatorios como proteína C reactiva, procalcitonina, leucocitos, aumento de temperatura corporal y requerimiento de soporte ventilatorio, que haya sido atribuible a un proceso infeccioso, todo esto discutido con un médico infectólogo encargado del PROA. Estos parámetros fueron comparados al inicio y al término del tratamiento antimicrobiano.
- Necesidad de escalar la terapia antimicrobiana: se definió como la prescripción de antimicrobianos de amplio espectro a pesar de recibir terapia antimicrobiana adecuada previa, siendo asociada al mismo foco de infección inicial.
- Nueva infección por el mismo agente durante los 30 días: se definió como una nueva infección en el mismo foco o en otro nuevo por el mismo agente etiológico previamente identificado.

Cualquier respuesta positiva a alguno de estos cuatro criterios se consideró fracaso clínico.



Figura N°3: Criterios para determinar fracaso clínico

Cabe destacar que una sobre infección por un nuevo patógeno o un nuevo curso de antimicrobianos luego de 72 horas de terminado un curso previo analizado, no se consideró como fracaso clínico y este nuevo curso de antimicrobianos no se incluyó en este estudio.

Se midió la proporción de pacientes que presentaron fracaso clínico en cada fase de la siguiente manera:

$$\text{Proporción de pacientes con fracaso clínico} = \frac{\text{Pacientes con fracaso clínico}}{\text{Total de pacientes}} \times 100$$

## Consumo de antimicrobianos

Se utilizó la unidad técnica de medida Dosis Diaria Definida (DDD) x 100 camas-día de cada antimicrobiano analizado, en los siguientes periodos:

- Fase pre-intervención: enero, febrero, marzo, abril, mayo y junio 2022
- Fase intervención: diciembre 2022, enero, febrero, marzo, abril y mayo 2023

Se aplicó la siguiente fórmula para el estudio:

$$\begin{aligned} & N^{\circ} \text{ DDD } x 100 \text{ camas} - \text{ día} \\ & = \frac{N^{\circ} \text{ unidades dispensadas } x \text{ cantidad principio activo (mg)}}{\text{DDD } x \text{ IO } x N^{\circ} \text{ camas}} x 100 \end{aligned}$$

Dónde:

IO: índice ocupacional

Días cama: total de camas utilizado en el periodo

El N° de unidades dispensadas se obtuvo de la unidad de farmacia, mientras que el índice ocupacional y el N° de camas se obtuvo del programa de control de infecciones.

El N° de DDD se obtuvo de cada antimicrobiano se obtuvo de [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/), la cual es establecida por la OMS de acuerdo a la clasificación *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system (ATC)*.

## Costos de antimicrobianos

Se calculó el costo en antimicrobianos analizados en los mismos periodos anteriormente mencionados de la siguiente manera:

$$\text{Costo en antimicrobiano (\$)} = \text{Cantidad utilizada en el periodo } x \text{ costo unitario (\$)}$$

Cantidad utilizada: número de unidades de antimicrobiano de una determinada presentación utilizado en el periodo de estudio.

Costo unitario (\$): costo de cada unidad de antimicrobiano en estudio en base al último valor de compra realizado por el HCUCH. Ambos datos fueron rescatados de la unidad de farmacia del HCUCH.

Cabe destacar que en este estudio no se consideraron los costos relacionados a los insumos requeridos para su preparación y administración ni de personal de enfermería.

## **Análisis estadístico**

La distribución normal de las variables se evaluó mediante histograma y test Shapiro-Wilk. Si la variable no distribuyó de forma normal se representó con mediana y rango intercuartil (p25- p75) y se realizó la comparación mediante test U de Mann Whitney. Si la variable distribuyó de forma normal se representó con media y desviación estándar y se realizó la comparación mediante test T-Student.

Las variables cualitativas se compararon mediante test  $\chi^2$  o mediante la prueba exacta de Fisher, dependiendo del número de datos obtenidos.

Para determinar el efecto de la intervención del equipo PROA sobre el outcome principal se utilizó la regresión de Poisson, ajustada por covariables que afectaron significativamente en el tiempo de tratamiento antimicrobiano.

Para determinar el efecto de la intervención del equipo PROA sobre la estadía hospitalaria se utilizó la regresión de Poisson, ajustada por covariables, que pudiesen afectar dicho desenlace.

Para determinar el efecto de la intervención del equipo PROA sobre el fracaso clínico y las prescripciones inapropiadas se utilizó regresión logística multivariada, ajustada a covariables que afectaron significativamente dichos desenlaces.

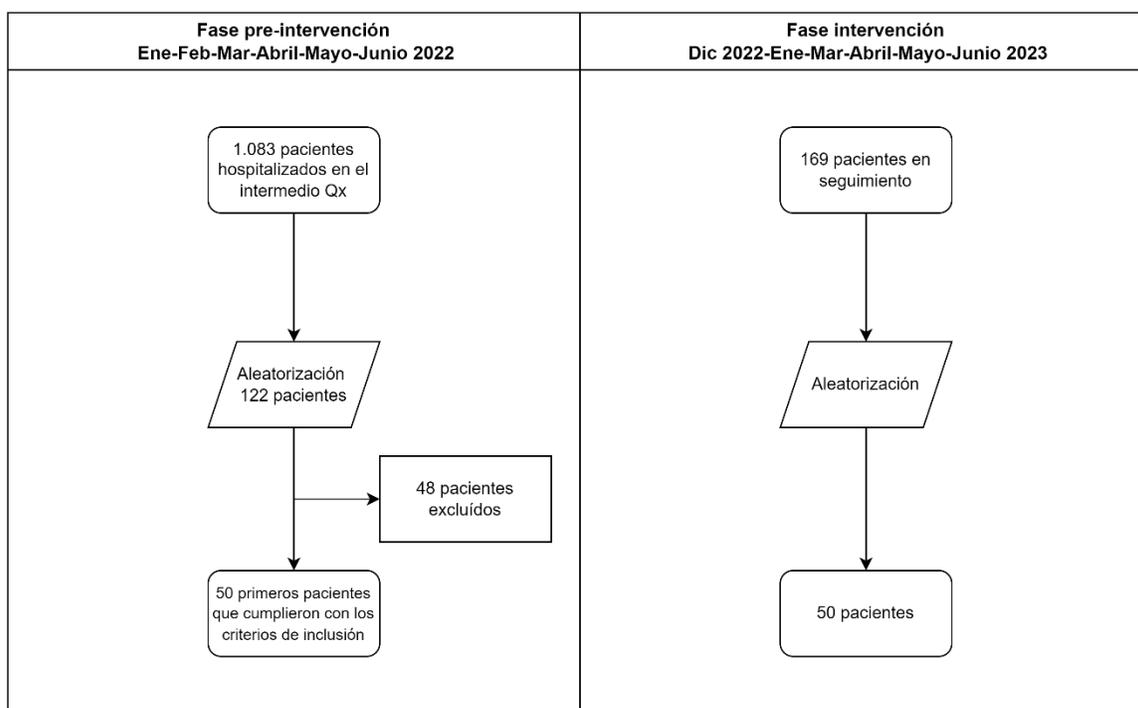
Para determinar la asociación de la intervención del equipo PROA y las DDD x 100 camas/día y los costos (\$), se realizó una regresión lineal.

Los datos fueron analizados con el programa STATA/IC 15.1.

## RESULTADOS

### Caracterización de la muestra

Durante el periodo de estudio, un total de 100 pacientes fueron incluidos, de los cuales 50 pacientes correspondieron a la fase pre-intervención y 50 pacientes de la fase de intervención, tal como se muestra en la figura N° 4.



Qx: quirúrgico

Figura N°4: Selección de pacientes en la fase pre-intervención y la fase intervención

En la tabla N° 1 se muestran las características demográficas de la muestra. La mediana de edad fue de 70 años (RIC 54-83) en el grupo pre-intervención, mientras que en el grupo intervenido fue de 67 años (RIC 60-76). El 48 % (n=24) de los pacientes en el grupo de pre-intervención fue de sexo masculino mientras que en el grupo intervenido fue el 42 % (n=21). No se encontraron diferencias significativas en las características demográficas generales, ni en los criterios de gravedad.

En cuanto a las co-morbilidades, tampoco se observaron diferencias significativas, siendo la hipertensión arterial (HTA) la principal co-morbilidad encontrada en ambos grupos, como se muestra en la Tabla N°1.

Tabla N° 1: Características demográficas y clínicas de la muestra

Característica	Grupo pre-intervención n= 50	Grupo intervenido n= 50	p value
<b>Datos demográficos</b>			
Edad (años), mediana (RIC)	70 (54-83)	67 (60-76)	0,874
Sexo masculino, (%)	24 (48)	21 (42)	0,688
Población migrante, (%)	0	2 (4)	0,495
Alergias*, (%)	9 (18)	3 (6)	0,065
IMC, mediana (RIC)	25,1 (22,7-28,4)	25,4 (23,8-29,3)	0,406
<b>Co-morbilidades, n (%)</b>			
HTA	21 (42)	28 (56)	0,230
DM2	10 (20)	11 (22)	1
Hipotiroidismo	9 (18)	5 (10)	0,388
Dislipidemia	4 (8)	0	0,117
Enfermedad pulmonar crónica/Asma	8 (16)	6 (12)	0,774
Enfermedad CV**	8 (16)	8 (16)	1
DHC	0	5 (10)	0,056
Tumor órganos sólidos	12 (24)	16 (32)	0,38
ERC etapa 5	2 (4)	1 (2)	0,204
<b>Inmunosupresión, n (%)</b>			
Ca hematológicos	1 (2)	3 (12)	0,362
Enfermedad autoinmune	1 (2)	1 (2)	1
<b>Criterios de gravedad, n (%)</b>			
VMI	7 (14)	3 (6)	0,318
DVA	9 (18)	11 (22)	0,803
TRRC	0	0	1

RIC: rango intercuartil, IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DHC: daño hepático crónico; ERC: enfermedad renal crónica; Ca: cáncer; VMI: ventilación mecánica invasiva; DVA: drogas vasoactivas; TRRC: terapia de reemplazo renal continua.

\*Alergias: incluye alergias a betalactámicos, Antiinflamatorios no esteroideos, ciprofloxacino y ácido acetilsalicílico.

\*\*Enfermedad Cardiovascular: incluye Insuficiencia cardíaca fracción de eyección preservada y reducida, Fibrilación auricular y accidente cerebro vascular.

En la tabla N°2 se representan los focos de infección, factores de riesgo para resistencia antimicrobiana y para prolongar la terapia antimicrobiana. En donde se observa que el principal foco de infección en ambos grupos corresponde al foco abdominal, 60 % (n=30) en el grupo pre-intervenido y 58 % (n=29) en el grupo intervenido, sin existir diferencias significativas entre los grupos. Mientras que en los factores de riesgo para resistencia a

antimicrobianos no existen diferencias significativas en ambos grupos, ni para el uso de antimicrobianos previos, ni en la hospitalización en los últimos 3 meses.

La mayoría de los pacientes incluidos tuvo algún tipo de intervención quirúrgica, 76 % (n=38) en el grupo pre-intervención y 64 % (n=32) en el grupo intervenido, no existiendo diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a los factores de riesgo para la prolongación de una terapia antimicrobiana, se observó que no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la precocidad de la intervención quirúrgica, ni tampoco en cuanto a la presencia de abscesos y/o colecciones, como se presenta en la tabla N°2.

Tabla N° 2: Descripción de focos de infección y factores de riesgo para resistencia y prolongación de terapia antimicrobiana en ambos grupos

<b>Característica</b>	<b>Grupo pre-intervención n= 50</b>	<b>Grupo intervenido n= 50</b>	<b>p value</b>
<b>Factores de riesgo de resistencia, n (%)</b>			
Uso de ATM últimos 3 meses	17 (34)	19 (38)	0,677
Hospitalización últimos 3 meses	12 (24)	18 (36)	0,190
<b>Focos de infección, n (%)</b>			
Abdominal	30 (60)	29 (58)	1
Respiratorio	6 (12)	4 (8)	0,741
Urinario	4 (8)	7 (14)	0,525
Próstata	0	2 (4)	0,495
Catéter	1 (2)	0	1
PPB	5 (10)	2 (4)	0,436
Periprotésico	1 (2)	2 (4)	1
Sin foco	4 (8)	4 (8)	1
<b>Intervención Qx*, n (%)</b>	<b>38 (76)</b>	<b>32 (64)</b>	<b>0,275</b>
<b>Factores de riesgo de prolongación de terapia ATM, n (%)</b>			
Intervención Qx > 72 hrs	11 (22)	12 (24)	0,328
Presencia de abscesos/colecciones	14 (28)	12 (24)	0,820

ATM: antimicrobiano, PPB: piel y partes blandas, Qx: quirúrgica.

\*Intervenciones quirúrgicas corresponden a: Colectomía, prostatectomía, hepatectomía, gastrectomía, ventriculostomía, esofagectomía, traqueostomía, sigmoidectomía, laringectomía, laparotomía exploratoria, cirugía de Hartmann, colangiopancreatografía endoscópica retrograda, drenaje percutáneo, nefrolitotomía, adherenciólisis, aseos quirúrgicos, artrodesis y pleurodesis,

### Caracterización de las prescripciones antimicrobianas

En la tabla N°3, se presenta el detalle de las prescripciones de antimicrobianos en los distintos grupos. El grupo pre-intervención tuvo un total 156 prescripciones de antimicrobianos, mientras que el grupo intervenido tuvo un total de 129 prescripciones.

Al analizar el detalle del tipo de prescripción, ya sea empírica o dirigida, se observó en ambos grupos que fue principalmente empírica por sobre la dirigida, sin existir diferencias significativas entre ambos grupos.

Por otro lado, al analizar el detalle de las prescripciones de antimicrobianos por clasificación de acuerdo con los grupos acceso/vigilancia y reserva, se observó que en el grupo pre-intervenido hubo una mayor prescripción de antimicrobianos del grupo reserva en comparación con el grupo intervenido, lo que fue estadísticamente significativo.

Tabla N° 3: Caracterización de las prescripciones en cada etapa de estudio

	<b>Grupo pre-intervención</b>	<b>Grupo intervenido</b>	
<b>Característica</b>	<b>N° de prescripciones = 156</b>	<b>N° de prescripciones = 129</b>	<b>p value</b>
<b>Prescripciones de ATM, n (%)</b>			
Empíricas	127 (81)	107 (83)	0,736
Dirigidas	29 (19)	22 (17)	
<b>Clasificación ATM, n (%)</b>			
Acceso/vigilancia	75 (48)	81 (63)	<b>0,013</b>
Reserva	81 (52)	48 (37)	

En la fase pre-intervención, el principal antimicrobiano prescrito fue ceftriaxona con un 20,5% (n=32) del total de las prescripciones, seguido por piperacilina/tazobactam con un 15,4 % (n=24) y en tercer lugar se encontraron los antimicrobianos metronidazol EV y vancomicina, ambos con un 13,5 % (n=21 cada uno).

En la fase de intervención, la ceftriaxona también fue el antimicrobiano más prescrito con un 24,8% (n=32) del total de prescripciones, seguido por metronidazol EV con un 18,6% (n=24) y en tercer lugar piperacilina/tazobactam con un 11,6 % (n=15).

El detalle de cada antimicrobiano prescrito se encuentra en el Anexo N° 4.

## **Caracterización de las intervenciones realizadas por equipo PROA**

Se realizaron 102 intervenciones del equipo PROA en la fase de intervención (Figura N° 5), siendo la principal el ajuste de dosis de antimicrobianos con un total de 28 intervenciones (27 %), ya sea por función renal, 11 intervenciones (11%), por albúmina y peso corporal con 1 intervención cada una (1 %). También se realizaron 15 intervenciones (15 %) relacionadas con ajuste de dosis mediante parámetros PK/PD, ya sea por área bajo la curva (AUC) sobre la concentración inhibitoria mínima (CIM) con 8 intervenciones (8 %), porcentaje de tiempo en que la concentración de antimicrobiano supera la CIM durante el intervalo de administración ( $T > CIM$ ), con 1 intervención (1 %) y concentración máxima sobre CIM ( $C_{m\acute{a}x}/CIM$ ) con 6 intervenciones (6%), dependiendo del antimicrobiano. En segundo lugar, se realizaron 27 intervenciones (26 %) relacionadas con la discontinuación de la terapia antimicrobiana, principalmente por presentar duración más larga de lo recomendado por la evidencia con 19 intervenciones (19 %), seguido por la discontinuación por no presentar signos clínicos de infección, con 5 intervenciones (5%) y en menor medida la discontinuación por cobertura duplicada, con 3 intervenciones (3%). En tercer lugar, se realizaron 21 intervenciones (21 %) relacionadas con ajustes por microbiología, en donde la principal intervención correspondió al ajuste de terapia antimicrobiana con resultado de cultivo y susceptibilidad del agente etiológico, con 13 intervenciones (13 %), seguido por disminución del espectro antimicrobiano cuando no se tenía agente etiológico identificado con 6 intervenciones (6 %) y en menor medida ajustes para optimizar la penetración al sitio de infección con 2 intervenciones (2 %).

Se realizaron 20 intervenciones (20 %) en la categoría “otros” que se incluyeron la revisión y/o seguimiento de interacciones farmacológicas de relevancia clínica con 3 intervenciones (3%), el reporte de reacciones adversas a medicamentos con 2 reportes (2%) y administración del fármaco dentro de parámetros de calidad con 15 intervenciones (15%), las que se realizaron principalmente al personal de enfermería.

Finalmente, se realizaron 6 intervenciones (6%) relacionadas con el traslape de vía endovenosa a oral. El detalle de cada intervención se encuentra en el anexo N°5.

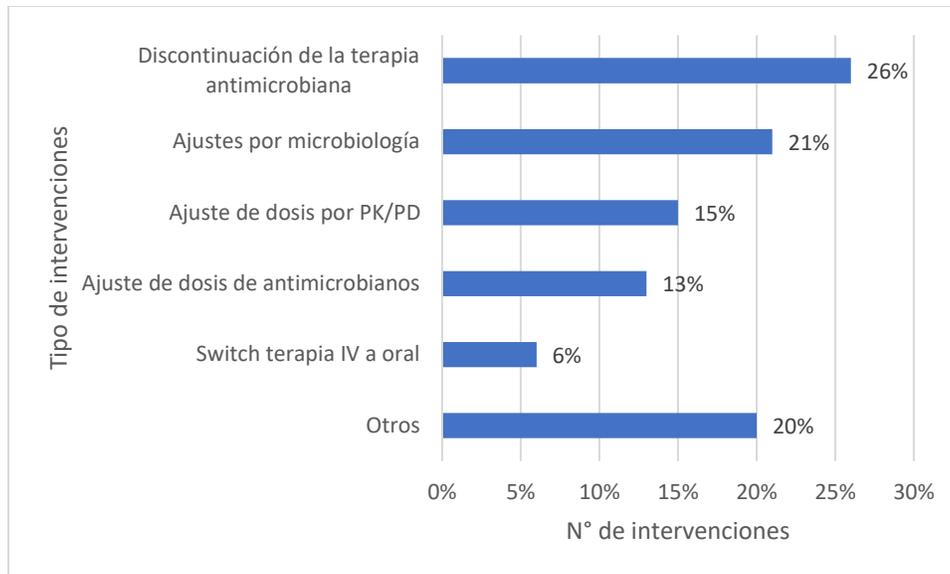


Figura N°5: Descripción de las intervenciones realizadas por el equipo PROA sobre la terapia antimicrobiana en los pacientes estudiados en la fase de intervención

### Comparación de tiempo de tratamiento antimicrobiano

En el grupo pre-intervención la mediana de días de tratamiento antimicrobiano total fue de 10 días (RIC 8-17), mientras que en el grupo intervenido la mediana de días de tratamiento antimicrobiano total fue de 7,5 días (RIC 6-12), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p \text{ value}=0,026$ ). Existiendo una disminución en el grupo intervenido de 2,5 días de tratamiento antimicrobiano total.

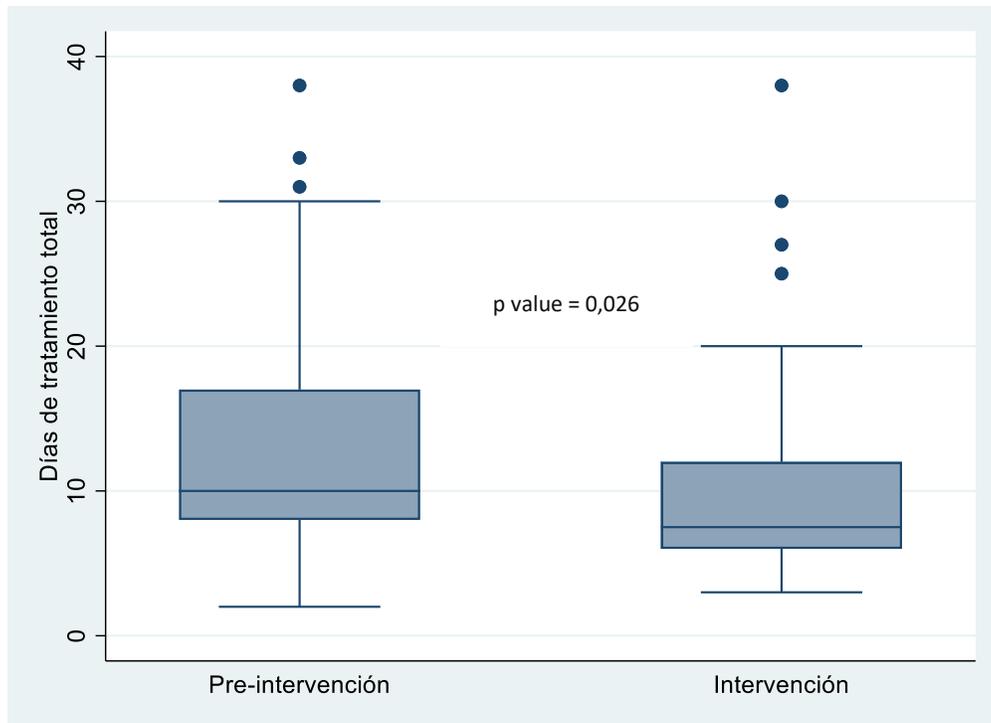


Figura N°6: Comparación de mediana de días de tratamiento antimicrobiano total que recibieron los pacientes entre ambas fases del estudio.

Se realizó el análisis de regresión de Poisson para determinar si la intervención del equipo PROA tuvo un efecto en los días de tratamiento, ajustado por aquellas variables que fueron significativas en el análisis bivariado, las cuales correspondieron a la utilización de VMI, uso de DVA, foco de infección, intervención quirúrgica precoz, presencia de abscesos y/o colecciones, tratamiento fue empírico o dirigido y la necesidad de escalar terapia antimicrobiana.

De lo anteriormente mencionado, la intervención del equipo PROA obtuvo un *Incidence Rate Ratio* (IRR) 0,88 (IC 95 % 0,78-1,00) lo que significa que se disminuyó en un 12 % la duración del tratamiento antimicrobiano. El detalle de la regresión de Poisson se presenta en el Anexo N° 6.

### Comparación de reacciones adversas a medicamentos

No se encontraron reacciones adversas a medicamentos en la fase pre-intervención, mientras que en la fase de intervención se encontraron 2 reacciones adversas, las cuales fueron reportadas a la encargada de farmacovigilancia del HCUCH.

La primera sospecha de reacción adversa correspondió a paciente sexo femenino de 60 años con antecedentes médicos de DHC crónico Child B y ERC etapa IV que ingresa en contexto de shock hemorrágico por una sepsis de pared abdominal y que inició tratamiento con antimicrobiano de amplio espectro, dentro de ellos imipenem, al cabo de 3 días de iniciado este antimicrobiano, la paciente presentó una convulsión tónico-clónica, siendo suspendido dicho antimicrobiano y cambiado por otra familia.

La segunda sospecha de reacción adversa correspondió a paciente de sexo femenino de 89 años de edad, con antecedentes médicos de HTA, quien ingresa en contexto de colecistitis aguda perforada, asociado a bacteriemia por *Enterobacter ludwigii*, en donde se ajusta a tratamiento antimicrobiano con ciprofloxacino. Al segundo día de tratamiento paciente evoluciona con delirium hipoactivo posiblemente atribuible a ciprofloxacino por lo que se cambia terapia antimicrobiana a ertapenem.

Cabe destacar que se evaluó causalidad de ambas reacciones adversas mediante algoritmo de Naranjo, siendo la primera reacción adversa catalogada en la categoría de Probable y la segunda en la categoría de Posible.

### **Comparación de estadía hospitalaria**

La mediana de días de estadía hospitalaria total en el grupo pre-intervenido fue de 15 (10-34) mientras que en el grupo intervenido la mediana de días fue de 10 (7-18), existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p$  value  $<0,05$ ).

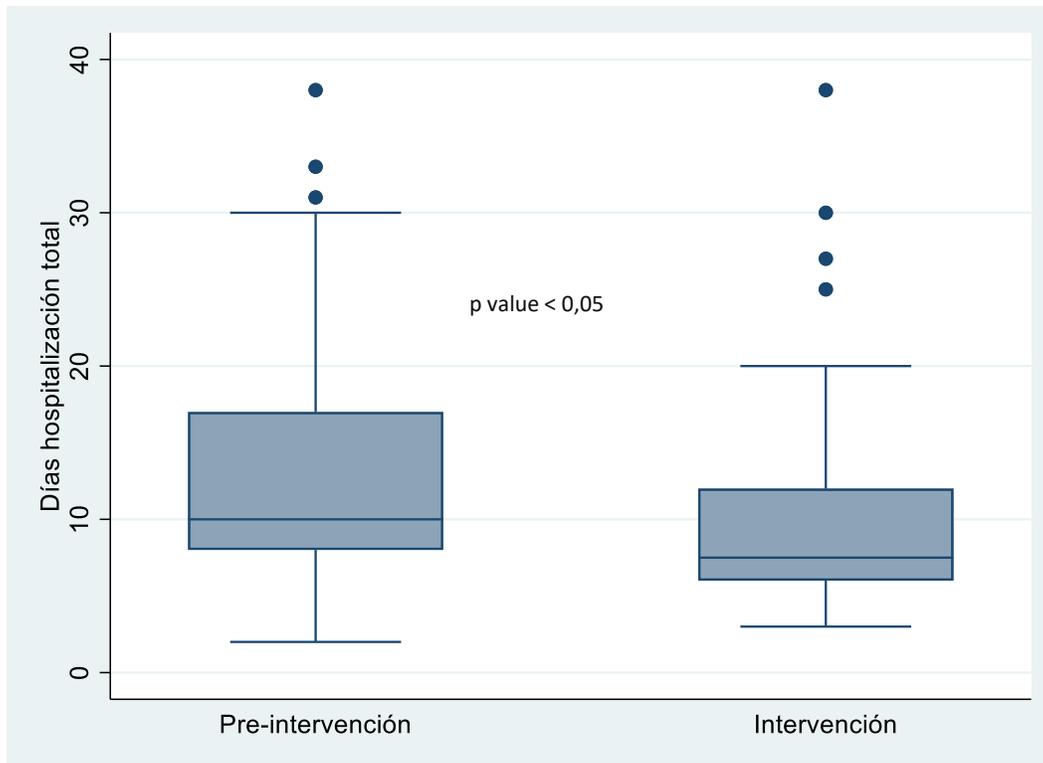


Figura N°7: Comparación de mediana de días de hospitalización total de los pacientes estudiados antes y después de la intervención.

En cuanto a la diferencia de estadía hospitalaria específicamente en el intermedio quirúrgico se observó una disminución de la mediana de días de hospitalización de 6,5 (3-9) a 4 (2-9), pero que no fue estadísticamente significativa ( $p$  value= 0,123).

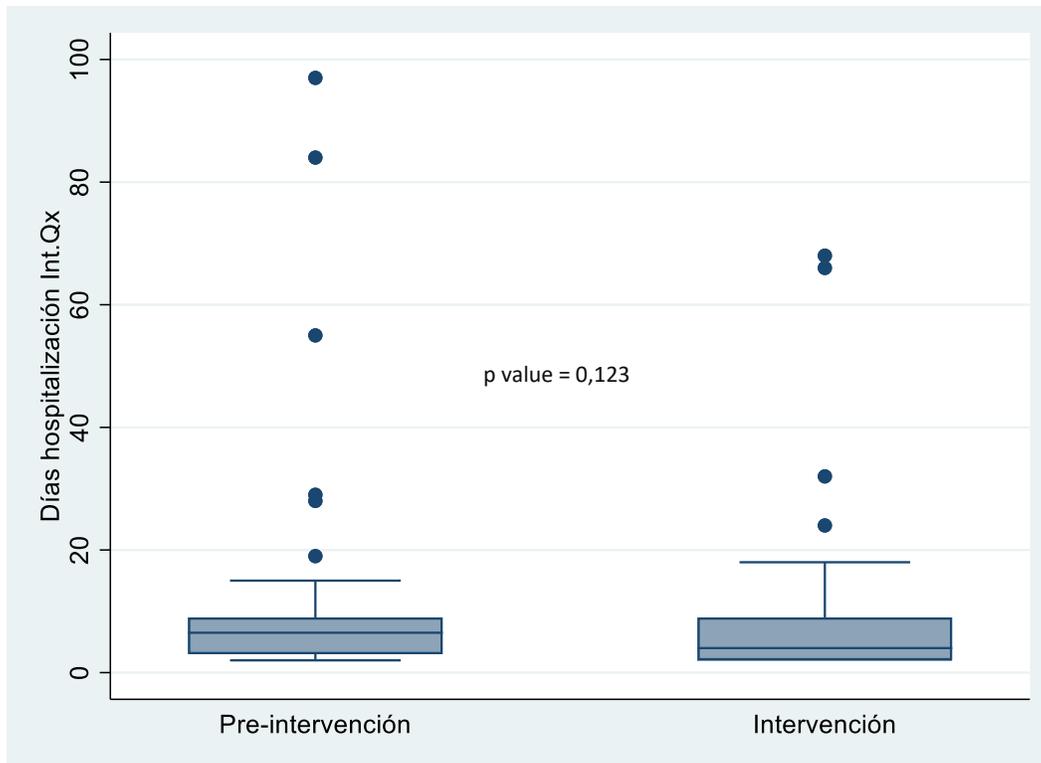


Figura N°8: Comparación de mediana de días de hospitalización de los pacientes estudiados en el intermedio quirúrgico antes y después de la intervención.

Se realizó una regresión de Poisson con aquellas variables que en el modelo bivariado resultaron significativas, como es el uso de VMI, de DVA, la presencia de abscesos y/o colecciones, si el paciente fue o no sometido a alguna intervención quirúrgica y la precocidad de ésta, si el tratamiento fue empírico o dirigido y si hubo la necesidad de escalar terapia en antimicrobiana.

De lo anteriormente mencionado, la intervención del equipo PROA obtuvo un IRR 0,836 (IC 95 % 0,765-0,915), lo que significa que se disminuyó en un 16,4 % la duración de la estadía hospitalaria total, siendo esta disminución significativa ( $p < 0,05$ ). El detalle de la regresión de Poisson se presenta en el Anexo N° 7.

### Comparación de prescripciones inapropiadas

Se evaluaron 156 prescripciones de antimicrobianos de la fase pre-intervención, de las cuales 52 prescripciones (33 %) fueron catalogadas como inapropiadas. En cuanto a la fase de intervención, del total de 129 prescripciones analizadas, se determinó que 7 de

ellas (5%) fueron inapropiadas, existiendo una diferencia estadísticamente significativa ( $p$  value  $< 0,05$ ).

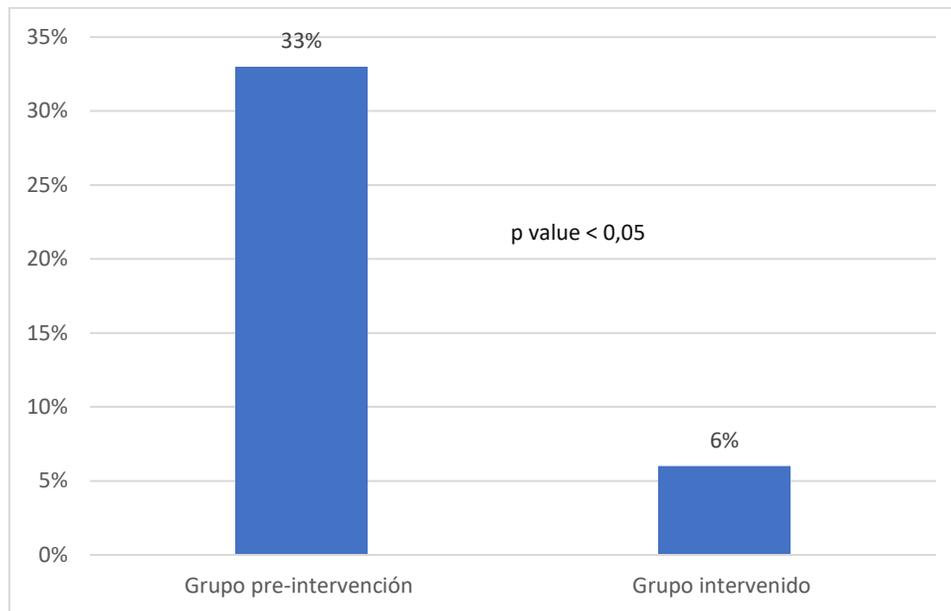


Figura N°9: Comparación de la frecuencia de prescripciones inapropiadas antes y después de la intervención en el grupo de pacientes estudiados.

En el grupo pre-intervenido, el principal tipo de prescripción inapropiada correspondió a que el 15 % (24 prescripciones) no tenían indicación de uso de antimicrobiano, seguido de la duración y selección inapropiada mientras que en el grupo intervenido el problema más común se debió que los médicos tratante no adhirieron a las recomendaciones del equipo PROA en cuanto a la duración de la terapia. En ambos grupos no se encontraron prescripciones inapropiadas relacionadas a la vía de administración.

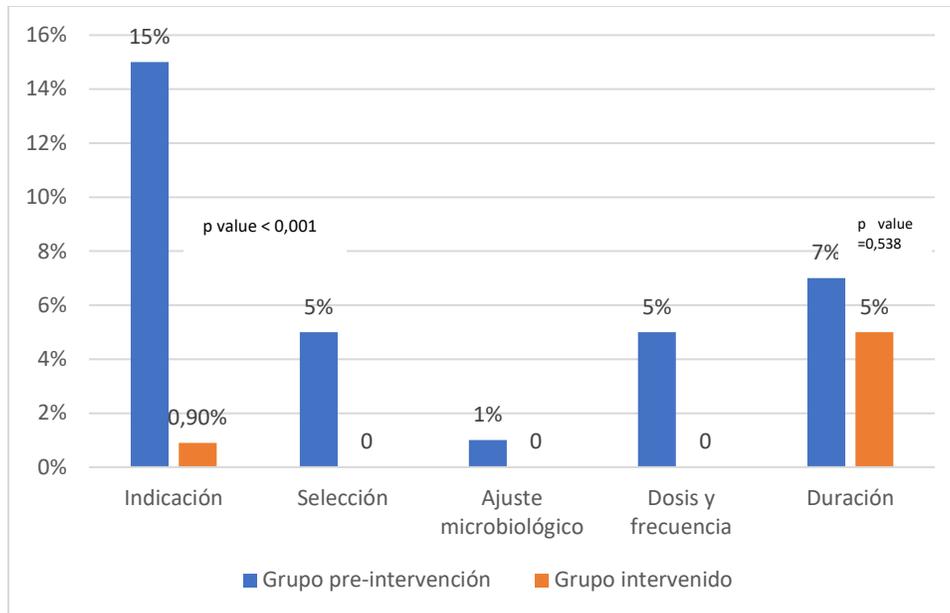


Figura N°10: Clasificación de prescripciones inapropiadas antes y después de la intervención en el grupo de pacientes estudiados

En la regresión logística multivariada ajustada con aquellas covariables que pudiesen afectar el resultado de prescripciones inapropiadas, se obtuvo un valor de OR 0,148, IC 95 % 0,038-0,573; p value= 0,006. Lo que se muestra en el Anexo N° 8

Por lo tanto, el grupo intervenido por el equipo PROA junto con QF clínico se asoció a presentar 6,76 veces más de probabilidades de tener una prescripción apropiada en relación al grupo no intervenido, todo esto, ajustado por co-variables como IMC, uso de DVA, VMI, uso de antimicrobianos en los 3 meses previos, hospitalización en los 3 meses previos, foco de infección abdominal, PPB, respiratorio, urinario, intervención quirúrgica precoz, presencia de abscesos y/o colecciones, tipo de antimicrobiano ya sea acceso/vigilancia o reserva y terapia empírica o dirigida, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

### Comparación de fracaso clínico

En la fase pre-intervención se observó que, de los 50 pacientes evaluados, 19 presentaron fracaso clínico (38 %), mientras que, en la fase de intervención, sólo 7 pacientes presentaron fracaso clínico (14 %), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p value = 0,006).

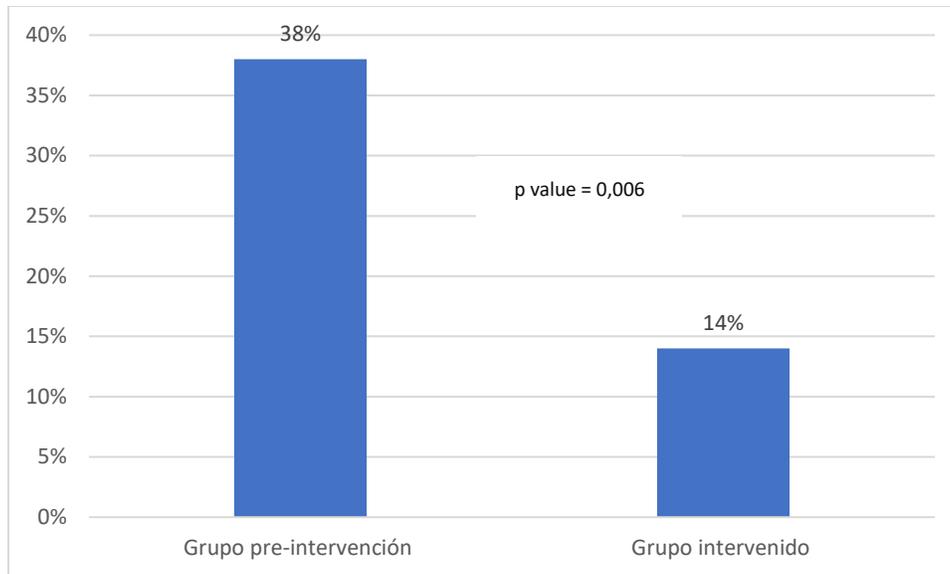


Figura N°11: Comparación de fracaso clínico en el grupo pre-intervención y en el grupo intervenido

En el detalle del fracaso clínico, se observó que en la fase pre-intervención, no hubo pacientes con muerte directamente atribuible a la infección, mientras que en la fase de intervención hubo 1 muerte directamente atribuible a la infección, no existiendo diferencias estadísticamente significativas en este resultado.

En cuanto al deterioro clínico, se observó que en la fase pre-intervención 17 pacientes (34 %) presentaron dicha característica, 16 de ellos (32 %) requirieron escalar de terapia antimicrobiana, a diferencia de la fase de intervención en la que 7 pacientes (14 %) presentaron deterioro clínico, y en solo 5 de ellos (10 %) fue necesario escalar terapia antimicrobiana, en ambos parámetros se observó una diferencia estadísticamente significativa (p value = 0,019 y 0,007, respectivamente).

Finalmente, se observó que tanto en la fase pre-intervención como en la de intervención no hubo pacientes con una nueva infección por el mismo agente etiológico aislado.

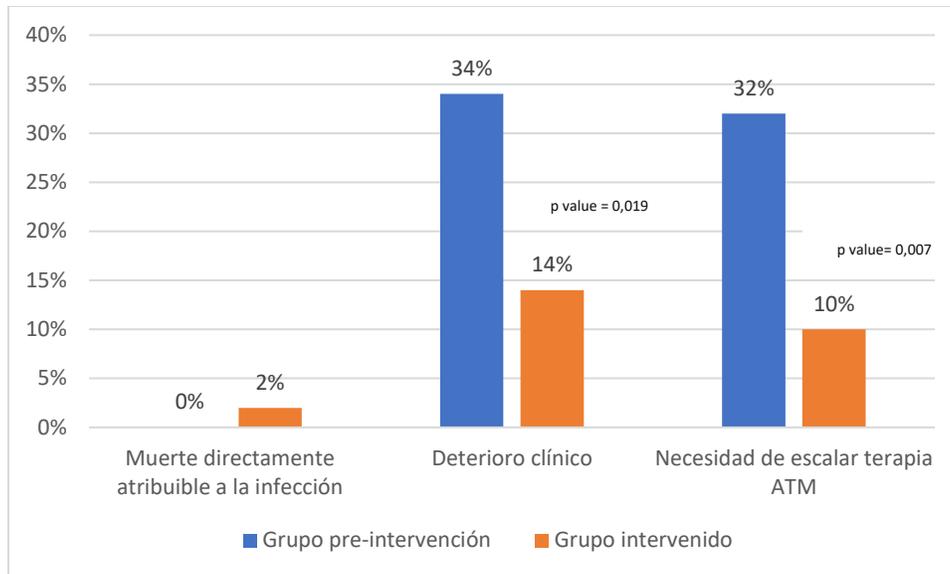


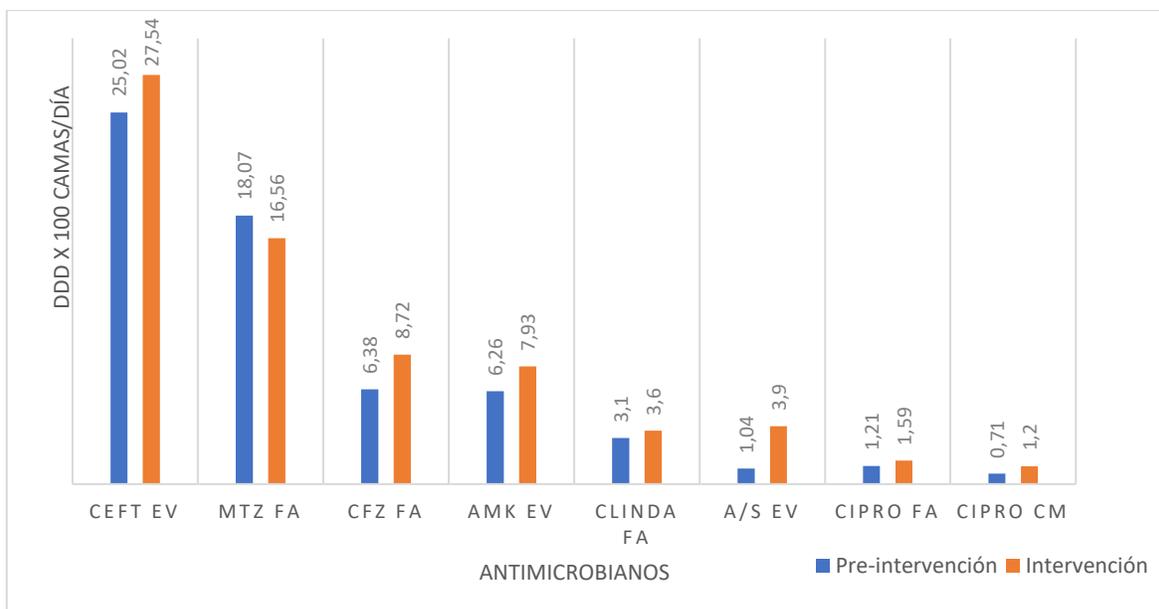
Figura N°12: Clasificación de fracaso clínico en el grupo pre-intervención y en el grupo intervenido

El modelo de regresión logística ajustado por co-variables que fueron significativas en la regresión bivariada, dio como resultado un valor de OR de 0,181, IC 95 % 0,056-0,580; p value= 0,004. El detalle de esta regresión logística se presenta en el Anexo N° 9.

Por lo tanto, el grupo intervenido por el equipo PROA junto con QF clínico se asoció a presentar 5,5 veces más de probabilidades de tener éxito terapéutico en relación al grupo no intervenido, todo esto, ajustado por co-variables como uso de DVA y presencia de abscesos y/o colecciones, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

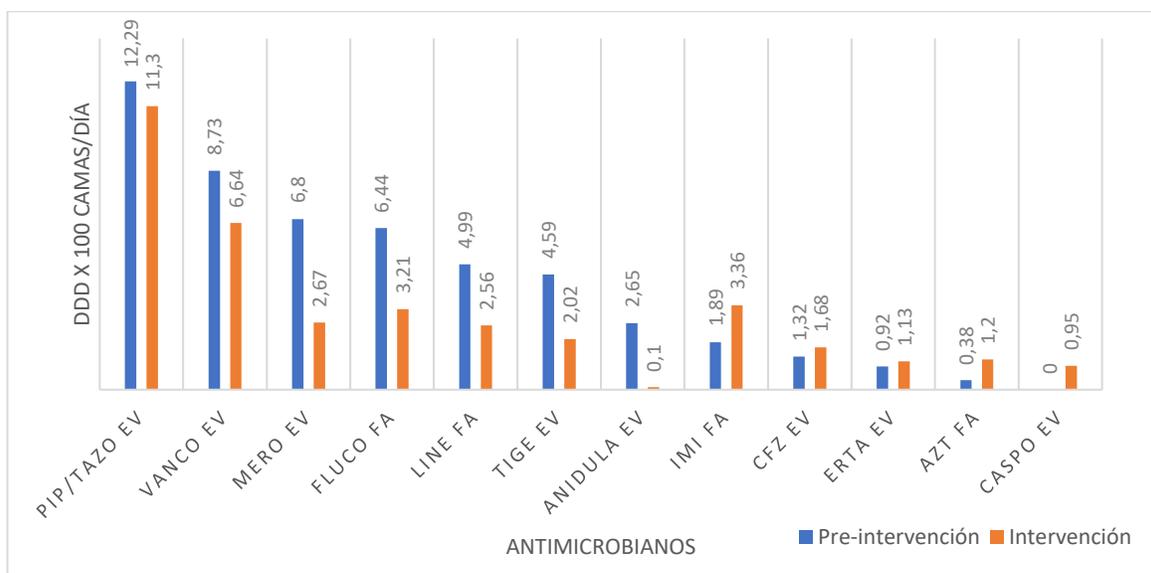
### Comparación de consumo de antimicrobianos

Al comparar las DDD x 100 camas-día específicamente en los grupos acceso y vigilancia, se observó que el total fue de 63,85 en el grupo pre-intervención y de 72,17 en el grupo intervenido, existiendo un aumento del 13 %, mientras que, al comparar las DDD x 100 camas/días del grupo reserva, se observa que el total fue de 50,96 en el grupo pre-intervención y en el grupo intervenido fue de 36,82, existiendo una disminución del 27,74 %.



CEFT: ceftriaxona; EV: endovenoso; MTZ: metronidazol; CFZ: cefazolina; AMK: amikacina; CLINDA: clindamicina; FA: Frasco ampolla; A/S: Ampicilina/Sulbactam; CIPRO: ciprofloxacino; CM: comprimido

Figura N°13: Comparación DDD x 100 camas-día de ATM grupo acceso/vigilancia en la fase pre-intervención y en la fase intervención



PIP/TAZO: piperacilina/tazobactam; EV: endovenoso; VANCO: vancomicina; MERO: meropenem; FLUCO: fluconazol; FA: frasco ampolla; LINE: linezolid; TIGE: tigeciclina; ANIDULA: anidulafungina; IMI: imipenem; CFZ: ceftazidima; ERTA: ertapenem; AZT: azitromicina; CASPO: caspofungina.

Figura N°14: Comparación DDD x 100 camas-día de los ATM del grupo reserva en la fase pre-intervención y en la fase intervención

La regresión lineal entre el promedio de DDD x 100 camas-día y la intervención del equipo PROA específicamente en el grupo acceso/vigilancia determinó que el grupo intervenido tiene una diferencia promedio de 4,796 DDD x 100 camas-días versus el grupo no intervenido, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p value = 0,379).

Con los datos obtenidos de la regresión lineal entre las DDD x 100 camas-día de antimicrobianos del grupo acceso/vigilancia y la intervención del equipo PROA en conjunto con QF, se obtuvo la siguiente ecuación:

$$y = 63,713 + 4,796x$$

Siendo “y” DDD x 100 camas-día de antimicrobianos del grupo acceso/vigilancia y “x” la presencia o no de la intervención del equipo PROA en conjunto con QF clínico. Con un R<sup>2</sup> de 0,078.

Por el contrario, realizar la regresión lineal entre la DDD x 100 camas-día y la intervención del equipo PROA, específicamente en el grupo reserva, se determinó que el grupo intervenido tiene una diferencia promedio de – 14,277 DDD x 100 camas/día, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p value= 0,071).

Con los datos obtenidos de la regresión lineal entre las DDD x 100 camas-día de los antimicrobianos del grupo reserva y la intervención del equipo PROA en conjunto con QF, se obtuvo la siguiente ecuación:

$$y = 50,757 - 14,277x$$

Siendo “y” las DDD x 100 camas-día de antimicrobianos del grupo reserva y “x” la presencia o no de la intervención del equipo PROA en conjunto con QF clínico. Con un R<sup>2</sup> de 0,289.

El detalle de las DDD x 100 camas/día de forma mensual diferenciado por cada grupo de antimicrobiano se presenta en los Anexos N° 10 y 11.

## Comparación de costos de antimicrobianos

El costo total de antimicrobianos utilizados en el intermedio quirúrgico en la fase pre-intervención fue de \$ 66.771.939, mientras que el costo total en la fase de intervención fue de \$ 41.798.048, presentando una disminución de un 37 % del costo total, generando un ahorro para la institución de \$ 24.073.891, en el periodo en estudio. Cabe destacar que el valor unitario de cada antimicrobiano fue obtenido de la unidad de farmacia que corresponde al último valor de compra del año 2023.

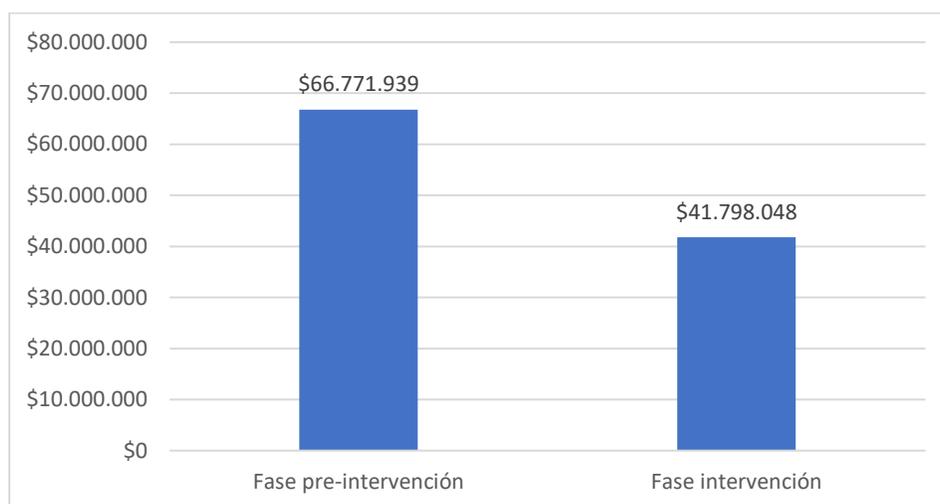


Figura N°15: Comparación de costos total en pesos chilenos de antimicrobianos en cada fase

Al realizar la comparación por grupo de antimicrobiano, ya sea acceso/vigilancia y reserva, se observó que la intervención del equipo PROA aumentó los costos de los antimicrobianos del grupo acceso/vigilancia, ya que en la fase pre-intervención hubo un costo total por antimicrobianos de este grupo de \$ 4.581.813, mientras que en la fase de intervención hubo un costo de \$ 5.903.850, existiendo un aumento del 29 %, lo que equivale a un gasto extra de \$ 1.322.037.

En cuanto a los antimicrobianos del grupo reserva, se observó un costo total en la fase pre-intervención de \$ 62.190.126, mientras que en la fase de intervención el costo fue de \$ 35.894.198, lo que equivale a una disminución del costo en un 42 %, es decir, un ahorro para la institución de \$ 26.295.928 en el periodo de estudio.

Es importante mencionar que, del costo (\$) en antimicrobianos total en la fase pre-intervención, el 6,86 % (\$ 4.581,813) correspondió a antimicrobianos del grupo

acceso/vigilancia, mientras que el 93,14 % (\$ 62.190.126) correspondió a antimicrobianos del grupo reserva.

Esta diferencia se vio disminuida en la fase de intervención en la cual del gasto (\$) en antimicrobianos total, el 14,12 % (\$ 5.903.850) correspondió a antimicrobianos del grupo acceso/vigilancia, mientras que el 85,88 % (\$ 35.894.198) correspondió al grupo reserva. Esto se observa en la figura N° 16.

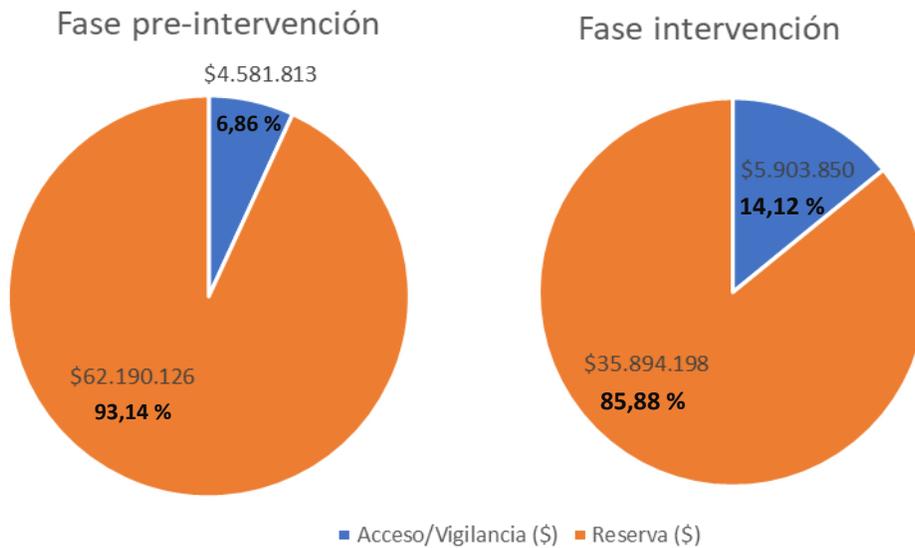


Figura N°16: Distribución de costos en grupo acceso/vigilancia y reserva en fase pre-intervención y en la fase de intervención

Al realizar una regresión lineal entre los costos promedios de los antimicrobianos y la intervención del equipo PROA, en el grupo acceso/vigilancia, se determinó que el grupo intervenido tiene una diferencia promedio mensual de \$ 212.268, siendo esta diferencia estadísticamente significativa  $p \text{ value} < 0,05$ .

Con los datos obtenidos de la regresión lineal entre el costo (\$) de los antimicrobianos del grupo acceso/vigilancia y la intervención del equipo PROA en conjunto con QF, se obtuvo la siguiente ecuación:

$$y = 717.153,8 + 212.267,8x$$

Siendo “y” el costo promedio mensual de antimicrobianos del grupo acceso/vigilancia y “x” la presencia o no de la intervención del equipo PROA en conjunto con QF clínico. Con un  $R^2$  de 0,106.

Por el contrario, al realizar una regresión lineal entre los costos promedios (\$) de los antimicrobianos y la intervención del equipo PROA (tabla N°7), en el grupo Reserva, se determinó que el grupo intervenido tiene una diferencia promedio mensual de \$ - 4.436.101, siendo esta diferencia estadísticamente significativa p value < 0,001.

Con los datos obtenidos de la regresión lineal entre el costo (\$) de los antimicrobianos del grupo reserva y la intervención del equipo PROA en conjunto con QF, se obtuvo la siguiente ecuación:

$$y = 10.411.503 - 4.436.101,3x$$

Siendo “y” el costo promedio mensual de antimicrobianos del grupo reserva y “x” la presencia o no de la intervención del equipo PROA en conjunto con QF clínico. Con un  $R^2$  de 0,358.

El detalle de los costos totales por antimicrobianos se encuentra en el Anexo N° 12.

## DISCUSIÓN

El presente estudio demostró que la intervención del equipo PROA junto con un QF clínico en la unidad de intermedio quirúrgico permitió observar una tendencia a la disminución del tiempo de tratamiento antimicrobiano en relación al grupo no intervenido, lo que es esperable debido a que múltiples estudios han podido determinar que la intervención del PROA permite obtener una reducción del tiempo de tratamiento, con todos los beneficios que ello conlleva.<sup>14,15,17 y 20</sup>

Al evaluar la caracterización de los pacientes en ambos grupos se determinó que el principal foco de infección fue el abdominal tanto en el grupo pre-intervención con 30 (60%) como en el intervenido con 29 (58%).

Las infecciones intraabdominales constituyen un diverso grupo de procesos intra y retroperitoneales que incluyen infecciones no complicadas, en las que el evento se limita al órgano de origen y no involucra el peritoneo (apendicitis, diverticulitis, colecistitis, etc) y complicadas, cuando se extiende al peritoneo, desencadenando cuadros generales, peritonitis difusas o localizadas, como los abscesos intraabdominales. Representan la tercera causa de sepsis luego de la neumonía y la infección urinaria y la segunda causa de muerte en las unidades de terapias intensivas<sup>20</sup>.

Las infecciones intraabdominales complicadas siguen siendo un problema común en todo el mundo, ocurren aproximadamente 300.000 casos de apendicitis cada año en Estados Unidos<sup>21</sup>. A pesar de la diversidad de los procesos específicos de infecciones intraabdominales, los principios básicos de tratamiento son similares, los que incluyen, reanimación inicial a aquellos pacientes que ingresan con Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), el control de la fuente de contaminación, eliminar la mayor parte de material infectado o necrótico y administrar terapia antimicrobiana para erradicar patógenos residuales<sup>21</sup>.

En cuanto a esta última su indicación está totalmente recomendada sobre base de evidencia alta, sin embargo, la duración de esta indicación no está completamente definida. Tradicionalmente, los pacientes se han tratado con antimicrobianos durante 7 a 14 días, una vez comprobado la ausencia de SIRS. Específicamente la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) recomienda un curso de 4-7 días, dependiendo de la respuesta clínica<sup>21</sup>, sin embargo, en la práctica y específicamente en el intermedio quirúrgico del HCUCH, según datos del equipo de Infectología, se han observado que la terapia antimicrobiana en infecciones intraabdominales se sigue

manteniendo por 10-14 días, debido principalmente al riesgo de presentar complicaciones infecciosas una vez finalizado el tratamiento, lo que según la evidencia ocurre hasta en un 20 % de los casos, debido principalmente a una progresión de la enfermedad original o al control inadecuado del foco, no siendo atribuible al tratamiento antimicrobiano<sup>22</sup>.

En este contexto, el estudio aleatorizado y multicéntrico de Sawyer RG et al. del año 2018, comparó dos estrategias de duración de terapia antimicrobiana en infecciones intraabdominales complicadas con adecuado control de foco: 8 vs 4 días, sin observar diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a los 30 días y recurrencia de la infección<sup>22</sup>.

En esta misma línea, el estudio clínico randomizado DURAPOP de Montravers P et al. realizado en 21 Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) de Francia, comparó la eficacia y seguridad del tratamiento antimicrobiano de 8 vs 15 días en el tratamiento postquirúrgico de infecciones intraabdominales, logrando determinar que no existen diferencias significativas en cuanto a la estadía hospitalaria en UCI, aparición de bacterias multirresistentes y tasa de re-operación, por lo que la terapia antimicrobiana de 15 días no se asocia a mayores beneficios por sobre la de 8 días<sup>23</sup>.

Es más, el estudio controlado aleatorizado de Saar S et al, demostró que un curso corto de antimicrobianos (24 horas) en comparación con un curso prolongado (  $6 \pm 3$  días) luego del control del foco (apendicectomía) en pacientes con apendicitis complicada (incluyendo apendicitis gangrenosa, apendicitis perforada y apendicitis con absceso periapendicular), no tuvo diferencias significativas en cuanto a la tasa global de complicaciones, pero si se determinó que el grupo de curso corto de antimicrobianos tuvo una menor estadía hospitalaria que el grupo control ( $61 \pm 34$  horas vs  $81 \pm 40$  horas, respectivamente,  $p$  value  $< 0,05$ ), representando un importante ahorro para los centros hospitalarios<sup>24</sup>.

Los datos anteriormente mencionados respaldan el hecho de que la intervención quirúrgica con el adecuado control del foco son la base para el tratamiento de las infecciones intraabdominales, en donde el beneficio de la terapia antimicrobiana se limita solo a los primeros días posterior a la intervención quirúrgica y que el tratamiento acortado de antimicrobianos no se asocia a peores resultados clínicos de los pacientes.

Al revisar las variables que afectaron en la regresión de Poisson, se determinó que la intervención quirúrgica precoz (antes de las 72 horas) fue un factor protector del

tratamiento antimicrobiano prolongado, ya que el adecuado control del foco infeccioso es un principio básico en el tratamiento de las infecciones intraabdominales.

La presencia de abscesos y/o colecciones, de manera opuesta, actúa como factor de riesgo para la prolongación de la terapia antimicrobiana. En general, una colección abdominal es considerada un absceso que adquiere importancia clínica cuando comienza a ser sintomático, en el manejo actual, el drenaje percutáneo es el tratamiento de elección, reservándose el manejo quirúrgico para ciertos casos específicos, salvo aquellos abscesos de tamaño < 2 cm pericólicos o periapendiculares que drenan de forma espontánea hacia la piel o el intestino. Los abscesos/colecciones no drenadas, puede extenderse a estructuras contiguas, erosionar vasos adyacentes (lo que causa hemorragia o trombosis), romperse hacia el peritoneo o intestino, o formar fistula cutánea o genitourinaria<sup>25</sup>.

El drenaje es el principal tratamiento en estos casos, sin embargo, la terapia antimicrobiana ayuda a evitar la diseminación hematógena. Por lo que aquellos pacientes con la presencia de abscesos/colecciones van a tener indicación de antimicrobianos hasta que se realice el drenaje, lo que va a favorecer la prolongación de su terapia antimicrobiana<sup>26</sup>.

Es por lo anteriormente descrito, que una de las intervenciones del equipo PROA, era enfatizar la importancia del drenaje cada vez que se evaluaba un paciente en la visita clínica con presencia de abscesos/colecciones, asociado a recomendaciones en cuanto a la correcta toma de muestras para la identificación microbiológica que posteriormente permitiría el ajuste de las terapias antimicrobianas.

El último factor que influyó en la prolongación de la terapia antimicrobiana fue el deterioro clínico con la consecuente necesidad de escalar en el tratamiento, variable que se analizó en el desenlace fracaso clínico, representando un factor de riesgo para la prolongación de la terapia antimicrobiana, lo que obviamente conllevó a más días de tratamiento.

La disminución del tiempo de tratamiento total obtenida en nuestro estudio, es comparable con la disminución del tratamiento antimicrobiano encontrado en el estudio de cohorte prospectivo y multicéntrico de Li Z et al, en el cual se determinó que en pacientes hospitalizados en UCI, la intervención del PROA liderado por un QF vs la intervención del PROA sin QF, conllevó a una disminución de la duración del tratamiento antimicrobiano desde 5 días (IQR 3-9,5) a 4 días (IQR 2-7), siendo esta diferencia estadísticamente

significativa ( $p$  value =0,03), todo esto, tal como lo ocurrido en nuestro estudio, en distintos focos de infección<sup>9</sup>.

De igual manera, el estudio multicéntrico, cuasiexperimental de Foolad F et al, sobre la implementación del PROA en pacientes hospitalizados por Neumonía Asociada a la Comunidad (NAC), obtuvo una disminución de la mediana de días de tratamiento de 9 a 6 días, siendo esta diferencia estadística significativa con un  $p$  value < 0,001<sup>27</sup>. Es probable, que esta diferencia más acentuada de días de tratamiento se deba a que este estudio se enfocó en solo un diagnóstico específico, en dónde es más probable realizar intervenciones dirigidas y enfocadas a un grupo más homogéneo de pacientes.

En cuanto a las reacciones adversas, se observó que en la fase pre-intervención no se registraron reportes, mientras que en la fase de intervención se reportaron dos. Esto se podría deber a que generalmente las reacciones adversas son subnotificadas cuando no se realiza farmacovigilancia activa. Claramente la presencia de un QF de forma diaria en la unidad favoreció la detección de RAM durante el período intervencional como se evidencia también en el estudio de Sanchez et al, en donde se realizó farmacovigilancia activa a cargo de un farmacéutico, y se logró identificar 15 veces más reacciones adversas que lo observado en reportes espontáneos. Dentro de estos reportes, un 44,4% de ellos correspondieron a antimicrobianos<sup>28</sup>.

En cuanto a los días de hospitalización, nuestro trabajo evidenció una disminución en la mediana de días de hospitalización en la fase pre-intervención de 15 días (IQR 10-34) a una mediana de 10 días (IQR 7-18) con una diferencia estadística significativa ( $p$  value= 0,0072). Al realizar la regresión de Poisson, ajustada por co-variables (como el uso de VMI, presencia de abscesos/colecciones, la realización y la precocidad de la intervención quirúrgica, el tratamiento antimicrobiano empírico o dirigido y si hubo necesidad de escalar en terapia antimicrobiana) se obtuvo una disminución de 2,46 días en la estadía hospitalaria total. Es esperable que, al disminuir el tiempo de tratamiento antimicrobiano, específicamente antimicrobianos vía endovenosa, se logre un efecto en la estadía hospitalaria y en el caso de este estudio, esta fue la vía principal de administración. Además, dentro de las intervenciones realizadas por el equipo PROA, el traslape de vía endovenosa a vía oral se realizó en 6 oportunidades, lo que ayudó a dichos pacientes completaran la terapia antimicrobiana en sus respectivos domicilios.

La revisión de literatura sobre la implementación del PROA y su efecto sobre la estadía hospitalaria, los trabajos muestran resultados variables. Como es el caso del estudio de Apisarnthanarak et al, en donde se comparó la intervención del PROA vs la intervención del PROA con un QF con formación en enfermedades infecciosas vs el estándar de atención en 6 salas de medicina de un hospital Tailandés, demostrando que la intervención del PROA logró disminuir la estadía hospitalaria de  $28,8 \pm 7$  días (estándar de atención) a  $18,7 \pm 17$  días, y cuando se incorporó un QF con formación en enfermedades infecciosas, esta estadía hospitalaria logró bajar a  $14,8 \pm 54$  días, siendo ambos resultados estadísticamente significativos al compararlos con el estándar de atención. Cuando se realizó regresión logística multivariada, se determinó que aquellos pacientes que recibieron la intervención del PROA junto con el QF con formación en enfermedades infecciosas, obtuvieron un OR de 6,97 (IC 3,51-13,84) p value < 0,05 de presentar una estadía hospitalaria menor a 28 días. Sin embargo, este estudio tuvo varias limitaciones, como el hecho de que existieron diferencias significativas en los focos de infección entre los distintos grupos y que se excluyó a pacientes que tuviesen más de una prescripción de antimicrobianos, cuando en la práctica clínica diaria, la mayoría de los pacientes usa dos o más antimicrobianos<sup>29</sup>.

De igual manera, el estudio de cohorte prospectivo de Xin C, comparó el efecto de las intervenciones farmacéuticas sobre el consumo de carbapenémicos en un hospital de China, y dentro de sus *outcomes* secundarios, comparó la estadía hospitalaria. En este trabajo se determinó que el grupo con las intervenciones farmacéuticas logró disminuir la estadía hospitalaria de  $15,9 \pm 2,2$  días a  $9,3 \pm 1,5$  días con un p value= 0,014, existiendo una disminución de 6,6 días de estadía hospitalaria. Sin embargo, este estudio no controla por variables confundentes, por lo que la disminución de la estadía hospitalaria no puede atribuirse totalmente a la intervención<sup>30</sup>.

Por otro lado, el estudio de Sze WT et al, evaluó el impacto del PROA liderado por QF sobre el traslape precoz de antimicrobianos de vía endovenosa a vía oral en 8 hospitales de Malasia. Dentro de sus *outcomes* secundarios se encontró la estadía hospitalaria, que tuvo una disminución de 1,44 días, presentó una media de estadía de 5,53 días (DS 3,22) en la fase pre-intervención, disminuyendo a 4,09 días (DS 4,09) en la fase post-intervención, obteniendo un p value= 0,001. Sin embargo, tampoco controló por variables confundentes<sup>13</sup>.

A diferencia de los trabajos anteriormente mencionados, el estudio de van den Bergh D et al, determinó el efecto de la intervención de QFs no especializados en la implementación

de intervenciones para mejorar el cumplimiento de guías clínicas de NAC en 39 hospitales de Sudáfrica. Se compararon distintos *outcomes* y, entre ellos, la estadía hospitalaria, no mostró diferencias significativas en la mediana de días (6 días vs 6 días,  $p$  value= 0,2). Ahora bien, existen diferencias ya que van den Bergh D se enfocó en NAC, en cambio en nuestro estudio el porcentaje de pacientes con infecciones de foco respiratorio fue un 10 % del total, por lo que no sería un resultado extrapolable<sup>31</sup>.

Por lo expuesto anteriormente, la mayoría de los trabajos indican que efectivamente la implementación del PROA tiende a disminuir la estadía hospitalaria, pero dicha disminución es variable, llegando incluso a no ser significativa, siendo estudios cuasi-experimentales en donde en la mayoría, no controlan por variables confundentes, y teniendo una muestra más bien heterogénea que hace difícil realizar generalizaciones a través de sus resultados y poder compararlos con nuestro estudio.

En cuanto a las prescripciones inapropiadas, en nuestro trabajo se logró disminuir de un 33 % en la fase pre-intervención a un 6% a la fase de intervención, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p$  value<0,05). Al realizar regresión logística ajustada por las covariables explicadas anteriormente, se encontró que, en aquellos pacientes evaluados por el PROA en conjunto con el QF residente, disminuyeron en un 85,2 % las probabilidades de presentar una prescripción inapropiada. Cabe destacar que existe un sesgo en este desenlace, ya que ambas fases no fueron evaluadas de la misma manera. En la fase pre-intervención se evaluó caso a caso de forma retrospectiva con el médico infectólogo encargado del PROA, en cambio en la fase de intervención se evaluó tomando como inapropiado cuando el médico tratante no cumplía con las sugerencias indicadas por el equipo PROA, asumiendo que estas sugerencias representaban la prescripción apropiada.

Por ejemplo, en la fase pre-intervención, el tipo de prescripción inapropiada más frecuente correspondió a que la ausencia de indicación de antimicrobianos, sin embargo esta evaluación se realizó de forma retrospectiva, en cambio en la fase de intervención, este tipo de prescripción inapropiada tuvo un bajo porcentaje porque la evaluación se realizaba de forma diaria, en donde se tiene más aprehensión, tanto el equipo PROA y los médicos tratantes, a suspender los antimicrobianos por no requerirlos ante la sospecha de un proceso infeccioso agudo grave

Una medida para evitar este sesgo hubiese sido realizar la misma metodología en la fase de intervención, una vez el paciente ya haya completado su hospitalización. O en su

defecto, analizar de forma retrospectiva, tanto de la fase pre-intervención como de la fase de intervención con un médico infectólogo, como observador externo de las prescripciones de antimicrobianos.

Por otra parte, en la fase de intervención, el tipo de prescripción inapropiada más frecuente correspondió a la duración excesiva de tratamiento antimicrobiano, o sea, cuando el médico tratante no adhirió a las recomendaciones de suspensión de terapia antimicrobiana, lo que se condice de igual forma con las intervenciones realizadas, ya que, de un total de 102 intervenciones, 27 correspondieron a la suspensión de terapia antimicrobiana. Cabe destacar que, si el médico tratante no adhería a la suspensión, dicho paciente se agregaba a la visita de control de antimicrobianos todos los días para discutir el caso nuevamente en la visita clínica en el intermedio quirúrgico y comentar los motivos por los cuales no se siguieron las recomendaciones del equipo PROA, buscando llegar a consensos con el equipo clínico.

Los resultados de bibliografía en cuando a las prescripciones inapropiadas o inadecuadas son categóricos, la mayoría de los estudios indican que entre 25 y 68 % de los antimicrobianos prescritos en los hospitales son utilizados de forma subóptima y alrededor del 30 % a 50 % son inadecuados, provocando la aparición de bacterias resistentes, aumentando la morbi-mortalidad, los costos de tratamiento y las reacciones adversas. Específicamente en las salas de cirugía, se estima que los antimicrobianos se utilizan de manera inapropiada entre el 25 y 50 % de las cirugías electivas generales, ya sea como profilaxis y/o tratamiento<sup>32,33</sup>.

Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos en el estudio de Kuruvilla AV et al, en donde se evaluó el uso inapropiado de antimicrobianos con la finalidad de demostrar el impacto del PROA junto con las intervenciones de un QF clínico, específicamente en unidades quirúrgicas en un hospital de la India, en donde catalogó las prescripciones inapropiadas de antimicrobianos dentro de 5 categorías; régimen excesivo, régimen inadecuado, selección inapropiada, sin indicación de antimicrobiano y espectro de actividad similar. Sus resultados mostraron que, del total de prescripciones, un 64 % de ellas fueron inapropiadas, principalmente debido a un régimen excesivo de tratamiento (35,29%). Además, se logró demostrar que aquellos antimicrobianos prescritos para el sistema gastrointestinal, fueron los más inapropiados (28,3%) por sobre otros sistemas. Ahora bien, este estudio no tuvo un antes y después por lo que no determinó si la

implementación del PROA pudo disminuir las prescripciones inapropiadas. Es probable que su alto porcentaje de prescripciones inapropiadas, en comparación con nuestro estudio, sea debido a que ellos evaluaron todas las prescripciones de antimicrobianos, incluida la profilaxis quirúrgica antimicrobiana, siendo este un criterio de exclusión en nuestro estudio y sabiendo de antemano que la literatura indica que las profilaxis quirúrgicas representan un foco de prescripciones inapropiadas<sup>34,35</sup>.

En cuanto al fracaso clínico, que para este estudio se definió en cuatro situaciones específicas (muerte directamente atribuible a la infección a los 30 días, deterioro clínico, necesidad de escalar terapia antimicrobiana y nueva infección por el mismo agente), se observó que el grupo intervenido por el equipo PROA más el seguimiento del QF, tuvo un OR de 0,181 de presentar fracaso clínico, ajustado por covariables, siendo este valor estadísticamente significativo. Además, en dicho grupo de pacientes, se disminuyó el tiempo de tratamiento en 1,2 días, por lo que es posible inferir que la intervención del equipo PROA más el seguimiento del QF clínico, logró disminuir en un 82 % el riesgo de presentar fracaso clínico, aún con terapias antimicrobianas más cortas.

No hay estudios que midan exactamente las mismas variables como fracaso clínico, la gran mayoría de los estudios define desenlaces clínicos como mortalidad por todas las causas, re-ingreso hospitalario, tasa de infección por *Clostridiode difficile*, entre otros. En nuestro estudio, se evaluó como parte del fracaso clínico, la mortalidad atribuible a la infección a los 30 días, la cual fue evaluada en conjunto con médico infectólogo encargado del PROA, en donde se encontró que hubo una muerte atribuible a la infección que ocurrió en la fase de intervención, mientras que en la fase pre-intervención no hubo ninguna, sin embargo, esta diferencia no fue significativa.

En cuanto a la mortalidad por todas las causas y re-ingresos hospitalarios, varios estudios han demostrado que la implementación del PROA no tiene efecto sobre la mortalidad total de los pacientes, tal es el caso del estudio cuasiexperimental de DiDiodato G et al, en donde se evaluó el impacto de la implementación del PROA en la estadía hospitalaria en pacientes ingresados por NAC. Dentro de sus desenlaces secundarios se evaluó la mortalidad por todas las causas y el reingreso a los 30 días, no encontrándose diferencias significativas en estos desenlaces. Sin embargo, dicho estudio presenta diferencias metodológicas respecto al nuestro, ya que evaluaron mortalidad por todas las causas y no directamente atribuible a la infección<sup>36</sup>.

El estudio de no inferioridad de Rattanaumpawan P et al, al comparar auditoría de prescripción de antimicrobianos entre un grupo con QF y otro grupo de *follow* en enfermedades infecciosas, comparó resultados clínicos que los definió como; respuesta clínica favorable, mortalidad por todas las causas a los 28 días, mortalidad asociada a la infección a los 28 días e infección superpuesta y logró determinar que no hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de las subcategorías de resultados clínicos. Sin embargo, dentro de sus limitaciones es que no definen específicamente como se midió una respuesta clínica favorable o qué criterios utilizaron para esta medición<sup>37</sup>.

En cuanto al impacto de los PROA sobre el consumo de antimicrobianos y los costos existe más literatura, ya que la mayoría de los estudios se enfocan en estas dos variables. En nuestro caso, si bien no se logró determinar una diferencia estadísticamente significativa sobre las DDD x 100 camas-día en ambos grupos, si se observó una tendencia a aumentar el consumo de los antimicrobianos del grupo acceso/vigilancia en la fase de intervención y, por el contrario, una disminución de las DDD x 100 camas-días en el grupo reserva, lo que conlleva a un menor uso de antimicrobianos del grupo reserva, como carbapenémicos y glucopéptidos, que tienen un mayor costo y afectan de peor forma la microbiología local, pudiendo así reservar dichos antimicrobianos para pacientes específicos y en determinadas circunstancias.

Además, dentro de las intervenciones del QF clínico y el equipo PROA, 21 de ellas fueron relacionadas con ajustes por microbiología, en donde las intervenciones que se realizaron fue el ajuste de terapia antimicrobiana según el estudio microbiológico realizado y la disminución del espectro antimicrobiano cuando no se contaba con microbiología, siempre y cuando la clínica del paciente fuera la adecuada y dependiendo del foco de infección.

En cuanto a los costos, se observó la misma tendencia que en las DDD x 100 camas-día, ya que se vio un aumento en el costo promedio de antimicrobianos del grupo acceso/vigilancia de \$ 212.268, mientras que se vio una disminución en el costo promedio de los antimicrobianos del grupo reserva de \$ 4.436.101, ambas diferencias estadísticamente significativas ( $p$  value < 0,05). El costo total disminuyó en un 37 % lo que significó un ahorro para la institución de \$ 24.073.891.

Cuando se comparó la proporción de los gastos en el costo total por grupo, se observó que en la fase pre-intervención el grupo acceso/vigilancia representó un 6,86 % del gasto total, mientras que el grupo reserva un 93,14%. A diferencia de la proporción de gastos en la fase intervención, en donde el grupo acceso/vigilancia tuvo un mayor porcentaje del gasto total, alcanzando un 14,12 %, mientras que el grupo reserva disminuyó su porcentaje para alcanzar un 85,88%, resultado que se condice con lo expresado anteriormente, en donde la intervención del equipo PROA contribuyó a un aumento del consumo de los antimicrobianos del grupo acceso/vigilancia a expensas de una disminución de consumo de los antimicrobianos del grupo reserva, con la importante disminución de costos que eso conlleva.

Los resultados anteriores concuerdan con el estudio realizado por Xin C et al, sobre el efecto de las intervenciones farmacéuticas respecto al uso de carbapenémicos, demostrando que, con la intervención farmacéutica, se disminuyó las DDD x 100 camas-día de carbapenémicos de 281,96 a 174,8, siendo esta diferencia significativa ( $p$  value= 0,038) y una reducción total del costo en carbapenémicos de USD 5.691,7<sup>30</sup>.

El estudio de Magedanz L et al, estudio de 3 fases en donde la primera fue la implementación del PROA, la segunda fue el PROA junto con especialista en enfermedades infecciosas, y la tercera fue el PROA, el especialista en enfermedades infecciosas más un QF, de igual manera logró obtener una disminución del 25 % del consumo de antimicrobianos, expresado en DDD x 100 pacientes-día y una disminución del 69 % en los costos de antimicrobianos, al comparar la primera y tercera fase, generando un ahorro de USD 21.103,8 en el costo promedio mensual de antimicrobianos<sup>38</sup>.

## **Limitaciones**

Este estudio cuenta con varias limitaciones, la primera corresponde a que es un estudio cuasiexperimental y unicéntrico, lo que afecta su validez externa y su extrapolación de resultados hacia otros centros. Además, al tener una fase retrospectiva, hubo distintas variables que no se pudieron controlar.

Conjuntamente, este estudio incluyó pacientes con varios focos de infección, si bien, el principal fue foco abdominal, dentro del foco piel y partes blandas se encontraron diagnósticos de osteomielitis y pie diabético, cuyos tiempos de tratamientos tienden a ser más prolongados, por lo que la generalización de los resultados es compleja.

En este estudio, no se evaluaron resultados microbiológicos, por lo que no fue posible determinar si esta intervención pudo mejorar los patrones de resistencia antimicrobiana, siendo esto una de las principales razones por las que se han implementado los PROA.

Como se comentó anteriormente, hubo diferencias en la medición del desenlace de prescripciones inapropiadas en cada fase, lo que pudo sobreestimar las prescripciones inapropiadas en la fase pre-intervención y, a su vez, subestimar la proporción de prescripciones inapropiada en la fase de intervención.

Es importante mencionar que, ambas fases tuvieron casi 1 año de diferencia, por lo que el consumo de antimicrobianos de la fase de pre-intervención pudo verse, de alguna forma, influenciado por la pandemia del virus SARS-COV-2, en la cual se ha demostrado su impacto negativo sobre el consumo de antimicrobianos con su respectiva resistencia.

Y finalmente, en el transcurso de la fase de intervención, se aprobó la resolución del PROA, en dónde se comenzó a realizar capacitaciones sobre este tema a becados de las distintas especialidades, lo que pudo influir de alguna manera en la adherencia a las recomendaciones y con eso, influir también en los desenlaces clínicos de este estudio.

## **Proyecciones**

Los resultados del presente estudio permiten inferir que, las intervenciones del equipo PROA en conjunto con QF clínico en el intermedio quirúrgico sobre el grupo de antimicrobianos no restringidos, se afecta de forma favorable a aquellos antimicrobianos restringidos, disminuyendo su consumo, generando un menor uso de antimicrobianos del grupo reserva.

Además, la mayoría de los trabajos realizados sobre la evidencia de las intervenciones del PROA son en foco respiratorio y/o urinario, siendo escasos los estudios sobre foco

abdominal, por lo que realizar un estudio que solo incluya este foco y con ello todas las infecciones intraabdominales, pudiese llegar a ser novedoso y aportar nuevos datos sobre la intervención del PROA, en donde está demostrado que el control del foco es la base para el tratamiento, siendo los antimicrobianos un tratamiento secundario.

Además, sería interesante evaluar si la intervención del PROA en conjunto con un QF genera diferencias en los consumos de antimicrobianos, caracterizados por familia, como penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, aminoglucósidos, quinolonas, etc.

Finalmente, realizar un estudio a largo plazo para evaluar las diferencias en los perfiles de resistencia a antimicrobianos con la implementación del PROA en conjunto con QF, puede ser un gran aporte para la institución.

## CONCLUSIONES

El presente estudio permitió demostrar que la intervención del equipo PROA en conjunto con seguimiento activo de parte de QF clínico en el intermedio quirúrgico del HCUCH, con la supervisión de todos los antimicrobianos, no solo los de uso restringido, permitió observar una disminución de un 12 % del tiempo de tratamiento en relación al grupo no intervenido.

El tipo de prescripciones de antimicrobianos en el intermedio quirúrgico fueron principalmente empíricas y en menor medida ajustadas por microbiología siendo la ceftriaxona el antimicrobiano más prescrito.

En cuanto a las intervenciones del equipo PROA en conjunto con el seguimiento del QF, la principal correspondió a ajuste de dosis de antimicrobianos, ya sea por función renal, albúmina, peso corporal, y por parámetros PK/PD, seguido por discontinuación de la terapia antimicrobiana, ajustes por microbiología y otros.

El presente estudio demostró que la intervención del PROA en conjunto con el seguimiento de un QF logró disminuir la estadía hospitalaria en 2,46 días, lo que conlleva a una disminución de costos por día cama, insumos y horas de personal de salud, generando un ahorro tanto para la institución como para el paciente.

En cuanto a las prescripciones inapropiadas, se observó que la intervención del equipo PROA logró un 85,2% de menor riesgo de presentar una prescripción inapropiada y un 81,9% de menor riesgo de presentar fracaso clínico.

Y finalmente, se observó un aumento de las DDD x 100 camas-día y costos en los antimicrobianos del grupo acceso/vigilancia, pero asociada a una disminución de estos dos parámetros en el grupo reserva, antimicrobianos que presentan un valor monetario más alto y pueden generar mayor impacto en la resistencia, generando una disminución de costos de un 37%, lo que se traduce en un ahorro para la institución de \$ 24.073.891.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.* 2020;20:131-134.
2. O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. *Rev Antimicrob Resist.* 2014; 20:1–16.
3. Henry J Kaiser Family Foundation; Hospital Adjusted Expenses per Inpatient Day, 2015: Henry J Kaiser Family Foundation. [internet]. [Consultado 3 jul 2023]. Disponible en <https://www.kff.org/health-costs/state-indicator/expenses-per-inpatient-day/>
4. 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.* 2016; 60(8):4840-52.
5. Norma Técnica N° 210, para la racionalización del uso de antimicrobianos en la atención clínica. Ministerio de salud. Subsecretaría de salud pública, 2020.
6. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO, Hamilton CW, Jenkins TC, Lipsett PA, Malani PN, May LS, Moran GJ, Neuhauser MM, Newland JG, Ohl CA, Samore MH, Seo SK, Trivedi KK. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(10): 51-77.
7. Kallen MC, Hulscher MEJL, Elzer B, Geerlings SE, van der Linden PD, Teerenstra S, Natsch S, Opmeer BC, Prins JM; Impact Study Group. A multicentre cluster-randomized clinical trial to improve antibiotic use and reduce length of stay in hospitals: comparison of three measurement and feedback methods. *J Antimicrob Chemother.* 2021; 76(6):1625-1632.
8. Nathwani, D, Varghese, D, Stephens, J. et al. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019; 8(35): 1-13.
9. Li Z, Cheng B, Zhang K, Xie G, Wang Y, Hou J, Chu L, Zhao J, Xu Z, Lu Z, Sun H, Zhang J, Wang Z, Wu H, Fang X. Pharmacist-driven antimicrobial stewardship in

- intensive care units in East China: A multicenter prospective cohort study. *Am J Infect Control*. 2017; 45(9):983-989.
10. Leache L, Aquerreta I, Aldaz A, Idoate A, Ortega A. Evidence of clinical and economic impact of pharmacist interventions related to antimicrobials in the hospital setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018; 37(5):799-822.
  11. Brink AJ, Messina AP, Feldman C, Richards GA, Becker PJ, Goff DA, Bauer KA, Nathwani D, van den Bergh D; Netcare Antimicrobial Stewardship Study Alliance. Antimicrobial stewardship across 47 South African hospitals: an implementation study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(9):1017-1025.
  12. Grill E, Weber A, Lohmann S, Vetter-Kerkhoff C, Strobl R, Jauch KW. Effects of pharmaceutical counselling on antimicrobial use in surgical wards: intervention study with historical control group. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011; 20(7):739-46.
  13. Sze WT, Kong MC. Impact of printed antimicrobial stewardship recommendations on early intravenous to oral antibiotics switch practice in district hospitals. *Pharm Pract (Granada)*. 2018; 16(2):855.
  14. Spellberg, B, Rice L. Duration of Antibiotic Therapy: Shorter Is Better. *Annals of internal medicine*. 2019; 171(3), 210–211.
  15. Wald-Dickler N, Spellberg B. Short-course Antibiotic Therapy-Replacing Constantine Units With "Shorter Is Better". *Clin Infect Dis*. 2019; 69(9):1476-1479.
  16. Gjika E, Beaulieu JY, Vakalopoulos K, Gauthier M, Bouvet C, Gonzalez A, Morello V, Steiger C, Hirsiger S, Lipsky BA, Uçkay I. Two weeks versus four weeks of antibiotic therapy after surgical drainage for native joint bacterial arthritis: a prospective, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(8):1114-1121.
  17. Vaughn V, Flanders S, Snyder A, Conlon A, Rogers MAM, Malani A, McLaughlin E, Bloemers S, Srinivasan A, Nagel J, Kaatz S, Osterholzer D, Thyagarajan R, Hsaiky L, Chopra V, Gandhi TN. Excess Antibiotic Treatment Duration and Adverse Events in Patients Hospitalized With Pneumonia: A Multihospital Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2019; 171(3):153-163.
  18. Ceballos-Acevedo T, Velásquez-Restrepo PA, Jaén-Posada JS. Duración de la estancia hospitalaria. Metodologías para su intervención. *Rev. Gerenc. Polít. Salud*. 2014; 13(27): 274-295.

19. Spellberg B. The New Antibiotic Mantra-"Shorter Is Better". *JAMA Intern Med.* 2016; 176(9):1254-5.
20. Clara Liliana, Rodríguez Viviana M, Saúl Pablo, Domínguez Cecilia, Esteban Mercedes. Infecciones intraabdominales: Puesta al día y recomendaciones de la sociedad argentina de infectología. *Medicina (B. Aires)* 2018; 78( 6 ): 417-426.
21. Sawyer R, Claridge J, Nathens A, Rotstein O, Duane T, Evans H, Cook CH, O'Neill P, Mazuski J, Askari R, Wilson MA, Napolitano LM, Namias N, Miller P, Dellinger EP, Watson CM, Coimbra R, Dent DL, Lowry S, Cocanour C, West M, Banton KL, Cheadle WG, Lipsett P, Guidry CA, Popovsky K; STOP-IT Trial Investigators. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med.* 2015; 372(21):1996-2005.
22. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 133-64
23. Montravers P, Tubach F, Lescot T, Veber B, Esposito-Farèse M, Seguin P, Paugam C, Lepape A, Meistelman C, Cousson J, Tesniere A, Plantefeve G, Blasco G, Asehnoune K, Jaber S, Lasocki S, Dupont H; DURAPOP Trial Group. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial. *Intensive Care Med.* 2018; 44(3):300-310.
24. Saar S, Mihnoviř V, Lustenberger T, Rauk M, Noor EH, Lipping E, Isand KG, Lepp J, Lomp A, Lepner U, Talving P. Twenty-four hour versus extended antibiotic administration after surgery in complicated appendicitis: A randomized controlled trial. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019; 86(1):36-42.
25. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, Chang PK, O'Neill PJ, Mollen KP, Huston JM, Diaz JJ Jr, Prince JM. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt).* 2017; 18(1):1-76.
26. Thompson DT, Hrabe JE. Intra-abdominal and Anorectal Abscesses. *Gastroenterol Clin North Am.* 2021; 50(2):475-488.
27. Foolad F, Huang AM, Nguyen CT, Colyer L, Lim M, Grieger J, Li J, Revolinski S, Mack M, Gandhi T, Wainaina JN, Eschenauer G, Patel TS, Marshall VD, Nagel J. A multicentre stewardship initiative to decrease excessive duration of antibiotic

- therapy for the treatment of community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(5):1402-1407.
28. Sánchez I, Amador C, Plaza J, Correa G, Amador R. Impacto clínico de un sistema de farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos. *Rev. méd. Chile* . 2014; 142( 8 ): 998-1005.
  29. Apisarnthanarak A, Lapcharoen P, Vanichkul P, Srisaeng-Ngoen T, Mundy LM. Design and analysis of a pharmacist-enhanced antimicrobial stewardship program in Thailand. *Am J Infect Control.* 2015; 43(9):956-9.
  30. Xin C, Xia Z, Li G. The Impact Of Pharmaceutical Interventions On The Use Of Carbapenems In A Chinese Hospital: A Pre-Post Study. *Infect Drug Resist.* 2019; 12:3567-3573.
  31. van den Bergh D, Messina AP, Goff DA, van Jaarsveld A, Coetzee R, de Wet Y, Bronkhorst E, Brink A, Mendelson M, Richards GA, Feldman C, Schellack N; South African Antibiotic Stewardship Programme Pharmacist Community-acquired Pneumonia Study Alliance. A pharmacist-led prospective antibiotic stewardship intervention improves compliance to community-acquired pneumonia guidelines in 39 public and private hospitals across South Africa. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56(6):106189.
  32. Macera M, Calò F, Onorato L, Di Caprio G, Monari C, Russo A, Galdieri A, Giordano A, Cuccaro P, Coppola N. Inappropriateness of antibiotic prescribing in medical, surgical and intensive care units: Results of a multicentre observational study. *Life.* 2021;11: 475.
  33. Ahmed N, Balaha M, Haseeb A, Khan A. Antibiotic usage in surgical prophylaxis: A retrospective study in the surgical ward of a governmental hospital in Riyadh region. *Healthc.* 2022; 10: 387
  34. Kuruvilla AV, Madhan R, Chandagal Puttaswamy M. Clinical pharmacist-initiated assessment and amelioration of appropriate antibiotic use in surgical units at a South Indian tertiary care hospital - A handshake approach. *J Infect Dev Ctries.* 2023; 17(1):66-72.
  35. Yang P, Jiang SP, Lu XY. Effectiveness of continuous improvement by a clinical pharmacist-led guidance team on the prophylactic antibiotics usage rationality in intervention procedure at a Chinese tertiary teaching hospital. *Ther Clin Risk Manag.* 2017; 13:469-476.

36. DiDiodato G, McArthur L, Beyene J, Smieja M, Thabane L. Evaluating the impact of an antimicrobial stewardship program on the length of stay of immune-competent adult patients admitted to a hospital ward with a diagnosis of community-acquired pneumonia: A quasi-experimental study. *Am J Infect Control*. 2016; 44(5):e73-9.
37. Rattanaumpawan P, Upapan P, Thamlikitkul V. A noninferiority cluster-randomized controlled trial on antibiotic postprescription review and authorization by trained general pharmacists and infectious disease clinical fellows. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018; 39(10):1154-1162.
38. 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*. 2012; 34(2):290-4.

## ANEXOS

**Anexo N°1:** Clasificación de los antimicrobianos en los grupos estipulados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y adaptados a la realidad local del HCUCH.

<b>Grupo Acceso</b>	<b>Grupo Vigilancia</b>	<b>Grupo Reserva</b>
Amoxicilina	Ceftriaxona	Azitromicina EV
Amoxicilina/Ác. clavulánico	Azitromicina	Piperacilina/tazobactam
Ampicilina	Claritromicina	Vancomicina
Penicilina sódica	Levofloxacino EV	Ertapenem
Bencilpenicilina	Cefotaxima	Meropenem
Rifampicina	Amikacina	Imipenem
Cloxacilina	Ceftazidima	Linezolid
Flucloxacilina	Fluconazol vía oral	Daptomicina
Ciprofloxacino	Ampicilina/sulbactam	Colistin
Cefadroxilo	Metronidazol	Ceftazidima
Eritromicina	Gentamicina	Ceftolozano/tazobactam
Clindamicina	Cefazolina	Aztreonam
Nitrofurantoína	Ciprofloxacino EV	Tigeciclina
Cotrimoxazol		Anidulafungina
		Caspofungina
		Anfotericina B liposomal
		Fluconazol EV
		Voriconazol
		Ganciclovir
		Isavuconazol

Ac.: ácido; EV: endovenosa



### Anexo N°3: Categorización de las intervenciones realizadas por equipo PROA

	Tipo de intervención	Observaciones	Ejemplos
1	Discontinuación de la terapia antimicrobiana	La terapia fue discontinuada si los resultados de las pruebas microbiológicas no confirman el origen infeccioso de los síntomas. Si no se dispone de datos microbiológicos de signos clínicos de infección como marcadores inflamatorios ( $T^{\circ}$ corporal $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ durante 48 horas, recuento de leucocitos $> 11 \times 10^9/\text{L}$ y Proteína C reactiva $> 0,5 \text{ mg/dL}$ )	Por duración de la terapia más larga de lo necesario
			Por no presentar signos de infección
			Por cobertura duplicada
2	Switch terapia EV a oral	Se realizó switch de terapia iv a oral si el paciente: Presentó vía oral disponible Estuvo hemodinámicamente estable Tuvo TGI funcional (sin síndrome de intestino corto e íleo) Tuvo signos y síntomas de infección en mejoría (leucocitos, PCR, fiebre)	
3	Ajustes por microbiología	Los ajustes por microbiología se realizaron con el resultado del cultivo disponible	De-escalamiento según cultivo
			Aumento del espectro de acuerdo al cultivo
			Disminución del espectro antimicrobiano
4	Ajuste de dosis de antimicrobianos	Se revisaron exámenes de laboratorio diariamente de los pacientes	Por función renal
			Por función hepática
			Por peso corporal
			Por albúmina
5	Ajuste de dosis por PK/PD	Se midieron niveles plasmáticos de vancomicina y voriconazol. Se utilizaron los programas PrecisePK® RxStudio®.	Por AUC/CIM
			Por Cmax/CIM
			Por Tmax/CIM
6	Otros	Se realizaron recomendaciones de ajustes de terapia en base a interacciones entre medicamentos. Se realizarán recomendaciones en relación a la estabilidad, incompatibilidades, volúmenes mínimos, etc.	Revisión de interacciones
			Prevención y reportes de RAM
			Administración del fármaco dentro de parámetros de calidad
7	Implementación de guías	Desarrollo e implementación de guías y protocolos para la recomendación del uso apropiado de antimicrobianos desarrollados por el equipo PROA. Todo esto, de acuerdo a la microbiología local y con la respectiva búsqueda bibliográfica para cada patología.	

EV: endovenoso; TGI: tracto gastrointestinal; PCR: proteína C reactiva; PK/PD: Farmacocinética/Farmacodinamia (por sus siglas en inglés); AUC: Area bajo la curva (por sus siglas en inglés); CIM: concentración inhibitoria mínima; Cmax: Concentración máximo; Tmax: tiempo en el que se alcanza la concentración máxima; RAM: reacción adversa a medicamentos.

**Anexo N° 4:** Detalle de prescripciones de antimicrobianos en cada fase

Grupo	Antimicrobiano (%)	N° prescripciones	
		Grupo pre-intervención n=156	Grupo intervenido n=129
Acceso Vigilancia	Amikacina 1g EV	7 (4,5)	<b>8 (6,2)</b>
	Amoxicilina/ácido clavulánico 875mg/125 mg VO	1 (0,6)	1 (0,8)
	Ampicilina EV	0	2 (1,6)
	Ampicilina/sulbactam EV	5 (3,2)	2 (1,6)
	Cefazolina EV	2 (1,3)	0
	Ceftriaxona EV	<b>32 (20,5)</b>	<b>32 (24,8)</b>
	Ciprofloxacino VO	0	3 (0,9)
	Ciprofloxacino EV	2 (1,3)	1 (0,9)
	Clindamicina EV	2 (1,3)	4 (3,1)
	Levofloxacino EV	1 (0,6)	0
	Metronidazol EV	<b>21 (13,5)</b>	<b>24 (18,6)</b>
	Metronidazol VO	<b>0</b>	3 (2,3)
	Penicilina sódica	1 (0,6)	0
Reserva	Anfotericina Liposomal EV	1 (0,6)	0
	Anidulafungina EV	3 (1,9)	0
	Azitromicina EV	3 (1,9)	3 (2,3)
	Caspofungina EV	0	2 (1,6)
	Ceftazidima EV	1 (0,6)	2 (1,6)
	Ertapenem EV	1 (0,6)	1 (0,8)
	Fluconazol EV	2 (1,3)	3 (2,3)
	Imipenem EV	4 (2,6)	5 (3,9)
	Linezolid EV	7 (4,5)	3 (2,3)
	Meropenem EV	<b>9 (5,8)</b>	5 (3,9)
	Piperacilina/tazobactam EV	<b>24 (15,4)</b>	<b>15 (11,6)</b>
	Tigeciclina EV	5 (3,2)	1 (0,8)
	Vancomicina EV	<b>21 (13,5)</b>	<b>9 (7)</b>

EV: endovenoso; VO: vía oral

**Anexo N° 5:** Detalle de intervenciones realizadas por el equipo PROA

<b>Intervenciones PROA</b>			
<b>Tipo de intervención</b>	<b>Detalle</b>	<b>N° de intervenciones</b>	<b>Total</b>
Discontinuación de la terapia antimicrobiana	Por duración más larga de lo necesario	19	27
	Por no presentar signos de infección	5	
	Por cobertura duplicada	3	
	Por sólo infección viral	0	
Ajustes por microbiología	De-escalamiento según cultivo	8	21
	Aumento del espectro según cultivo	5	
	Disminución del espectro antimicrobiano	6	
	Dirigido a sitio de infección	2	
Ajuste de dosis de antimicrobianos	Por función renal	11	13
	Por función hepática	0	
	Por peso corporal	1	
	Por albúmina	1	
Ajuste de dosis por PK/PD	Por AUC/CIM	8	15
	Por Cmax/CIM	1	
	Por Tmax/CIM	6	
Switch terapia EV a oral		6	6
Otros	Interacciones	3	20
	Prevención y reportes de RAM	2	
	Administración del fármaco dentro de parámetros de calidad	15	
<b>Total</b>		<b>102</b>	

PROA: programa de optimización de antimicrobianos; PK/PD: farmacocinética/farmacodinamia (por sus siglas en inglés); AUC: área bajo la curva (por sus siglas en inglés); CIM: concentración inhibitoria mínima; Cmax: concentración máxima; Tmax: tiempo para alcanzar la concentración máxima; EV: endovenoso; RAM: reacción adversa a medicamentos.

**Anexo N°6:** Evaluación de covariables para determinar el efecto de la intervención del equipo PROA sobre los días de tratamiento antimicrobiano,

<b>Variable</b>	<b>IRR</b>	<b>p value</b>	<b>IC 95 %</b>
Grupo intervenido	0,88	0,055	0,78-1,00
VMI	0,88	0,295	0,69-1,11
DVA	1,01	0,874	0,85-1,20
Sin foco	1,44	0,001	1,16-1,78
Próstata	0,78	0,390	0,46-1,35
Intervención Qx ≥ 72 hrs	0,83	< 0,05	0,75-0,89
Abscesos/colecciones	1,45	< 0,05	1,27-1,65
Empírico/dirigido	1	0,978	0,77-1,30
Necesidad de escalar	1,90	< 0,05	1,64-2,22

IRR: Incidence rate ratio; IC: intervalo de confianza

**Anexo N°7:** Evaluación de covariables para determinar el efecto de la intervención del equipo PROA sobre los días de hospitalización total.

<b>Variable</b>	<b>IRR</b>	<b>p value</b>	<b>IC 95 %</b>
Grupo intervenido	0,836	< 0,05	0,765-0,915
VMI	2,462	< 0,05	2,128-2,847
DVA	0,885	0,055	0,781-1,002
Presencia abscesos/colecciones	1,514	< 0,05	1,384-1,657
Realización intervención Qx	0,274	< 0,05	0,228-0,330
Intervención Qx ≥ 72 hrs	0,484	< 0,05	0,435-0,538
Tratamiento Empírico/dirigido	1,557	< 0,05	1,334-1,817
Necesidad de escalar	1,413	< 0,05	1,262-1,582

IRR: incidence rate ratio; IC: intervalo de confianza

**Anexo N°8:** Evaluación de covariables para determinar efecto de la intervención del equipo PROA sobre las prescripciones inapropiadas.

Variable	OR	p value	IC 95 %
Intervención PROA	0,148	<b>0,006</b>	0,038-0,573
VMI	0,453	0,529	0,038-5,321
Uso de DVA	2,474	0,265	0,503-12,167
IMC	0,982	0,755	0,878-1,098
Uso de ATM previos 3 meses	1,007	0,993	0,201-5,038
Hospitalización previa 3 meses	0,179	0,1	0,02-1,385
Foco abdominal	0,509	0,436	0,093-2,779
Foco PPB	1,163	0,899	0,112-12,092
Foco respiratorio	0,083	0,103	0,004-1,647
Foco urinario	0,150	0,196	0,008-2,662
Intervención Qx ≤ 72 hrs	1,674	0,298	0,634-4,421
Presencia de abscesos/colecciones	0,570	0,494	0,114-2,849
ATM acceso/vigilancia o reserva	2,215	0,270	0,538-9,111
Tratamiento empírico o dirigido	1,53	0,868	0,191-12,262

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza

**Anexo N° 9:** Evaluación de covariables para determinar efecto de la intervención del PROA sobre el fracaso clínico.

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>p value</b>	<b>IC 95 %</b>
Intervención PROA	0,181	<b>0,004</b>	0,056-0,580
Uso de DVA	6,024	<b>0,004</b>	1,785- 20,328
Presencia abscesos/colecciones	5,688	<b>0,002</b>	1,893-17,088

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza; DVA: Drogas vasoactivas

**Anexo N° 10:** DDD x 100 camas-día mensual de cada antimicrobiano del grupo acceso/vigilancia en ambas fases de estudio

Acceso/vigilancia												
Antimicrobianos	Pre-intervención						Intervención					
	ene-22	feb-22	mar-22	abr-22	may-22	jun-22	dic-22	ene-23	feb-23	mar-23	abr-23	may-23
Amikacina EV	11,08	8,38	6,7	4,3	2,36	5,67	6,90	2,99	11,72	4,11	4,45	10,26
Amoxi Clav 875/125 CM	0	0	0	0	0	0,9	1,01	0,35	0,00	0,36	0,77	1,35
Ampicilina EV	0	0,87	0,18	0	0,73	0	1,53	0,00	0,00	0,58	0,27	0,38
Ampicilina sulbactam EV	1,17	0,57	0,95	1,91	0,65	0,87	3,74	3,55	0,26	0,00	7,20	3,07
Cefazolina FA	5,05	6,28	5,36	7,17	4,71	10,06	5,40	14,70	4,46	9,67	11,89	5,18
Ceftriaxona EV	26,76	22,25	23,75	23,57	23,74	29,62	31,10	25,35	19,20	34,67	27,89	25,71
Ciprofloxacino FA	0,18	1,11	0,89	0,27	4,12	0,38	1,84	3,14	0,00	1,33	1,85	1,07
Ciprofloxacino CM	0	0,52	1,16	1,43	0,93	0,1	0,11	0,59	0,27	1,23	1,33	3,13
Clindamicina FA	0,66	0,35	1,01	3,17	4,77	8,01	3,38	0,13	2,92	4,32	2,40	3,39
Levofloxacino FA	0,9	0	0	2,87	3,03	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Metronidazol FA	21,38	18,67	14,11	17,98	20,2	16,03	16,70	14,83	10,90	24,55	17,83	13,75
Pencilina 2 MUI	0	0	0	0	0	2,44	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

**Anexo N° 11:** DDD x 100 camas-día mensual de cada antimicrobiano del grupo reserva en ambas fases de estudio

Reserva												
Antimicrobianos	Pre-intervención						Intervención					
	ene-22	feb-22	mar-22	abr-22	may-22	jun-22	dic-22	ene-23	feb-23	mar-23	abr-23	may-23
Anidulafungina EV	4,86	2,36	1,43	3,05	3,87	0	0	0	0	0	0	0,53
Azitromicina FA	0,54	0,26	0,54	0	0,84	0	0	1,59	0,77	0	0,76	3,57
Caspofungina 70 mg	0	0	0	0	0	0	1,51	0	0,72	0,288	0,265	0,5
Caspofungina 50 mg	0	0	0	0	0	0	1,08	0	0,515	0,2	0,189	0,357
Ceftazidima EV	1,44	0,26	0	2,6	0,17	3,32	0,11	0	0	2,88	6,36	0,18
Ertapenem EV	1,44	1,05	0	0	1,68	1,35	1,73	0,59	0,515	0	1,89	1,78
Fluconazol FA	7,75	4,71	1,07	17,74	3,7	3,08	5,18	0	3,6	2,88	1,14	6,43
Imipenem FA	4,46	0,52	1,29	0,22	2,06	2,36	3,24	0,99	0,97	3,45	3,42	7,09
Linezolid 600mg FA	6,58	5,37	4,29	5,02	6,14	2,4	0,32	0,69	3,74	3,19	0,52	5,71
Meropenem EV	8,77	9,77	7,92	5,08	7,07	2,88	2,95	1,19	4,64	5,42	1,39	1,19
Piperacilina Tazobactam EV	18,24	8,08	14,18	16,59	8,66	6,55	10,21	11,35	15,32	12,04	7,32	13,03
Tigeciclina EV	6,76	8,12	4,91	2,78	4,04	1,92	1,72	0	4,64	0,2	1,52	4,29
Vancomicina 500mg FA	0,32	0,33	0,31	0,04	0	1,01	0,22	0,5	0	0,1	0,43	0,36
Vancomicina 1g FA	11,08	8,25	5,45	6,63	8,5	10,48	3,67	6,09	5,79	6,28	5,31	10,27

**Anexo N° 12:** Costos de antimicrobianos total (\$) en cada fase

		Fase pre-intervención Enero a junio 2022		Fase intervención Dic 2022 a mayo 2023	
Antimicrobiano	Valor unitario (\$)	N° unidades	Valor total (\$)	N° unidades	Valor total (\$)
Amikacina 500 mg FA	350	397	138.950	387	135.450
Amoxi Clav 875/125 CM	593	8	4.744	34	20.162
Ampicilina 500 mg FA	109	104	11.336	162	17.658
Ampicilina sulbactam 1,5 EV	4.200	198	831.600	548	2.301.600
Anidulafungina 100 mg EV	122.130	84	10.258.920	3	366.390
Azitromicina 500 mg FA	13.000	12	156.000	35	455.000
Caspofungina 70 mg	199.770	0	0	11	2.197.470
Caspofungina 50 mg	199.779	0	0	11	2.197.470
Cefazolina 1g FA	720	607	437.040	765	550.800
Ceftriaxona 1 g EV	900	1.586	1.427.400	1611	1.449.900
Ceftazidima 1 g EV	1.670	167	278.890	196	327.320
Ciprofloxacino 200 mg FA	2.000	153	306.000	186	372.000
Ciprofloxacino 500 CM	65	45	2.925	70	4.550
Clindamicina 600mg FA	444	295	130.980	316	140.304
Ertapenem 1 g EV	43.726	29	1.268.054	33	1.442.958
Fluconazol 200 mg FA	3.600	204	734.400	94	338.400
Imipenem 500 mg FA	6.300	239	1.505.700	393	2.475.900
Levofloxacino FA	8.002	39	312.078	0	0
Linezolid 600mg FA	44.450	316	14.046.200	150	6.667.500
Meropenem 1g EV	13.800	647	8.928.600	234	3.229.200
Metronidazol 500mg AM	402	1.718	690.636	1453	584.106
Pencilina 2 millones	243	38	9.234	0	0
Piperacilina Tazobactam 4,5 g EV	10.800	1.212	13.089.600	1.038	11.210.400
Tigeciclina 50 mg EV	37.751	291	10.985.541	118	4.454.618
Vancomicina 500mg FA	1.180	41	48.380	34	40.120
Vancomicina 1g FA	2.201	531	1.168.731	372	818.772
<b>Total (\$)</b>			<b>66.771.939</b>		<b>41.798.048</b>

FA: frasco ampolla; EV: endovenoso; CM: comprimidos