

# UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS



***“EFECTO DE LAS INTERVENCIONES DEL FARMACÉUTICO CLÍNICO, EN EL DESENLACE CLÍNICO DE PACIENTES CON INFECCIONES DE SITIO QUIRÚRGICO; HOSPITALIZADOS EN SERVICIO DE CIRUGÍA DEL HOSPITAL CLÍNICO DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE.”***

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

**QF. María del Carmen Camejo Santa Cruz Pacheco.**

**Directora de Residencia: QF. Matilde Lagos Peña.**

**Especialista en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica.**

**Santiago-CHILE**

**Agosto 2024.**

**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 Tesis de Residencia presentada por la candidata

**QF. María del Carmen Camejo Santa Cruz Pacheco.**

Ha sido aprobada por la Comisión de Evaluadora de la Residencia como requisito para optar al Título Profesional Especialista en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica.

**Director de Residencia:**

**QF. Matilde Lagos Peña.**

---

**Comisión Evaluadora de Residencia:**

**Prof. QF. Fernanda Ávila Oesterle**

---

**Prof. QF. Fernando Bernal Ortiz**

---

**Prof. QF. Leslie Escobar Oregón**

---

## AGRADECIMIENTOS

Faltarán palabras con las que expresar el significado que ha tenido en mi vida este proceso; y en él participaron diferentes personas, por las que siento una profunda y sincera gratitud.

Agradezco a mi esposo, por su compañía, apoyo, contención en momentos difíciles y por mostrarme mi capacidad de resiliencia.

A todo el equipo de Infectología del Hospital HCUCH, que me aceptaron y prepararon profesionalmente durante casi 1 año, especialmente a: Dr. R. Olivares, QF M. Lagos, QF. F. Ávila, quienes diariamente escuchaban mis intervenciones, y enseñaban el mejor abordaje posible.

Mi compañera de viaje (F.A.O.), durante casi 2 años, sin tu apoyo genuino, hubiera sido mucho más difícil esta travesía.

Al equipo de cirugía de hospital HCUCH, por su apoyo y colaboración para la realización de este estudio.

Docentes y equipo de coordinación del programa de estudios; quienes siempre estuvieron abiertos a resolver dudas y dificultades que surgían en el camino.

Colegas y personal de Farmacia HCUCH, por su disposición y recepción afectuosa.

*“Cuando pones el corazón en algo pequeño, pasa a convertirse en algo grande”*

*Marian Rojas.*

## ÍNDICE DE CONTENIDOS.

RESUMEN .....	8
ABSTRAT .....	9
I. INTRODUCCION .....	10
Objetivos.....	17
General:.....	17
Específicos:.....	17
II. METODOLOGIA.....	18
Tamaño de muestra.....	18
Criterios de inclusión: .....	19
Criterios de exclusión: .....	19
Protocolo. ....	19
Etapa 2: Intervencional prospectiva. ....	26
Variables de estudio y plan de análisis de datos. ....	30
III. RESULTADOS .....	33
Características demográficas y clínicas, de la población estudiada. ....	33
Evaluación del desenlace clínico y efecto de la intervención. ....	38
Evaluación de la estadía hospitalaria. ....	40
Evaluación de la adherencia a las intervenciones del FC-PROA. ....	42
Consumo total de antimicrobianos, según etapa de estudio. ....	45
Costos de antimicrobianos, según etapa de estudio. ....	47
IV. DISCUSIÓN .....	49
Proyecciones del estudio:.....	59
Limitaciones del estudio: .....	59
V. CONCLUSIONES.....	61

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS. ....	62
VII. ANEXOS. ....	73
Anexo 1- Definiciones. ....	73
Anexo 2- Clasificación de ISQ, según CDC de EEUU. ....	76
Anexo 3- Periodos de vigilancia de las ISQ profundas o IOE. ....	77
Anexo 4- Interpretación del tamaño de efecto de las diferencias de d de Cohen, y la relación con otros indicadores. ....	78
Anexo 5- Cálculo de tamaño de muestra. ....	79
Anexo 6. Clasificación de antimicrobianos según criterio AWeRe de la OMS. ....	80
Anexo 7- Ficha farmacéutica y de seguimiento. ....	81
Anexo 8- Esquema para evaluar mejoría clínica. ....	83
Anexo 9. Certificado aprobación de proyecto por OAIC-HCUCH. ....	84
Anexo 10. Variables cualitativas y cuantitativas. ....	85
Anexo 11. Cronograma de trabajo. ....	86
Anexo 12. Pacientes incluidos en el estudio. ....	87
Anexo 13. Modelo de regresión logística simple, que evalúa el efecto de la intervención del FC-PROA y otras variables sobre la mejoría clínica. ....	88
Anexo 14- Modelo de regresión lineal simple, que evalúa el efecto de la intervención del FC-PROA y otras variables sobre el tiempo de estadía hospitalaria. ....	89
Anexo 15- Consumos de ATM (DDD/ 100 camas/día), según etapas de estudio. ....	90
Anexo 16- Costos de ATM, según etapas de estudio, y % de variación; expresado en pesos chilenos. ....	91

## ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS.

### FIGURAS

Figura N° 1. Diseño de estudio.....	20
Figura N° 2. Diagrama de flujo de proyecto.....	30

### FÓRMULAS

Fórmula N° 1. Tasa de mejoría clínica.....	22
Fórmula N° 2. Cálculo de tiempo promedio de estadía hospitalaria.....	22
Fórmula N° 3. Cálculo de DDD de ATM / 100 camas/ día.....	23
Fórmula N° 4. Cálculo de N° DDD de ATM consumido en el período.....	24
Fórmula N° 5. Costo de ATM, según N° DDD consumidas.....	25
Formula N° 6. Tasa de intervenciones del FC aceptadas.....	28

### GRÁFICOS

Gráfico N° 1. Microbiología de aislamientos, según etapa de estudio.....	37
Gráfico N° 2. Susceptibilidad de aislamientos, según etapa de estudio.....	38
Gráfico N° 3. Efecto de la intervención FC-PROA, en desenlace clínico de pacientes con ISQ, según etapa de estudio.....	39
Gráfico N° 4. Comparación de la estadía hospitalaria, según etapa de estudio.....	41
Gráfico N° 5. Total de intervenciones realizadas por FC-PROA, y aceptadas .....	43
Gráfico N° 6. Clasificación, de intervenciones realizadas por FC-PROA a médicos tratantes.....	44

Gráfico N° 7. Tasa de adherencia a las intervenciones de FC-PROA, según equipo tratante.....	44
Gráfico N° 8. Comparación de consumo total de ATM, en DDD/100 camas/día, por etapa de estudio .....	45
Gráfico N° 9. Comparación de costos asociados a tratamiento ATM, para cada etapa de estudio .....	47

TABLAS

Tabla N° 1. Características demográficas y clínicas de la población estudiada .....	34
Tabla N° 2. Características del foco infeccioso–quirúrgico de la población estudiada.....	35
Tabla N° 3. Modelo multivariado que evalúa el efecto de la intervención del FC-PROA, en la mejoría clínica de pacientes con ISQ.....	40
Tabla N° 3. Modelo multivariado que evalúa el efecto de la intervención del FC-PROA, en la estadía hospitalaria de pacientes con ISQ.....	42
Tabla N° 5. Consumo de ATM (AWeRe) en DDD / 100 camas/día, según etapa de estudio .....	46
Tabla N° 6. Costo de ATM (AWeRe), en pesos chilenos, según etapa de estudio .....	48

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La pérdida de susceptibilidad a los antimicrobianos (ATM) ha generado estrategias que permiten optimizar y hacer uso racional de estos, a través de programas de optimización (PROA). El farmacéutico clínico (FC) es un profesional fundamental en los PROA; sus intervenciones generan conductas favorables en el uso de ATM.

**OBJETIVO:** Evaluar la tasa de mejoría clínica (MC) en pacientes con infección de sitio quirúrgico (ISQ), hospitalizados en el servicio de cirugía del HCUCH, que recibieron tratamiento ATM antes y después de las intervenciones de un FC, como parte del equipo PROA.

**METODOLOGÍA:** Estudio cuasiexperimental, de 2 etapas: observacional retrospectiva e intervencional prospectiva, donde se incorporó un FC al PROA; incluyó pacientes adultos con diagnóstico o sospecha de ISQ, bajo tratancia de cirugía y recibiendo ATM por más de 24h. La variable respuesta fue la MC, definida como la mejoría significativa de signos y síntomas de infección a las 48h del ajuste de tratamiento, sin necesidad de escalar. Como objetivos secundarios se evaluó el tiempo de estadía hospitalaria (EH), la tasa de adherencia a las intervenciones, el consumo de ATM (DDD/ 100 camas/ día) y sus costos.

**RESULTADOS:** 50 pacientes estudiados, 24 en etapa I, y 26 en etapa II. Se observó un aumento de la proporción de pacientes con MC en 54%, y redujo en 2 días la media de EH, siendo, ambas variaciones estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). La tasa de adherencia a las intervenciones alcanzó el 93,97%, el consumo total de ATM (DDD/100 camas/día) aumentó en 4,5 %, ( $p > 0,05$ ); y el costo aumentó en un 23,34%, sin diferencias estadísticas significativas ( $p > 0,05$ ).

**CONCLUSIONES:** Las intervenciones del FC como parte de un PROA, aumentó la proporción en la MC y disminuyó la EH, de pacientes con diagnóstico o sospecha de ISQ; sin cambios significativos en consumos y costos de ATM.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** The loss of susceptibility to antimicrobials (ATM); have involved the creation of strategies that allow optimization and rational use of these, through Antimicrobial Stewardship Program (AMS program). The Clinical Pharmacist (CP) is a fundamental professional in AMS program; His interventions generate favorable behavioral changes in the use of ATM.

**OBJECTIVE:** To evaluate the rate of clinical improvement (CI) in patients with surgical site infection (SSI), hospitalized in the HCUCH surgery service, who receive TMJ treatment; before and after the interventions of a CP, as part of the AMS program.

**METHODOLOGY:** Quasi-experimental study, with 2 stages: retrospective observational and prospective intervention, where a CP is incorporated into the AMS program; included adult patients with a diagnosis or suspicion of SSI, undergoing surgery and receiving ATM for more than 24h. The response variable was CI, defined as the significant improvement in signs and symptoms of infection 48 h after treatment adjustment, without the need for escalation. As secondary objectives, the length of hospital stay was evaluated; the rate of adherence to interventions; ATM consumption (DDD/ 100 beds/ day); and the costs.

**RESULTS:** 50 patients studied, 24 in stage I, and 26 in stage II, the proportion of patients with CI increased by 54%, and the mean HD was reduced by 2 days, both ( $p < 0.05$ ). The adherence rate to the interventions reached 93.97%. Total ATM consumption (DDD/ 100 beds/ day) increased by 4.5% ( $p > 0.05$ ); and the cost increased by 23.34%, ( $p > 0.05$ ).

**CONCLUSIONS:** CP interventions as part of AMS program, increase the proportion in CI and decrease the hospital stay of patients with a diagnosis or suspicion of SSI; without significant changes in consumption and costs.

## I. INTRODUCCION

El descubrimiento e introducción de los antimicrobianos (ATM) en la práctica clínica fue uno de los mayores avances en la medicina por sus efectos directos en la cura de infecciones, e indirectos, como el desarrollo de procedimientos terapéuticos asociados a una alta probabilidad de aparición de infecciones graves<sup>1</sup>.

El mayor impacto del uso de los ATM se observa en los pacientes con infecciones graves, en los que la utilización precoz de ATM adecuados se asocia a reducción de la mortalidad entre un 40 a 50%<sup>2-4</sup>. Sin embargo, desde la introducción de los ATM se ha comprobado cómo los microorganismos pierden con el tiempo la susceptibilidad natural a estos agentes a través de la selección y transmisión de diversos mecanismos de resistencia<sup>1, 5</sup>.

La pérdida de susceptibilidad a los ATM era resuelta, hasta hace poco, mediante el desarrollo de nuevos ATM. Las escasas perspectivas de desarrollo de nuevos ATM en los últimos años, generada por la poca motivación de la industria farmacéutica, indica que este modelo no puede mantenerse<sup>1, 6-7</sup>.

Según un informe publicado por la Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE), la resistencia a los ATM se estima sea de 70% mayor en 2030 en comparación al 2005; y alrededor de 2,4 millones de personas podrían morir en Europa, América del Norte y Australia para el año 2050 debido a resistencia a ATM<sup>5</sup>. Según datos de la Unión Europea (UE) a 2016, se estima que el gasto anual adicional por tratamiento de infecciones por patógenos resistentes, alcanza los 1500 millones euros en la UE (1620 millones USD)<sup>8-9</sup>.

En la Asamblea Mundial de la Salud del año 2015, se expuso la grave amenaza para la salud pública que representa la resistencia a los ATM, frente a lo cual se aprobó un Plan de Acción Mundial para luchar contra ella con el objetivo de

garantizar la continuidad de la prevención y el tratamiento de las enfermedades infecciosas<sup>10</sup>.

A partir de entonces, diversos países que forman parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboraron planes de acción nacionales bajo los lineamientos de los organismos internacionales, con un carácter intersectorial y bajo el enfoque de Una Salud donde se busca promover la coordinación y colaboración de los programas de salud humana, animal, vegetal y medioambiental, con el propósito de mejorar la prevención y la preparación ante futuras amenazas de salud lo que permite desarrollar estrategias no sólo desde el sector salud propiamente tal, sino también desde otros relacionados al uso de ATM y a sus consecuencias ecológicas<sup>10-11</sup>.

En Chile se implementó un plan nacional para combatir la resistencia a los ATM con el enfoque de Una Salud en el año 2017, plan que fue intersectorial y que comprendió compromisos interministeriales. Actualmente, cuenta con su segunda versión, 2021 – 2025, la que mantiene su compromiso del enfrentamiento conjunto de las enfermedades infecciosas a través del resguardo de la eficacia de los ATM para la salud humana, animal y medio ambiental<sup>11</sup>.

Por lo anterior, es que, en diciembre del 2020 se aprobó la Norma Técnica 210 para la racionalización del uso de ATM en la atención clínica, que establece una base sólida para la implementación de estrategias para combatir la resistencia a los ATM a nivel hospitalario, a través del desarrollo local de los Programas de Optimización del uso de ATM (PROA)<sup>12</sup>.

En este contexto los PROA pretenden optimizar el uso de los ATM, mejorar los resultados clínicos de los pacientes, reducir o contener la resistencia a los ATM y disminuir los costos en salud, entre otros aspectos<sup>14-15</sup>, a través de la implementación de distintas estrategias en los hospitales como son la pre-autorización, tiempo de gracia o auditoría prospectiva con retroalimentación<sup>12</sup>,

(ver Anexo 1). Sus integrantes consideran un equipo interdisciplinario, compuesto idealmente por un médico(a) infectólogo(a), microbiólogo(a) o en su defecto tecnólogo médico, y químico farmacéutico<sup>12-14</sup>.

La implementación de los PROA en los centros asistenciales ha conducido a reducir el consumo de ATM hasta en un 30% (2020, España)<sup>16</sup> y 27,6% (2018, Chile)<sup>17</sup>; el tiempo de estadía hospitalaria en hasta 5 días (2022, Brasil)<sup>18</sup> los hace relevantes en establecimientos de atención de salud, y en servicios clínicos donde el uso de ATM es frecuente<sup>19</sup>.

El Farmacéutico Clínico (FC) es un integrante fundamental en los programas de optimización de los ATM ya que sus intervenciones pueden favorecer la selección, dosificación, preparación, administración, traslape de vía de administración con oportunidad, duración de tratamiento, evitar interacciones y efectos indeseados durante la terapia<sup>20</sup>.

Adicionalmente, el FC participa en la actualización del arsenal farmacológico, en el desarrollo de guías o protocolos clínicos, en el seguimiento y evaluación de la adhesión de los prescriptores y en la optimización del uso de ATM desde la perspectiva farmacocinética y farmacodinámica<sup>13</sup>, ámbitos donde el FC tiene mucho que aportar<sup>21</sup>, otorgando atención integral de salud a los pacientes a través de la integración directa con el equipo clínico, los pacientes y su entorno, optimizando la farmacoterapia y ejecutando acciones de promoción, protección, prevención y control destinadas al mantenimiento y mejora de la salud de las personas, para el logro de los objetivos terapéuticos ajustados a las necesidades clínicas y expectativas individuales, en un contexto de cuidado continuo<sup>21-22</sup>.

El aporte de las intervenciones del FC integrado a estos equipos, utilizando como principal herramienta el seguimiento farmacoterapéutico para establecer la individualización y monitorización de la terapia antimicrobiana, permite

enriquecer las estrategias de estos programas, para así conseguir mejores resultados clínicos<sup>19</sup>.

En un estudio realizado por Wang *et al.*, 2015, en un hospital de tercer nivel en China, sobre el impacto de la intervención farmacéutica sobre el uso racional de ATM en profilaxis de cesáreas electivas, se encontró que: las intervenciones farmacéuticas condujeron a reducciones significativas en el costo de uso de ATM/ paciente por día 60,35 vs 2,96 USD (dólar estadounidense) con un valor de  $p < 0,001$ ; costo promedio total por uso de ATM / paciente 363,93 vs 18,63 USD ( $p < 0,001$ ), costo promedio total de medicamentos/ paciente 780,36 vs 546,16 USD ( $p < 0,001$ ) y el costo promedio total de hospitalización 1903,26 vs 1529,35 USD ( $p < 0,001$ )<sup>23</sup>.

En otro estudio por Zhang HX *et al.*, 2014, en un hospital de tercer nivel en China, donde se evaluó el impacto de las intervenciones farmacéuticas en el uso de ATM profilácticos en pacientes quirúrgicos, se determinó que después de la intervención del farmacéutico hubo una disminución significativa en el uso ATM 100 vs 76,68 % ( $p = 0,004$ ), en la duración media del tratamiento profiláctico 7,58 vs 2,91 días ( $p < 0,001$ ), en el costo medio de los ATM 338,59 vs 98,95 USD ( $p < 0,001$ ), la media de ATM prescritos 1,73 vs 1,28 ( $p < 0,001$ ), y en la prolongación innecesaria del tratamiento ATM 100 vs 75 % ( $p < 0,001$ )<sup>24</sup>.

Un estudio realizado en un hospital japonés de tercer nivel en el año 2022, por Uda, A. *et al.*, donde se evaluaron las mejoras en los resultados clínicos en tratamientos con ATM asociado a la intervención farmacéutica, se demostró que el uso total de ATM antipseudomónicos se redujo de 50,5 (47,4 – 55,4) a 41,8 (37,0 – 45,8) DDD/ 1000 pacientes/ día ( $p = 0,016$ )<sup>25</sup>.

En EE.UU., se estimó al año 2016, que dentro de las Infecciones Asociadas a Atención de Salud (IAAS), las Infecciones de Sitio Quirúrgico (ISQ) fueron las más costosas, generando un gasto de 3500 a 10 000 millones de dólares al año<sup>26</sup>.

Así también, se asociaron a 90 000 rehospitalizaciones por año, con un costo adicional de 700 millones de dólares, a un aumento en promedio de la estadía hospitalaria de 9,7 días por año, y a un incremento en las consultas a servicios de urgencias y, por consiguiente, a un mayor uso de ATM<sup>26-27</sup>.

La ISQ es aquella infección relacionada con el procedimiento operatorio que ocurre en la incisión quirúrgica o cerca de ella durante el periodo de vigilancia, 30 a 90 días desde la operación<sup>28</sup>. La ISQ incluye las categorías de: incisional superficial (IIS, afecta a piel y tejido subcutáneo); incisional profunda (IIP, afecta a tejidos blandos profundos); y de órgano-espacio u órgano-cavitaria (IOE, afecta a cualquier estructura anatómica distinta de la incisión manipulada durante la intervención)<sup>28</sup>, (ver Anexos 2 y 3).

En un estudio de cohorte prospectivo, internacional, multicéntrico, publicado en año 2018, se describió una incidencia de 12,3% de ISQ, y una mayor mortalidad que llegó hasta un 4,7% en pacientes con ISQ en comparación a pacientes sin esta infección, consideró el curso clínico de 30 días posteriores a la cirugía, encontrando una asociación entre la ISQ y mortalidad, de un incremento de tres veces (1,5% a 4,7%) entre pacientes con dicha complicación y pacientes sin ella<sup>29</sup>, por lo que su manejo es fundamental por parte del equipo clínico, y en este contexto el uso inapropiado de ATM favorece la aparición de resistencia microbiana y expone al paciente a la aparición de efectos adversos y riesgo de morbimortalidad<sup>30</sup>.

El sistema de vigilancia epidemiológica de IAAS, actualizado con Circular C37Nº 08, 12/2022, orienta sobre las cirugías y procedimientos quirúrgicos que requieren vigilancia epidemiológica a nivel hospitalario y ambulatorio, entre los cuales se encuentra; by pass coronario, hernia inguinal adulto, colecistectomía laparoscópica, colecistectomía por laparotomía, tumor de sistema nervioso

central, cirugía de prótesis de cadera, cirugía de cataratas, cesáreas con y sin trabajo de parto y procedimientos de atención de parto vaginal<sup>31</sup>.

Según el informe de vigilancia IAAS 2019, emitido por el Ministerio de Salud Pública de Chile, las ISQ se sitúan en la cuarta infección más frecuente en Chile<sup>32</sup>. Durante el año 2019, del total de cirugías sometidas a vigilancia 122900 (lo que correspondería aproximadamente al 24% del total de cirugías realizadas estimadas ese año de acuerdo a registros del DEIS y GRD), se notificaron 844 casos de ISQ, el 57% de los casos fueron cesáreas, 11,5% prótesis de cadera, 12,8% colecistectomía por laparoscopia, 4,3% colecistectomía por laparotomía, 5,3% hernias inguinales, 5,3% operaciones de tumores sistema nervioso central y 3,8% by pass coronario<sup>32</sup>.

Según informe de vigilancia epidemiológica del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH), se reporta dentro de las cirugías trazadoras que, la colecistectomía por laparoscopia superó el estándar nacional de infecciones asociadas al procedimiento (0,20%), en el II cuatrimestre de 2022 se obtuvo una tasa de incidencia de 0,87% y en el III cuatrimestre de 2022 la tasa fue de 0,84%. Mientras que para el 2023, la tasa para el mismo procedimiento en el II cuatrimestre fue de 0,44%, y en el III cuatrimestre fue de 0,31%<sup>33-34</sup>.

No se han encontrado estudios que evalúen el efecto de las intervenciones del FC como parte de un equipo PROA, en el desenlace clínico en paciente de cirugía con tratamiento ATM asociado a ISQ; sólo se han encontrado estudios sobre el impacto de la intervención farmacéutica en la profilaxis quirúrgica, que evalúan adecuación de la prescripción, riesgo de ISQ y consumo de ATM <sup>35-37</sup>. Sin embargo, en estudios que evalúan la intervención del FC como parte de un PROA, en pacientes de unidades críticas con tratamiento ATM, se demostró que con su intervención se favorece la cura clínica entre un 29 - 44 % ( $p < 0,05$ ) <sup>38-39</sup>.

En un estudio pakistaní de 2018, en el cual se evalúa el impacto del farmacéutico en el uso de ATM en la profilaxis quirúrgica, se encontró que la intervención farmacéutica generó una disminución significativa en el uso de antibióticos de 9,1% ( $p = 0,006$ ), de igual forma redujo significativamente la estadía hospitalaria en 16,6% ( $p = 0,023$ ), aumentó significativamente la adecuación de la prescripción en cuanto a elección, dosis, y frecuencia correcta de ATM, de 1,3% a 12,4%, post intervención ( $p = 0,0005$ )<sup>36</sup>.

En otro estudio realizado en Estados Unidos, publicado en el 2007, donde se evaluó el manejo farmacéutico de la profilaxis antimicrobiana en 242704 pacientes de Medicare de 860 hospitales, estimó que en los hospitales que no contaban con intervención farmacéutica en la profilaxis quirúrgica, la tasa de mortalidad fue de un 52,06% más alta, la estadía hospitalaria de un 10,21% más alta y las complicaciones de la infección fueron 34,30% superiores<sup>40</sup>.

Los servicios de cirugía son de frecuente uso de ATM, haciéndolos vulnerables al uso inapropiado que puede representar un riesgo para los pacientes y contribuye al desarrollo de la resistencia a los ATM, situación considerada por la OMS desde el 2014 como un problema de salud pública<sup>10</sup>.

Es importante además destacar que en informe de PROA - HCUCH del año 2022, el servicio de cirugía reporta un 78,7% de adherencia a las recomendaciones del equipo PROA que se realizaron durante la auditoría prospectiva con retroalimentación, quedando por debajo del promedio institucional de 82,8%, para un umbral esperado de cumplimiento  $\geq 90\%$  <sup>41</sup>.

Debido a que el servicio de cirugía del HCUCH presenta un alto consumo de ATM y, en cirugías de vigilancia como colecistectomía laparoscópica, presenta una tasa de ISQ superior a los estándares nacionales; y debido a que la adherencia a las recomendaciones del equipo PROA es subóptima en este servicio, sería de gran importancia evaluar el efecto de las intervenciones del FC como parte del

equipo PROA, participando activamente en el servicio de cirugía en, el uso de ATM en pacientes con ISQ hospitalizados en servicio, en la mejoría clínica de los pacientes, tiempo de estadía hospitalaria, consumo y costo de estos fármacos; en estas áreas.

Lo que motiva a la hipótesis, que la intervención del FC como parte de un PROA, en la optimización del uso de ATM en pacientes con ISQ hospitalizados en servicio de cirugía del HCUCH, aumenta la tasa de mejoría clínica; reduce el tiempo de estadía hospitalaria, el consumo y costos asociados a estos fármacos.

## **Objetivos**

### **General:**

- Evaluar la tasa de mejoría clínica en pacientes con ISQ hospitalizados en el servicio de cirugía del HCUCH, que reciben tratamiento ATM; antes y después de las intervenciones de un FC, como parte del equipo PROA.

### **Específicos:**

1. Determinar el efecto de las intervenciones del FC en la mejoría clínica de pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía, que recibe tratamiento con ATM.
2. Comparar el tiempo de estadía hospitalaria, entre el grupo no intervenido y el intervenido.
3. Determinar la adherencia del equipo clínico a las recomendaciones realizadas por el FC como parte del equipo PROA.
4. Comparar el consumo de ATM en el servicio de cirugía, antes y después de las intervenciones de un FC.
5. Comparar los costos del tratamiento ATM en el servicio de cirugía, antes y después de las intervenciones de un FC.

## II. METODOLOGIA

Se realizó un estudio cuasiexperimental, que constó de 2 etapas, una observacional retrospectiva y otra, intervencional prospectiva. El estudio se inició en agosto del año 2023, con la carta de aprobación del Comité Ético-Científico del HCUCH. La información y datos estudiados fueron manejados respetando la confidencialidad de los mismos, codificando los nombres, y con manejo exclusivo por el investigador, para evitar la divulgación de información, que pueda ser relacionada con el paciente.

### **Tamaño de muestra.**

El cálculo del tamaño de muestra, se determinó con la web: <https://sample-size.net/proportions-effect-size/>, con un intervalo de confianza de 95%, un error  $\alpha = 0,05$  y un riesgo  $\beta = 0,2$ ; considerando una mejoría clínica con proporción de efecto medio o típico de 0,5 (d de Cohen), con la intervención farmacéutica en un PROA (Holguin *et al.*, 2020)<sup>38</sup>.

Se estimó una muestra de 50 pacientes, 25 en el periodo observacional retrospectivo y 25 en el periodo intervencional prospectivo; y se puso a prueba obtener un tamaño de efecto (d de Cohen  $\geq 0,7$ ), más grande que el típico, (ver Anexos 4 y 5).

La población objetivo fueron los pacientes quirúrgicos hospitalizados en el servicio de cirugía, los criterios de selección para ambas etapas se describen a continuación. Cabe destacar que, en la etapa prospectiva, se realizó seguimiento de todos los pacientes hospitalizados en el servicio, con ATM por más de 24h, pero para efectos del estudio, se consideraron sólo aquellos donde se estableció la sospecha o diagnóstico de ISQ.

### **Criterios de inclusión:**

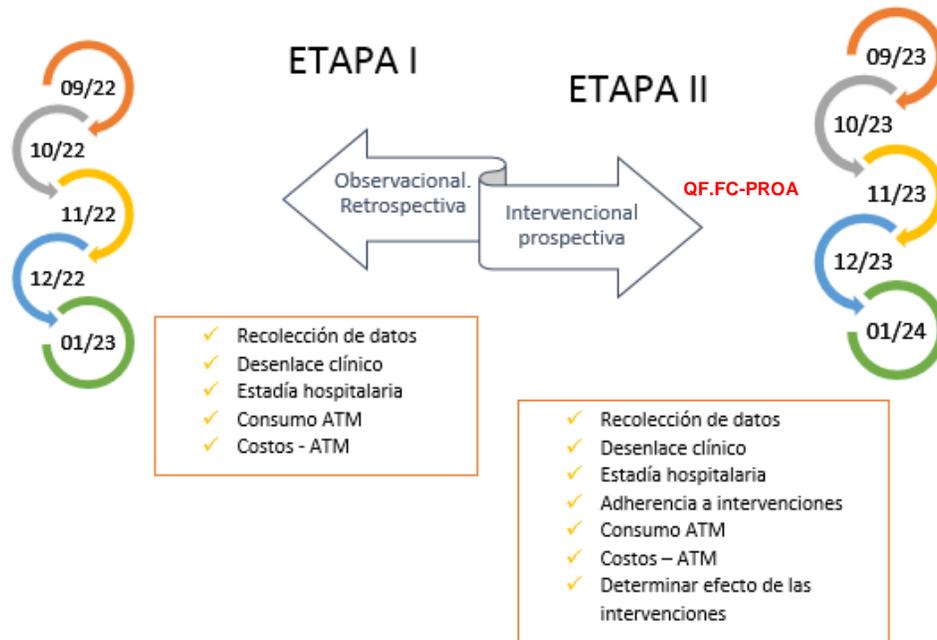
- Pacientes adultos, con sospecha o diagnóstico de ISQ, hospitalizado en sala de cirugía del HCUCH, bajo tratancia de cirugía.
- Cuenten con indicación de ATM mayor a 24h.

### **Criterios de exclusión:**

- Paciente institucionalizado.
- Paciente con complicaciones no atingentes a foco ISQ y sea trasladado a otro servicio clínico.
- Paciente que solicite el alta voluntaria.

### **Protocolo.**

El estudio se realizó en 2 etapas, una observacional retrospectiva y, otra intervencional prospectiva, ver Figura N° 1.



**Figura N° 1.** Diseño de estudio.

### **Etapa 1: Observacional retrospectiva.**

Consideró 5 fases para su desarrollo.

#### **1.1. Recolección de los datos.**

En esta etapa observacional retrospectiva, se revisaron las fichas clínicas electrónicas de pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía y bajo tratancia del equipo de cirugía, e indicación de tratamiento ATM del grupo acceso, vigilancia o reserva, definidos por la OMS (ver Anexo 6).

Para la selección de pacientes, se trabajó con la base de datos de pacientes hospitalizados y de alta del servicio de cirugía, durante el período de septiembre 2022 a enero del 2023, siendo un total de 2038 hospitalizaciones; eliminado casos duplicados (64), edad < de 18 años (26), hospitalizados ≤ de 24h (1294), hospitalizados en otros servicios clínicos (247), quedando 407 casos que fueron

aleatorizados con comando =ALEATORIO(), de Microsoft Excel® 2016; y ordenados de menor a mayor para la revisión de la ficha clínica electrónica, donde se evaluó el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, antes definidos; quedando una muestra de 34 casos, de los cuales se rechazan 10 porque no se confirma o sospecha de una ISQ, por consignación de tratantes en ficha clínica, o durante el seguimiento con infectólogo del equipo PROA–HCUCH.

Es necesario destacar que, en esta etapa, las evaluaciones del equipo PROA en el servicio de cirugía, se realizaban de lunes a viernes y solo se concentraban en aquellos casos a los que se les indicaba ATM del grupo reserva (ver Anexo 6), referidos en planilla diaria por servicio de Farmacia a la sección de Infectología. Mientras que de viernes p.m. a domingo, y festivos, se facilita el tiempo de gracia de uso para estos ATM. Otra forma de evaluación, era cuando se solicitaba evaluación mediante interconsulta.

Los datos demográficos, médicos, quirúrgicos, farmacológicos, tipo de ISQ, signos vitales, parámetros inflamatorios, imágenes, cultivos, entre otros; fueron registrados en la ficha farmacéutica, (ver Anexo 7).

## **1. 2. Evaluación del desenlace clínico de los pacientes.**

Para efectos de este estudio, se definió mejoría clínica como, la mejoría significativa de signos y síntomas de infección, a las 48h del inicio de tratamiento ajustado, sin la necesidad de escalar a un tratamiento ATM de mayor espectro. El FC residente evaluó la mejoría clínica individualmente en los pacientes a las 48h, 120h, 168h, 240h desde el inicio del tratamiento ATM y hasta el alta o fin de la terapia ATM; cuando el tratamiento se extienda más allá de 240h, la evaluación continuó cada 48h.

En la evolución de los pacientes se consideraron los siguientes aspectos:

- Parámetros inflamatorios (PCR, PCT, Leucocitos, Plaquetas); con disminución de al menos un 50%, o normalizaron sus valores.
- Imágenes de control con signos de disminución del foco infeccioso, según disponibilidad.
- Cultivos de control negativos, según disponibilidad y atingencia.
- Curva de temperatura corporal, en descenso o normalizada.
- Síntomas característicos de ISQ, tales como: pus, enrojecimiento, o aumento de volumen; con ausencia o disminución significativa.

Cuando al menos 2 de los signos y síntomas previamente mencionados; disminuyeran ( $\geq 50\%$ ), o regularizaron a valores normales, o se encontraron ausentes a las 48h del ajuste de tratamiento; sostenidamente en el tiempo. Además, no existió escalamiento del tratamiento ATM; o rehospitalización o reconsulta por igual causa infecciosa, dentro de los 30 días post alta (se utilizó el control post alta, registrado en la ficha clínica TiCares). Entonces consideramos como mejoría clínica presente.

Para el caso, mejoría clínica ausente: fue, cuando no se cumplieron los criterios anteriores.

El registro de los parámetros y su evaluación, se resumen en Anexo 8.

Se calculó la mejoría clínica para ambos grupos (control e intervenido), y fue considerada como la variable respuesta y se expresó según se indica a continuación, (ver Fórmula N° 1).

$$\text{Tasa de mejoría clínica} = \frac{\text{Nº de pacientes con mejoría clínica}}{\text{Nº pacientes estudiados}} * 100$$

**Fórmula N° 1.** Tasa de mejoría clínica.

Se compararon las tasas de pacientes con mejoría clínica entre la etapa observacional (grupo control), con respecto a la etapa intervencional (grupo intervenido).

**1.3. Evaluación de la estadía hospitalaria.**

Se determinó el tiempo promedio de estadía hospitalaria (días), para cada grupo de estudio, calculado según se indica a continuación, (ver Fórmula N° 2).

$$\text{Estadía hospitalaria} = \frac{\text{N° de días de hospitalización en el período}}{\text{N° de pacientes estudiados, egresados en el período}}$$

**Formula N° 2.** Cálculo de tiempo promedio de estadía hospitalaria.

Se estableció comparación de los resultados obtenidos para cada etapa de estudio.

**1.4. Cálculo del consumo de ATM, expresado en DDD/ 100 camas/ día.**

Una vez terminado el periodo retrospectivo, se evaluó el consumo de los ATM utilizando la metodología de las DDD, expresando los resultados en DDD/ 100 camas/ día.

Para ello, se obtuvo información del departamento de estadística y del servicio de Farmacia del HCUCH, como las unidades de frascos dispensados totales según ATM, consumidos por servicio en el período, los días de camas disponibles, días de camas ocupados, y el índice ocupacional.

El cálculo de las DDD/ 100 camas/día, se expresó según se indica a continuación, (ver Fórmula N° 3).

$$\text{DDD}/100 \text{ camas/día} = \frac{\text{N}^\circ \text{ DDD} \left[ \frac{\text{g de ATM consumido en periodo}}{\text{DDD (g) según OMS}} \right]}{\text{N}^\circ \text{ camas} * \text{IO} * \text{Tiempo de estudio}} * 100$$

**Formula N° 3.** Cálculo de DDD de ATM / 100 camas/ día.

Donde:

- DDD: dosis diaria definida para cada ATM, usado en adulto en su indicación principal como medida técnica, que se obtuvo del sitio web del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology ([http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)).
- N° de DDD: número total de DDD consumidas en el período y etapa de estudio.
- g: gramos.
- ATM: antimicrobiano.
- IO: índice de ocupación.

Se estudiaron las DDD/ 100 camas/ día, para cada ATM en el período de estudio, y se expresó como el total de DDD/ 100 camas/ día utilizadas por el servicio, y por grupo ATM AWeRe, para ello se utilizó la herramienta, Microsoft Excel® 2016. Los resultados permitieron, establecer las comparaciones en el consumo de grupo ATM AWeRe, en base a DDD/ 100 camas/ día.

### 1.5. Evaluación de los costos del tratamiento ATM.

Para la determinación de los costos asociados al tratamiento ATM para cada período de estudio, se solicitó al servicio de Farmacia del HCUCH el número de frascos dispensados y el precio unitario del ATM. Se expresó como valor de referencia los costos por frasco de cada ATM evaluado en el año 2023.

Los costos del tratamiento ATM para cada período de estudio se expresaron en costo por grupo ATM AWeRe, y costo total de los ATM en cada período de estudio, en pesos chilenos.

Para su cálculo, se utilizó el N° DDD, medido con anterioridad en la fase 1.3. Ver Fórmula N° 4

$$\text{N}^\circ \text{ DDD} = \frac{\text{g de ATM consumido en periodo}}{\text{DDD (g) según OMS}}$$

**Formula N° 4.** Cálculo de N° DDD de ATM consumido en el período.

Y el costo es evaluado como se indica a continuación, (ver Fórmula N° 5).

$$\text{Costo (\$) ATM / DDD} = \text{N}^\circ \text{ DDD} * \text{Precio (\$) unitario de DDD}$$

**Formula N° 5.** Costo de ATM, según N° DDD consumidas.

La sumatoria de los costos por ATM individual, corresponde al costo total en ATM de forma general, durante el período de estudio.

En el cálculo no se contempla el costo asociado a la preparación, administración, tampoco los insumos y personal requeridos para su preparación.

Se establecieron comparaciones, de los costos obtenidos para cada grupo ATM AWeRe, por cada período de estudio.

## **Etapa 2: Intervencional prospectiva.**

En esta etapa del estudio, el FC residente se insertó en el equipo PROA-HCUCH, y activamente revisó de forma diaria las fichas clínicas de los pacientes del servicio de cirugía para detectar aquellos casos que iniciaron ATM por más de 24h, con diagnóstico o sospecha de ISQ, así como la evolución de los pacientes con tratamiento ajustado. El FC residente participó en entregas de turnos, y/o rondas médicas y en las visitas del equipo PROA, instancias que fueron utilizadas para realizar las intervenciones que luego se consignaron en la ficha clínica (TiCares).

**Definición de la intervención:** Corresponde a la participación activa en el servicio de cirugía de un FC residente, como parte del equipo PROA institucional, lo que contempla actividades como:

- Participar de las entregas de turno de servicio de cirugía y/o rondas médicas y en las visitas del PROA a través de auditoría prospectiva con retroalimentación, diarias e interdisciplinarias de seguimiento, (ver Anexo 1).
- Evaluar a los pacientes quirúrgicos con indicación de ATM y proponer inicio, suspensión o ajustes del tratamiento, con individualización de dosis efectivas terapéuticas, considerando parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos; terapia secuencial o cambio de tratamiento oportuno y seguro.
- Evitar potenciales interacciones y reacciones adversas que conllevan al fracaso del tratamiento, se asegure de la correcta y efectiva administración de las dosis diarias indicadas.

- Realizar recomendaciones de administración y de uso al alta.
- Revisar registro clínico a los 30 días del alta, permitiendo conocer resultados del control post alta, y posibles reconsultas o rehospitalizaciones por igual foco infeccioso.

Esta etapa, constó de 7 fases.

### **2.1. Recolección de los datos.**

El FC residente junto a un infectólogo del equipo PROA, realizó seguimiento prospectivo intensivo a 246 pacientes bajo tratamiento ATM hospitalizado en el servicio de cirugía, sin embargo, para efecto de estudio, se seleccionaron solo aquellos que cumplían con los criterios de inclusión, quedando un total de 26 pacientes.

Se revisó de forma diaria las indicaciones, así como los signos, y síntomas registrados en la ficha clínica electrónica; la recolección de los datos se realizó al igual que en la Etapa I; datos demográficos, médicos, quirúrgicos, farmacológicos, tipo de ISQ, signos vitales, parámetros inflamatorios, imágenes, cultivos, entre otros; fueron registrados en la ficha farmacéutica, (ver Anexo 7).

### **2.2. Evaluación del desenlace clínico de los pacientes.**

La evaluación del desenlace clínico, se realizó con el mismo método de cálculo que en la etapa retrospectiva; sólo que en esta etapa intervencional prospectiva, la participación del FC fue activa, diariamente tanto con el equipo quirúrgico tratante, como con el equipo PROA, realizando sugerencias que permitieron optimizar el tratamiento ATM, con el objetivo de tener mejores resultados clínicos; y que no existiera rehospitalización o consulta por igual causa, dentro de los 30 días post alta.

Si bien, esto se realizó para todos los pacientes del servicio de cirugía con tratamiento ATM, para efecto de este estudio, se seleccionaron y analizaron sólo aquellos que cumplían los criterios de inclusión.

### **2.3. Evaluación de la estadía hospitalaria, el cálculo de DDD/ 100 camas/ día de ATM, y evaluación de los costos del tratamiento ATM.**

De igual forma que en el período observacional, al finalizar el estudio, se analizó el consumo de ATM expresado como DDD/ 100 camas/ día, la estadía hospitalaria, y los costos asociados al tratamiento ATM; de los pacientes evaluados en la etapa II. Con información colaborativa de estadística y del servicio de Farmacia del HCUCH.

### **2.4. Determinar la adherencia de las intervenciones del FC residente.**

Las recomendaciones del FC residente en relación con la optimización del tratamiento ATM fueron discutidas con un infectólogo del equipo PROA, y se dejaron escritas en la ficha clínica TiCares como evolución del equipo PROA.

Las intervenciones del FC residente se tipificaron en:

- Iniciar tratamiento
- Desescalar tratamiento
- Suspender tratamiento
- Escalar tratamiento
- Ajustar dosis-frecuencia
- Ajustar duración
- Terapia secuencial
- Recomendaciones para la administración

- Manejo de interacciones farmacológicas
- Manejo de RAM
- Otras

Fueron evaluadas a través del grado de aceptación de las diferentes intervenciones para la optimización del tratamiento ATM, por el personal clínico dentro de las 24h desde su registro en la ficha clínica TiCares; se calcularon en global y diferencias por cada equipo quirúrgico tratante (vascular, traumatología, etc.).

$$\text{Tasa de Intervenciones de FC aceptadas} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de Intervenciones de FC aceptadas}}{\text{N}^\circ \text{ de Intervenciones de FC realizadas}} * 100$$

**Formula N° 6.** Tasa de intervenciones del FC aceptadas.

### **2.5: Determinación del efecto de las intervenciones del FC residente como parte de un equipo de PROA.**

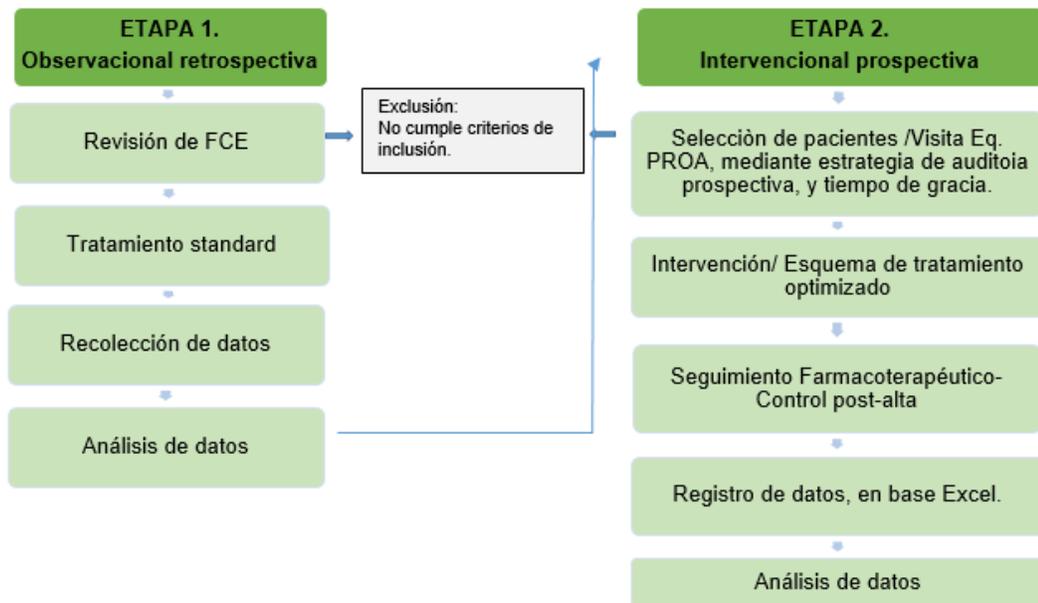
Para medir el efecto de la intervención del FC residente, en:

1. Desenlace clínico: se compararon las tasas de pacientes con mejoría clínica entre el período intervencional con respecto al periodo observacional.
2. Evaluación de la estadía hospitalaria: se compararon los días de hospitalización entre ambos periodos.

Todos estos datos considerados en ambas etapas de estudio, se descargaron en una base de datos Microsoft Excel® 2016, codificando los nombres y manejados respetando la confidencialidad de los mismos, sin divulgación que

pueda ser relacionada con el paciente. Este proyecto contó con la aprobación del Comité de Ética del HCUCH, (ver Anexo 9).

A modo resumen, el proyecto siguió el siguiente flujo general, ver Figura N° 2.



**Figura N° 2.** Diagrama de flujo del proyecto.

### **Variables de estudio y plan de análisis de datos.**

El outcome principal fue:

- Proporción de pacientes con mejoría clínica en el período observacional y en el período intervencional.

Los outcomes secundarios fueron:

- Tiempo de estadía hospitalaria en el período observacional y en el período intervencional, expresado en días.
- Porcentaje de aceptación de las recomendaciones del FC residente.
- Consumo de ATM expresado en DDD/ 100 camas/ día en el período observacional y en el período intervencional.
- Costos del tratamiento ATM para cada período de estudio, expresado en pesos chilenos.

Las variables secundarias fueron:

- Caracterización de la población (edad, sexo, peso, alergias, comorbilidades, hábitos tóxicos, infecciones previas, uso previo de ATM, hospitalizaciones previas, supresión inmune, transfusiones, tipos de ISQ, foco infeccioso, estudio de susceptibilidad, resolución quirúrgica, entre otras).

### **Plan de análisis.**

El análisis estadístico se realizó a través de análisis descriptivo de la caracterización de la población estudiada.

Las variables categóricas se informan en número y proporción de ocurrencia (%); para variables cuantitativas (ver Anexo 10), se evaluó la distribución de datos con test de Shapiro-Wilk e histograma con curva de normalidad; para distribuciones paramétrica, se informaron los datos con media y desviación estándar (SD), para la dispersión; en caso de distribuciones no paramétrica, se informó con medianas y rango intercuartil (IQR).

Las comparaciones de variables cuantitativas con distribución paramétrica se evaluaron con prueba t-student y para distribución no paramétrica se evaluaron

mediante test U de Mann Whitney. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante prueba de Chi<sup>2</sup>.

Para evaluar el efecto de las intervenciones farmacéuticas, en la mejoría clínica y el tiempo de estadía hospitalaria, se utilizó análisis de regresión logística y lineal, según el caso; en ambas situaciones se hizo análisis simple para covariables de interés, ejemplo: edad, sexo, IMC, hábitos tóxicos, HTA, DM, factores de riesgo de infección, foco infeccioso, tipo de ISQ, aislamiento microbiológico, características de susceptibilidad entre otras; y en el multivariado, se consideraron las variables con asociación significativa resultantes del análisis simple, además de aquellas características de la muestra, con diferencia significativa.

Todo el análisis estadístico se realizó en el software STATA/IC® v15.1, considerando como significativo un p-value < 0,05.

Para evaluar el tamaño del efecto de las intervenciones farmacéuticas, se utiliza la diferencia de Cohen (d), calculada a través Social Science Statistics, en la web: <https://www.socscistatistics.com/effectsize/default3.aspx>

El proyecto cumplió con el cronograma de trabajo descrito en Anexo 11.

### III. RESULTADOS

#### **Características demográficas y clínicas, de la población estudiada.**

Se incluyeron 50 pacientes en el estudio, de ellos 26 en el grupo intervenido y 24 en el grupo control, (ver Anexo 12).

Con respecto a las características demográficas de la población estudiada, los grupos fueron bastante homogéneos, el sexo femenino predominó en ambos grupos (65% y 50% respectivamente) y el promedio de edad fue de 58 años  $\pm$  13 (SD) en el grupo intervenido y de 61 años  $\pm$  11 (SD) años en el grupo control (p-value = 0,55). Cabe destacar que el grupo intervenido presentó una mediana en el IMC en 27 kg/m<sup>2</sup>, y de 25,4 kg/m<sup>2</sup> en el grupo control, aunque no existe diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p-value = 0,47), se observó una mediana con mayor tendencia a estados nutricionales de sobrepeso en el grupo intervenido; otras variables tales como talla, alergias, y hábitos tóxicos no presentaron diferencias estadísticamente significativas.

En la población estudiada destacaron como antecedentes patológicos la hipertensión arterial, presentándose en el 50% de los pacientes del grupo intervenido y en el 45,8% del grupo control, (p-value = 0,77); el grupo control presentó un 33,3% de pacientes con antecedente de cáncer vs el grupo intervenido que sólo presentó 7,7%, siendo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (p-value = 0,02).

En ambos grupos, destacó con más de 50% de incidencia, otros factores de riesgo de infección, tales como: cirugías previas, hospitalizaciones previas, y uso previo de ATM en menos de 3 meses; aunque en todos ellos no existió diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Mayores detalles se encuentran descritos en la Tabla N° 1, a continuación.

**Tabla N° 1.** Características demográficas y clínicas de la población estudiada.

Características	Intervenido (n=26)	Control (n=24)	p-value
Sexo Femenino, n (%)	17 (65)	12 (50)	0,27
Edad (años), media ± (SD)	58 ± (13)	61 ± (11)	0,55
Peso (kg), mediana (IQR)	69,5 (54 - 78)	68 (61,2 - 81)	0,89
Talla (cm), mediana (IQR)	158 (155 - 170)	164 (156,5 - 172,5)	0,19
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), mediana (IQR)	27 (22,1 - 30)	25,4 (22,7 - 27,4)	0,47
Alergias, n (%)			0,56
B-lactamicos	2 (7,7)	2 (8,4)	
Otros	1 (3,8)	3 (12,5)	
Hábitos tóxicos, n (%)			
Tabaco	6 (23,1)	2 (2,3)	0,15
Alcohol	4 (15,4)	8 (33,3)	0,14
Drogas	-	1 (4,2)	0,29
Antecedentes patológicos, n (%)			
Hipertensión Arterial	13 (50)	11 (45,8)	0,77
Diabetes Mellitus 2	7 (26,9)	6 (25)	0,88
Dislipidemias	2 (7,7)	6 (25)	0,09
Cardiopatías	1 (3,8)	2 (8,3)	0,5
Cáncer	2 (7,7)	8 (33,3)	0,02
Hipotiroidismo	5 (19,2)	2 (8,3)	0,27
Enf. Sistema Digestivo	6 (23,1)	3 (12,5)	0,33
Otras	6 (23,1)	8 (33,3)	0,42
Otros factores de riesgo de infección, n (%)			
Cirugías previas <3 meses	18 (69,2)	14 (58,3)	0,42
Hospitalizaciones previas <3 meses	17 (65,4)	14 (58,3)	0,61
Uso previo de ATM <3 meses	15 (57,7)	15 (62,5)	0,73
Supresión inmune	2 (7,7)	2 (8,3)	0,93
Transfusiones	7 (26,9)	5 (20,8)	0,61

*SD: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; IQR: Rangos intercuartil; Alergias (otros: sulfas, medios de contraste); Antecedentes patológicos (otras patologías: osteoarticulares, renales, del sistema nervioso, y de vasos sanguíneos); ATM: antimicrobianos.*

Respecto del foco infeccioso-quirúrgico, tal como se muestra en la Tabla N° 2; podemos referir que predominó cuadro infeccioso de foco abdominal en ambos grupos de estudio (>70%), seguido de foco infeccioso en piel y partes blandas (~20%), sin existir diferencia significativa entre el grupo intervenido y el grupo control (p-value = 0,59).

El tipo de ISQ, predominante en ambos grupos, fue IOE, representando el 50% en el grupo intervenido, y el 62,5% en el grupo control; seguido de IIP con un

30,8% en el grupo intervenido y un 25% en el grupo control; sin presentarse diferencias estadísticas significativas entre los grupos (p-value = 0,65).

Del grupo intervenido, se estudiaron microbiológicamente el 69,2% de los casos, lográndose aislamientos microbiológico en el 88.9% de los casos estudiados, de ellos el 43,8% presentaron aislamientos de Enterobacterales con producción de betalactamasa de espectro extendido (BLEE); mientras que en el grupo control, solo el 50% de los casos fueron estudiados, y de ellos el 75% logró aislamiento microbiológico, con un 22,2% de positividad para Enterobacterales con producción de BLEE; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p-value = 0,43), ver Tabla N° 2.

**Tabla N° 2.** Características del foco infeccioso –quirúrgico de la población estudiada.

Características	Intervenido (n=26)	Control (n=24)	p-value
Foco de ISQ; n (%)			0,59
Abdominal	19 (73,1)	19 (79,2)	
Tóraco-Abdominal	1 (3,8)	-	
Osteoarticular	1 (3,8)	-	
PPB	5 (19,2)	5 (20,8)	
Tipo de ISQ; n (%)			0,65
IIS	5 (19,2)	3 (12,5)	
IIP	8 (30,8)	6 (25)	
IOE	13 (50)	15 (62,5)	
Diagnóstico confirmado de ISQ; n (%)	10 (38,5)	5 (20,8)	0,17
Resolución Quirúrgica; n (%)	21 (80,8)	8 (33,3)	0,001
Presencia de colección; n (%)	19 (73,1)	21 (87,5)	0,2
Drenaje Radiología Intervencional; n (%)	13 (50)	14 (58,3)	0,55
Pacientes con estudio MB (ISQ); n (%)	18 (69,2)	12 (50)	0,16
Estudio MB positivo; n (%)	16 (88,9)	9 (75)	0,32
Enterobacterales BLEE; n (%)	7 (43,8)	2 (22,2)	0,43
Coinfección; n (%)	3 (11,5)	5 (20,8)	0,37
Tiempo total de tratamiento ATM; n ± (SD)	14 ±(8)	13 ±(12)	0,28

*PPB: piel y partes blandas; ISQ: infecciones de sitio quirúrgico (IIS: infección incisional superficial, IIP: infección incisional profunda, IOE: infección órgano espacio); MB: microbiología ;BLEE: β-lactamasas de espectro extendido; SD: desviación estándar.*

Con respecto a la microbiología y susceptibilidad, en el Gráfico N°1 y 2 se exponen el número de aislamientos, según patógeno, y patrones de

susceptibilidad relevantes según etapa de estudio; y aunque no existió diferencia estadística significativa ( $p\text{-value} > 0,05$ ); encontramos que el patógeno con mayor frecuencia de aislamiento fue *Escherichia coli*, con 6/27 de los aislamientos del grupo intervenido y 3/14 de los del grupo control, seguido de *Klebsiella pneumoniae* con 4/27 aislamientos en el grupo intervenido y sin aislamientos en el grupo control; *Citrobacter spp.* con 1/27 aislamientos en el grupo intervenido y 2/14 en el grupo de control. Con respecto a las CGP, se identificó *Enterococcus faecium* con 1/27 aislamientos en el grupo intervenido y 2/14 en el grupo de control; *Enterococcus faecalis* con 3/27 aislamientos en el grupo intervenido y sin aislamientos en el grupo control y *Staphylococcus aureus* con 3/27 aislamientos en el grupo intervenido y 1/14 en el grupo control; y finalmente, dentro de las levaduras se evidenció, *Candida albicans* con 3/27 aislamientos en el grupo intervenido y 1/14 en el grupo control. (Ver Gráfico N° 1).

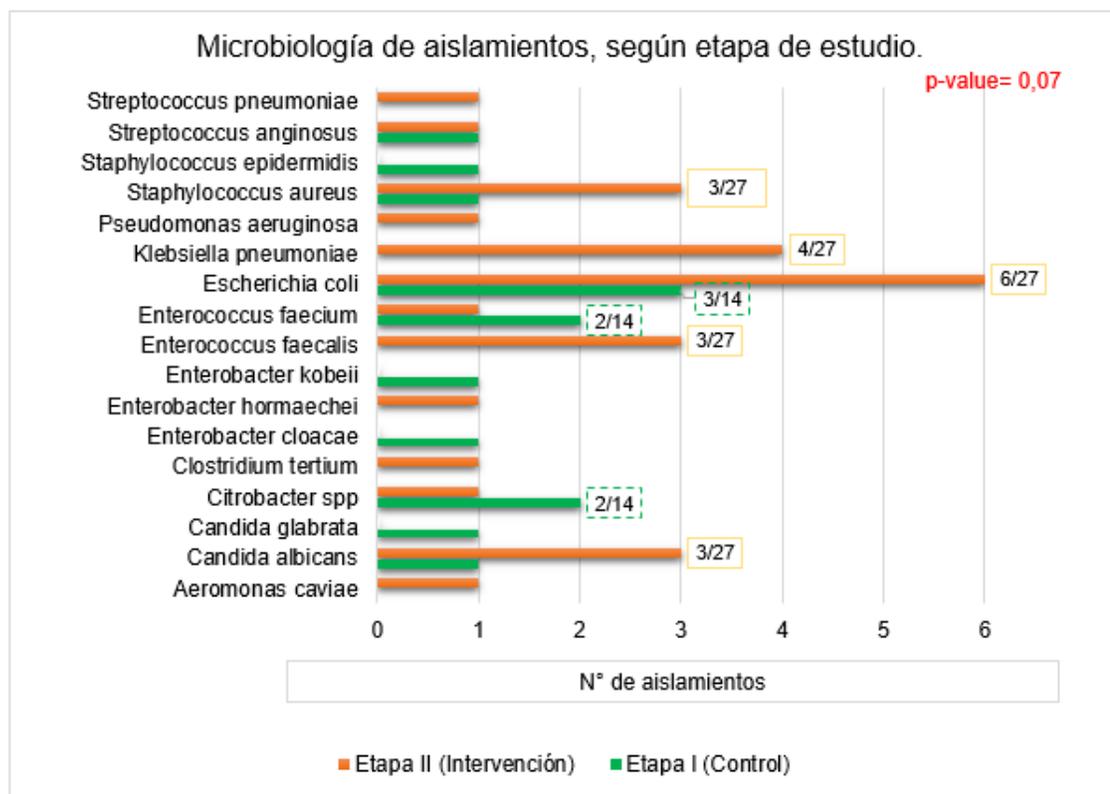
En el grupo intervenido, se encontraron 7/27 aislamientos correspondientes a Enterobacteriales con mecanismo de resistencia de producción de BLEE; de ellos 5/27 fueron para *Escherichia coli* BLEE, y 2/27 para *Klebsiella pneumoniae* BLEE; vs el grupo control, donde sólo se obtuvieron 2/14 aislamientos para Enterobacteriales BLEE, que correspondían a cepas de *Escherichia coli* BLEE. (Ver Gráfico N° 2).

En los aislamientos de *Staphylococcus aureus*, predominaron aislamientos con cepas de *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SAMS), 3/27 en el grupo intervenido, y en el grupo control 1/14 correspondió a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR). (Ver Gráfico N° 2).

De los aislamientos de *Enterococcus spp.*, se obtuvieron 4/27 en el grupo intervenido, de ellos 3/27 correspondieron a *Enterococcus faecalis* sensibles a ampicilina, y 1/27 de la especie *faecium*, resistente a vancomicina; vs el grupo

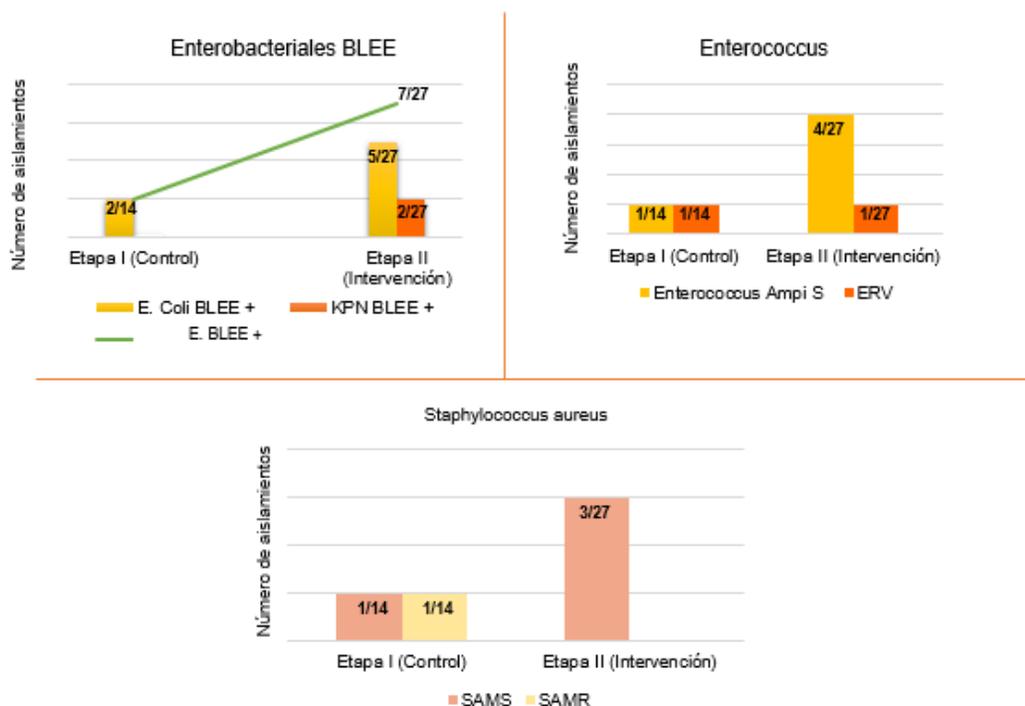
control con sólo 2/14 aislamientos de *Enterococcus faecium*, de los cuales 1/14, fue sensible a ampicilina y 1/14 *resistente* a vancomicina (ERV).

Del total de la población estudiada, en el grupo intervenido, en el 80,8 % de los casos se realizó intervención quirúrgica como tratamiento conjunto al uso de ATM, para resolución del foco de ISQ; en el grupo control sólo se realizó en el 33,3% de los casos; presentándose una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $p\text{-value} = 0,001$ ). (Ver Tabla N° 2).



**Gráfico N° 1.** Microbiología de aislamientos, según etapa de estudio.

Susceptibilidad de aislamientos, según etapa de estudio.

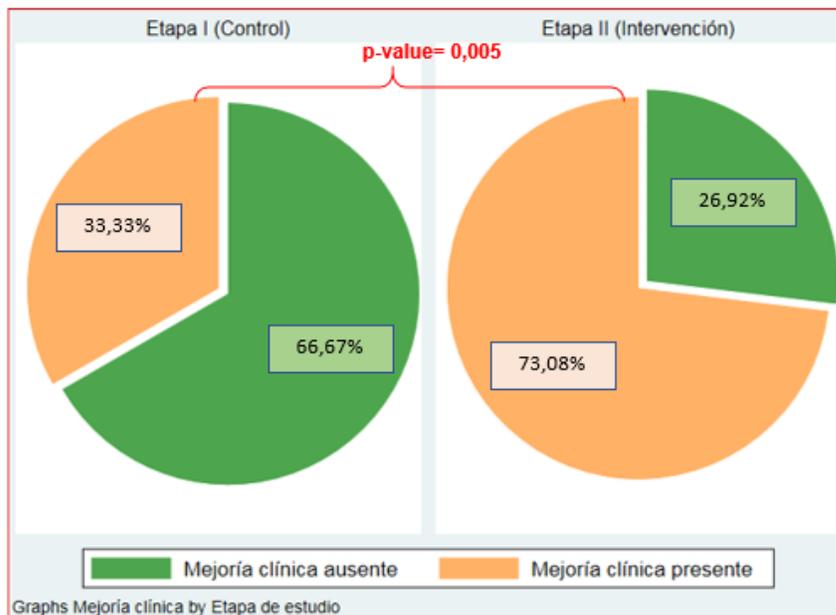


*E. faecium*: Enterococcus faecium; *ERV*: Enterococcus resistente a vancomicina; *KPN*: Klebsiella pneumoniae; *E. coli*: Escherichia coli; *E. BLEE+*: Enterobacteriales productores de BLEE.

**Gráfico N° 2.** Susceptibilidad de aislamientos, según etapa de estudio.

### Evaluación del desenlace clínico y efecto de la intervención.

De los 24 pacientes estudiados en el grupo control, sólo el 33,33% alcanzó la mejoría clínica; sin embargo, en el grupo intervenido se alcanzó un 73,8% de mejoría clínica, corresponde a un incremento del 54%, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p\text{-value} = 0,005$ ), como se muestra en el Gráfico N° 3.



**Gráfico N° 3.** Efecto de la intervención FC residente-PROA, en desenlace clínico de pacientes con ISQ, según etapa de estudio.

Al realizar regresión logística simple (ver Anexo 13), se pudo determinar que el rechazo del equipo clínico a las intervenciones disminuyó hasta 3 veces la probabilidad de alcanzar la mejoría clínica, OR = 0,29 (0,09 – 0,91), p-value = 0,03, (OR inverso = 3,45); así como la presencia de Enterobacteriales productores de BLEE que disminuye hasta 16 veces la chance de alcanzar la mejoría clínica, OR = 0,06 (0,01– 0,49), p-value = 0,01, (OR inverso = 16,67); otras variables no representaron asociación significativa con la mejoría clínica (p-value > 0,05).

El análisis multivariado se desarrolló con el objetivo de evaluar el efecto la intervención farmacéutica en la mejoría clínica de los pacientes, ajustado por otras variables que demostraron asociación significativa en el análisis de regresión logística simple (intervenciones rechazadas y presencia de Enterobacteriales BLEE) y otras variables que presentaron diferencias significativas entre los grupos (resolución quirúrgica y antecedentes de cáncer).

La intervención del FC residente aumentó en 8 veces la probabilidad de alcanzar mejoría clínica, OR = 8,97 (1,88 - 42,88), p-value = 0,01, (ver Tabla N° 3).

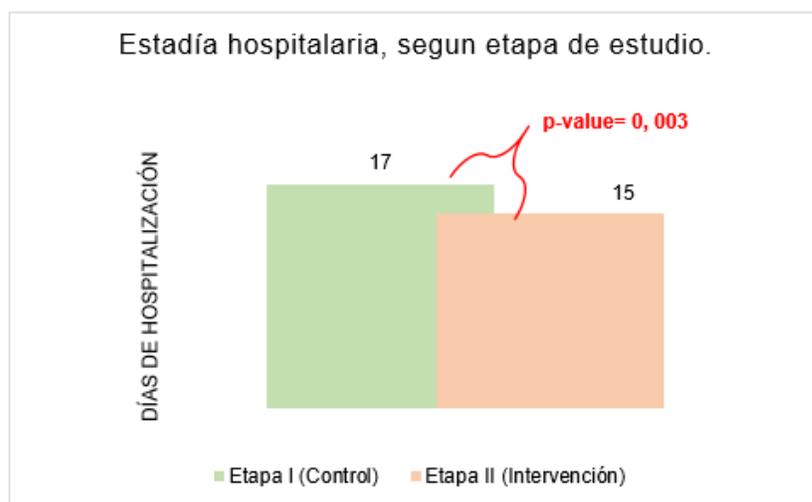
**Tabla N° 3.** Modelo multivariado que evalúa el efecto de la intervención del FC-PROA, en la mejoría clínica de pacientes con ISQ.

<b>Variable</b>	<b>OR (95 % IC)</b>	<b>p-value</b>
<b>Intervención FC-PROA</b>	<b>8,97 (1,88 – 42,88)</b>	<b>0,01</b>
<i>Cáncer</i>	6,84 (0,88 – 52,95)	0,07
<i>Resolución quirúrgica</i>	1,10 (0,20 – 6,05)	0,91
<i>Enterobacteriales BLEE</i>	0,07 (0,14 – 0,45)	0,01
<i>Intervenciones rechazadas</i>	0,18 (0,04 - 0,80)	0,02

Al evaluar el tamaño del efecto de las intervenciones del FC como parte de un equipo PROA, en la mejoría clínica, utilizando la d de Cohen, se obtiene un valor:  $d = 0,86$ , que corresponde a un tamaño de efecto más grande que el típico, ver Anexo 4.

### **Evaluación de la estadía hospitalaria.**

Al comparar el tiempo total de estadía hospitalaria, en la población de estudio, se determinó que la media en la estadía hospitalaria fue menor en el grupo intervenido, con 15 días  $\pm$  9 (SD); mientras que en el grupo control, fue de 17 días de hospitalización,  $\pm$  16 (SD); siendo una diferencia estadísticamente significativa (p-value = 0,003), (Gráfico N° 4).



**Gráfico N° 4.** Comparación de la estadía hospitalaria, según etapa de estudio.

En el análisis de regresión lineal simple, se encontró asociación significativa ( $p\text{-value} < 0,05$ ) y un coeficiente de la pendiente positivo, para las variables: transfusiones, coinfección, estudio microbiológico con aislamiento, presencia de Enterobacteriales BLEE, uso de ATM del grupo reserva, (ver Anexo 14).

En el análisis multivariado, se determinó que, la intervención de un FC residente como parte de un PROA, disminuye en 3,22 el tiempo de estadía hospitalaria (coeficiente de la pendiente = -3,22, IC 95% [(-6,36) – (-0,08)],  $p\text{-value} = 0,04$ ; ajustado por aquellas variables que demostraron asociación significativa en el análisis simple y otras con diferencia significativa en las características de la muestra (ver Tabla N° 4). También se determinó que, por cada evento de transfusión, disminuye en 4 días la estadía hospitalaria (coeficiente de la pendiente = -4,00 [(-7,33) – (0,67)],  $p\text{-value} = 0,02$ ); similar a lo que sucede con el antecedente de cáncer, que presenta un coeficiente de la pendiente = -3,88 [(-7,08) – (-0,68)],  $p\text{-value} = 0,02$ ; por el contrario cuando existe un evento de coinfección, aumentó en 9,19 días el tiempo de estadía hospitalaria (coeficiente de la pendiente = 9,19 [(6,05) – (12,32)],  $p\text{-value} < 0,0001$ ).

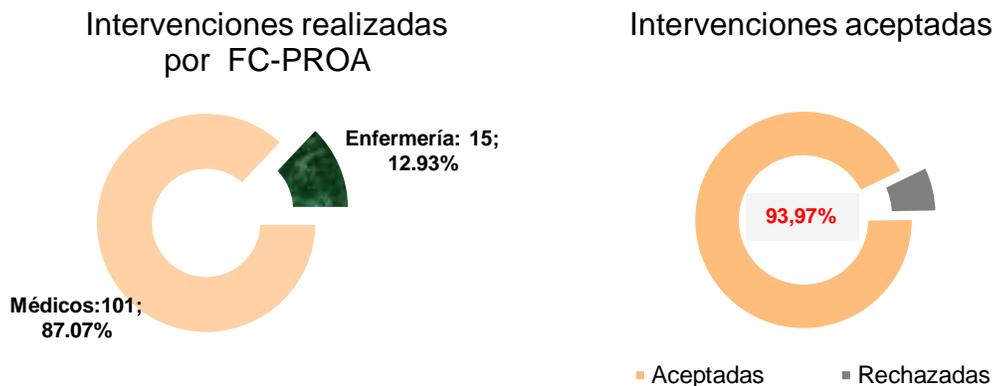
**Tabla N° 4.** Modelo multivariado que evalúa el efecto de la intervención del FC-PROA, en la estadía hospitalaria de pacientes con ISQ.

<b>Variable</b>	<b>Coefficiente (95 % IC)</b>	<b>p-value</b>
<b>Intervención FC-PROA</b>	<b>-3,22 [(-6,36) – (-0,08)]</b>	<b>0,04</b>
<i>Estudio microbiológico con aislamiento</i>	-1,40 [(-4,18) – (1,37)]	0,31
<i>Cáncer</i>	-3,88 [(-7,08) – (-0,68)]	0,02
<i>Resolución quirúrgica</i>	2,48 [(-0,24) – (5,21)]	0,07
<i>Enterobacteriales BLEE</i>	3,03 [(-0,24) – (6,31)]	0,06
<i>Coinfectado</i>	9,19 [(6,05) – (12,32)]	<0,0001
<i>Transfusiones</i>	-4,00 [(-7,33) – (0,67)]	0,02
<i>Mejoría clínica presente</i>	1,17 [(-1,57) – (3,92)]	0,39
<i>ATM de reserva</i>	0,68 [(-0,90) – (2,27)]	0,38

Al evaluar el tamaño del efecto de las intervenciones del FC residente como parte de un equipo PROA, en el tiempo de estadía hospitalaria, utilizando la *d* de Cohen, se obtiene un valor:  $d = 0,15$ , que corresponde a un tamaño de efecto pequeño, ver Anexo 4.

### **Evaluación de la adherencia a las intervenciones del FC-PROA.**

Durante la etapa de intervención, se realiza un seguimiento activo de los pacientes, por parte del FC residente integrado al equipo PROA, reforzando las intervenciones acordadas durante las visitas clínicas; se realizaron un total de 116 intervenciones; de ellas, 101 (87%) al personal médico tratante y 15 (13%) al personal de enfermería, con una tasa global de aceptación a las intervenciones de 93,97% (Gráfico N° 5).

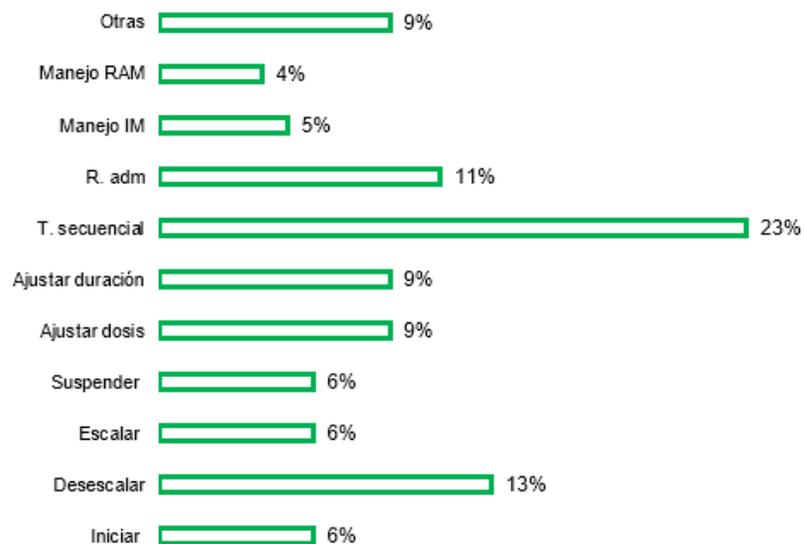


**Gráfico N° 5.** Total de intervenciones realizadas por FC-PROA, y aceptadas.

Se realizaron diversas intervenciones al personal clínico tratante, destacaron las referentes a: terapia secuencial, que representaron un 22,77%, del total de las intervenciones realizadas a los médicos tratantes, seguido de intervenciones como desescalar (12,87%) y recomendaciones de administración (10,89%), ver Gráfico N° 6.

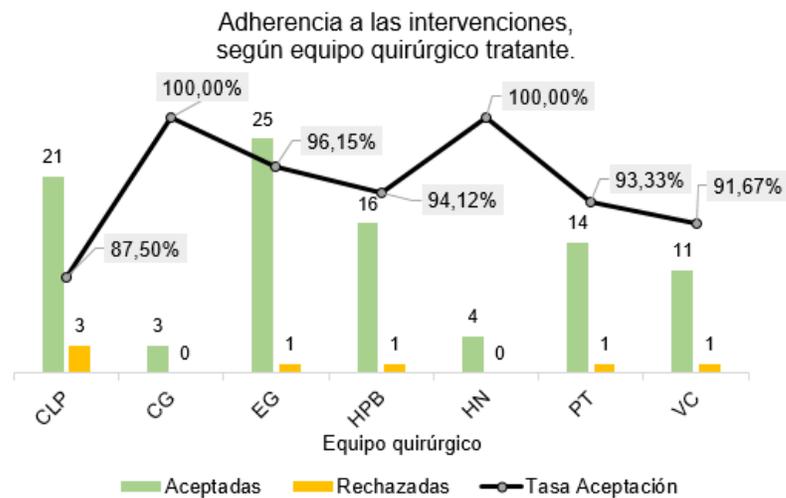
Para el caso, la tasa de aceptación de las intervenciones fue de 93.97%; los equipos quirúrgicos de cirugía general y hernias, aceptaron las intervenciones realizadas en un 100%. El mayor número de intervenciones se realizó a los equipos quirúrgicos de esófago – gástrico (EG), con un total de 25 intervenciones y una tasa de aceptación de 96,15%; coloproctología (CLP) con 21 intervenciones realizadas y aceptadas en 87,50%; y hepato-biliar con 16 intervenciones realizadas y 94,12%, ver Gráfico N° 7.

Respecto de las intervenciones realizadas al personal de enfermería, fueron referentes a la preparación y administración de los ATM, obteniendo una tasa de aceptación del 100%.



RAM: reacción adversa a medicamentos; IM: interacción de medicamentos; T. secuencial: Terapia secuencial; R. adm: Recomendaciones de administración; Otras: tomar cultivo, imagen de control, resolución quirúrgica, monitorización terapéutica de fármacos

**Gráfico N° 6.** Clasificación, de intervenciones realizadas por FC-PROA a médicos tratantes.

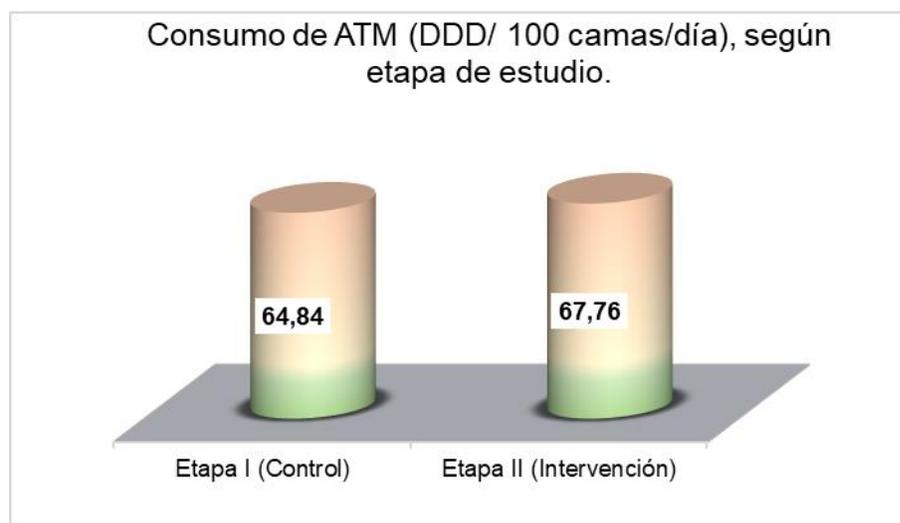


CLP: Coloproctología; CG: Cirugía General; EG: Esófago-Gástrico; HPB: Hepatobiliar; HN: Hernias; PT: Plástica; VC: Vascular

**Gráfico N° 7.** Tasa de adherencia a las intervenciones de FC-PROA, según equipo quirúrgico tratante.

## Consumo total de antimicrobianos, según etapa de estudio.

El consumo total de ATM durante la etapa I (grupo control), alcanzó a 64,84 DDD/ 100 camas/ día; y para la etapa II (grupo intervenido), fue un total de 67,76 DDD/ 100 camas/ día, para un porcentaje incremental de 4,5%, sin diferencia estadística significativa ( $p\text{-value} > 0,05$ ). Durante el análisis estadístico se obtuvo para la etapa I, una mediana y rangos intercuartil (IQR), de 1,62 (0,34 - 3,85) DDD/ 100 camas/ día; versus 1,41 (0,31 - 5,52) DDD / 100 camas/ día en la etapa II, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p\text{-value} = 0,44$ ), ver Gráfico N° 8.



**Gráfico N° 8.** Comparación de consumo total de ATM, en DDD/100 camas/día, por etapa de estudio.

En la Tabla N° 5, se expresan las diferentes variaciones en el consumo de ATM, por etapa de estudio según la clasificación AWeRe de la OMS. Para los ATM de reserva, existió una variación entre las medianas de 0,47 a 0,73 DDD/ 100 camas/ día, entre el grupo control y el grupo intervenido, respectivamente; sin embargo, esta diferencia no fue significativa,  $p\text{-value} = 0,31$ . En este grupo de ATM destacó el aumento en el consumo de meropenem y tigeciclina, cuyas DDD/ 100 camas/

día variaron de 0,01 a 0,83, y de 0,58 a 1,21, respectivamente; y sin significado estadísticamente representativo, p-value > 0,05, (ver Anexo 15).

Por otra parte, en los ATM de vigilancia, se observó un aumento en las medianas de DDD/ 100 camas/ día, de 0,66 en el grupo control a 0,74 en el grupo intervenido, (ver Tabla N° 5); siendo una diferencia estadísticamente no representativa (p-value = 0,59). En este grupo de ATM, podemos destacar que hubo una disminución en el grupo intervenido, en el consumo de vancomicina de 1,67 a 0,82 DDD/ 100 camas/ día; y en el consumo de fluoroquinolonas (ciprofloxacino de 2,52 a 1,43, y levofloxacino de 0,66 a 0,14 DDD/ 100 camas/ día); por otra parte, se evidencio un aumento en el consumo de piperacilina/ tazobactam cuyas DDD/ 100 camas/ día, aumentaron para el grupo intervenido de 2,84 a 4,37, p-value > 0,05, (ver Anexo 15).

En el grupo de ATM de acceso, las medianas de DDD/ 100 camas/ día, fueron iguales 0,44, (ver Tabla N° 5); sin embargo, el percentil 75 en el grupo intervenido, presentó de 1,21 a 3,22 DDD/ 100 camas/ día (un incremento de 2 DDD/ 100 camas/ día), aun así, sin diferencia significativa p-value = 0,34. Destacó la variación en el consumo de cefazolina, cuyas DDD/ 100 camas/ día varió de 2,67 a 5,25, en el grupo intervenido; con una diferencia estadística, no representativa (p-value > 0,05), ver Anexo 15.

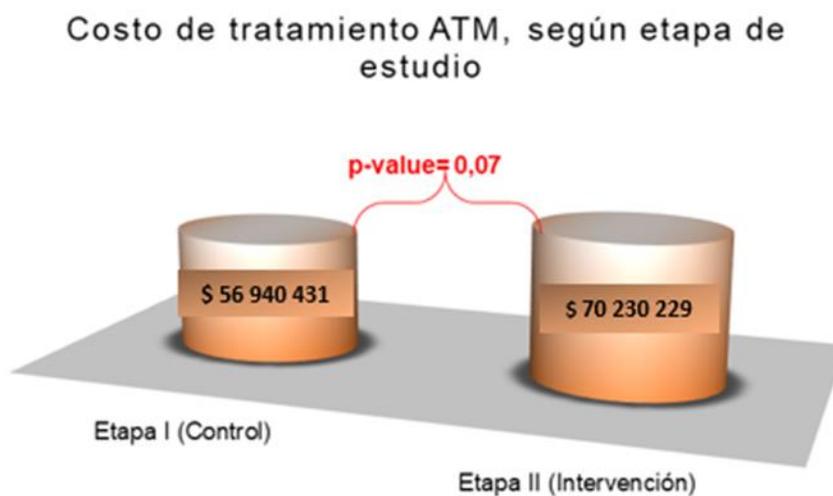
**Tabla N° 5.** Consumo de ATM (AWeRe) en DDD / 100 camas/ día, según etapa de estudio.

Grupo ATM (AWeRe)	Etapa I (Control) (Mediana (IQR))	Etapa II (Intervención) (Mediana (IQR))	p-value
ACCESO	0,44 (0,03-1,21)	0,44 (0,14-3,22)	0,34
VIGILANCIA	0,66 (0,11-1,67)	0,74 (0,04-2,65)	0,59
RESERVA	0,47 (0,13-0,93)	0,73 (0,15-1,06)	0,31

*IQR: rango intercuartil.*

## Costos de antimicrobianos, según etapa de estudio.

El costo total de ATM de cada etapa de estudio fue de \$ 56 940 431 en el grupo control y de \$70 230 229, diferencia no significativa estadísticamente, p-value = 0,07. En el análisis estadístico, resultó en una mediana y rangos intercuartil (IQR), de \$ 1 512 733 (\$ 489 769 - \$ 4 373 651), para el grupo control versus \$ 1 343 224 (\$ 502 830 - \$ 6 858 925), en el grupo intervenido; sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa, p-value > 0,05. (Ver Gráfico N° 9).



**Gráfico N° 9.** Comparación de costos asociados a tratamiento ATM, para cada etapa de estudio.

En la Tabla N° 6, se evidencia el incremento, en el grupo intervenido, en la mediana del costo de ATM del grupo acceso y reserva; sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa (p-value > 0,05). Podemos referir que, en representación del grupo de acceso, la cefazolina obtuvo un aumento en sus costos del 85%, en el grupo intervenido, respecto del grupo control; para ATM del

grupo de vigilancia, hubo un aumento en los costos de piperacilina/ tazobactam de 44,4% en el grupo intervenido; y para ATM del grupo reserva, el incremento en los costos se debió al aumento, en 50% o más para imipenem y linezolid, y de meropenem y tigeciclina con aumento mayor a 90%, en el grupo intervenido. (Ver Anexo 16).

Tabla N° 6. Costo de ATM (AWeRe), en pesos chilenos, según etapa de estudio.

Grupo ATM (AWeRe)	Etapa I (Control); (Mediana (IQR))	Etapa II (Intervención); (Mediana (IQR))	p-value
ACCESO	\$ 79 525 (\$ 11 520- \$ 5 077 66)	\$ 133 686 (\$ 9150- \$ 1 300 650)	0,18
VIGILANCIA	\$ 166 960 (\$ 27018- \$ 1953191)	\$ 166 960 (\$ 13 067- \$ 3 487 845)	0,73
RESERVA	\$ 1 686 117 (\$ 637 588- \$ 4 106 444)	\$ 3 309 910 (\$ 753 630- \$ 5 282 430)	0,13

*IQR: rango intercuartil.*

## IV. DISCUSIÓN

El propósito de este estudio, consistió en mejorar el resultado clínico en los pacientes quirúrgicos, con sospecha o diagnóstico de ISQ, mediante la optimización de los tratamientos ATM, utilizando como herramienta el seguimiento farmacoterapéutico para establecer la individualización y monitorización de la terapia ATM, permitiendo enriquecer las estrategias de los PROA <sup>44-45</sup>.

En relación a la caracterización clínica y demográfica de la población estudiada, podemos referir que, los grupos fueron comparables. Ambos estaban compuestos por una población adulta con promedio etario 58 y 61 años, y de sexo femenino en su mayoría 65% y 50%, en grupo intervenido y grupo control respectivamente. Similares resultados a los encontrados en estudio de Zhang HX, *et al.* y Hong Zhou, *et al.*, referentes a la intervención farmacéutica en la profilaxis de pacientes quirúrgicos donde el promedio etario entre los grupos osciló entre 50 - 60 años, y sexo femenino > 50% <sup>24, 65</sup>.

Adicionalmente, en nuestro estudio observamos, que la mediana de IMC en el grupo intervenido se encontró en el rango de sobrepeso de 27 kg/m<sup>2</sup>, y aunque no se evidenció diferencia significativa entre los grupos (p-value = 0,47), no deja de ser un valor importante a considerar en la modificación de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los ATM, convirtiéndolo en un punto importante de abordar en la optimización del tratamiento para mejorar los resultados clínicos<sup>46-47</sup>; generando intervenciones en el ajuste de dosis y monitorización terapéutica.

En cuanto a los antecedentes patológicos de la población estudiada, el cáncer obtuvo mayor prevalencia en el grupo control, encontrándose presente en el 33,3% de la muestra, vs 7,7% en el grupo de intervención, con significado estadístico (p-value = 0,02). En estudios y guías clínicas internacionales, se describe el cáncer como un importante factor de riesgo en eventos de ISQ,

llegando a resultar hasta en un 30% de incidencia<sup>48-50</sup>; con implicancias en la recuperación de los pacientes, debido a las diferencias inmunitarias, cambios fisiológicos en la barrera cutánea y estados nutricionales deficientes<sup>51-53</sup>.

Otra característica, que diferencia significativamente a los grupos estudiados fue la resolución quirúrgica del foco, lográndose en el 80,8% de los pacientes del grupo intervenido, vs 33,3% en el grupo control. Guías clínicas internacionales de tratamiento de infecciones, refieren que el control del foco es fundamental junto al tratamiento antibiótico; el retraso en la resolución quirúrgica, puede llegar a aumentar riesgo relativo en mortalidad de 9,4 (p-value < 0,05)<sup>54-56</sup>. Un estudio de Martínez, María L. sobre el control del foco infeccioso, encontró que éste abordaje en aquellos pacientes que lo recibieron vs sólo tratamiento ATM; obtuvo menor mortalidad hospitalaria (OR = 0,81 (IC 95%, 0,66-0,99), p-value = 0,04, sin embargo, una estadía hospitalaria promedio mayor en el grupo donde se realizó intervención de control de foco 32 vs 27 días, p < 0,05<sup>66</sup>, probablemente asociado a que eran pacientes críticos, donde se retrasa el control del foco, para estabilizar antes, la hemodinámica de los pacientes. En nuestro estudio tampoco se encontró asociación significativa (OR = 0,47, (IC 95%, 0,60 – 3,65), p-value = 0,47), entre el tiempo de estadía hospitalaria y la resolución quirúrgica, aun cuando son pacientes de sala con menor complejidad.

También podemos referir que la población de nuestro estudio, presentó un foco infeccioso principalmente abdominal 73,1% en grupo intervenido y 79,2% en grupo control; y una microbiología cuyos principales patógenos aislados fueron: *Escherichia coli* 6/27 aislamientos del grupo intervenido y el 3/14 del grupo control, seguido de *Enterococcus spp*, con 4/27 en el grupo intervenido y 2/14 en el grupo control, y *Klebsiella pneumoniae* con 4/27 de los aislamientos en el grupo intervenido; y 7/27 cepas de Enterobacterales productores de BLEE en el grupo intervenido vs 2/14 en el grupo control. Aunque la microbiología es muy particular de cada establecimiento de salud; estos datos son muy similares a los reportados por Rego R, *et al.*<sup>67</sup>, donde los patógenos más frecuentemente aislados, en

población quirúrgica con foco abdominal fue, *Escherichia coli* 63,3%, *Klebsiella pneumoniae* 12% y *Enterococcus spp.* 10%, y un 44% de Enterobacterales productores de BLEE.

#### Efecto de intervención de FC-PROA, en la mejoría clínica:

Respecto del resultado clínico de este estudio, se establece que, en el grupo de intervención, se incrementó la mejoría clínica en un 54% (p- value < 0,05). Con la intervención FC-PROA, y al ajustar por las covariables con diferencias significativas tales como antecedente de cáncer, resolución quirúrgica del foco, estudio microbiológico con aislamiento de Enterobacterales con BLEE y el rechazo a las intervenciones del FC-PROA; se obtiene una probabilidad de mejoría clínica, con la intervención, de hasta 8 veces OR = 8,97, (1,88 – 42,88), p-value = 0,01. Con un tamaño de efecto (d de Cohen = 0,86), efecto más grande que el típico; resultados similares fueron obtenidos por:

Holguín Héctor, *et al*; en un programa de gerenciamiento de antimicrobianos; refiere que, en el grupo intervenido por FC, se logró aumentar la cura clínica y/o microbiológica en un 29,66% (p-value < 0,001)<sup>38</sup>.

Urtubia M *et al.*, en un programa que evalúa las intervenciones de un FC en pacientes de cuidados intensivos con tratamiento antimicrobiano; refiere que, con la intervención del FC, se logró un aumento en la cura clínica de 44,54% con diferencia significativa, (p-value = 0,0078) <sup>39</sup>.

También pudimos observar en el presente estudio, que los pacientes con aislamiento microbiológico positivo para Enterobacterales BLEE, tuvieron un 93% menos de probabilidad de alcanzar la mejoría clínica, OR = 0,07 (0,14 – 0,45), p-value = 0,01, probablemente asociado a, que de los 9 pacientes con estos aislamientos, en 2 se rechazó la intervención, y en otros 2, no se realizó resolución quirúrgica del foco; aspectos que probablemente incidieran con el resultado de la mejoría clínica para efectos de este estudio. El rechazo a las intervenciones realizadas por farmacéutico clínico residente, generó para los

pacientes de este estudio, que la probabilidad de alcanzar la mejoría clínica disminuyera en un 82%, OR = 0,18 (0,04 – 0,80), p-value = 0,02. Lamentablemente no se encontraron estudios donde fuera evaluado el rechazo de la intervención, con los resultados clínicos, con el que podamos establecer comparaciones.

#### Efecto de intervención de FC-PROA, en el tiempo de estadía hospitalaria:

Con la intervención de FC-PROA, la media en la estadía hospitalaria, se redujo en 2 días; 15 días en el grupo intervenido, vs 17 en el grupo control (p-value = 0,01); sin embargo, al evaluar el tamaño del efecto (d de Cohen = 0,15), resultó un tamaño de efecto pequeño. Esta disminución, representó una disminución en los riesgos de salud, para los pacientes; no así en los recursos analizados para efecto de este estudio en relación a los ATM. Sin embargo, otros estudios donde se analizaron costos en los cuidados de salud en pacientes con ISQ, la reducción en el tiempo de estadía hospitalaria, se asoció significativamente a reducción de costos atinentes a cuidados médicos, cómo:

Rahel M. Strobel, *et al*; en un estudio de análisis de costos, del impacto de las ISQ, refieren que la mediana de los cuidados médicos asociados a pacientes con ISQ (19 días, p-value < 0,0001); alcanza costos hasta los 9 924 USD (p-value < 0,001), por paciente<sup>57</sup>.

En otro estudio, de López Pardo, *et al*; sobre la influencia de la duración de la estancia hospitalaria en la mortalidad en pacientes adultos; refiere que la estadía hospitalaria, por encima de la mediana [8 días (IQR: 5 - 12)], se relacionó con una mortalidad a los 6 meses: para 9 - 12 días, hazard ratio (HR) de 1,79 e intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de 1,01 - 3,14 y para > 12 días, HR de 2,04 e IC 95% de (1,19 - 3,53)<sup>59</sup>.

Vazhayil K. Ann, *et al*; en un estudio de evaluación y mejoras del uso apropiado de ATM en unidades quirúrgicas, establece que el riesgo de uso inapropiado de

ATM es 3 veces mayor en aquellos pacientes cuya duración de la estadía se resulta entre 16 - 20 días, OR= 3,75, IC 95% (1,38 - 10,16), (p-value = 0,0094)<sup>60</sup>.

En este estudio, no se encontró asociación significativa en el análisis de regresión simple, entre la estadía hospitalaria y la recomendación de terapia secuencial (p-value > 0,05); habiendo sido esta intervención, la de mayor frecuencia (23%). Sin embargo, en un estudio de; Pinteño B. M. *et al*; donde se evaluó el impacto de la intervención farmacéutica, en la promoción de la terapia secuencial con fluoroquinolonas, se observó una disminución estadísticamente significativa, en la media de días de estadía hospitalaria, con el inicio de terapia secuencial, en 14,6 ( $\pm$  6,4) días en grupo no intervenido vs 11,4 ( $\pm$  5,6) días en grupo intervenido, (p-value = 0,012).<sup>61</sup>

En el análisis de regresión múltiple, se encontró asociación significativa entre la estadía hospitalaria y la presencia de coinfección en los pacientes; resultando que los pacientes con coinfección, aumentan su estadía hospitalaria en 9 días, por cada evento de coinfección presente; coeficiente de la pendiente = 9,19, (p-value < 0,0001), (IC 95%: 6,05 - 12,32).

Toro R. Luis G, *et al.*, en un estudio de costos de estadía hospitalaria en coinfección de pacientes adultos con Covid-19, encontraron que los pacientes ingresados a unidades críticas, que desarrollaron coinfección, tuvieron una media ( $\pm$ SD), en la estadía hospitalaria, de 27,8 ( $\pm$ 17) días vs los que no desarrollaron coinfección una media de 14,7 ( $\pm$  8,6) días<sup>63</sup>.

En este estudio, el antecedente de cáncer, disminuyó la estadía hospitalaria, con coeficiente de la pendiente = -3,88 [(-7,08) – (-0,68)], p-value = 0,02. Un estudio de Lambert J, *et al.* <sup>71</sup>, determinó que pacientes con cáncer sometidos a cirugías, con prehabilitación (estado nutricional, ejercicios, apoyo psicológico y social), mostraron reducción en la estancia hospitalaria en 1,78 días frente a la atención estándar (IC 95%: (-3,36) – (-0,20), p-value < 0,05). Otro estudio de Manzanares, MC, *et al.*<sup>72</sup>; refirió que, en los pacientes con cáncer, sometidos a cirugía, que

desarrollaron complicaciones infecciosas en el postoperatorio, la estadía hospitalaria para los inmunonutridos oralmente en el preoperatorio, fue significativamente menor (p-value < 0,0001),  $19,6 \pm (8,9)$  días, que para aquellos no inmunonutridos,  $20,7 \pm (13,6)$  días. Estos antecedentes podrían explicar el factor nutricional como un componente importante en la recuperación de los pacientes con antecedente de cáncer; si bien IMC por sí sólo no es un marcador nutricional, podemos referir que, en los pacientes con cáncer de nuestro estudio, no se observaron IMC < a  $20 \text{ kg/ m}^2$ .

Situación similar, ocurrió con el antecedente de transfusión, con coeficiente de la pendiente =  $-4,00 [(-7,33) - (0,67)]$ , p-value = 0,02; diferente a lo que muestran estudios como el de Ngatuvai M, *et al.*<sup>68</sup>, donde se obtuvo que no hubo diferencias en la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos (RR =  $-0,91 [-2,64, 0,83]$ ). Otro estudio de Tale Fernando, *et al.*<sup>69</sup>, observó que los pacientes quirúrgicos politraumatizados, con promedio etario de 75 años, que recibieron terapia transfusional tuvieron estadía hospitalaria más larga comparada con los no trasfundidos (49 vs 16 días, p-value = 0,001).

El resultado favorable de la transfusión, sobre la estadía hospitalaria en este estudio, podría verse relacionado con la hemodinamia, y la oxigenación de los tejidos<sup>70</sup>.

#### Evaluación de adherencia del equipo clínico, a las recomendaciones realizadas por el FC-PROA:

La tasa de aceptación a las intervenciones del FC-PROA fue de 93,97%. Se realizaron un total de 116 intervenciones; 101 (87%) al personal clínico tratante y 15 (13%) al personal de enfermería. Entre las intervenciones realizadas, destacaron terapia secuencial, con un 22,77%, seguido de intervenciones como desescalar (12,87%) y recomendaciones de administración (10,89%). Resultados similares a los de Ruiz J. *et al.*<sup>58</sup>; en la implantación de un programa de optimización y uso racional de antimicrobianos, donde refirieron que se logró

alcanzar un 92,3% de adherencia a las intervenciones, similar a este estudio; y las recomendaciones más frecuentes fueron cambio de ATM (34,7%), suspensión ATM (33,7%), terapia secuencial (12,3%), ajuste de dosis (10,9%), inicio de ATM (5,6%) y monitorización terapéutica (2,8%). Otro estudio de Amer MR, *et al.*<sup>62</sup>; en la implantación de un programa de optimización de ATM en unidad de cuidados críticos, alcanzó una tasa de aceptación a las intervenciones del 96,3%, aunque la aceptación fue mayor que en nuestro estudio, cabe destacar que las recomendaciones difirieron, siendo la optimización de la dosis, frecuencia y vía de administración (89,5%), seguida de suspender tratamiento (4%), escalar (4%) y otras (4%).

La intervención de terapia secuencial, en nuestro estudio se favoreció por el monitoreo continuo de la respuesta al tratamiento ATM por un FC-PROA, y su comunicación constante con los médicos tratantes y personal de enfermería, aspectos que permitieron conocer anticipadamente los planes con los pacientes y anticipar la oportunidad de inicio de la terapia secuencial. Y aunque no se pudo asociar, con la reducción de la estadía hospitalaria; no deja de ser un factor importante en las indicaciones de alta.

La aceptación en la mayoría de los equipos de cirugía fue mayor al 90%, sólo el equipo de coloproctología presentó una aceptación del 87,5% (24 intervenciones, sólo 3 rechazadas), principalmente asociada a una razón de oportunidad (dentro de las 24h) en la modificación de la prescripción, que a la aceptación de la misma.

#### Evaluación del consumo de ATM:

En el presente estudio, el consumo global de ATM en la etapa de intervención fue mayor (4,5%) que en el grupo control, 67,76 vs 64,8 (DDD/ 100 camas/ día), aunque no es un valor estadísticamente representativo ( $p$ -value > 0,05). Este incremento discrepa con los resultados de diferentes estudios realizados en áreas quirúrgicas, de intervención FC-PROA, por ejemplo: Ruiz J, *et al.*<sup>57</sup> logró con la intervención una reducción de 43,76% DDD/ 100 camas/ día ( $p$ -value =

0,015); otro estudio de Magedanz L. *et al.*<sup>37</sup>; alcanzó con la intervención una disminución del 25% en el consumo de ATM, (p-value = 0,001). Karanika S, *et al.*<sup>64</sup>; en un estudio de revisión sistemática y metaanálisis de los resultados la implementación de PROA en hospitales; encontraron que, con la implementación de los PROA, se genera un cambio porcentual en el consumo de ATM de – 19,9% (IC 95 %: - 27,7% a - 12,1%; p-value < 0,05). Cabe destacar que estos estudios conllevaron un tiempo de implementación entre 1-3 años, muy diferente al tiempo utilizado en el presente estudio, para efectos académicos.

Analizando el consumo de ATM por grupo AWeRe, podemos referir que, en el presente estudio, el grupo de ATM de reserva, la mediana del consumo aumentó en la etapa de intervención de 0,47 a 0,73 DDD/ 100 camas/ día, sin diferencia estadística significativa (p-value = 0,31); los ATM con mayor diferencia de consumo fueron meropenem cuyo consumo aumentó de 0,01 en grupo control a 0,83 DDD/ 100 camas/ día, en el grupo intervenido, e imipenem con una diferencia de consumo de 0,49 a 0,92 DDD/ 100 camas/ día; probablemente asociado al aumento en el grupo intervenido de patógenos Enterobacteriales BLEE, una de las recomendaciones sugeridas en guías internacionales para manejo de infecciones quirúrgicas<sup>73</sup>, o en estudios como el de Henderson A, *et al.*<sup>74</sup>; donde se evaluó que en pacientes con infecciones por E. coli BLEE y K. pneumoniae BLEE, tuvieron mayor riesgo absoluto de mortalidad a 30 días en aquellos no tratados con meropenem ( 9% (IC del 95%: 3% - 15%).

Por otra parte, también se observó el aumento en el consumo de linezolid ev de 0.46 a 0.73 DDD/ 100 camas/ día, sin embargo, al respecto podemos referir que, durante el período de intervención, existió quiebre de stock en el comercio, de linezolid vo (bioequivalente, genérico), dificultando el acceso a tratamiento vo; lo cual pudo influir en mayor uso de formulación ev.

Otro ATM de reserva que aumento su consumo fue la tigeciclina, de 0,58 en el grupo control a 1,21 DDD/ 100 camas/ día, en el grupo intervenido; existió un

paciente con antecedente de cáncer, e infección de foco abdominal, post intervención, con colecciones, no accesibles de drenaje, según evaluación de radiología intervencional y mayor riesgo de nuevo procedimiento operatorio a corto plazo, considerando sus antecedentes previos de hospitalización prolongada y uso previo de cefalosporinas y carbapenémicos, se determinó utilizar tigeciclina, considerando dosis de carga, manteniendo el ATM al evolucionar favorablemente y logrando reducir las colecciones en controles de imágenes; este tratamiento, se prolongó por 21 días, siendo la principal causa en el aumento del consumo del mismo.

Para el caso del grupo de ATM de vigilancia; aumentó la mediana de consumo en la etapa de intervención, de: 0,66 a 0,74 DDD/ 100 camas/ día; diferencia que no es estadísticamente representativa (p-value = 0,59), y destacó en este grupo el aumento del consumo de piperacilina / tazobactam de 2,84 a 4,37 DDD/ 100 camas / día; similar a lo sucedido en estudio de Magedanz L. *et al.*<sup>37</sup>; mostró con la intervención un aumento en el consumo de piperacilina / tazobactam de 0,005 a 0,05 DDD/ 100 camas/ día, lo cual estaría mediado por las recomendaciones en el ajuste de dosis/ frecuencia, para la optimización PK/PD del uso de este ATM, en Enterobacterales con puntos de corte CIM 16-4 ug/ml considerados por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) como sensibilidad dosis dependiente, y donde la recomendación principal es la optimización de la dosis, en infusiones extendidas (IE), si la estabilidad de preparado lo permite y/o en frecuencia de administración cada 6h; con respecto a este punto podemos referir que no siempre se mantuvo disponible en la institución presentaciones que mantuvieran estabilidad para IE.

En cuanto al grupo de ATM de acceso, se presentan iguales medianas en el consumo de ATM, 0,44 DDD/ 100 camas/ día, en ambas etapas del estudio; sin embargo, es relevante el aumento en el grupo intervenido, del consumo de cefazolina de 2,67 a 5,25 DDD/ 100 camas/ día, probablemente asociado a mayor presencia SAMS en la etapa de intervención.

### Evaluación de costos, asociados a tratamiento ATM:

El costo total de ATM, aumentó con la intervención en un 23,34%, sin embargo, en el análisis estadístico, resultó una mediana (IQR), de \$1 512 733 (\$ 489 769 - \$ 4 373 651), para el grupo control, vs \$1 343 224 (\$ 502 830 - \$ 6 858 925), en el grupo intervenido, diferencia no estadísticamente significativa (p-value > 0,05).

Este resultado incremental total, discrepa con los obtenidos en diferentes estudios clínicos; un estudio realizado por Saba Zia Butt, et al.<sup>36</sup>; sobre el impacto de la intervención farmacéutica en el uso de ATM post quirúrgico, mostró una reducción de costo del 25,7% (p-value = 0,03). Otro estudio realizado por Ruiz J, et al.<sup>57</sup>; mostró una reducción significativa del costo llegando a un 23,6%; y Magedanz, L. et al.<sup>37</sup>; en un estudio del impacto de la intervención farmacéutica en un PROA, encontró una disminución significativa del 69% en el costo de ATM.

Por otra parte, Karanika S., et al.<sup>64</sup>; en un estudio de revisión sistemática y metaanálisis de los resultados clínicos y económicos de la implementación de PROA en hospitales, encontró que, con la implementación de los PROA, se generó un cambio porcentual en el costo de ATM de – 33,9% (IC 95 %: - 42,0% a – 25,9%).

Aunque la intervención FC-PROA, obtuvo resultados favorables en a la mejoría clínica, la estadía hospitalaria y la tasa de adherencia a las intervenciones; no se logró obtener una disminución en el consumo global de ATM DDD/ 100 camas/ día y a los costos asociados al uso de ATM por el servicio de cirugía, lo que podría ser explicado, con las razones previamente expuestas en subtítulo de consumo de ATM, y considerando que el FC posee un rol importante según características atinentes al pacientes y al ATM, que conducen a modificaciones de PK/PD, y ajustes en las pautas de tratamiento, ejemplos, presentes en la etapa intervencional como peso (mediana IMC = 27 kg/m<sup>2</sup>), foco de infección (80.7%: abdominal/ tóraco-abdominal/ osteoarticular), tipo de ISQ (88,8%: IOE/ IIP),

microbiología local (mayor frecuencia de casos como ejemplo: SAMS), que facilitaron el uso de ATM de acceso, así como la mayor incidencia de infecciones por Enterobacterales y Enterobacterales BLEE, que favorecieron el uso de ATM de vigilancia o reserva, con altos costo como meropenem, imipenem, tigeciclina, linezolid y piperacilina / tazobactam; y es por esto que se utilizó las medianas y IQR, que informará mejor el punto central y evitando la desviación de la media, ante estos valores más extremos. Además, considerar que los estudios con mayor impacto en el consumo y costos de ATM se realizaron en hasta 22 meses, y no en un tiempo acotado como el de este estudio, para efectos académicos<sup>37</sup>.

### **Proyecciones del estudio:**

Considerando los resultados obtenidos en este estudio en cuanto a, la mejoría clínica y estadía hospitalaria de pacientes con ISQ, podemos sugerir que se evalúen estos resultados en mayor tiempo de estudio; y que se considere realizar en paralelo o diferido, un análisis de costo por día de hospitalización de pacientes quirúrgicos (infraestructura, personal, insumos, otros), considerando rehospitalizaciones, y comparando con el gasto que implicaría implementar un Farmacéutico Clínico en jornada completa en estos servicios.

Además, este estudio abre las puertas a futuras investigaciones más específicas, al respecto de la utilidad en la oportunidad de la terapia secuencial y sus beneficios clínicos; así como también a las intervenciones farmacéuticas, al respecto de la profilaxis quirúrgica.

### **Limitaciones del estudio:**

Es un estudio monocéntrico y cuasiexperimental afectando la validez externa; en relación a esto, las variables en el consumo y costos de ATM son relativas a las características de la población afín al establecimiento, la microbiología local y sus patrones de resistencia, así como los protocolos institucionales que determinan las características y tiempo de tratamiento según arsenal disponible. Por otra

parte, se considera un período de estudio acotado por razones académicas, que limita los objetivos esperados en relación al consumo y costos de ATM, ya que, los trabajos que han demostrado mayor impacto en el consumo de ATM conllevan un tiempo de implementación entre 1-3 años, como también señalar, que la mayoría de los estudios comparativos consideran su intervención en el uso global de ATM, no en una población específica como éste (quirúrgica, con ISQ); los más cercanos consideraron población quirúrgica en general, donde incluyeron otros focos infecciosos diferentes a la ISQ., por ejemplo profilaxis acotada y/o extendida.

Para comparar los costos asociados a tratamientos ATM, se consideró un precio de referencia, en base al año 2023; ya que evaluar los costos considerando los valores del año 2022 considerando la diferencia de IPC (-12,8%), podría no ser un valor real, debido a las diferentes formas de abastecimiento que existen en la institución.

Durante el período de estudio (etapa de intervención), existieron quiebres de stock en el comercio de linezolid vo (bioequivalente, de menor costo), favoreciendo el uso de la vía endovenosa, ante la necesidad de uso, en pacientes de escasos recursos, y extendiendo la hospitalización para administración de tratamiento endovenoso, debido a que no se cuenta con un sistema de hospital de día o similar, que permita la administración de estos tratamientos de forma ambulatoria. También existió quiebre intermitente de piperacilina / tazobactam, y de diferentes presentaciones, que en algunos casos no permitían la administración de infusiones extendidas para optimizar el fármaco, generando necesidad de uso de otros ATM de reserva, junto a la frecuencia de infecciones por Enterobacterales BLEE.

## **V. CONCLUSIONES.**

Con este estudio, se logró demostrar que la incorporación de un FC, como parte de un equipo PROA, en estrecha monitorización del uso de ATM en salas de pacientes hospitalizados, de servicio de cirugía en hospital HCUCH, permitió aumentar la proporción de mejoría clínica en los pacientes hospitalizados con diagnóstico o sospecha de ISQ, en un 54% (p-value < 0,05), con un tamaño de efecto más grande que el típico. Además, con esta estrategia, se redujo la media de estadía hospitalaria hasta en 2 días (p-value < 0,05); y se favoreció la adherencia a las intervenciones de un FC-PROA, en el servicio a un 93,97%.

Sin embargo, debido a la duración del estudio, no se logró demostrar el impacto del FC residente como parte de un equipo PROA en disminuir los consumos y costos de ATM, aunque su variación no haya sido de significancia estadística.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Rodríguez- Baño J, Paño- Pardo JR, Alvarez-Rocha L *et al.* Programas de optimización de uso de ATM (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC. SEFH SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(1):22.e1–22.e23.
2. Ibrahim, Emad H. *et al.* La influencia del tratamiento antimicrobiano inadecuado de las infecciones del torrente sanguíneo en los resultados de los pacientes en la UCI. *Cofre* 118 1 (2000): 146-55. DOI: 10.1378/PECHO.118.1.146
3. Yamaga, Satoshi and Nobuaki Shime. Association between appropriate empiric antimicrobial therapy and mortality from bloodstream infections in the intensive care unit. *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 24 4 (2017): 267-271. DOI:10.1016/j.jiac.2017.11.011
4. Hung, Yuan-Pin *et al.* “Efectos de la administración inadecuada de antibióticos empíricos sobre la mortalidad en adultos con bacteriemia: revisión sistemática y metanálisis”. *Fronteras en Medicina* 9 (2022), DOI: 10.3389/fmed.2022.869822
5. Nagel JL, Kaye KS, LaPlatte KL, Pogue JM. Antimicrobial stewardship for the infection control practitioner. *Infect Dis Clin N Am* 2016;30 (3): 771-784.
6. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, *et al.* Badbugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1–12.

7. Vila J, Rodríguez-Baño J, Gargallo-Viola D. Prudent use of antibacterial agents: are we entering in an era of infections with no effective antibacterial agents? What can we do? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:577–9.
8. Stemming the superbug tide: just a few dollars more. OCDE; [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/es/ip\\_22\\_6951](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/es/ip_22_6951).
9. Howell L. Ed. *Global risks 2013: octava edición*. Ginebra, Foro Económico Mundial, 2013.
10. OMS. Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a Antimicrobianos. 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255204/1/9789243509761-spa.pdf>.
11. MINSAL. Plan Nacional contra la Resistencia a los Antimicrobianos. 2017. <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/10/Plan-Nacional-Contra-la-Resistencia-a-los-Antimicrobianos-Chile-2021-2025.pdf>
12. Ministerio de Salud. Norma General Técnica 210, para la Racionalización del uso de Antimicrobianos en Atención Clínica. Res Ex 1146, 29 de dic de 2020.
13. Garau J, Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *Int J Clin Pharm*. octubre de 2018;40(5):948–52.
14. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Ramsay CR, *et al*. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 013 Apr 30;4:CD003543. Actualización en: Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E *Et al*. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 9;2:CD003543.

15. Schuts EC, Hulscher ME, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdie HWPM *et al.* Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:847–56.
16. Germán Peñalba, *et al.* Impacto Clínico y Ecológico de un Programa Educativo para Optimizar los Tratamientos Antibióticos en Residencias de Ancianos PROA-SENIOR): Un Conglomerado, Aleatorizado, Pruebas controladas y análisis de series temporales interrumpidas, *Clinical Infectious Diseases*, volumen 76, número 5, 1 de marzo de 2023, páginas 824–832, <https://doi.org/10.1093/cid/ciac834>.
17. Fica Alberto, *et al.* Long-term impact of competitive biddings and an antimicrobial stewardship program in a general hospital in Chile. *Rev Med Chile* 2018; 146: 968-977.
18. Campos AF, *et al.* Impact of an Antimicrobial Stewardship Program Intervention Associated with the Rapid Identification of Microorganisms by MALDI-TOF and Detection of Resistance Genes in ICU Patients with Gram-Negative Bacteremia. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Sep 9;11(9):1226. doi: 10.3390/antibiotics11091226. PMID: 36140007; PMCID: PMC9495121.
19. Mohamed El Hassan, *et al.* Clinical pharmacists' review of surgical antimicrobial prophylaxis in a tertiary hospital in Abu Dhabi. *Int J Clin Pharm* (2015) 37:18–22. Doi:10.1007/s11096-014-0045-4.
20. Garau J, Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *Int J Clin Pharm.* octubre de 2018;40(5):948–52.

21. Jacobi J. Farmacéuticos clínicos: profesionales esenciales del equipo de atención clínica. *Rev Médica Clínica Las Condes*. septiembre de 2016;27(5):578–84.
22. Ministerio de Salud. Norma General Técnica 205. Descripción de aspectos técnicos y conocimientos para la certificación de Especialidades y Subespecialidades Farmacéuticas y Bioquímicas. Res Ex 20, 15 de marzo de 2019.
23. Wang J, Dong M, Lu Y, Zhao X, Li X, Wen A. Impact of pharmacist interventions on rational prophylactic antibiotic use and cost saving in elective cesarean section. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015 Aug;53(8):605-15. doi: 10.5414/CP202334. PMID: 26104036..
24. Zhang HX, Li X, Huo HQ, Liang P, Zhang JP, Ge WH. Pharmacist interventions for prophylactic antibiotic use in urological inpatients undergoing clean or clean-contaminated operations in a Chinese hospital. (2014). *PLoS One* 9:e88971. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088971>.
25. Uda, A.; Ebisawa, K.; Sakon, H.; Kusuki, M.; Izuta, R.; Yahata, M.; Yano, I.; Miyara, T. Sustained Improvements in Antimicrobial Therapy and Clinical Outcomes following a Pharmacist-Led Antimicrobial Stewardship Intervention: Uncontrolled Before–After Study. *J. Clin. Med*. 2022, 11, 566. <https://doi.org/10.3390/jcm11030566>.
26. Ban KA, Minei JP, Laronga C, Harbercht BG, Jensen EH, Fry DE *et al*. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. *JACS*. 2017;224 (1):59. Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.10.029.

27. NIHR Global Research Health Unit on Global Surgery. Reducing surgical site infections in low-income and middle-income countries (FALCON): a pragmatic, multicentre, stratified, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1687-1699. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01548-8. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34710362; PMCID: PMC8586736.
28. Asociación Española de Cirugía. Guía de Infecciones Quirúrgicas. 2016. ISBN 2.<sup>a</sup> edición: 978-84-16585-10-6
29. GlobalSurg Collaborative. Surgical site infection after gastrointestinal surgery in high-income, middle-income, and low-income countries: a prospective, international, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(5):516-25. Doi: 10.1016/S1473-3099(18)30101-4.
30. Gouvêaa M, *et al.* Adherence to guidelines for surgical antibiotic prophylaxis: a review. *Braz J Infect Dis*. 2015;19(5):517-24.
31. Equipo PROA-HCUCH. Informe actividades PROA año 2022. Marzo 2023.
32. Unidad de IAAS, MINSAL. Informe de Vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud. 2019. [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/08/Informe\\_2019\\_Ord.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/08/Informe_2019_Ord.pdf).
33. Equipo CPC-IAAS HCUCH. Informe de Vigilancia Epidemiológica de las IAAS –HCUCH. Segundo, y Tercer Cuatrimestre 2022.
34. Equipo CPC-IAAS HCUCH. Informe de Vigilancia Epidemiológica de las IAAS –HCUCH. Segundo y Tercer Cuatrimestre 2023.
35. Rodríguez VM, Clara L, Klajn D, Colque A, Herrera MP, Angeleri P. Estudio multicéntrico de adherencia a guías de profilaxis quirúrgica y sus

determinantes en Argentina. Rev Panam Salud Pública. 2020; 44:e52. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.52>.

36. Saba Zia Butt, *et al.* Post-surgical antibiotic prophylaxis: Impact of pharmacist's educational intervention on appropriate use of antibiotics. Journal of Infection and Public Health, Vol 12, 2019, Pag 854-860, ISSN 1876-0341, <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.05.015>.
37. Magedanz, L., Silliprandi, EM & dos Santos, RP Impacto del farmacéutico en un equipo multidisciplinario en un programa de administración de antimicrobianos: un estudio cuasiexperimental. Int J Clin Pharm 34, 290–294 (2012). <https://doi.org/10.1007/s11096-012-9621-7>.
38. Holguín Héctor, *et al.* Contribución del químico farmacéutico en los programas de gerenciamiento de antimicrobianos: estudio de cohortes ambispectivo. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2021 Ago [citado 2024 Mayo 06]; 38(4): 480-487. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182021000400480>.
39. Urtubia M. Evaluación de las intervenciones del farmacéutico clínico en pacientes que reciben tratamiento antibiótico restringido y semirestringidos en la unidad de cuidados intensivos de un hospital traumatológico. 2022. <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/192294>
40. Bond CA, Raehl CL. Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed antimicrobial prophylaxis in surgical patients. Am J Health Syst Pharm. 2007 Sep 15;64(18):1935-42. doi: 10.2146/ajhp060631. Erratum in: Am J Health Syst Pharm. 2007 Nov 1;64(21):2218. PMID: 17823105.
41. Equipo PROA-HCUC. Informe actividades PROA año 2022. Marzo 2023.

42. Iraurgi Ioseba. Evaluación de resultados clínicos (II): Las medidas de la significación clínica o los tamaños del efecto. NORTE DE SALUD MENTAL nº 34 • 2009 • PAG 94–110.
43. Becker, Lee. Effect Size (ES).2000.  
<http://web.uccs.edu/lbecker/Psy590/es.htm>.
44. Hagel S, *et al.* Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial. Intensive Care Med. 2022 Mar;48(3):311-321. doi: 10.1007/s00134-021-06609-6.
45. Sanz-Codina M, *et al.* Individualized antimicrobial dose optimization: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Microbiol Infect. 2023 Jul;29(7):845-857. doi: 10.1016/j.cmi.2023.03.018.
46. Veillette JJ, *et al.* Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of High-Dose Piperacillin-Tazobactam in Obese Patients. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2021 May;46(3):385-394. doi: 10.1007/s13318-021-00677-1.
47. Busse D, *et al.* Comparative Plasma and Interstitial Tissue Fluid Pharmacokinetics of Meropenem Demonstrate the Need for Increasing Dose and Infusion Duration in Obese and Non-obese Patients. Clin Pharmacokinet. 2022 May;61(5):655-672. doi: 10.1007/s40262-021-01070-6.
48. Muxin Chen, *et al.* Risk factors for surgical site infection in patients with gastric cancer. Revista Int Wound J. 2023;20:3884–3897.
49. Palmore TN, *et al.* Infections in the cancer patient. In DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer:

Principles and Practice of Oncology. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2019:2037-2068.

50. Kim JH, *et al.* The incidence and risk factors for surgical site infection in older adults after gastric cancer surgery: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Aug;98(32):e16739.
51. American Society of Hematology. Blood basics. 2019. Accessed at <https://www.hematology.org/Patients/Basics/#> on August 22, 2019.
52. Sanford JA, Gallo RL. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Seminars in Immunology*. 2013; 25(5):370-377.
53. Rolston KV. Infections in cancer patients with solid tumors: A review. *Infectious disease and therapy*. 2017; 6(1):69-83.
54. Badia Pérez, Josep M.<sup>a</sup>; *et al.* Cirugía clínica de infecciones quirúrgicas. Sección de Infecciones Quirúrgicas - Asociación Española de Cirujanos, 2016.
55. Mazuski JE, *et al.* The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017 Jan;18(1):1-76. doi: 10.1089/sur.2016.261.
56. Lalisang TJM, *et al.* Clinical Practice Guidelines in Complicated Intra-Abdominal Infection 2018: An Indonesian Perspective. *Surg Infect (Larchmt)*. 2019 Jan;20(1):83-90. doi: 10.1089/sur.2018.120.
57. Rahel M. Strobel, *et al.* The impact of surgical site infection—a cost analysis. *Langenbeck's Archives of Surgery (2022)* 407:819–828. <https://doi.org/10.1007/s00423-021-02346-y>.

58. Ruiz J, *et al.* Antimicrobial stewardship programme implementation in a medical ward. *Rev Esp Quimioter.* 2018 Oct;31(5):419-426.
59. López Pardo, *et al.* Influencia de la duración de la estancia hospitalaria sobre la mortalidad tras el alta en pacientes mayores con patología médica aguda. *Gac Sanit [Internet].* 2016 Oct [citado 2024 mayo 07]; 30(5): 375-378. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2016.04.008>.
60. Vazhayil K. Ann, *et al.* 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. doi:10.3855/jidc.17032.
61. Pinteño B. Manuel, *et al.* Estudio prospectivo y comparativo para evaluar el impacto de la intervención farmacéutica en la promoción de la terapia secuencial con fluoroquinolonas. *Rev: Farm Hosp (Madrid)* Vol. 28. N.º6, pág 419-425, 2004.
62. Amer MR, Akhras NS, Mahmood WA, Al-Jazairi AS. Antimicrobial stewardship program implementation in a medical intensive care unit at a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2013 Nov-Dec;33(6):547-54. doi: 10.5144/0256-4947.2013.547.
63. Toro R. Luis G, *et al.* Direct costs of hospital care according to coinfection in adult COVID-19 patients. *Infectio* 2023; 27(2): 3-9.
64. Karanika S, *et al.* Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Jul 22;60(8):4840-52. doi: 10.1128/AAC.00825-16.

65. Hong Zhou, *et al.* The impact of pharmacist intervention on prophylactic antibiotics use in orthopedic surgery at a hospital in China. *Medicine* (2021) 100:52 (e28458).
66. Martínez, María Luisa. Control del foco de infección, tratamiento de sepsis. Universidad Autónoma de Barcelona. Abril 2019. <http://hdl.handle.net/10803/667443>.
67. Revoredo Rego F, Huamán Egoávil E, Zegarra Cavani S, Auris Mora H, Valderrama Barrientos R. Perfil microbiológico de las infecciones intra abdominales en el Servicio de Cirugía de Emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irgoyen, Lima, Perú. *Rev Gastroenterol Peru*. 2016;36(2): 115-22.
68. Ngatuvai M, *et al.* Outcomes of Transfusion With Whole Blood, Component Therapy, or Both in Adult Civilian Trauma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Surg Res*. 2023 Jul;287:193-201. doi: 10.1016/j.jss.2023.02.010. Epub 2023 Mar 20. PMID: 36947979.
69. Tale Fernando, *et al.* Impacto en la Morbilidad y Estancia Hospitalaria de la Terapia Transfuncional. *Rev Guatem Cir Vol* 20 (2014).
70. Guerrero Marco; Jankelevich Alejandro. Actualización en transfusión de productos sanguíneos en el perioperatorio. *Revista Médica Clínica Las Condes*, octubre 2017. DOI: 10.1016/j.rmclc.2017.10.003.
71. Lambert, Joel E, *et al.* The Impact of Prehabilitation on Patient Outcomes in Hepatobiliary, Colorectal, and Upper Gastrointestinal Cancer Surgery: A PRISMA-Accordant Meta-analysis. *Annals of Surgery* 274(1):p 70-77, July 2021. | DOI: 10.1097/SLA.0000000000004527.

72. Manzanares, María del C, *et al.* Inmunonutrición oral preoperatoria en pacientes intervenidos por cáncer colorrectal: estancia hospitalaria y costos sanitarios. *Rev: Cirugía y Cirujanos*.2017;85(5):393---400.
73. Mazuski JE, *et al.* The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017 Jan;18(1):1-76. doi: 10.1089/sur.2016.261. PMID: 28085573.
74. Henderson A, *et al.*; MERINO Trial Investigators and the Australasian Society for Infectious Disease Clinical Research Network (ASID-CRN). Association Between Minimum Inhibitory Concentration, Beta-lactamase Genes and Mortality for Patients Treated With Piperacillin/Tazobactam or Meropenem From the MERINO Study. *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 6;73(11):e3842-e3850. doi: 10.1093/cid/ciaa1479. PMID: 33106863.
75. Álvarez J, *et al.* Evaluación de susceptibilidad y respuesta al tratamiento con piperacilina / tazobactam en pacientes con infecciones por *Escherichia coli* productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) CTX-M. *Rev Chilena Infectol* 2018; 35 (4): 343-35.

## VII. ANEXOS.

### Anexo 1- Definiciones.

**Programa de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA):** Corresponden a un conjunto de acciones coordinadas destinadas al uso apropiado de los antimicrobianos en las instituciones de salud, a modo de ofrecer mejores resultados clínicos, menor riesgo de efectos adversos, un mayor costo efectividad de las terapias y la reducción o estabilización de los niveles de resistencia bacteriana.

Sus actividades se relacionan con la promoción de la selección, dosificación, duración, vía de administración, y abarca los procesos de prescripción, dispensación, administración y evaluación del uso, para asegurar un acceso sostenible y efectivo a los antimicrobianos.

**Estructura del Equipo PROA:** conformado por líderes institucionales, deseable mínimo: Infectólogo(a) – Microbiólogo(a) o Tecnólogo médico con experiencia en microbiología- Químico(a) Farmacéutico(a).

**Estrategias de los Equipos PROA para la Optimización de Antimicrobianos:** se definen considerando la clasificación de antimicrobianos según recomendaciones de OMS; en grupo de acceso, vigilancia y reserva. Con el fin de asegurar el acceso y los resultados clínicos en salud, y al mismo tiempo reducir el potencial desarrollo de resistencia antimicrobiana y preservar antibióticos de última línea.

**Acceso:** antimicrobianos de primera línea, disponible para su uso, sin restricción; se recomienda el uso de Guías Clínicas Ministeriales para su prescripción y buen uso; las estrategias fundamentales en este grupo son la educación y difusión.

**Vigilancia:** antimicrobianos de segunda línea. Sin restricción, pero vigilados activamente por el Equipo PROA, en la medida que el recurso humano institucional lo permita. Se desarrollan, implementan y difunden para su uso: Guías Clínicas Locales y la supervisión o evaluación retrospectiva del uso.

**Reserva:** antimicrobianos de uso restringido, sólo para indicaciones específicas como patologías graves producidas por microorganismos con susceptibilidad conocida o cuando todos los antimicrobianos de acceso y vigilancia, hayan fracasado. Estrategias como:

- **Pre-autorización de la prescripción por el Equipo PROA:** corresponde a una estrategia restrictiva, en la que se establece que los antimicrobianos prescritos deben ser visados por el equipo PROA previo a su dispensación en Farmacia. Incluso el uso de estos medicamentos puede limitarse a determinadas indicaciones, síndromes clínicos o poblaciones de pacientes.
- **Tiempo de gracia:** permite la prescripción y dispensación por un período de hasta 72 horas, luego del cual será evaluado por el Equipo PROA para establecer continuidad de tratamiento.
- **Auditoría prospectiva con retroalimentación:** llevada a cabo en visitas o rondas programadas entre el equipo de PROA y los profesionales prescriptores y/o jefe de los servicios clínicos, para evaluar las indicaciones de los antimicrobianos y retroalimentar al equipo tratante, determina la continuidad del tratamiento, sin carácter punitivo, se mantiene la autonomía de los prescriptores y la intervención tiene efectos más duraderos por su carácter educativo.

**Interacción farmacológica:** son un fenómeno que ocurre cuando el efecto de un fármaco es modificado por la administración previa o simultánea de otro fármaco. Se pueden categorizar en 2 tipos, interacción farmacocinética e interacciones farmacodinámicas:

**Interacción farmacocinética:** si surgen por una alteración en la absorción, distribución, metabolismo o excreción de cada uno de los fármacos.

**Interacción farmacodinámica:** si existe un sinergismo (cuando el efecto aumenta) o un antagonismo en sus acciones (cuando el efecto disminuye).

**Reacción Adversa a Medicamentos (RAM):** definida por la OMS como todo efecto de un fármaco, que es perjudicial y no deseado; y que ocurre a dosis normalmente usadas con fines terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico.

**Switch therapy o terapia secuencial:** conversión temprana de tratamiento intravenoso (iv) a tratamiento por vía oral (vo), con fármacos de biodisponibilidad oral alta se denominan terapia secuencial (TS) o switch therapy.

**Escalar tratamiento antimicrobiano:** cambio de antimicrobiano por uno de mayor espectro de acción.

**Desescalar tratamiento antimicrobiano:** cambio de antimicrobiano por uno de menor espectro de acción.

**Espectro antimicrobiano:** es el conjunto de microorganismos patógenos que se ven afectados por las concentraciones del antibiótico, sin causar toxicidad.

## Anexo 2- Clasificación de ISQ, según CDC de EEUU.

<small>TABLA 5.1</small> <b>DEFINICIÓN DE INFECCIÓN DE SITIO QUIRÚRGICO (ISQ)</b> <b>DE LOS CENTROS FOR DISEASE CONTROL DE LOS ESTADOS UNIDOS 5,</b> <b>(MODIFICACIÓN DE 2015)</b>
<i>Infección incisional superficial del sitio quirúrgico</i>
<p><b>Infección que afecta la piel y el plano subcutáneo (durante los primeros 30 días) Y,</b> (al menos uno de los siguientes criterios):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Descarga de pus por la incisión superficial</li> <li>- Aislamiento de organismos en un cultivo de fluido o tejido tomado de forma aséptica de la incisión superficial o del subcutáneo.</li> <li>- Apertura deliberada de la incisión por el cirujano*, excepto si el cultivo de la incisión es negativo,</li> </ul> <p><b>Y,</b> al menos uno de los siguientes signos o síntomas de infección: dolor espontáneo o dolor a la presión, edema localizado, eritema o calor.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico de ISQ por el cirujano*.</li> </ul>
<p>Hay dos tipos de ISQ superficial:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Primaria:</i> en la incisión principal de un paciente con varias incisiones.</li> <li>- <i>Secundaria:</i> en la incisión secundaria de un paciente con varias incisiones.</li> </ul>
<p><b>No se consideran ISQ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Una celulitis (rubor, calor, edema) sin otros criterios acompañantes.</li> <li>- Los abscesos aislados de los puntos (inflamación y supuración mínimas confinadas a los puntos o grapas de sutura).</li> <li>- La infección localizada del orificio de un drenaje.</li> </ul>

<i>Infección incisional profunda del sitio quirúrgico</i>
<p><b>Infección que afecta el plano profundo de la incisión, en general fascia y músculo (durante los primeros 30 o 90 días) Y,</b> (al menos uno de los siguientes criterios)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Descarga de pus por la incisión profunda pero no desde el órgano o espacio quirúrgico intervenido.</li> <li>- Dehiscencia espontánea de la incisión profunda o aspiración/apertura deliberada de la incisión por el cirujano*, sin cultivo o con cultivo positivo.</li> </ul> <p><b>Y,</b> al menos uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre (&gt;38°C), dolor localizado o dolor a la presión.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absceso o infección afectando la incisión profunda diagnosticados por exploración, examen histopatológico o estudio radiológico.</li> </ul>
<p>Hay dos tipos de ISQ profunda:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Primaria:</i> en la incisión principal de un paciente con varias incisiones.</li> <li>- <i>Secundaria:</i> en la incisión secundaria de un paciente con varias incisiones.</li> </ul>
<i>Infección órgano-cavitaria del sitio quirúrgico</i>
<p><b>Infección más profunda que fascia y músculo, que afecta cualquier espacio intervenido (durante los primeros 30 o 90 días) Y,</b> (al menos uno de los siguientes criterios):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Descarga de pus a través de un drenaje colocado en el órgano o espacio.</li> <li>- Aislamiento de organismos en un cultivo de fluido o tejido tomado de forma aséptica del órgano o espacio.</li> <li>- Absceso u otra evidencia de infección afectando el órgano o espacio diagnosticado por exploración física o por estudio radiológico o histológico.</li> </ul> <p><b>Y,</b> al menos uno de los criterios específicos de infección de órgano/espacio definidos por la CDC (<i>Surveillance Definitions for Specific Types of Infections</i>).</p>

### Anexo 3- Periodos de vigilancia de las ISQ profundas o IOE.

TABLA 5.2 <b>PERIODOS DE VIGILANCIA PARA LAS ISQ PROFUNDAS            O DE ÓRGANO/ESPACIO RECOMENDADOS EN EL SISTEMA            DE LOS CDC (MODIFICACIÓN DE 2015)</b>	
<i>Vigilancia de 30 días</i>	<i>Vigilancia de 90 días</i>
Reparación de aneurisma de aorta Amputación de extremidad Apendicectomía	Cirugía de mama Herniorrafia Implantación de marcapasos
<i>Vigilancia de 30 días</i>	<i>Vigilancia de 90 días</i>
Cirugía hepato-bilio-pancreática Colectomía Cirugía de colon y recto Cirugía gástrica Cirugía de intestino delgado Cirugía de cuello, tiroides y paratiroides Esplenectomía Laparotomía exploradora Cirugía de ovario Histerectomía abdominal o vaginal Cesárea Transplante de riñón, hígado y corazón Cirugía torácica	Cirugía vascular periférica Prótesis de cadera y rodilla Fusión espinal Craneotomía Reducción abierta de fractura
Las ISQ superficiales son seguidas solo durante 30 días en cualquier tipo de cirugía	

## Anexo 4- Interpretación del tamaño de efecto de las diferencias de d de Cohen, y la relación con otros indicadores.



TABLA 1

Interpretación de la fuerza (tamaño) del efecto de los indicadores más usuales.

Interpretación general de la fuerza del efecto	Familia de las correlaciones <i>r</i>	Familia de las diferencias <i>d</i>	Familia de Estimadores del Riesgo			
			OR	RR	DR o RAR	NNT
Perfecta	1,00	≥ 3,5 (α)	α	α	1,00	1,0
Casi perfecta	0,90	2,50	360,00	19,00	0,90	1,1
Mucho mayor que el típico	0,70	1,20	32,00	5,70	0,70	1,4
Más grande que el típico	0,50	0,80	9,00	3,00	0,50	2,0
Medio o típico	0,30	0,50	3,50	1,90	0,30	3,3
Más pequeño que el típico	0,10	0,20	1,50	1,20	0,10	10
Ausencia de efecto	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	α

r: Correlación de Pearson; d: de Cohen; OR: Odds Ratio; RR: Riesgo Relativo; DR: Diferencia de Riesgos, Riesgo Atribuible o Reducción Absoluta de Riesgo (RAR); NNT: Número Necesario de pacientes a Tratar

$$d \text{ de Cohen} = (M_2 - M_1) / SD_{\text{agrupada}}$$

TABLA 3

Interpretación de la fuerza (tamaño) del efecto de las diferencias de medias (d de Cohen) y su equivalencia en valores de correlación (r).

Tamaño del efecto	Porcentaje del grupo control que se situaría por debajo de la media del grupo de tratamiento	Probabilidad de que una persona de grupo experimental será superior a una persona de control, si los dos son elegidos al azar	Equivalente en correlación 'r'	R <sup>2</sup> - Coeficiente de Determinación (% de varianza explicada)
0,0	50,0%	0,0%	0,000	0,000
0,1	54,0%	7,7%	0,050	0,002
0,2	58,0%	14,7%	0,100	0,010
0,3	62,0%	21,3%	0,148	0,022
0,4	66,0%	27,4%	0,196	0,038
0,5	69,0%	33,0%	0,243	0,059
0,6	73,0%	38,2%	0,287	0,083
0,7	76,0%	43,0%	0,330	0,109
0,8	79,0%	47,4%	0,371	0,138
0,9	82,0%	51,6%	0,410	0,168
1,0	84,0%	55,4%	0,447	0,200
1,1	86,0%	58,9%	0,482	0,232
1,2	88,0%	62,2%	0,514	0,265
1,3	90,0%	65,3%	0,545	0,297
1,4	91,9%	68,1%	0,573	0,329
1,5	93,3%	70,7%	0,600	0,360
1,6	94,5%	73,1%	0,625	0,390
1,8	96,4%	77,4%	0,669	0,448
2,0	97,7%	81,1%	0,707	0,500
2,5	99,0%	87,7%	0,781	0,609
3,0	99,9%	92,6%	0,833	0,693

## Anexo 5- Cálculo de tamaño de muestra.

Considerando tamaño de efecto, según d de Cohen.

### Proportions – Effect Size

Instructions: Enter parameters in the red cells. Answer will appear in blue below.

$\alpha$ (two-tailed) =	<input type="text" value="0.05"/>	Threshold probability for rejecting the null hypothesis. Type I error rate.
$\beta$ =	<input type="text" value="0.2"/>	Probability of failing to reject the null hypothesis under the alternative hypothesis. Type II error rate.
$P_0$ =	<input type="text" value="0.5"/>	Proportion in Group 0 (baseline proportion)
$N_1$ =	<input type="text" value="25"/>	Number of subjects in Group 1
$N_0$ =	<input type="text" value="25"/>	Number of subjects in Group 0
$P_1$ is expected to be	<input checked="" type="radio"/> greater than <input type="radio"/> less than	the value of $P_0$ .

Calculate

This study has 80.0% power to detect a  $P_1 = 0.895$

Risk ratio =  $P_1/P_0 = 1.790$

Odds ratio =  $(P_1/(1 - P_1))/(P_0/(1 - P_0)) = 8.524$

## Anexo 6. Clasificación de antimicrobianos según criterio AWeRe de la OMS.

Adaptado en NGT 210, MINSAL, dic 2020.

### Grupo ACCESO (adaptado de lista OMS)

Amoxicilina	Amoxicilina + Ácido clavulánico oral	Ampicilina	Penicilina sódica	Amikacina
Cefazolina Cefadroxilo	Cloranfenicol	Cloxacilina Flucloxacilina	Bencilpenicilina benzatina	Eritromicina
Gentamicina	Metronidazol	Nitrofurantoína Macrodantina	Trimetoprima sulfametoxazol (Cotrimoxazol) +	
Tetraciclina				

### Grupo VIGILANCIA (adaptado de lista OMS)

Quinolonas y Fluoroquinolonas (Ciprofloxacino, Levofloxacino, Moxifloxacino)	Cefixima Cefpodoximo	Azitromicina Claritromicina	Clindamicina.
Cefalosporinas de 3 <sup>o</sup> generación (con y sin inhibidor de betalactamasa) Cefatoxima, Cefotaxidima, Ceftriaxona)	Vancomicina Teicoplanina	Dapsona	Otras Penicilinas con inhibidor de betalactamasa (Piperacilina/Tazobactam) ampicilina/sulbactam, amoxicilina/sulbactam, cefoperazona/sulbactam
Antivirales de uso sistémico vía oral	Antifúngicos de uso sistémico vía oral	Rifampicina	Fosfomicina oral* trometamol oral
Doxiciclina			

\* Debe ser utilizado necesariamente bajo guías clínicas para pacientes que tengan ITU por agentes resistentes a otros antimicrobianos y su consumo debe ser vigilado y auditado, al menos retrospectivamente.

### Grupo RESERVA (adaptado de lista OMS)

Aztreonam	Cefalosporinas de 4 <sup>o</sup> generación	Cefalosporinas de 5 <sup>o</sup> generación (ceftarolina)	Daptomicina
Fosfomicina (endovenosa)	Oxazolidona (Linezolid)	Polimixinas (Colistín, Polimixina B)	Tigeciclina
	Ceftolozano-tazobactam	Ceftazidima - Avibactam	Carbapenémicos (Imipenem y Cilastatina, Meropenem, Ertapenem)
Antivirales de uso sistémico vía endovenoso	Antifúngicos de uso sistémico endovenoso	Nuevos medicamentos que se desarrollen.	

## Anexo 7- Ficha farmacéutica y de seguimiento.

FICHA FARMACEUTICA Y DE SEGUIMIENTO						
CODIGO PACIENTE		ETAPA:				
<b>ANTECEDENTES GENERALES</b>						
NOMBRE Y APELLIDOS						
RUT		SEXO	FEMENINO	_____	MASCULINO	_____
PREVISION	ISAPRE: _____	FONASA	_____	OTRO: _____	EDAD: _____	
TALLA (cm):		PESO (kg):		FECHA NACIMIENTO	____/____/____	
ALERGIAS:		TABACO		ALCOHOL		DROGAS
		SI: _____	NO: _____	SI: _____	NO: _____	SI: _____
<b>ANTECEDENTES MORBIDOS</b>						
<b>ANTECEDENTES FARMACOLÓGICOS</b>						
CX Y/O PROCEDIMIENTOS PREVIOS/ NOMBRE				FECHA/ TIEMPO TOTAL		
HOSPITALIZACIONES PREVIAS/ MOTIVO				FECHA/ TIEMPO TOTAL		
FECHA DE INGRESO	____/____/____	SERVICIO/ Equipo tratante:				
MOTIVO:						
DX DE INGRESO:						
EX LAB DE INGRESO:						
Cr____, VFG____, Leucocitos____, Plaq____, GPT____ GOT____, GGT____ BD____, BT____, PCR____, Hb____ Hto____, Glu____, HbA1c____, Alb____						
IMAGENES:						
SIGNOS VITALES AL INGRESO: T____, PA____, FC____						
<b>PROCEDIMIENTO DESENCADENANTE</b>				FECHA: ____/____/____		
CX:			CLASE. L: ____	L/C: ____	C: ____	S: ____
IMPLANTE. SI: ____ NO: ____		DRENAJE: SI ____ NO ____		RECIBIO PX: SI ____ NO ____		
SOSPECHA ISQ____, CONF ISQ____		TRANSFUSION: SI ____ NO ____				

IND- ATM (DOSIS/FREC/MA) :							
FECHA DE INICIO	___/___/___		AJUSTE DOSIS X FR____, X FH____, X PESO____				
<b>PARAMETROS DE SEGUIMIENTO</b>							
	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5	DIA 6	DIA 7
Fecha	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
T°							
PA							
FC							
Leucocitos							
PCR							
PCT							
Plaquetas							
Cultivo							
Glicemia							
F. Renal							
F. Hepática							
Imágenes							
ATM							
ADM CORRECT							
IM							
RAM							
INTERV							
ACEPT/RECHZ							
CG							
OTRAS OBS							
EGRESO	TRASLADO OTRO HOSP O SERV CL____, RESIDENCIA____, DOMICILIO____, MUERTE____						
MOTIVO EGRESO:						FECHA DE ALTA: ___/___/___	
CONTROL A LOS 30 DIAS POST ALTA:							
EVOLUCION							
RE-HOSP: SI____, NO____	RE-CON: SI____, NO____	MOTIVO:					
Siglas:							
CX: cirugía, CG: condiciones generales							
EX LAB: exámenes de laboratorio							
CONF: confirmación							
L: limpia, L/C: limpia/contaminada, C: contaminada, S: sucia							
IM: interacción medicamentosa, PF: profilaxis, VFG: velocidad de filtración glomerular.							
RE-HOSP: re-hospitalización, RE-CONS: re-consulta							

## Anexo 8- Esquema para evaluar mejoría clínica.

Evaluación de Mejoría Clínica						
Código paciente:						
Tiempo	0 Hr	48 Hr	120 Hr	168 Hr	240 Hr	Post Alta
<b>Leucocitos</b>						
Valores normales						
Aumentan						
Disminuyen						
<50 %						
≥50%						
<b>PCR</b>						
Valores normales						
Aumentan						
Disminuyen						
<50 %						
≥50%						
<b>PCT* (Según disponibilidad)</b>						
Valores normales						
Aumentan						
Disminuyen						
<50 %						
≥50%						
<b>Curva T°</b>						
Afebril						
Febril						
Subfebril						
<b>Imágenes* (Según disponibilidad)</b>						
Sin colecciones						
Con colecciones						
Aumentan						
Disminuyen						
<b>Plaquetas (Trombosis asociada a colecciones)</b>						
Valores normales						
Aumentan						
Disminuyen						
<50 %						
≥50%						
<b>Cultivos* (Según disponibilidad)</b>						
Sin agente aislado						
Con agente aislado						
Co-infectado (ISQ)						
Co-infectado (No- ISQ)						
<b>Características del sitio Qx</b>						
Enrojecido						
Pus						
Aumento de volumen						
<b>Tratamiento Antimicrobiano</b>						
Mantiene						
Escala						
Desescala						
Suspende						
Afebril: T < 37,5°C. / Subfebril: 37,5 - 37,9 / Febril: T > 37,9°C.						
Se considera mejoría clínica presente, con al menos 2 o más signos y síntomas deben haber disminuido (≥50%), o regularizado a valores normales, o se encuentren ausentes, a las 48 h del ajuste de tratamiento; pero además deben sostenerse en el tiempo. Será requisito que no exista escalamiento o del tratamiento antimicrobiano, o rehospitalización o reconsulta post alta, por igual causa.						
Rehospitalización	si		no			
Rehospitalización por igual causa	si		no			
Reconsultas	si		no			
Reconsultas por igual causa	si		no			
Mejoria clínica presente						
Mejoría clínica ausente						

## Anexo 9. Certificado aprobación de proyecto por OAIC-HCUCH.

### CERTIFICADO N° 1376/23

La Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica, certifica que el Proyecto que se individualiza a continuación fue revisado y aprobado en todas las instancias pertinentes según la normativa interna que rige en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

#### Nombre

"Efecto de las intervenciones del Farmacéutico Clínico, en el desenlace clínico de pacientes con Infecciones de Sitio Quirúrgico; hospitalizados en el Servicio de Cirugía del Hospital Clínico de la Universidad de Chile."

N° Interno OAIC: 1376/23

Clasificación Interna OAIC: Tipo I

#### Investigadora Principal

QF. María del Carmen Camejo Santa Cruz Pacheco  
Becada en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica Universidad de Chile.

#### Investigadora Responsable HCUCH

QF. Matilde Lagos Peña  
Sección de Infectología

Financiamiento: sin financiamiento

Código Convenio (para realizar exámenes con pago al HCUCH): No aplica

#### Otros Antecedentes:

1. El objetivo de este proyecto es evaluar la tasa de mejoría clínica en pacientes con Infecciones de sitio quirúrgico (ISQ) hospitalizados en el Servicio de Cirugía del HCUCH, que reciben tratamiento antimicrobiano (ATM); antes y después de las intervenciones de un Farmacéutico Clínico como parte del equipo PROA (programa de Optimización de Antimicrobianos).
2. Proyecto aprobado por el Comité Ético Científico o de Investigación del Hospital Clínico, a través del Acta de Aprobación N° 59 del 09 de agosto 2023.
3. Carta de Aprobación de la Dirección General del Hospital Clínico, para la ejecución de este proyecto, con fecha agosto 2023.
4. Proyecto no generará ingresos por gastos de administración al Hospital.

  
  
XIMENA ESPINOZA N.  
COORDINADORA EJECUTIVA  
OFICINA DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

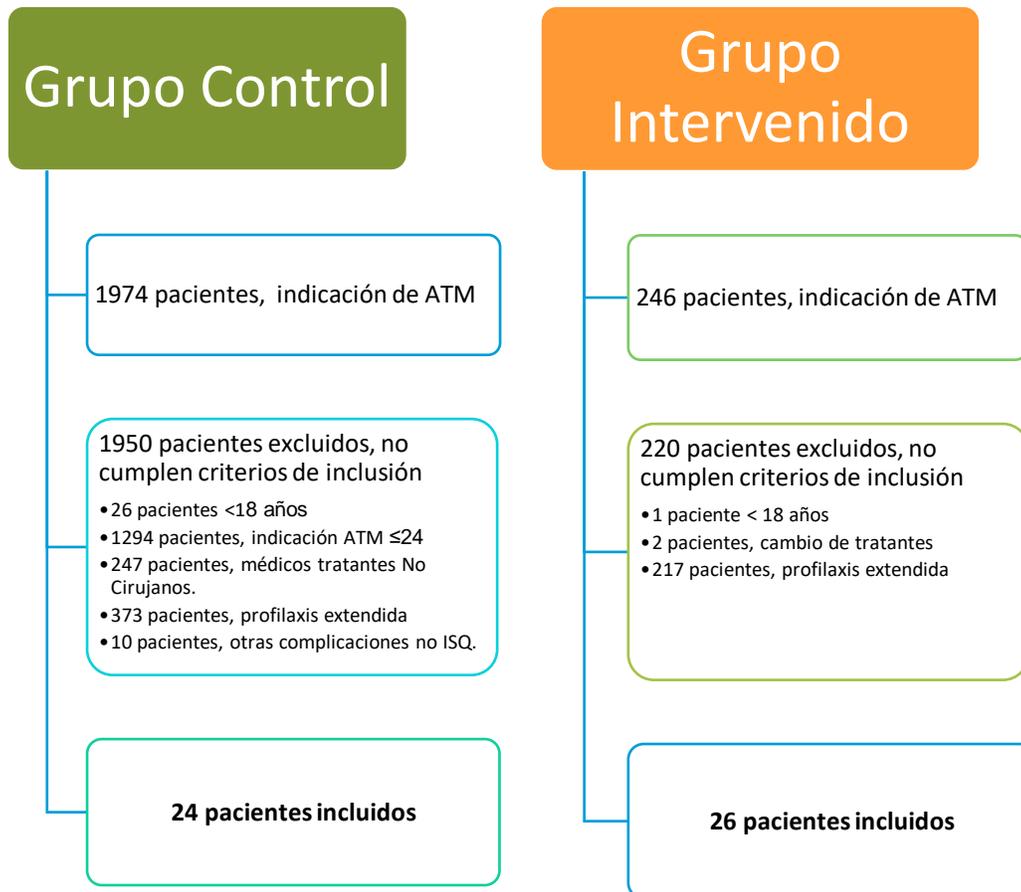
## Anexo 10. Variables cualitativas y cuantitativas.

Sexo	<i>Cualitativa</i>
Edad	<i>Cuantitativa</i>
Peso	<i>Cuantitativa</i>
Talla	<i>Cuantitativa</i>
IMC	<i>Cuantitativa</i>
Alergias	<i>Cualitativa</i>
Hábitos tóxicos	<i>Cualitativa</i>
Antecedentes patológicos	<i>Cualitativa</i>
Otros factores de riesgo de infección	<i>Cualitativa</i>
Foco de ISQ	<i>Cualitativa</i>
Tipo de ISQ	<i>Cualitativa</i>
Diagnóstico de ISQ	<i>Cualitativa</i>
Resolución Quirúrgica	<i>Cualitativa</i>
Presencia de colección	<i>Cualitativa</i>
Drenaje Radiología Intervencional	<i>Cualitativa</i>
Estudio MB de ISQ	<i>Cualitativa</i>
Enterobacteriales BLEE	<i>Cualitativa</i>
Coinfección	<i>Cualitativa</i>
Tiempo total de tratamiento ATM	<i>Cuantitativa</i>
Mejoría clínica	<i>Cualitativa</i>
Estadía Hospitalaria	<i>Cuantitativa</i>
Consumo de ATM	<i>Cuantitativa</i>
Costos de ATM	<i>Cuantitativa</i>
Intervenciones	<i>Cuantitativa</i>

## Anexo 11. Cronograma de trabajo.

CRONOGRAMA DE ESTUDIO													
ETAPA	ACTIVIDAD	MES / AÑO											
		jun-23	jul-23	ago-23	sep-23	oct-23	nov-23	dic-23	ene-24	feb-24	mar-24	abr-24	may-24
<b>Presentación-discusión y aprobación de proyecto</b>	Presentación -discusión - aprobación de proyecto Facultad	■	■										
	Aprobación de proyecto por OAIC HCUCH	■	■										
<b>I- OBSERVACION</b>	SELECCION DE PACIENTES			■									
	REVISION DE FCE			■									
	RECOLECCION Y REGISTRO DE DATOS			■									
<b>II- INTERVENCION</b>	SELECCION DE PACIENTES				■	■	■	■	■	■			
	VISITAS EQUIPO PROA				■	■	■	■	■	■			
	INTERVENCION				■	■	■	■	■	■			
	SEGUIMIENTO				■	■	■	■	■	■	■		
	RECOLECCION Y REGISTRO DE DATOS				■	■	■	■	■	■	■		
	ANALISIS DE DATOS										■	■	
	REDACCION DE INFORME										■	■	
	PRESENTACION DE RESULTADOS												■

## Anexo 12. Pacientes incluidos en el estudio.



**Anexo 13. Modelo de regresión logística simple, que evalúa el efecto de la intervención del FC-PROA y otras variables sobre la mejoría clínica.**

<i>Variable</i>	<i>OR (95 % IC)</i>	<i>p-value</i>
Sexo	0,27 ( 0,04 – 1,64 )	0,15
Edad	1,06 ( 0,99 – 1,14 )	0,11
IMC	0,92 ( 0,80 – 1,05 )	0,23
Tabaquismo	0,13 ( 0,01 – 1,15 )	0,07
Alcohol	0,50 ( 0,13 – 1,94 )	0,32
Hipertensión Arterial	0,67 ( 0,12 – 3,87 )	0,66
Diabetes Mellitus	2,77 ( 0,27 – 28,39 )	0,39
Cáncer	0,33 ( 0,02 – 6,19 )	0,46
Cirugías previas (<3 meses)	0,87 ( 0,13 – 5,82 )	0,88
ATM de uso previo (<3 meses)	0,15 ( 0,02 – 1,50 )	0,11
Supresión inmune	3 ( 0,16 – 55,72 )	0,46
Transfusiones	1,2 ( 0,16 – 7,73 )	0,91
Foco ISQ	1,32 ( 0,35 – 5,02 )	0,68
Tipo de ISQ	0,51 ( 0,14 – 1,84 )	0,30
Resolución quirúrgica	0,47 ( 0,60 – 3,65 )	0,47
Presencia de colección	1,12 ( 0,16 – 7,73 )	0,91
Estudio microbiológico con aislamiento	0,18 ( 0,02 – 1,85 )	0,15
Enterobacteriales BLEE	<b>0,06 ( 0,01 – 0,49 )</b>	<b>0,01</b>
Coinfección	0,71 ( 0,05 – 9,26 )	0,79
Intervenciones aceptadas	0,50 ( 0,17 – 1,49 )	0,21
Intervenciones rechazadas	<b>0,29 ( 0,09 - 0,91 )</b>	<b>0,03</b>

*IMC: índice de masa corporal; ATM: antimicrobianos; ISQ: infección de sitio quirúrgico; BLEE: betalactamasas de espectro extendido.*

## Anexo 14- Modelo de regresión lineal simple, que evalúa el efecto de la intervención del FC-PROA y otras variables sobre el tiempo de estadía hospitalaria.

Variable	Coficiente (95 % IC)	p-value
Sexo	0,06 [ (-0,21) – (0,34) ]	0,65
Edad	2,49 [ (-5,08) – (10,06) ]	0,50
IMC	0,14 [ (-0,43) – (0,71) ]	0,62
Tabaquismo	2,22 [ (-6,36) – (10,79) ]	0,60
Alcohol	4,18 [ (-5,74) – (14,10) ]	0,39
Hipertensión Arterial	7,15 ( 0,53 – 13,77 )	0,04
Diabetes Mellitus	7,37 [ (-0,21) – (14,96) ]	0,06
Cáncer	8,08 [ (-5,13) – (21,30) ]	0,22
Cirugías previas (<3 meses)	-5,18 [ (-12,75) – (2,39) ]	0,17
ATM de uso previo (<3 meses)	-0,72 [ (-8,08) – (6,63) ]	0,84
Supresión inmune	3,83 [ (-9,71) – (17,38) ]	0,56
Transfusiones	<b>-7,57 [ (-15,12) – (0,02) ]</b>	<b>0,04</b>
Foco ISQ	1,74 [ (-3,13) – (6,61) ]	0,47
Tipo de ISQ	0,37 [ (-4,33) – (5,06) ]	0,87
Resolución quirúrgica	0,79 [ (-10,01) – (8,42) ]	0,86
Presencia de colección	-6,98 [ (-14,64) – (0,67) ]	0,07
Estudio microbiológico con aislamiento	<b>8,03 ( 1,36 – 14,69 )</b>	<b>0,02</b>
Enterobacteriales BLEE	<b>11,76 ( 7,17 – 16,35 )</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Coinfección	<b>17,54 ( 8,78 – 26,30 )</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Tiempo de tratamiento ATM	1,05 ( 0,94 – 1,15 )	< 0,0001
Intervenciones aceptadas	2,54 [ (-1,24) – (6,33) ]	0,18
Intervenciones rechazadas	-2,56 [ (-9,43) – (4,29) ]	0,45
Mejoría Clínica presente	<b>-10,11 [ (-17,11) – (-3,11) ]</b>	<b>0,01</b>
Grupo ATM Acceso	2,23 [ (-4,01) – (8,47) ]	0,47
Grupo ATM Vigilancia	0,38 [ (-3,69) – (4,46) ]	0,85
Grupo ATM Reserva	<b>4,18 [ (1,41) – (6,95) ]</b>	<b>0,01</b>
Terapia secuencial	-4,10 [ (-15,35) – (7,14) ]	0,46

IMC: índice de masa corporal; ATM: antimicrobianos; ISQ: infección de sitio quirúrgico; BLEE: betalactamasas de espectro extendido.

## Anexo 15- Consumos de ATM (DDD/ 100 camas/día), según etapas de estudio.

Grupo ATM AWeRe	Etapas I (Control)	Etapas II (Intervención)	Diferencia
<b>ATM de Acceso</b>			
Amoxicilina 500 mg/5ml fco vo	0,03	0	-0,03
Amoxicilina 500 mg vo	0,03	0,03	0,00
Amoxi Clav 875/125 cm	0,82	0,76	-0,06
Amikacina 500 mg amp	0,44	0,44	0,01
Ampicilina 500 mg fco ev	0,03	0,2	0,17
Cefazolina 1g fco ev	2,67	5,25	2,58
Cloxacilina 500mg fco ev	1,08	1,18	0,10
Cotrimoxazol 800/160 cm vo	0,19	0,17	-0,02
Gentamicina 80mg amp ev	0,03	0	-0,03
Metronidazol 500mg fco ev	15,51	17,24	1,73
Metronidazol 500mg cm vo	1,25	0,11	-1,13
Pencilina 2 millones fco ev	0,45	0	-0,45
<i>p-value= 0.34</i>			
<b>ATM de Vigilancia</b>			
Aciclovir 200 mg cm vo	0,01	0	-0,01
Ampicilina sulbactam 1,5 fco ev	0,86	0,74	-0,12
Azitromicina 500 mg fco amp	0,12	0,02	-0,10
Azitromicina 500 mg cm vo	0	0,07	0,07
Ceftazidima 1 g fco ev	0	0,02	0,02
Ceftriaxona 1g fco ev	22,51	22,2	-0,32
Ciprofloxacino 200mg fco ev	1,41	0,94	-0,47
Ciprofloxacino 500mg cm	1,11	0,49	-0,62
Clindamicina 300mg amp ev	0,11	0,01	-0,10
Clindamicina 600mg amp ev	5,84	5,78	-0,07
Clindamicina 300mg cm vo	0,02	0	-0,02
Doxiciclina 100 mg cm vo	0,19	0	-0,19
Fluconazol 200 mg cp vo	0,49	0,93	0,45
Levofloxacino cm vo	0,66	0,14	-0,52
Piperacilina Tazobactam 4,5 g fco ev	2,84	4,37	1,53
Vancomicina 1g fco ev	1,67	0,82	-0,85
Vancomicina 500mg fco ev	0,01	0	-0,01
<i>p-value= 0.59</i>			
<b>ATM de Reserva</b>			
Anidulafungina 100 mg fco ev	0	0,14	0,14
Aztreonam 1 g fco ev	0	0,05	0,05
Cefepime 2g fco ev	0,22	0	-0,22
Ertapenem 1 g fco ev	1,57	1,26	-0,31
Fluconazol 200 mg fco ev	1,05	0,56	-0,49
Imipenem 500 mg fco ev	0,49	0,92	0,43
Linezolid 600mg cm vo	0,1	0,16	0,06
Linezolid 600mg fco ev	0,46	0,73	0,28
Meropenem 1g fco ev	0,01	0,83	0,81
Tigeciclina 50 mg fco ev	0,58	1,21	0,63
<i>p-value= 0.31</i>			

**Anexo 16- Costos de ATM, según etapas de estudio, y % de variación; expresado en pesos chilenos.**

<b>Grupo ATM AWeRe</b>	<b>Etapla I (Control)</b>	<b>Etapla II (Intervención)</b>	<b>% Variación</b>
<b>ATM de Acceso</b>			
Amoxicilina 500 mg/5ml fco vo	\$17.580	0	-100,0%
Amoxicilina 500 mg vo	\$9.500	\$9.500	0,0%
Amoxi Clav 875/125 cm	\$152.784	\$133.686	-12,5%
Amikacina 500 mg amp	\$56.250	\$53.750	-4,4%
Ampicilina 500 mg fco ev	\$105.680	\$612.944	480,0%
Cefazolina 1g fco ev	\$1.061.410	\$1.958.340	84,5%
Cloxacilina 500mg fco ev	\$626.040	\$642.960	2,7%
Cotrimoxazol 800/160 cm vo	\$4.296	\$3.580	-16,7%
Gentamicina 80mg amp ev	\$2.084	0	-100,0%
Metronidazol 500mg fco ev	\$3.438.260	\$3.588.935	4,4%
Metronidazol 500mg cm vo	\$102.800	\$8.800	-91,4%
Pencilina 2 millones fco ev	\$52.500	0	-100,0%
<i>p-value= 0.18</i>			
<b>ATM de Vigilancia</b>			
Aciclovir 200 mg cm vo	\$166.960	0	-100,0%
Ampicilina sulbactam 1,5 fco ev	\$7.006.545	\$5.647.460	-19,4%
Azitromicina 500 mg fco amp	\$16.068	\$2.678	-83,3%
Azitromicina 500 mg cm vo	0	\$60.554	100,0%
Ceftazidima 1 g fco ev	0	\$23.080	100,0%
Ceftriaxona 1g fco ev	\$7.450.947	\$6.898.311	-7,4%
Ciprofloxacino 200mg fco ev	\$1.953.192	\$1.221.584	-37,5%
Ciprofloxacino 500mg cm	\$27.018	\$11.139	-58,8%
Clindamicina 300mg amp ev	\$164.934	\$14.994	-90,9%
Clindamicina 600mg amp ev	\$1.431.255	\$1.328.230	-7,2%
Clindamicina 300mg cm vo	\$26.056	0	-100,0%
Doxiciclina 100 mg cm vo	\$29.920	0	-100,0%
Fluconazol 200 mg cp vo	\$484.875	\$872.775	80,0%
Levofloxacino cm vo	\$30.532	\$6.286	-79,4%
Piperacilina Tazobactam 4,5 g fco ev	\$12.060.685	\$17.415.099	44,4%
Vancomicina 1g fco ev	\$1.253.192	\$575.594	-54,1%
Vancomicina 500mg fco ev	\$8.424	0	-100,0%
<i>p-value= 0.73</i>			
<b>ATM de Reserva</b>			
Anidulafungina 100 mg fco ev	0	\$1.438.934	100,0%
Aztreonam 1 g fco ev	0	\$430.065	100,0%
Cefepime 2g fco ev	\$1.512.733	0	-100,0%
Ertapenem 1 g fco ev	\$6.434.316	\$4.845.596	-24,7%
Fluconazol 200 mg fco ev	\$610.740	\$305.370	-50,0%
Imipenem 500 mg fco ev	\$1.859.500	\$3.309.910	78,0%
Linezolid 600mg cm vo	\$718.130	\$1.077.195	50,0%
Linezolid 600mg fco ev	\$3.785.991	\$5.719.263	51,1%
Meropenem 1g fco ev	\$63.296	\$3.797.760	5900,0%
Tigeciclina 50 mg fco ev	\$4.213.260	\$8.215.857	95,0%
<i>p-value= 0.13</i>			