

Cálculo de los Días de Terapia Antimicrobiana (DOT) en Cuidados Intensivos Pediátricos: una propuesta de metodología basada en el sistema informático de dispensación de medicamentos

Days of Antimicrobial Therapy (DOT) calculation in Pediatric Intensive Care: a methodology proposal based on the electronic records from the pharmacy dispensation system

Waldo Gutiérrez Torres^{1,3}, Deborah Gullone Bobadilla², Nicolás Severino Cuevas^{1,3,4}, José Cristian Plaza-Plaza², Regina Pérez Pérez^{3,5} y Tomás Alejandro Reyes Barros^{3,6}

¹Unidad de Farmacia Clínica, Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universidad Católica de Chile, Red de Salud UC-CHRISTUS.

²Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Química y Farmacia, Pontificia Universidad Católica de Chile.

³Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos, Hospital Clínico Universidad Católica de Chile, Red de Salud UC-CHRISTUS.

⁴Departamento de Medicina Intensiva y Programa de Farmacología y Toxicología Clínica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁵Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁶Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Financiamiento: ninguno

Conflictos de interés: ninguno

Recibido: 16 de marzo de 2022 (segunda versión: 1 de agosto de 2022) / Aceptado: 9 de enero de 2023

Resumen

Introducción: El método recomendado para la medición de consumo de antimicrobianos (AMB) en pediatría es el cálculo del indicador Días de Terapia estandarizado por ocupación (DOT-std). Sin embargo, en hospitales que no cuentan con fichas electrónicas, obtener el numerador de los días de terapia (DOT) requiere revisión directa de las indicaciones del paciente, dificultando su aplicabilidad. **Objetivos:** Validar el sistema de registros electrónicos de dispensación de medicamentos desde farmacia como fuente para el cálculo de DOT y DOT-std en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica (UCIP). **Materiales y Métodos:** Se revisaron las prescripciones de AMB desde la ficha clínica (método manual) y se compararon con los registros de dispensación de AMB a la UCIP (método informático) obtenidos del sistema de medicamentos de farmacia. Se evaluó la concordancia entre los DOT obtenidos mediante el Coeficiente de Correlación Intraclass. **Resultados:** Los AMB más utilizados fueron vancomicina, meropenem y piperacilina/tazobactam. En 9 de 12 AMB se encontró concordancia significativa entre ambos métodos. **Conclusiones:** Tras un proceso de validación local, los registros del sistema informático de dispensación de medicamentos desde farmacia podrían utilizarse para el cálculo de DOT en pediatría en hospitales que no cuenten con una ficha electrónica que permita su cálculo directo.

Palabras clave: consumo de antimicrobianos; consumo de antibióticos; Días de Terapia; Dosis Diaria Definida; Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos; resistencia bacteriana.

Abstract

Background: The recommended indicator for measuring antimicrobial (AMB) consumption in pediatric patients is the Days of Therapy indicator (DOT), which is then standardized by hospital occupancy rates (DOT-std). However, in hospitals that do not have electronic health records, obtaining the DOT requires a direct review of each pharmacological indication, which is not feasible in the long term. **Aims:** To validate electronic records from the pharmacy dispensation system as a source for calculating DOT and estimating DOT-std in a Pediatric Intensive Care Unit (PICU). **Methods:** AMB prescriptions at the PICU of a university hospital were directly reviewed (manual method) and compared with AMB dispensation records (computer method) obtained from the hospital pharmacy system. The Intraclass Correlation Coefficient was used to evaluate the agreement between the DOT obtained by both methods. **Results:** The most used AMB were vancomycin, meropenem, and piperacillin/tazobactam. A significant agreement between the DOT obtained by using manual and computer methods was found in 9 of 12 evaluated AMB. **Conclusions:** After a local validation process, the electronic records of the pharmacy drug dispensation system could be considered a valid source for calculating DOT in PICUs in hospitals where electronic health records with prescription data are not yet available.

Keywords: antimicrobial consumption; antibiotics consumption; Days of Therapy; Defined Daily Dose; antimicrobial stewardship; drug resistance, bacterial.

Correspondencia a:

Waldo Gutiérrez Torres
wigutier@uc.cl

Introducción

El uso de antimicrobianos (AMB) para el tratamiento de infecciones ha sido uno de los avances más importantes de la medicina. Sin embargo, su utilización excesiva, tanto en humanos como en la industria animal, ha favorecido el desarrollo y propagación de resistencia antimicrobiana¹.

En respuesta a esta situación, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló el Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los AMB, donde se establece la necesidad de implementar Programas de Optimización del uso de AMB (PROA) con el objetivo de mejorar los resultados clínicos de las enfermedades infecciosas, limitar la presión selectiva que impulsa la aparición de resistencia y reducir así los costos atribuibles al uso de los AMB².

En Chile, en Diciembre del 2020, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) publicó la “Norma General Técnica N°210 para la Racionalización del uso de AMB en la atención clínica”, que busca establecer nuevos sistemas de monitoreo y evaluación del uso de los AMB en contextos clínicos hospitalarios, exigiendo a los centros de salud el desarrollo e implementación de equipos PROA y el reporte de indicadores para el monitoreo y evaluación de estos programas por el MINSAL³.

Resulta un desafío para los PROA incorporar a los pacientes pediátricos en sus estrategias, pues el proceso de las enfermedades infecciosas, los patrones de resistencia locales, cálculo de dosificación y los AMB comúnmente prescritos varían en comparación con los adultos, siendo en estos últimos en quienes se concentra la mayor cantidad de evidencia científica^{4,5}.

Uno de los métodos más utilizados para evaluar la efectividad de los PROA es a través del cálculo de indicadores de consumo de AMB. De estos, el más utilizado y difundido a nivel mundial es la obtención del indicador “número de Dosis Diaria Definida (DDD)” que en su cálculo incluye la dosis promedio diaria utilizada por un adulto y cuyo resultado se estandariza por ocupación hospitalaria en días-cama. Sin embargo, en pediatría los AMB se dosifican por el peso de los pacientes, según los distintos tramos de edad⁶, por lo que el cálculo de DDD pierde valor estimativo, pronóstico, y no permite establecer comparaciones con otros centros ni mucho menos con la población adulta^{3,7}.

Por lo anterior, el indicador más adecuado a utilizar en población pediátrica es el cálculo de los Días de Terapia (DOT, según sus siglas en inglés), definido como la “sumatoria de número de días que cada paciente individual recibe un antimicrobiano específico en un determinado período, independiente de la dosis administrada” y que luego se estandariza por la ocupación del servicio en días-cama en el mismo período de tiempo (DOT-std)^{3,7},

según se describe en la Figura 1. Este indicador no se ve afectado por la dosis utilizada, otorgándole mayor precisión a la monitorización del consumo de AMB en pacientes pediátricos⁷⁻⁹.

La principal dificultad para obtener el numerador del indicador DOT-std radica en la disponibilidad de una ficha clínica electrónica o de un sistema de registro electrónico de indicaciones médicas, pues la obtención manual del uso de AMB de los pacientes de forma rutinaria es impracticable para la realidad de muchos hospitales en Chile, requiriendo personal con horas asignadas solo para la recolección de los datos⁸, lo que es un impedimento a la implementación generalizada de este indicador. Por el contrario, las bodegas y farmacias de hospitales cuentan con sistemas informáticos de abastecimiento y dispensación propios, que son utilizados para calcular otros indicadores como el DDD, donde quedan registros de todos los medicamentos dispensados a cada paciente, cantidad enviada y fechas de uso. De hecho, a nivel internacional estos registros son utilizados para el cálculo de muchos otros indicadores de consumo de AMB¹⁰. En reconocimiento del desafío que implica calcular el indicador DOT, la Norma General Técnica N° 210 indica que transitoriamente se aceptará el cálculo de densidad de DDD en población pediátrica, con miras a realizar los esfuerzos necesarios para calcular el consumo de AMB utilizando el indicador DOT-std en el futuro³.

Con el fin de superar esta limitación, este estudio propone una estrategia de estimación de los DOT a partir de los registros electrónicos de abastecimiento/dispensación del Servicio de Farmacia. Para evaluar la aplicabilidad de esta metodología, se midió la concordancia de los DOT obtenidos por este método con los DOT obtenidos por el método tradicional de revisión de fichas clínicas, con el fin de validar esta estrategia como una alternativa para la medición de consumo de AMB en pediatría.

Objetivo

Validar el sistema de registros electrónicos de dispensación de medicamentos desde farmacia como fuente para el cálculo de DOT y estimación de DOT-std en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica (UCIP).

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional, prospectivo y analítico, en el Hospital Clínico Red de Salud UC-CHRISTUS de Santiago de Chile, que cuenta con 16 camas pediátricas de alta complejidad. La población estudiada fue el total de pacientes hospitalizados en la UCIP entre el 01 de mayo y el 31 de julio de 2021. Se incluyeron en el análisis los pacientes que durante el periodo de seguimiento estuvieran hospitalizados en la

$$\frac{\text{DOT} * 1000}{\text{Ocupación}} = \text{DOT-std}$$

Donde:

DOT = *Días de Terapia* = sumatoria de número de días que cada paciente individual recibe un antimicrobiano específico en un determinado período, independiente de la dosis administrada.

Ocupación = total de días-cama ocupados en el período analizado

DOT-std = *Días de Terapia* estandarizados por ocupación (en este caso, por 1.000 días-cama)

Figura 1. Fórmula para cálculo de DOT estandarizado por ocupación (DOT-std), adaptada de la Norma Chilena N° 210 del Ministerio de Salud³.

UCIP y utilizaran al menos una dosis de los AMB sometidos a vigilancia. No se realizó seguimiento posterior a su traslado desde la unidad.

La elección de los AMB monitorizados fue realizada por el comité PROA del hospital, el cual se basó principalmente en los antimicrobianos del grupo vigilancia y reserva de la clasificación AWaRe de la Organización Mundial de la Salud¹¹, aquellos clasificados como de Importancia Crítica para la Medicina Humana por la misma organización¹² y la Norma Técnica N°210 del MINSAL³. Los AMB vigilados fueron: ampicilina/sulbactam, aztreonam, cefotaxima, ceftazidima, ceftazidima/avibactam, ceftriaxona, ciprofloxacino, colistín, daptomicina, ertapenem, imipenem, levofloxacino, linezolid, meropenem, moxifloxacino, piperacilina/tazobactam, tigeciclina, vancomicina y voriconazol.

Para el cálculo de los DOT se compararon dos estrategias. La primera, que es el método de referencia, consistió en la revisión prospectiva de las prescripciones médicas de los AMB de todos los pacientes hospitalizados en la UCIP (método manual). Para ello, se realizó seguimiento diario presencial en la UCIP de lunes a viernes entre las 9 y las 13 horas. Por definición, el indicador DOT no considera la dosis utilizada ni el número de dosis administradas durante el día. Es decir, meropenem 250 mg c/8 h por 5 días equivale a los mismos DOT que meropenem 500 mg c/24 h por 5 días, correspondiendo ambos casos a 5 DOT de meropenem.

Para disminuir sesgos por pérdida de pacientes, aquellos que iniciaron, continuaron o suspendieron tratamiento AMB durante fines de semana y festivos fueron incluidos y revisados al día hábil siguiente a través de las indicaciones farmacológicas almacenadas en la ficha del paciente, utilizando como guía el censo diario de pacientes hospitalizados en la unidad. Los pacientes fueron seguidos durante toda su estadía en la unidad por una licenciada en Química y Farmacia previamente entrenada, quien fue supervisada por el farmacéutico clínico de la unidad y el farmacéutico clínico del PROA. A partir de las indicacio-

nes farmacológicas se registró diariamente el consumo y al finalizar el mes se realizó la sumatoria total de los DOT de cada paciente para cada AMB.

La segunda estrategia (método informático) utilizó como fuente de información el sistema de dispensación de medicamentos del servicio de farmacia (Programa Oracle®). Para esto, se descargaron los registros electrónicos de los AMB despachados desde la farmacia hospitalaria a cada paciente de la UCIP. Esto se realizó al finalizar cada mes y solo una vez completado el seguimiento presencial (método manual) para reducir posibles sesgos de selección de los pacientes monitorizados en el método manual. En los registros electrónicos de farmacia está disponible el nombre del AMB solicitado, cantidad entregada, fecha de despacho e identificación del paciente con nombre y RUT. A partir de este registro se calculó el número de días de AMB solicitado a cada paciente por 2 investigadores independientes para controlar posibles sesgos de información.

Para el cálculo de DOT obtenidos a través del método informático se utilizaron los siguientes criterios:

1. Un día de pedido de AMB a farmacia se consideró equivalente a un DOT.
2. Las devoluciones de AMB no restaron DOT.
3. En caso de existir una diferencia inferior a 4 días entre dos solicitudes del mismo AMB para el mismo paciente, se contabilizaron los días faltantes como días en los que se consumió el AMB (ej.: día 1 solicitud de AMB, día 2, 3 y 4 sin pedido, día 5 solicitud de AMB, equivale a 5 días de terapia). (Figura 2). Este criterio fue establecido para reducir el sesgo en la medición de consumo ya que la UCIP no necesariamente solicita cantidades para 24 h en pacientes de larga estadía o en aquellos en que puede optimizar el uso de frascos (un frasco para múltiples dosis).
4. Si la diferencia entre dos solicitudes de AMB era mayor o igual a 4 días no se contabilizaron los días entre solicitudes como días en que el AMB fue utilizado (Figura 2).

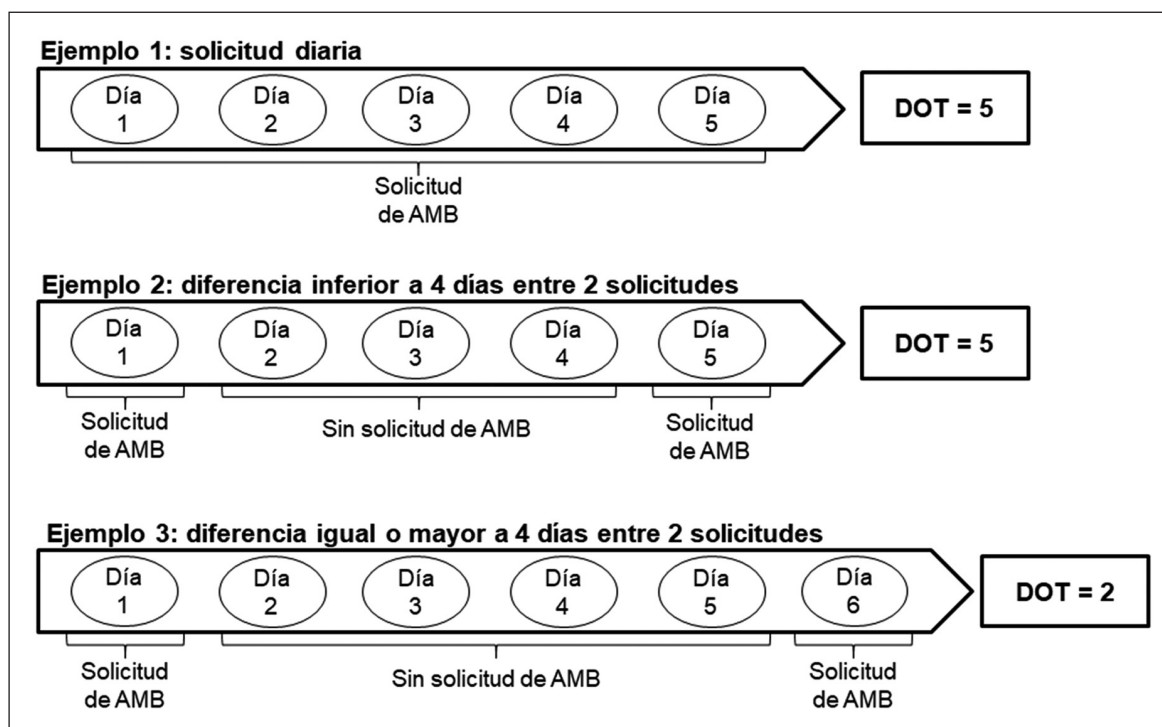


Figura 2. Ejemplificación del criterio N° 3 para el cálculo de DOT utilizando el sistema informático de dispensación de medicamentos de farmacia.

Para la validación del método informático de estimación de DOT se calculó la magnitud de la concordancia de los DOT obtenidas con las resultantes mediante el método manual. Para ello se calculó el Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI) de tipo acuerdo absoluto con modelo *two-way mixed* y un intervalo de confianza (IC) de 95%. La fuerza de concordancia fue clasificada según lo descrito por Landi¹³ (CCI 0,81-1,0: “casi completa” [*near complete*], 0,61-0,8: “fuerte” [*strong*], 0,41-0,6: “moderada” [*moderate*], 0,21-0,4: “regular” [*fair*], 0-0,2: “pobre” [*poor*]). Aquellos casos en que el IC de 95% del CCI incluyó al valor 0, se consideraron como “sin concordancia”. Se utilizó un modelo de CCI de dos factores de efectos mixtos (*two-way mixed*), ya que los métodos utilizados para la medición de las variables eran fijos y los pacientes representaban una muestra aleatoria de la población. Es relevante aclarar que el CCI debe ser aplicado comparando los DOT obtenidos por ambos métodos para cada curso de tratamiento AMB y no a la sumatoria del DOT de todos los pacientes.

En el caso que existiera registro de consumo de AMB por un método y no por el otro se asignó una DOT de cero al método en que no había registro, que es el peor escenario para la prueba estadística utilizada.

Finalmente, se calculó el DOT-std por 1.000 días-cama de cada AMB utilizando ambos DOT para su comparación. Este cálculo se realizó según la fórmula indicada en la Figura 1. La ocupación del periodo fue

proporcionada por la unidad de estadística y gestión de camas del hospital.

Para el análisis estadístico, las variables categóricas fueron resumidas como porcentaje y las continuas fueron expresadas en media, desviación estándar y rango. Considerando el carácter exploratorio de este trabajo y que no existen estudios previos que hayan utilizado la metodología propuesta para el cálculo del DOT, el tamaño muestral fue definido por conveniencia e incluyó a todos los pacientes hospitalizados en la UCIP durante el período de estudio. La significancia estadística se fijó en un valor $p < 0,05$. Para los análisis se utilizó el programa IBM SPSS® v20.0.

Las identidades de los pacientes fueron anonimizadas a un código alfanumérico. Este trabajo contó con la aprobación del Comité Ético Científico de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Católica de Chile, ID: 210407003, donde se resolvió otorgar dispensa del consentimiento informado. La redacción del manuscrito se realizó acorde a la iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*).

Resultados

En el período estudiado se registraron 194 pacientes hospitalizados en la UCIP, de los cuales 54 (27,8%) utilizaron algún AMB sometido a vigilancia y fueron incluidos

en los análisis. Por las características del monitoreo, que fue realizado en un servicio cerrado, no se detectaron pérdidas en el seguimiento de los pacientes.

En promedio, cada paciente utilizó $2 \pm 1,4$ AMB sometidos a vigilancia (Rango 1 - 8 AMB). Solo 14 de los 19 AMB incluidos fueron utilizados durante el período del estudio. Los AMB colistín, daptomicina, ertapenem, levofloxacino y tigeciclina, no fueron prescritos y por tanto no pudieron ser incluidos en el análisis.

De los 14 AMB utilizados en el período de estudio, se pudo evaluar la concordancia entre los métodos para el cálculo de los DOT en 12 de ellos, ya que imipenem y ampicilina/sulbactam fueron utilizados en solo un paciente cada uno lo que imposibilita el cálculo de CCI. De los 12 AMB sometidos al test estadístico, se obtuvo una concordancia estadísticamente significativa en nueve de ellos (75%) (Tabla 1).

En el período estudiado, cinco AMB fueron indicados en 10 o más cursos de tratamiento: vancomicina, meropenem, piperacilina/tazobactam, ceftriaxona y cefotaxima. Para todos ellos se encontró concordancia significativa entre las DOT obtenidas por ambos métodos y esta fue clasificada como “casi completa”, con excepción de cefotaxima cuya concordancia se clasificó como “fuerte”. También se encontró concordancia significativa y clasificada como “casi completa” para las DOT de aztreonam, ceftazidima, ceftazidima/avibactam, y ciprofloxacino; sin embargo, este análisis se vio limitado por el bajo número de cursos de tratamiento AMB indicados en el período estudiado. Para linezolid, moxifloxacino y voriconazol, no se encontró concordancia significativa. Nuevamente, el

análisis de estos AMB se vio limitado por el bajo número de cursos de tratamiento indicados.

Posteriormente, utilizando los valores de DOT obtenidos por ambos métodos, se realizó el cálculo del indicador DOT-std por ocupación. Los AMB más utilizados fueron vancomicina, meropenem y piperacilina/tazobactam con un indicador DOT-std por 1.000 días-cama obtenido por método manual de 168,2; 129,6 y 68,2, comparado con 138,5; 114,7 y 54,4 por método informático, respectivamente (Tabla 2).

Discusión

En este estudio se encontró una concordancia significativa entre los DOT obtenidos mediante el cálculo manual y una estrategia simplificada basada en los registros electrónicos de dispensación de farmacia para 9 de 12 AMB sometidos a vigilancia en una UCIP (Tabla 1). Por lo tanto, para estos AMB, el cálculo de DOT utilizando los registros de dispensación de medicamentos de farmacia es un estimador aceptable del DOT obtenido por el método de referencia en aquellos hospitales que no tengan indicaciones médicas electrónicas.

Para tres AMB (linezolid, moxifloxacino y voriconazol) no se pudo demostrar una adecuada concordancia entre ambos métodos. En los casos de linezolid y voriconazol esto puede explicarse por el bajo número de pacientes en que fue indicado, además que solo se indicó por períodos breves (tres días en promedio). En el caso particular de moxifloxacino, la nula concordancia

Tabla 1. Concordancia entre DOT obtenido por método manual y método informático

AMB	n cursos AMB	Promedio DOT manual por curso	Promedio DOT INF por curso	Valor CCI	IC 95%	Fuerza concordancia
Vancomicina	36	4,7	3,8	0,907*	0,62 - 0,96	Casi completa
Meropenem	27	4,9	4,3	0,949*	0,87 - 0,98	Casi completa
Ceftriaxona	17	2,2	2,3	0,824*	0,58 - 0,93	Casi completa
Piperacilina/tazobactam	14	4,9	3,9	0,943*	0,23 - 0,99	Casi completa
Cefotaxima	10	1,1	1,3	0,707*	0,19 - 0,92	Fuerte
Ceftazidima	6	2,2	2,3	0,962*	0,77 - 0,99	Casi completa
Linezolid	5	1,6	1,2	0,368	-0,68 - 0,91	Sin concordancia
Ciprofloxacino	4	6,0	5,5	0,943*	0,46 - 0,99	Casi completa
Aztreonam	3	7,7	7,0	0,994*	0,81 - 1,00	Casi completa
Ceftazidima/avibactam	3	7,3	5,7	0,950*	0,39 - 0,99	Casi completa
Voriconazol	3	3,6	3,3	0,800	-0,29 - 0,99	Sin concordancia
Moxifloxacino	2	7,0	0,5	-0,124	-0,29 - 0,97	Sin concordancia

AMB: Antimicrobiano, CCI: Coeficiente de correlación Intraclase, DOT: Días de terapia, IC: Intervalo de confianza, INF: informático. *Valor $p < 0,05$.

Tabla 2. Comparación de método manual e informático para el cálculo de DOT-std por 1.000 días-cama

AMB	n de pacientes	N° de cursos de AMB	DOT-std MANUAL	DOT-std INF	Diferencia DOT-std MANUAL e INF
Vancomicina	32	36	168,2	138,5	-17,7%
Meropenem	24	27	129,6	114,7	-11,5%
Ceftriaxona	16	17	37,6	38,6	+1,5%
Piperacilina/tazobactam	13	14	68,2	54,4	-20,2%
Cefotaxima	9	10	10,9	12,9	+18,3%
Ceftazidima	5	6	12,9	13,8	+7,0%
Linezolid	4	5	7,9	5,9	-25,3%
Ciprofloxacino	4	4	23,7	21,8	-8,0%
Aztreonam	2	3	22,7	20,8	-8,4%
Ceftazidima/avibactam	2	3	21,8	16,8	-22,9%
Voriconazol	3	3	10,9	9,9	-9,2%
Moxifloxacino	2	2	13,8	1,0	-92,8%
Ampicilina/sulbactam	1	1	2,0	1,0	-50,0%
Imipenem	1	1	2,0	2,0	0%

AMB: Antimicrobiano, DOT-std: indicador días de terapia estandarizado por ocupación.

entre los métodos y su baja significancia estadística es explicada pues este fármaco se utiliza en pediatría por vía oral como un jarabe, formulación que no existe en el país y debe ser preparada de manera magistral. Esto genera las discrepancias observadas entre ambos métodos, ya que en nuestra institución este tipo de preparaciones no está incluida en los registros informáticos. Para evitar errores de este tipo, se sugiere tener un listado de los AMB de uso frecuente en formato magistral en pediatría a fin de no aplicarles esta metodología y optando por alternativas distintas para el cálculo de consumo del AMB.

En nuestro estudio los DOT-std estimados por método informático tendieron a subestimar el indicador calculado de forma manual observándose diferencias de hasta alrededor de 20% pese a que la concordancia de los DOT individuales en la mayoría de los AMB era excelente. Estas discrepancias están dentro de lo observado cuando se estiman indicadores a través de métodos informáticos¹⁰. A modo de ejemplo, los DOT de vancomicina calculados por ambos métodos diferían en promedio en un solo día (Tabla 1), pero sus DOT-std lo hacían en una magnitud de 30 DOT-std por 1.000 días-camas ocupadas (Tabla 2). Este fenómeno se debe a que el indicador DOT-std incluye en el cálculo la sumatoria de los DOT por paciente en un determinado período de tiempo y, por consiguiente, diferencias no significativas entre estos se incrementarían de forma aditiva a mayor período estudiado o mayor número de pacientes. Lo anterior es un aspecto a considerar de la metodología. Sin embargo, a juicio de

los investigadores, estas diferencias son esperables y de magnitud reducida. Además, nos parece de mayor utilidad utilizar un DOT estimado para identificar y evaluar el efecto de las intervenciones de los PROA en pacientes pediátricos, en comparación a utilizar el indicador DDD o incluso el indicador DDD ajustado por peso promedio. Lo anterior, pues el uso del indicador DOT-std es el estándar de monitoreo en pediatría^{7,14} sumado a que en la actualidad la recomendación es también comenzar su uso en pacientes adultos¹⁴⁻¹⁶.

Dentro de las fortalezas de este trabajo destaca la propuesta de una metodología novedosa para obtener el indicador DOT en población pediátrica, utilizando los sistemas informáticos propios de cada farmacia que son de uso habitual en los hospitales, para así disminuir la dificultad de obtener ese indicador en aquellos centros que no cuenten con una ficha electrónica que permita su cálculo automatizado. De este modo, esta metodología podría ser replicada en otros hospitales tras un período de validación local, con el objetivo de reducir las horas de trabajo necesarias para la recopilación de información que requiere el cálculo de los DOT y facilitar el trabajo de los farmacéuticos de los PROA, principales encargados de calcular los indicadores de consumo. Esto permitiría avanzar en la medición de DOT en pacientes pediátricos sin tener que incurrir en gastos como adquirir un programa informático nuevo, o, al menos, permitiría monitorear este indicador con una precisión aceptable hasta que dichas plataformas informáticas estuvieran disponibles.

Otra de las fortalezas de este trabajo fueron los esfuerzos realizados para controlar sesgos de información, selección y pérdida de pacientes con el objetivo de aumentar la exactitud en la medición de los DOT con el método informático. Finalmente, la medición de concordancia mediante el uso del CCI y no solo la búsqueda de correlación, por ejemplo, utilizando el Coeficiente de Correlación de Pearson (CCP), nos permitió medir el grado de acuerdo o consistencia de ambos métodos de estimación de DOT. A diferencia del CCI, el CCP solo cuantifica la asociación entre variables, pero no el grado de acuerdo entre ellas¹⁷. Por ejemplo, si dos instrumentos miden sistemáticamente cantidades diferentes uno del otro, la correlación puede ser perfecta ($r = 1$), a pesar de que la concordancia sea nula.

Sin embargo, es importante señalar como limitación de este análisis que el número de cursos de AMB incluidos en cada prueba de concordancia fue en general bajo. Tras establecer un nivel de concordancia mínimo aceptable y uno esperado, es posible calcular el número necesario de mediciones que debe incluirse para obtener un ICC confiable. Por ejemplo, con una concordancia mínima aceptable de 0,7 (hipótesis nula) y una esperada de 0,9 (hipótesis alternativa), se necesitan al menos 19 observaciones¹⁸ para estimar un ICC con una significancia estadística y poder de 80%, lo que solo se logró en dos de los 12 AMB incluidos (vancomicina y meropenem). A pesar de ello, la magnitud de las ICC obtenidas y sus intervalos de confianza sugieren que el nivel de concordancia se mantendría al aumentar el número de observaciones para cada AMB.

En esa misma línea, la principal limitación de estos resultados es que en este estudio piloto solo se evaluó un periodo acotado de tres meses, lo que no permite su aplicabilidad inmediata en otros centros sin antes realizar una validación local. Esto es especialmente relevante al considerar las diferencias que pueden existir en el funcionamiento y cumplimiento del despacho de medicamentos en dosis para 24 h (razón por la que fue necesario implementar el criterio N° 3 en nuestra institución) y en la calidad de los registros de farmacia de los hospitales de Chile.

A conocimiento de los autores, la metodología utilizada en este estudio no había sido previamente descrita ni publicada en nuestro país. Esta podría resolver en parte la complejidad que presenta la obtención de los DOT en unidades pediátricas para distintos centros de salud del país. Sin embargo, lo óptimo es que a futuro los hospitales

cuenten con sistemas de registro electrónico que permitan obtener los datos necesarios para el cálculo del indicador DOT-std días-camas ocupados de forma automatizada¹⁰. A nivel nacional, sería necesaria la consideración de la estrategia de cálculo de DOT y DOT-std propuesta por este trabajo en la Norma Técnica N° 210 del MINSAL como alternativa de transición hasta la posibilidad de obtener el indicador por método automatizados, especialmente a la luz de las deficiencias que tiene la alternativa propuesta (densidad de DDD) en población pediátrica.

En suma, en 75% de los AMB evaluados, la concordancia entre los dos métodos utilizados para calcular los DOT fue adecuada (“casi completa” o “fuerte” y con resultados estadísticamente significativos). Esto indica que el uso de sistemas de inventario, contabilidad o dispensación de medicamentos propios de farmacias hospitalarias podría ser una fuente de datos confiable para el cálculo de los DOT y que este método permitiría simplificar y sustituir la revisión manual de la hoja de indicaciones farmacológicas en instituciones que no cuenten con fichas electrónicas modernas que permitan el cálculo automático de indicadores. Así, tras una adaptación y validación local por cada centro hospitalario, esta podría ser una estrategia de transición razonable para el cálculo del indicador DOT-std en pacientes pediátricos según lo exige la Norma General Técnica N° 210 del MINSAL, lo que permitiría evaluar precozmente las intervenciones realizadas por los equipos PROA pediátricos en Chile.

Conclusiones

Los DOT obtenidos utilizando los registros electrónicos del sistema de dispensación de medicamentos podrían ser un estimador adecuado de los DOT obtenidos por el método tradicional en los servicios de pediatría, lo que permitiría estimar el indicador DOT-std días-camas ocupados sin la necesidad de contar con personal dedicado solo a la monitorización diaria de las indicaciones farmacológicas y simplificando la medición de consumo de AMB en dichas unidades. La metodología propuesta puede ser replicada en centros que no cuenten con registros electrónicos que permitan realizar el cálculo de indicadores de forma automática, utilizando la información entregada por los sistemas de abastecimiento y dispensación de medicamentos de farmacia, propios de cada institución. Sin embargo, se sugiere validar esta metodología en cada centro antes de su implementación formal.

Referencias bibliográficas

- 1.- World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. WHO, 2014. Report N° 9789241564748. [Consultado el 05 de enero de 2022] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>.
- 2.- Fishman N. Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship. SHEA, IDSA, PIDS. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012; 33(4): 322-7. doi:10.1086/665010.
- 3.- Ministerio de Salud, Gobierno de Chile, 2020. Norma General Técnica N° 210 para la Racionalización del uso de Antimicrobianos en la Atención Clínica. [Consultado el 05 de noviembre de 2021] Disponible: https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/01/RES.-EXENTA-N%C2%B01146-Aprueba-Norma-Gral.-Te%CC%81cnica-N%C2%B00210-para-la-racionalizacio%CC%81n-del-uso-de-antimicrobianos-en-la-Atencio%CC%81n-Cli%CC%81nica_v2.pdf
- 4.- Goldman J L, Newland J G. New horizons for pediatric antibiotic stewardship. *Infect Dis Clin North Am.* 2015; 29(3): 503-11. doi: 10.1016/j.idc.2015.05.003.
- 5.- Smith M J, Gerber J S, Hersh A L. Inpatient antimicrobial stewardship in pediatrics: a systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015; 4(4): e127-35. doi: 10.1093/jpids/piu141.
- 6.- Davis's Drug Guide. Pediatric Dosage Calculations, 16th ed., F.A. Davis Company, 2020. [Consultado el 13 de diciembre de 2021] Disponible en: https://www.drugguide.com/ddo/view/Davis-Drug-Guide/109514/all/Pediatric_Dosage_Calculations.
- 7.- Morris A M. Antimicrobial stewardship programs: appropriate measures and metrics to study their impact. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2014; 6(2): 101-12. doi: 10.1007/s40506-014-0015-3.
- 8.- World Health Organization. GLASS guide for national surveillance systems for monitoring antimicrobial consumption in hospitals. WHO, Geneva, 2020, N° 9789240000421. p. 2-4,40,41,59,60. [Consultado el 16 de febrero de 2022] Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000421>.
- 9.- Grau S, Bou G, Fondevilla E, Nicolás J, Rodríguez-Maresca M, Martínez-Martínez L. How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31 Suppl 4: 16-24. doi: 10.1016/S0213-005X(13)70128-9.
- 10.- Schwartz D N, Evans R S, Camins B C, Khan Y M, Lloyd J F, Shehab N, et al. Deriving measures of intensive care unit antimicrobial use from computerized pharmacy data: methods, validation, and overcoming barriers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011; 32(5): 472-80. doi: 10.1086/659760.
- 11.- World Health Organization, Executive summary: the selection and use of essential medicines 2019. Report N° WHO/MVP/EMP/IAU/2019.05. 22nd WHO Expert Committee, 2019. [Consultado el 05 de diciembre de 2021] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325773>.
- 12.- World Health Organization, Critically important antimicrobials for human medicine, 6th rev., WHO, Geneva, (2018). [Consultado el 05 de diciembre de 2021] Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>.
- 13.- Landis J R, Koch G G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977; 33(1): 159-74. doi: 10.2307/2529310.
- 14.- Ibrahim O M, Polk R E. Antimicrobial use metrics and benchmarking to improve stewardship outcomes: methodology, opportunities, and challenges. *Infect Dis Clin North Am.* 2014; 28(2): 195-214. doi: 10.1016/j.idc.2014.01.006.
- 15.- J. Vallés S. Fernández, E. Cortés, A. Morón, E. Fondevilla, J.C. Oliva, E. Díaz. Comparison of the defined daily dose and days of treatment methods for evaluating the consumption of antibiotics and antifungals in the intensive care unit, *Medicina Intensiva* 2020; 44(5): 294-300. doi: 10.1016/j.medin.2019.06.008.
- 16.- Barlam T F, Cosgrove S E, Abbo L M, MacDougall C, Schuetz A N, Septimus E J, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(10): e51-77. doi: 10.1093/cid/ciw118.
- 17.- Koo T K, Li M Y. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *J Chiropr Med.* 2016; 15(2): 155-163. doi: 10.1016/j.jcm.2016.02.012.
- 18.- Bujang M A, Baharum N. A simplified guide to determination of sample size requirements for estimating the value of intraclass correlation coefficient: a review. *Arch Orofac Sci.* 2017; 12(1): 1-11.