

Efecto del PROA con seguimiento activo por parte de un farmacéutico clínico en desenlaces clínicos y económicos en pacientes hospitalizados en la unidad de intermedio quirúrgico de un Hospital Universitario

PROA effect with active monitoring by a clinical pharmacist on clinical and economic outcomes in hospitalized patients in the surgical intermediated care unit at a University Hospital

Beatriz S. Bustamante G.¹, Fernanda Ávila O.¹, Matilde Lagos P.¹, Roberto Olivares C.¹ y Ariel Castro L.¹

¹Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Conflictos de interés: no aplica

Financiamiento: no aplica

Recibido: 11 de octubre de 2024 / Aceptado: 6 de junio de 2025

Resumen

Introducción: Los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) buscan retrasar la resistencia antimicrobiana. La Unidad de Intermedio Quirúrgico (UIQ) de un hospital es un ámbito donde el PROA es fundamental. **Objetivo:** Determinar el impacto del Químico Farmacéutico (QF) clínico miembro del PROA en el uso de antimicrobianos en la UIQ. **Metodología:** Estudio cuasi-experimental, de antes y después, cada fase con 6 meses de duración. Se reclutó a 100 pacientes, 50 en cada fase. Principal efecto evaluado fue la comparación de los días de tratamiento. Efectos secundarios incluyeron estadía hospitalaria, prescripciones inapropiadas (PI), fracaso clínico (FC), consumo y costos de antimicrobianos. **Resultados:** Se observó una disminución de 12% en la duración de la antibioterapia (p value= 0,055). La estadía hospitalaria disminuyó en 16,4% (p value<0,001). Con ello se determinó que los pacientes intervenidos tuvieron un menor riesgo de presentar una PI de antimicrobianos (OR 0,148; IC 95 % 0,038-0,573; p value= 0,006), al igual que un menor riesgo de presentar FC (OR 0,181; IC 95% 0,056-0,580; p value= 0,04). Se disminuyó en 37% los costos asociados a antimicrobianos, un ahorro institucional de \$24.073.891 (aproximadamente \$ USD 25.644). **Conclusión:** La implementación del PROA en la UIQ generó una tendencia a disminuir los días de tratamiento total y la estadía hospitalaria.

Palabras clave: Programa de optimización de antimicrobianos, Químico Farmacéutico clínico, intervenciones farmacéuticas, antimicrobianos.

Abstract

Background: Antimicrobial stewardship programs (ASPs) are aimed at delaying antimicrobial resistance. A hospital's surgical intermediate care unit (SIMCU) is where the ASP is essential. **Aim:** To determine the impact of the clinical pharmacist, a member of the ASP, on the use of antimicrobials in the SIMCU. **Methodology:** Quasi-experimental, before-and-after study, with each phase lasting 6 months. One hundred patients were recruited, 50 in each phase. The primary effect evaluated was the comparison of treatment days. Adverse effects included hospital stay, inappropriate prescriptions (IP), clinical failure (CF), and the consumption and costs related to antimicrobials. **Results:** A 12% decrease in the duration of antibiotic therapy was observed (p value= 0.055). The hospital stay decreased by 16.4% (p value<0.001). It was therefore determined that the treated patients had a lower risk of presenting an antimicrobial IP (OR 0.148; 95% CI 0.038- 0.573; p value= 0.006) and a lower risk of presenting CF (OR 0.181; 95% CI 0.056-0.580; p value= 0.04). Antimicrobial-related costs were reduced by 37%, an institutional savings of CLP 24,073,891 (approximately USD 25,644). **Conclusion:** The implementation of the ASP in the SIMCU resulted in a reduction in overall treatment days and hospital stays.

Keywords: Antimicrobial stewardship program, chemist, clinical pharmacist, pharmaceutical interventions, antimicrobials.

Correspondencia a:

Beatriz Soledad Bustamante Gómez
bsbustam@uc.cl

Introducción

La resistencia a los antimicrobianos es un problema cada vez más importante para la seguridad del paciente y para la salud pública. En ese contexto es necesario la implementación de programas de optimización de antimicrobianos (PROA) o *Antimicrobial Stewardship* en las instituciones de salud, que se ha definido como el “conjunto de intervenciones coordinadas, diseñadas para mejorar y medir el uso adecuado de agentes antimicrobianos mediante la promoción de la selección del régimen óptimo, incluida la dosificación, duración de la terapia y vía de administración”^{1,2}.

Dentro de la norma técnica N° 2103, se define que las funciones de un Químico Farmacéutico (QF) clínico como miembro del PROA corresponden a asesorar las decisiones clínicas desde la perspectiva de la farmacocinética (FC) y farmacodinámica (FD), monitorear el consumo de los antimicrobianos, optimizar su administración, sugerir optimización de dosis en bacterias multirresistentes, asesorar en el uso de concentraciones plasmáticas para ajustes de dosis de antimicrobianos, entre otros.

Actualmente, el Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) cuenta con un PROA debidamente conformado por resolución desde enero de 2022. Específicamente la Unidad de Intermedio Quirúrgico (UIQ) del HCUCH registra un alto uso de antimicrobianos, por lo que es necesario poder intervenir en dicha unidad.

Este trabajo posee como objetivo general determinar el efecto en el tiempo de tratamiento antimicrobiano de los pacientes con seguimiento activo por parte del QF clínico como miembro del PROA en la UIQ.

Materiales y Métodos

El presente trabajo fue un estudio cuasi-experimental, de tipo antes y después, realizado en la UIQ del HCUCH, la cual cuenta con 18 camas intermedias y tres camas críticas. En la fase pre-intervención, el equipo PROA estaba compuesto por tres médicos infectólogos, un médico microbiólogo y dos QF, quienes supervisan los antimicrobianos del grupo reserva (antimicrobianos restringidos) de forma diaria en todos los servicios clínicos del hospital, sin supervisar los antimicrobianos de los grupos acceso y vigilancia (antimicrobianos no restringidos).

Dicha clasificación corresponde a la definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS clasifica a los antimicrobianos en tres grupos:

- *Acceso*: antimicrobianos de primera línea para infecciones comunes.
- *Vigilancia*: antimicrobianos de espectro mayor, para infecciones menos comunes o como alternativas, cuyo uso debe ser controlado y basado en guías locales.

- *Reserva*: antimicrobianos de uso restringido para infecciones graves, solo cuando otros tratamientos han fallado y deben usarse bajo estrategia PROA para preservar su efectividad.

En este trabajo se comparó desenlaces clínicos y económicos en ambas etapas, siendo la principal diferencia que la fase de intervención incluyó la incorporación de un QF clínico en el equipo del intermedio quirúrgico como miembro del PROA y la revisión de todos los antimicrobianos, incluyendo aquellos de los grupos acceso y vigilancia.

Selección de pacientes

Crterios de inclusión:

- Pacientes ≥ 18 años, hospitalizados en la UIQ que iniciaron tratamiento antimicrobiano intravenoso u oral de los grupos acceso, vigilancia y/o reserva por sospecha o confirmación de infección.

Crterios de exclusión:

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

En la fase pre-intervención (retrospectiva) se recolectaron datos de los meses de enero a junio del 2022. Mientras que la fase de intervención (prospectiva) se realizó en los meses de diciembre de 2022, enero, marzo, abril, mayo y junio de 2023. Sin embargo, estos pacientes recibieron el seguimiento habitual del equipo PROA, el que consideró solo la supervisión de antimicrobianos del grupo reserva (restringidos).

En la fase de intervención, el QF clínico participó diariamente en las entregas de turno de la UIQ, para luego incorporar a la visita de control de antimicrobianos del equipo PROA a todos los pacientes que se les inició antimicrobianos de los grupos acceso, vigilancia y reserva. Con posterioridad, el QF clínico visitó el Laboratorio de Microbiología para complementar y optimizar la información microbiológica de dichos pacientes. Se recolectaron

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

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

Desenlaces evaluados

Tiempo de tratamiento antimicrobiano: se definió como los días de uso total de antimicrobianos vía intravenosa y/o vía oral de cada paciente seleccionado, obtenido desde ficha electrónica TiCares®.

Días de estadía hospitalaria: Se definió como los días de hospitalización totales en el HCUCH según la epicrisis médica.

Prescripciones inapropiadas: en la fase pre-intervención se realizó una evaluación de la calidad de la prescripción de forma retrospectiva. Se evaluaron las siguientes características para cada prescripción de antimicrobianos: indicación, selección, dosis y frecuencia, vía de administración y duración de la terapia antimicrobiana, tal como se indica en la Figura 1. Dicha evaluación se realizó en conjunto con un médico infectólogo encargado del PROA, de forma semanal, de acuerdo a las guías locales PROA, guías internacionales, situación clínica del paciente y microbiología local.

En la fase intervención se consideró una prescripción inapropiada si el médico tratante del paciente no adhirió a las recomendaciones que realizó el equipo PROA en la visita clínica, bajo los mismos criterios anteriormente mencionados.

Fracaso clínico: se definió como fracaso clínico las siguientes situaciones; muerte a los 30 días de iniciado el tratamiento antimicrobiano directamente atribuible a la infección, deterioro clínico definido como el aumento de parámetros inflamatorios (PCR, recuento de leucocitos), aumento de temperatura corporal y requerimiento de soporte ventilatorio, necesidad de escalar la terapia antimicrobiana y nueva infección por el mismo agente durante los 30 días. Cualquier respuesta positiva a alguno de estos cuatro criterios se consideró fracaso clínico.

Se evaluó el fracaso clínico al término del tratamiento antimicrobiano y a los 30 días desde el inicio de la terapia. Este desenlace fue discutido de igual manera con el médico infectólogo encargado del PROA.

Consumo de antimicrobianos: Se utilizó la unidad técnica de medida DDD x 100 camas-día de cada antimicrobiano analizado.

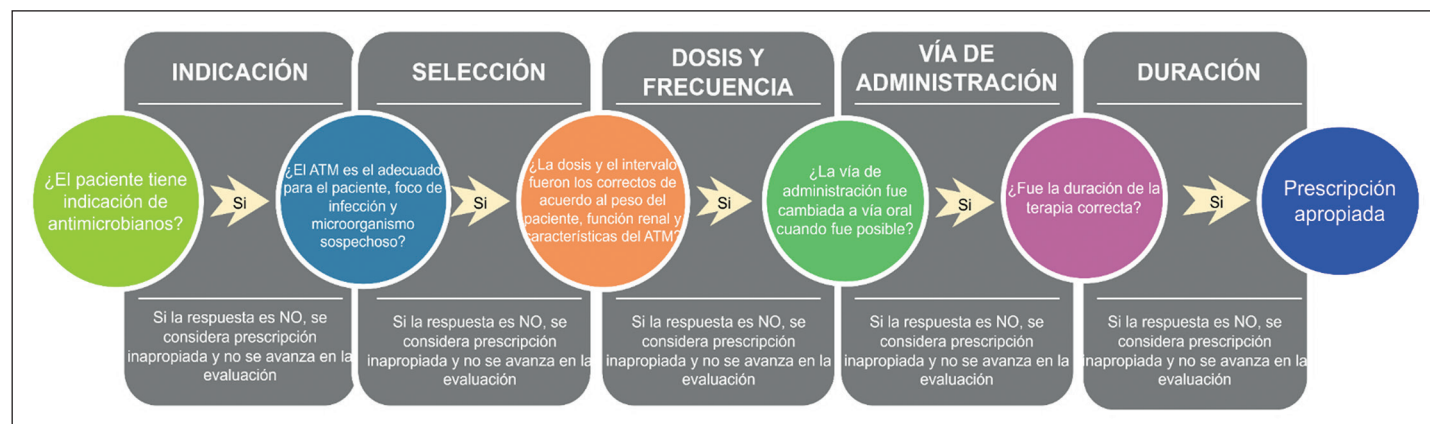


Figura 1. Flujograma de medición de prescripciones inapropiadas en ambas fases. ATM: antimicrobiano.

Costos de antimicrobianos: Se calculó el costo en antimicrobianos analizados en los mismos periodos anteriormente mencionados. Se definió costo unitario (\$) como el costo de cada unidad de antimicrobiano en estudio en base al último valor de compra realizado por el HCUCH. Cabe destacar que en este estudio no se consideraron los costos relacionados a los insumos requeridos para su preparación y administración ni de personal de enfermería.

Tamaño muestral

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

Análisis estadístico

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

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

Para determinar el efecto de la intervención del equipo PROA sobre el *outcome* principal se utilizó la regresión de Poisson, ajustada por covariables que fueron significativas en el análisis bivariado, las cuales corresponden a la utilización de VMI, uso de DVA, foco de infección, intervención quirúrgica precoz, presencia de abscesos y/o colecciones, si el tratamiento fue empírico o dirigido y la necesidad de escalar terapia antimicrobiana.

Para determinar el efecto de la intervención del equipo PROA sobre la estadía hospitalaria se utilizó la regresión de Poisson, ajustada por aquellas covariables que en el modelo bivariado resultaron significativas, como es el uso de VMI, de DVA, la presencia de abscesos y/o coleccio-

nes, si el paciente fue o no sometido a alguna intervención quirúrgica y la precocidad de esta, si el tratamiento fue empírico o dirigido y si hubo la necesidad de escalar terapia antimicrobiana.

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

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

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

Aprobación ética

Este estudio se inició una vez obtenida la aprobación del Comité Ético Científico del HCUCH el día 5 de octubre 2022, mediante acta de aprobación N° 068, y se solicitó dispensa de consentimiento informado porque se implementó un estándar de atención.

Resultados

Caracterización de la muestra

Durante el periodo de estudio, un total de 100 pacientes (50 en cada fase del estudio) fueron incluidos. En la Tabla 1 se muestran las características demográficas de la muestra.

En la Tabla 2 se muestran los principales focos de infección y factores de riesgo para la resistencia y prolongación de la terapia antimicrobiana.

Caracterización de las intervenciones realizadas por Químico Farmacéutico clínico miembro del PROA

Se realizaron 102 intervenciones por el QF clínico en la fase de intervención, siendo la principal el ajuste de dosis de antimicrobianos con un total de 28 intervenciones (27%), por función renal, 11 intervenciones (11%), por albúmina y peso corporal con una intervención cada una (1%). También se realizaron 15 intervenciones (15%) relacionadas con ajuste de dosis mediante parámetros FC/FD, por área bajo la curva (AUC) sobre la concentración inhibitoria mínima (CIM) con ocho intervenciones (8%), porcentaje de tiempo en que la concentración de antimicrobiano supera la CIM durante el intervalo de administración ($T > CIM$), con una intervención (1%) y concentración máxima sobre CIM ($C_{máx}/CIM$) con seis intervenciones (6%), dependiendo del antimicrobiano. En segundo lugar, se realizaron 27 intervenciones (26%) relacionadas con la discontinuación de la terapia antimicrobiana, principalmente

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la muestra

Característica	Grupo pre- intervención, n = 50	Grupo intervenido, n = 50	p value
<i>Datos demográficos</i>			
Edad (años), mediana (RIC)	70 (54-83)	67 (60-76)	0,874
Sexo masculino, (%)	24 (48)	21 (42)	0,688
Población migrante, (%)	0	2 (4)	0,495
Alergias*, (%)	9 (18)	3 (6)	0,065
IMC, mediana (RIC)	25,1 (22,7-28,4)	25,4 (23,8-29,3)	0,406
<i>Co-morbididades, n (%)</i>			
HTA	21 (42)	28 (56)	0,230
DM2	10 (20)	11 (22)	1,000
Hipotiroidismo	9 (18)	5 (10)	0,388
Dislipidemia	4 (8)	0	0,117
Enfermedad pulmonar crónica/asma	8 (16)	6 (12)	0,774
Enfermedad CV**	8 (16)	8 (16)	1,000
DHC	0	5 (10)	0,056
Tumor de órganos sólidos	12 (24)	16 (32)	0,38
ERC etapa 5	2 (4)	1 (2)	0,204
<i>Inmunosupresión, n (%)</i>			
Cáncer hematológico	1 (2)	3 (12)	0,362
Enfermedad autoinmune	1 (2)	1 (2)	1,000
<i>Criterios de gravedad, n (%)</i>			
VMI	7 (14)	3 (6)	0,318
DVA	9 (18)	11 (22)	0,803
TRRC	0	0	1,000

CV: cardiovascular; DHC: daño hepático crónico; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DVA: drogas vasoactivas; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; RIC: rango intercuartil; TRRC: terapia de reemplazo renal continua; VMI: ventilación mecánica invasiva. *Alergias: incluye alergias a b-lactámicos, antiinflamatorios no esteroidales, ciprofloxacino y ácido acetilsalicílico. **Enfermedad cardiovascular: incluye Insuficiencia cardíaca fracción de eyección preservada y reducida, fibrilación auricular y accidente cerebro vascular.

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

Característica	Grupo pre- intervención, n = 50	Grupo intervenido, n = 50	p value
<i>Factores de riesgo de resistencia, n (%)</i>			
Uso de ATM últimos 3 meses	17 (34)	19 (38)	0,677
Hospitalización últimos 3 meses	12 (24)	18 (36)	0,190
<i>Focos de infección, n (%)</i>			
Abdominal	30 (60)	29 (58)	1,000
Respiratorio	6 (12)	4 (8)	0,741
Urinario	4 (8)	7 (14)	0,525
Próstata	0	2 (4)	0,495
Catéter	1 (2)	0	1,000
PTB	5 (10)	2 (4)	0,436
Periprotésico	1 (2)	2 (4)	1,000
Sin foco	4 (8)	4 (8)	1,000
<i>Intervención Qx*, n (%)</i>	38 (76)	32 (64)	0,275
<i>Factores de riesgo de prolongación de terapia ATM, n (%)</i>			
Intervención Qx > 72 hrs	11 (22)	12 (24)	0,328
Presencia de abscesos/coleciones	14 (28)	12 (24)	0,820

ATM: antimicrobiano; PTB: piel y tejidos blandos; Qx: quirúrgica. *Intervenciones quirúrgicas corresponden a: colecistectomía, prostatectomía, hepatectomía, gastrectomía, ventriculostomía, esofagectomía, traqueostomía, sigmoidectomía, laringectomía, laparotomía exploratoria, cirugía de Hartmann, colangiopancreatografía endoscópica retrógrada, drenaje percutáneo, nefrolitotomía, adherenciolisis, aseos quirúrgicos, artrodesis y pleurodesis,

por presentar duración más larga de lo recomendado por la evidencia con 19 intervenciones (19%), seguido por la discontinuación por no presentar signos clínicos de infección, con 5 intervenciones (5%) y en menor medida la discontinuación por cobertura duplicada, con 3 intervenciones (3%). En tercer lugar, se realizaron 21 intervenciones (21%) relacionadas con ajustes por microbiología, donde la principal intervención correspondió al ajuste de terapia antimicrobiana con resultado de cultivo y susceptibilidad *in vitro* del agente etiológico, con 13 intervenciones (13%), seguido por disminución del espectro antimicrobiano cuando no se tenía agente etiológico identificado con seis intervenciones (6%) y en menor medida ajustes para optimizar la penetración al sitio de infección con dos intervenciones (2%).

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

Finalmente, se realizaron seis intervenciones (6%) relacionadas con el traslape de vía intravenosa a oral.

Comparación de tiempo de tratamiento antimicrobiano y tiempo de estadía hospitalaria

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

Al realizar el análisis de regresión de Poisson se logró determinar que la intervención del equipo PROA obtuvo un *Incidence Rate Ratio* (IRR) 0,88 (IC 95 % 0,78-1,00) lo que significa que se disminuyó en 12% la duración del tratamiento antimicrobiano; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En cuanto a la estadía hospitalaria total, se observó que la mediana de días en el grupo pre-intervenido fue de 15 (10-34) mientras que en el grupo intervenido la mediana de días fue de 10 (7-18), existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p\text{ value} < 0,050$).

Al realizar la regresión de Poisson se logró determinar que la intervención del equipo PROA obtuvo un IRR 0,836 (IC 95 % 0,77-0,92), lo que significa que se disminuyó en 16,4% la duración de la estadía hospitalaria total, siendo esta disminución significativa ($p < 0,050$).

Comparación de prescripciones inapropiadas

Se evaluaron 156 prescripciones de antimicrobianos de la fase pre-intervención, de las cuales 52 prescripciones (33%) fueron catalogadas como inapropiadas. En cuanto a la fase de intervención, del total de 129 prescripciones analizadas, se determinó que siete de ellas (5%) fueron inapropiadas, existiendo una diferencia estadísticamente significativa ($p\text{ value} < 0,050$). En la regresión logística multivariada se obtuvo un valor de OR 0,148, IC 95% 0,04- 0,57; $p\text{ value} = 0,006$. Por lo tanto, el grupo intervenido por el equipo PROA junto con QF clínico se asoció a presentar 6,76 veces más de probabilidades de tener una prescripción apropiada en relación al grupo no intervenido, todo esto, ajustado por las co-variables anteriormente mencionadas.

Comparación de fracaso clínico

En la fase pre-intervención se observó que, de los 50 pacientes evaluados, 19 presentaron fracaso clínico (38%), mientras que, en la fase de intervención, sólo siete pacientes presentaron fracaso clínico (14%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p\text{ value} = 0,006$). El modelo de regresión logística dio como resultado un valor de OR de 0,181, IC 95 % 0,06-0,58; $p\text{ value} = 0,004$.

Por lo tanto, el grupo intervenido por el equipo PROA junto con QF clínico se asoció a presentar 5,5 veces más de probabilidades no presentar fracaso clínico en relación al grupo no intervenido, todo esto, ajustado por las co-variables anteriormente mencionadas, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Comparación de consumo de antimicrobianos

Al comparar las DDD x 100 camas-día específicamente en los grupos acceso y vigilancia, tal como se muestra en la Figura 2, se observó que el total fue de 63,85 en el grupo pre-intervención y de 72,17 en el grupo intervenido, existiendo un aumento de 13%, mientras que, al comparar las DDD x 100 camas/días del grupo reserva, tal como se muestra en la Figura 3, se observa que el total fue de 50,96 en el grupo pre-intervención y en el grupo intervenido fue de 36,82, existiendo una disminución de 27,74%.

Comparación de costos de antimicrobianos

El costo total de antimicrobianos utilizados en el intermedio quirúrgico en la fase pre-intervención, considerando la unidad completa y de acuerdo a los datos obtenidos de la unidad de farmacia, fue de \$ 66.771.939, mientras que el costo total en la fase de intervención fue de \$ 41.798.048, presentando una disminución de 37% del costo total, generando un ahorro para la institución de \$ 24.073.891, en el periodo en estudio.

Se observó una disminución en los costos de los antimicrobianos del grupo reserva en 42%, es decir, un ahorro para la institución de \$ 26.295.928 en el periodo

de estudio. Mientras que hubo un alza de los costos en los antimicrobianos de los grupos acceso/vigilancia existiendo un aumento de 29%, lo que equivale a un gasto extra de \$ 1.322.037.

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

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

Esta diferencia se vio disminuida en la fase de intervención en la cual del gasto en antimicrobianos total, 14,12% (\$ 5.903.850) correspondió a antimicrobianos del grupo acceso/vigilancia, mientras que 85,88% (\$ 35.894.198) correspondió al grupo reserva (Figura 4).

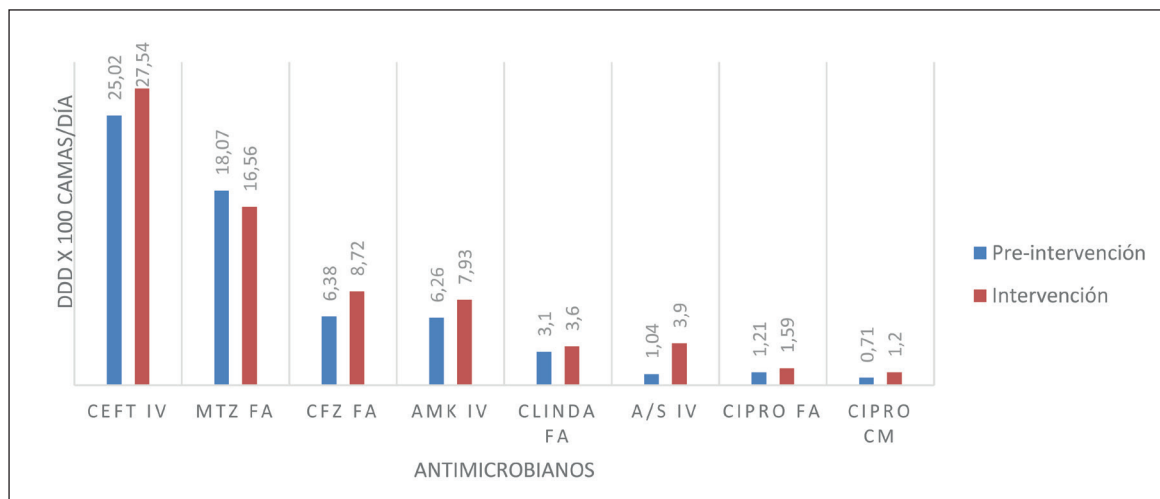


Figura 2. Comparación DDD x 100 camas-día de ATM grupo acceso/vigilancia en la fase pre-intervención y en la fase intervención. AMK: amikacina, ATM: antimicrobiano; A/S: ampicilina/sulbactam; CEFT: ceftriaxona; CFZ: cefazolina; CIPRO: ciprofloxacino; CLINDA: clindamicina; CM: comprimido; FA: Frasco ampolla; IV: intravenoso. MTZ: metronidazol.

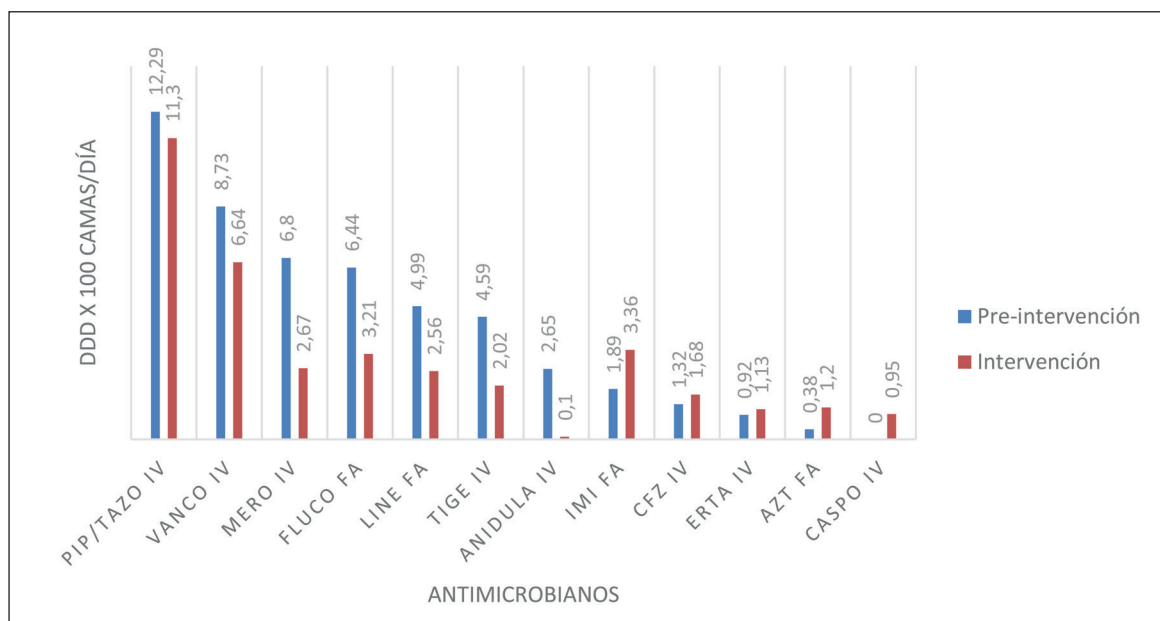


Figura 3. Comparación DDD x 100 camas-día de los ATM del grupo reserva en la fase pre-intervención y en la fase intervención. ANIDULA: anidulafungina ATM: antimicrobiano; AZT: azitromicina; CASPO: caspofungina; CFZ: ceftazidima ERTA: ertapenem; FA: frasco ampolla; FLUCO: fluconazol; IMI: imipenem; IV: intravenoso; LINE: linezolid; MERO: meropenem; PIP/TAZO: piperacilina/tazobactam; TIGE: tigeciclina; VANCO: vancomicina.

Discusión

El presente estudio mostró que la intervención del equipo PROA junto con un QF clínico en la UIQ logró disminuir el tiempo de tratamiento antimicrobiano en comparación con el grupo no intervenido, generando beneficios clínicos y económicos para la institución.

Esta reducción del tiempo de tratamiento es consistente con el estudio de cohorte prospectivo y multicéntrico de Li Z y cols.⁵, donde la presencia de un QF clínico en el PROA redujo significativamente la duración del tiempo de tratamiento antimicrobianos en distintos focos de infección.

En cuanto a los días de hospitalización, nuestro trabajo evidenció una disminución de 2,46 días en la estadía hospitalaria total. Este hallazgo es esperable, ya que una menor duración del tiempo de tratamiento, especialmente en tratamientos con antimicrobianos intravenosos, puede impactar en la duración de la hospitalización. No obstante, la fase pre-intervención coincidió con la pandemia por SARS-COV-2, lo que pudo haber influido en un aumento de la estadía hospitalaria durante este periodo.

En cuanto a las prescripciones inapropiadas, en nuestro trabajo se evidenció una disminución de 85,2% las probabilidades de presentar una prescripción inapropiada en la fase de intervención. Sin embargo, es importante mencionar que existe un sesgo en este desenlace, ya que ambas fases no fueron evaluadas de la misma manera.

Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos en el estudio de Kuruvilla AV y cols.⁶, donde se evaluó el uso inapropiado de antimicrobianos con la finalidad de demostrar el impacto del PROA junto con las intervenciones de un QF clínico, específicamente en unidades quirúrgicas. Sus resultados mostraron que, del total de prescripciones, 64% de ellas fueron inapropiadas, principalmente debido a un régimen excesivo de tratamiento (35,29%). Ahora bien, este estudio no tuvo un antes y después por lo que no determinó si la implementación del PROA pudo disminuir las prescripciones inapropiadas.

En relación al fracaso clínico, se observó que en el grupo grupo intervenido por el farmacéutico clínico se logró disminuir en 82% el riesgo de presentar fracaso clínico, aún con terapias antimicrobianas más cortas.

En cuanto al impacto de los PROA sobre el consumo de antimicrobianos y los costos existe más literatura científica, ya que la mayoría de los estudios se enfocan en estas dos variables⁷. En nuestro caso, si bien no se logró determinar una diferencia estadísticamente significativa sobre las DDD x 100 camas-día en ambos grupos, sí se observó una tendencia a aumentar el consumo de los antimicrobianos del grupo acceso/vigilancia en la fase de intervención y, por el contrario, una disminución de este parámetro en el grupo reserva, lo que conlleva a un menor uso de antimicrobianos este grupo, como carbapenémicos

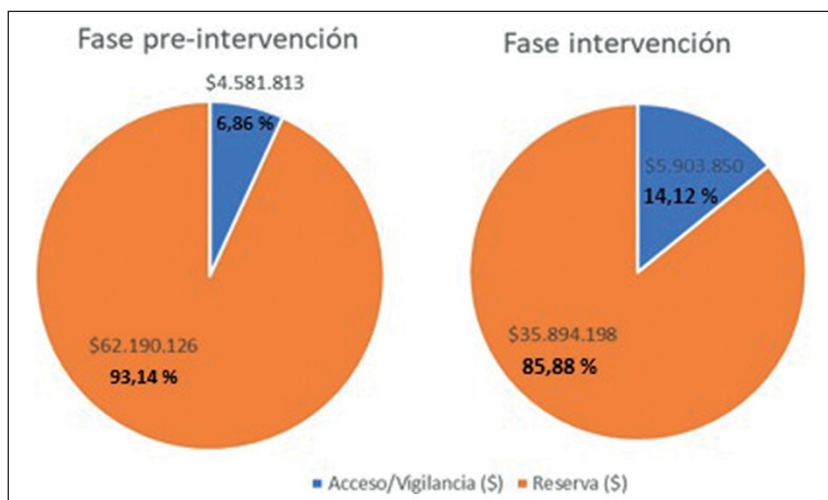


Figura 4. Distribución de costos en grupo acceso/vigilancia y reserva en fase pre-intervención y en la fase de intervención.

y glucopéptidos, que tienen un mayor costo y afectan de peor forma la microbiología nosocomial, pudiendo así reservar dichos antimicrobianos para pacientes específicos y en determinadas circunstancias.

La disminución del consumo de antimicrobianos grupo reserva presenta un gran beneficio para la institución, ya que disminuye los costos asociados a los antimicrobianos y puede impactar también en la microbiología local, ya que se priorizó los tratamientos dirigidos por sobre los tratamientos empíricos, utilizando antimicrobianos de menor espectro por sobre aquellos de amplio espectro.

Desde el punto de vista económico, la intervención generó un ahorro para la institución de 37% equivalente a \$ 24.073.891. Esto se debe principalmente al cambio en el patrón de consumo, con mayor uso de antimicrobianos del grupo acceso/vigilancia (más económicos y con menor impacto en la microbiología local) y menor consumo de antimicrobianos del grupo reserva. Esto refleja un impacto positivo tanto clínico como financiero.

Múltiples estudios han demostrado que el rol del QF como miembro del PROA genera una optimización del uso de antimicrobianos resultando en mejores desenlaces clínicos de los pacientes^{8,9}. El estudio de cohorte, prospectivo y multicéntrico de Z Li y cols.⁵, demostró en el año 2017, que la intervención de un QF como miembro del PROA en cuidados intensivos, se asocia a menores tasas de mortalidad que el grupo que no cuenta con QF (19,3 vs 29%, respectivamente), además de presentar menores tasas de resistencia antimicrobiana, terapias empíricas más cortas y tiempo total de tratamiento antimicrobiano más corto⁹.

Además del impacto en desenlaces clínicos, también se ha evidenciado un impacto económico de las intervencio-

nes realizadas por un QF como miembro del PROA, ya sea en una reducción en la duración de la terapia antimicrobiana, una disminución en la estadía hospitalaria y también una disminución en el consumo de los antimicrobianos.

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

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

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

En cuanto a las proyecciones de este estudio, sería interesante evaluar si la intervención del PROA en conjunto con un QF clínico genera diferencias en los consumos de antimicrobianos, caracterizados por familia, como penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, aminoglucósidos, quinolonas, etc.

Finalmente, realizar un estudio a largo plazo para

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

Conclusiones

El presente estudio permitió mostrar que la intervención del equipo PROA en conjunto con seguimiento activo de parte de un QF clínico en la UIQ del HCUCH, demostró ser una estrategia efectiva para optimizar el uso de antimicrobianos. Esta intervención se asoció con una reducción en la duración del tratamiento antimicrobiano, menos prescripciones inapropiadas y una disminución en la estadía hospitalaria, sin aumentar el riesgo de fracaso clínico.

Además, se observó una tendencia favorable en el consumo de antimicrobianos, priorizando el uso de antimicrobianos de menor espectro y reduciendo el uso de antimicrobianos del grupo reserva o restringidos, lo que se tradujo en una considerable disminución de los costos institucionales.

Si bien este estudio presenta limitaciones metodológicas, los resultados sugieren que la participación activa de un QF clínico dentro del equipo PROA puede tener un impacto clínico, microbiológico y económico relevante. Futuros estudios multicéntricos y con seguimiento a largo plazo podrían ayudar a validar y profundizar estos hallazgos, especialmente en relación a la disminución de la resistencia antimicrobiana.

Referencias bibliográficas

1. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60(8): 4840-52. doi: 10.1128/AAC.00825-16.
2. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, 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; 2(10): 51- 77. doi: 10.1093/cid/ciw118.
3. Norma Técnica N° 210, para la racionalización del uso de antimicrobianos en la atención clínica. Ministerio de Salud. Subsecretaría de Salud Pública, 2020.
4. Sze WT, Kong MC. Impact of printed antimicrobial stewardship recommendations on early intravenous to oral antibiotics switch practice in district hospitals. *Pharm Pract (Granada).* 2018; 16(2):55. doi: 10.18549/PharmPract.2018.02.855.
5. Li Z, Cheng B, Zhang K, Xie G, Wang Y, Hou J, et al. Pharmacist-driven antimicrobial stewardship in intensive care units in East China: a multicenter prospective cohort study. *Am J Infect Control.* 2017; 45(9): 983-9. doi: 10.1016/j.ajic.2017.02.021.
6. Kuruvilla AV, Madhan R, Chandagal Puttaswamy M. Clinical pharmacist-initiated assessment and amelioration of appropriate antibiotic use in surgical units at a South Indian tertiary care hospital - A handshake approach. *J Infect Dev Ctries.* 2023; 17(1): 66-72. doi: 10.3855/jidc.17032.
7. Magedanz L, Silliprandi EM, dos Santos RP. Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: a quasi- experimental study. *Int J Clin Pharm.* 2012; 34(2): 290-4. doi: 10.1007/s11096- 012-9621-7.
8. Leache L, Aquerreta I, Aldaz A, Idoate A, Ortega A. Evidence of clinical and economic impact of pharmacist interventions related to antimicrobials in the hospital setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018; 37(5):799-822. doi: 10.1007/s10096-017-3166-6.
9. Brink AJ, Messina AP, Feldman C, Richards GA, Becker PJ, Goff DA, et al; Netcare Antimicrobial Stewardship Study Alliance. Antimicrobial stewardship across 47 South African hospitals: an implementation study. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(9): 1017-25. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30012-3.