

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**“Evaluación de medidas semi-restrictivas de un programa de
optimización de uso de antimicrobianos”**

Por:

DRA. CITLALLI QUIROZ VÁZQUEZ

Como requisito parcial para obtener el grado de especialista en Infectología

DR. MED. ADRIÁN CAMACHO ORTIZ

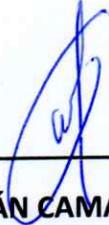
Director de Tesis

DRA. MAGALY PADILLA OROZCO

Tutor de tesis

**“EVALUACIÓN DE MEDIDAS SEMI-RESTRICTIVAS DE UN PROGRAMA
DE OPTIMIZACIÓN DE USO DE ANTIMICROBIANOS”**

Aprobación de la tesis:



Dr. Med. ADRIÁN CAMACHO ORTIZ

Director de la tesis



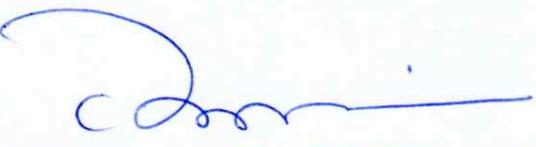
Dr. Med. EDUARDO PÉREZ ALBA

Coordinador de posgrado del Servicio de Infectología



Dra. MAGALY PADILLA OROZCO

Co-directora de la tesis



Dr. Med. FELIPE ARTURO MORALES MARTÍNEZ

Subdirector de Estudios de Posgrado

Índice

Marco teórico	5
Introducción	5
Antecedentes Indirectos	5
Antecedentes directos	12
Justificación	12
Hipótesis	12
Hipótesis de investigación	12
Hipótesis nula	13
Objetivos	13
Objetivo principal	13
Objetivos secundarios	13
Cálculo del tamaño de muestra	13
Materiales y métodos	13
Lugar	13
Periodo de estudio	14
Diseño	14
Intervención	14
Medición del consumo de los antibióticos y días de tratamiento	14
Análisis estadístico	15
Resultados	16
Discusión	23
Conclusiones	25
Bibliografía	27

Dedicatoria

A Dios, por guiar mi camino, permitiéndome vivir cada día. A mi familia, por la comprensión brindada, apoyándome y alentándome siempre en los buenos y malos momentos, dándome la fortaleza que se necesita diariamente, quienes sufrieron conmigo este proceso.

Agradecimiento especial a mis compañeros de generación, a mis maestros quienes han sido el mejor ejemplo profesional, y a todas las personas que han sido parte de este trabajo, sin ellos esto no sería una realidad.

Marco teórico

Introducción

Desde el descubrimiento y uso de antibióticos, cambió la historia de las enfermedades infecciosas, así como el de otros campos clínicos e incluso en otras áreas desarrollo científico como la agricultura y ganadería por mencionar algunos (1). El desarrollo de nuevos antibióticos proporcionó más herramientas de tratamiento por infecciones que anteriormente amenazaban la vida (2). El uso de forma temprana en condiciones clínicas como sepsis o choque séptico disminuye la mortalidad de forma significativa (3).

Por otro lado, el uso inadecuado de los antibióticos, ha contribuido al desarrollo de microorganismos resistentes, e incluso con impacto negativo en quienes no se han expuesto a antibióticos, pero son vulnerables para la adquisición de infecciones por *Clostridioides difficile* (4). Sin embargo, alrededor de 30 al 50% de los todos los antibióticos prescritos en Estados Unidos se consideran innecesarios o subóptimos, de acuerdo con el Centro de prevención y control de enfermedades (CDC por sus siglas en inglés), se estima que anualmente ocurren más de 2.8 millones de infecciones por microorganismos resistentes a antibióticos, relacionados 35 000 fallecimientos (5).

Antecedentes indirectos

Dentro de la Asamblea Mundial de la Salud al Plan de Acción Mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos de 2015 y la Declaración política de la reunión de alto nivel de la Asamblea General sobre la resistencia a los antimicrobianos de 2016, reconocen la amenaza mundial que representa la resistencia a los antimicrobianos y reconocen como principal factor

responsable el uso excesivo e inapropiado de los antibióticos, reforzando la necesidad e implementar estrategias para optimizar el uso de estos medicamentos (6).

La optimización se refiere a estrategias para preservar los medicamentos antimicrobianos tomando medidas para promover el control, la distribución apropiada y el uso apropiado de estos (7). Como resultado de estas reuniones surgieron planes regionales y globales para implementar estrategias y Programas de optimización de antimicrobianos (PROA).

Los PROA constituyen uno de los tres pilares en que se apoya el método integrado para fortalecer los sistemas de salud, junto con la prevención y control de infecciones (PCI) y la seguridad de los medicamentos y pacientes (6).

La mayoría de los antibióticos consumidos se encuentra en dentro del contexto ambulatorio, sin embargo, es dentro del ambiente hospitalario, donde la densidad del consumo es superior, con pacientes más vulnerables y con espacio restringido, favoreciendo la aparición de patógenos cada vez más resistentes y su propagación. Como parte de políticas de salud pública, la optimización de los antimicrobianos contribuye a reducir al mínimo las secuelas ecológicas, la presión selectiva sobre la población microbiana, y para preservar las opciones terapéuticas. Dentro del seguimiento de los PROA, el conocimiento del consumo hospitalario de antimicrobianos, es un indicador fundamental que proporciona información sobre la afectividad de la vigilancia y control de los antibióticos sentando las bases para ajustar los programas (7).

La Organización Mundial de la Salud, estableció y promueve una clasificación de los antibióticos que deben vigilarse para la prescripción y tratamiento. La clasificación AWaRe (Acceso, Control y Reserva, por sus siglas en inglés) es una herramienta que ayuda en los

programas de optimización teniendo como objetivo reducir el uso de los medicamentos del grupo de control y reserva, aumentando el del grupo de acceso cuando sea posible. Del mismo modo, esta categorización permite llevar a cabo con mayor facilidad el seguimiento del consumo de los mismos, la comparación entre los hospitales y evaluación de los programas (7).

El grupo de “acceso” comprende los antibióticos propuestos para su uso como tratamiento de primera o de segunda elección, deben estar constantemente disponibles en todos los países con una calidad adecuada y precio asequible. Tienen actividad contra varios microorganismos, mayormente susceptibles y poseen un potencial bajo de resistencia que los de los otros dos grupos. El grupo de “control” son los antibióticos principalmente de amplio espectro que, debido a su mayor potencial de inducir la aparición de resistencias o a su relación beneficio riesgo menos favorable, solo deben usarse para indicaciones específicas. Se les considera prioridad en los programas de optimización principalmente nacional y local. El grupo de “reserva” abarca los antibióticos de último recurso, para infecciones presuntas o confirmadas por microorganismos multirresistentes. Su uso se ajusta de acuerdo al paciente y a las circunstancias específicas cuando otras alternativas han fracasado o no son las más adecuadas. Son blancos de programas de optimización nacional e internacional aunados a vigilancia y notificación de su uso con la finalidad de prolongar su eficacia (7,8,9).

Dentro del grupo de “acceso” se encuentran: amikacina, amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina, bencilpenicilina benzatínica, bencilpenicilina, cefalexina, cefazolina, cloranfenicol, clindamicina, cloxacilina, doxiciclina, gentamicina, metronidazol, nitrofurantoina, fenoximetilpenicilina, bencilpenicilina procaína, espectinomicina, trimetoprim/sulfametoxazol.

En el grupo “control” están: azitromicina, cefixima, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, ciprofloxacino, claritromicina, meropenem, piperacilina/tazobactam, vancomicina.

El grupo “reserva” establece los siguientes: ceftazidima/avibactam, colistina, fosfomicina (intravenosa), linezolid, meropenem/vaborbactam, plazomicina, polimixina B (6,7).

La estratificación de los datos en torno al consumo total de antimicrobianos según los grupos AWaRe puede efectuarse a varios niveles, en particular nacional (estatal y regional), por establecimiento y por sala de hospital. De esta manera es posible la evaluación comparativa y el monitoreo general de los progresos realizados a escala nacional y mundial con miras a lograr el objetivo fijado por la OMS de un consumo mundial de antibióticos del grupo ACCESS (Acceso) $\geq 60\%$ (7).

Uno de los tipos de intervenciones de optimización que producen resultados positivos inmediatos son los del tipo restrictivos, que consisten en la restricción de las recetas de determinados antibióticos, recetarios de uso obligatorio para los antibióticos de interés, órdenes de suspensión automática (por ejemplo, después de una dosis de profilaxis quirúrgica), notificación por el laboratorio de determinados resultados de susceptibilidad a los antibióticos. Con la tecnología adecuada la restricción de los antimicrobianos se puede imponer antes del uso, lo que permite la aprobación del equipo experto antes de iniciar el tratamiento; el relacionado al criterio práctico que permite al médico tratante prescribir el fármaco sujeto a aprobación por el médico u otro miembro del equipo del PROA al finalizar 48 o 72 horas (6).

Por otro lado, estas medidas tienen limitaciones relacionadas con la demora del inicio del tratamiento, oposición del médico tratante porque se reduce su autonomía en la prescripción,

riesgo de uso indebido de otros antimicrobianos que no requieren aprobación, interrupciones involuntarias del tratamiento si no es supervisado correctamente por el equipo del PROA, además de ser necesario mucho recurso humano y tiempo para su cumplimiento (10,11).

El seguimiento del consumo hospitalario de los antimicrobianos puede llevarse a cabo con recursos informáticos como bases de datos de compras o de dispensación en farmacia o de los sistemas de prescripción.

Los objetivos de la vigilancia del consumo son: evaluar el volumen y perfil de los antimicrobianos, detectar las tendencias de consumo y permite hacer las comparaciones entre los departamentos u hospitales, también permite determinar las áreas que requieren medidas correctivas o intensificación del programa, respaldar las actividades de manejo, establecer nuevas metas, informar a los departamentos involucrados y concientizar sobre el uso responsable de los medicamentos, además de que con la información obtenida se pueden sustentar nuevas estrategias para controlar la resistencia a los antimicrobianos (7).

En general, la finalidad de un PROA se alcanza reduciendo el consumo total de antimicrobianos y quizá reducir el consumo de antibióticos determinados, para ello, se necesita de una medida estandarizada.

Para poder cuantificar el consumo de antimicrobianos se utiliza el sistema ATC-DDD. Se trata de un sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC, por sus siglas en inglés) y de dosis diaria definida (DDD), que se refiere a la dosis de mantenimiento promedio supuesta por día para un medicamento utilizado para su indicación principal en adulto, la cual está determinada por la OMS. Las unidades en DDD, expresan el volumen de consumo,

como unidad técnica, en ocasiones no refleja el uso recomendado o el real del fármaco para un paciente dado (12).

Los DDD se calculan dividiendo la cantidad de fármaco antimicrobiano (medida en gramos) por el valor DDD en gramos.

$$\text{Número de DDD} = \frac{\text{Número total de gramos del fármaco consumidos en un período definido}}{\text{Valor de DDD en gramos asignado al fármaco por el CC de la OMS}}$$

La cantidad total en gramos puede obtenerse de dos maneras:

- multiplicando la dosis individual de cada comprimido o vial por el número de unidades de cada envase y por el número de envases consumidos; o bien
- multiplicando la dosis individual de cada comprimido o vial por el número total de unidades consumidas (7).

De este indicador se desprenden otros, relacionados con la cantidad de pacientes y el relacionado al número de camas.

Con frecuencia, el método para cuantificar el consumo de antimicrobianos en la población pediátrica es el de los “Días de Tratamiento” (DOT por sus siglas en inglés) (13), relacionado al número de días en que un paciente recibe tratamiento antimicrobiano, con independencia de la dosis administrada. Por tratarse de un parámetro independiente de la dosis, no se ve afectado por los cambios en el esquema posológico con el transcurso del tiempo. La principal limitación del método es que precisa de un sistema de documentación electrónica de las recetas o prescripciones, este requisito impide una implementación más amplia del método, pues en muchos países los hospitales no disponen todavía de un sistema de historia clínica electrónica (7).

Antecedentes directos

Tomando como base los elementos anteriores, se han establecido PROA nacionales y locales, de manera exitosa, que continúan promoviéndose y mejorándose. Tal es el caso del programa de preautorización de antibióticos, establecido en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, el cual se lleva a cabo desde junio de 2018, sin embargo, aún existen áreas que deben ser mejoradas, con la finalidad de cumplir la meta principal de estos programas, mejorar la atención médica y disminuir la aparición y propagación de microorganismos resistentes.

El Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” cuenta con sistema electrónico del expediente clínico, así como de sistema electrónico de órdenes médicas, lo que permite llevar a cabo vigilancia de la prescripción de antibióticos, además permite utilizar un sistema de preautorización de los mismos, principalmente aquellos clasificados como de “control” de acuerdo al sistema AWaRe, los cuales son sujetos a evaluación por parte del Servicio de infectología, siendo los médicos residentes los que aprueban o rechazan la prescripción del antibiótico de manera diaria.

Algunos antimicrobianos quedan fuera de esta restricción por estar dentro del grupo “acceso” o bien ser necesaria su administración en un periodo breve, que no permita la evaluación especializada, con la finalidad de no obstaculizar el tratamiento oportuno.

Así, antibióticos como linezolid y cefepime requieren preautorización diaria, no así vancomicina ni cefalotina; por otro lado, imipenem puede administrarse con libertad por el médico tratante que lo considere, no así meropenem o ertapenem que precisan de la evaluación previa de infectología.

En el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, el programa de preautorización comprende a los antibióticos del grupo “control” y “revisión”, permitiendo libre prescripción a los del grupo de “acceso”, con excepción de imipenem, vancomicina, por citar algunos. Sin la restricción de dichos antibióticos se observó por medio de la solicitud de interconsultas al servicio de Infectología, la prescripción inadecuada de estos, tanto por indicación como por la duración del tratamiento. Del mismo modo, la prescripción libre de antibióticos del grupo de “acceso” como cefalotina, cuyo principal uso es en la profilaxis pre y post-quirúrgica, presenta un uso inadecuado en referencia a la duración de la misma (14).

Justificación

La prescripción inadecuada (indicación o duración) de antibióticos que se clasifican dentro del grupo “control”, que por sus características se asocian a un mayor riesgo de inducir la aparición de resistencias bacterianas; preferentemente deben estar sujetos a programas de optimización, además favoreciendo la reducción de costos por el empleo de terapias prolongadas, la necesidad de estancia hospitalaria y el impacto ecológico de las unidades hospitalarias y del propio paciente, por lo que intensificar el programa de preautorización es prioritario.

Hipótesis

Hipótesis de investigación

El condicionamiento a evaluación infectológica de antibióticos a las 72 horas reduce el consumo de antibióticos seleccionados.

Hipótesis nula

El condicionamiento a evaluación infectológica de antibióticos a las 72 horas, no reduce el consumo de los antibióticos seleccionados.

Objetivos

Objetivo principal

- Determinar la diferencia en el consumo de los antibióticos seleccionados posterior a la intervención por medio de mediciones de normalización internacionalmente establecidas.

Objetivos secundarios

- Determinar la diferencia en el consumo de los antibióticos no relacionados con la intervención.
- Estimar la diferencia en los costos monetarios de tratamiento
- Determinar la diferencia en la incidencia de infecciones por *Clostridioides difficile* entre el periodo preintervención y el de intervención.

Cálculo del tamaño de la muestra

Comprende el universo completo de pacientes que hayan recibido antibióticos dentro del periodo previo a condicionamiento de tratamiento, que comprende 18 meses previos a este, y 7 meses posteriores a la intervención.

Material y métodos

Lugar

La investigación se realizó la unidad de tercer nivel, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, de 459 camas, en la Ciudad de Monterrey, Nuevo León, México.

Periodo de estudio

Se recopiló información desde los registros del Sistema de expediente electrónico SOME de marzo 2021 hasta abril 2023. Se incluyó información de consumo de antibióticos medidos en piezas, así como de los registros de prescripción de antibióticos a partir del Expediente electrónico de los pacientes pediátricos.

Diseño

Unicéntrico, Transversal, Comparativo, Intervención.

Intervención

A partir del 7 de septiembre de 2022, la prescripción de 3 antibióticos del grupo “control” (piperacilina/tazobactam, imipenem y vancomicina) y 1 del grupo de “acceso” (cefalotina), fue condicionada a evaluación por parte del servicio de infectología, después de las primeras 72 horas de tratamiento.

El médico tratante pudo prescribir de manera libre y de la manera habitual dentro de los primeros 3 días, posteriormente el antibiótico no estuvo disponible para poder indicarse a través de sistema de indicaciones electrónicas. Si se consideró por parte del médico tratante, que el antibiótico debía ser continuado como parte del tratamiento, esta prescripción tuvo que ser evaluada por el servicio de infectología, la cual se solicitó a través de una interconsulta; de esta forma, se hicieron las sugerencias relacionadas al seguimiento del antibiótico, deescalamiento o discontinuación del mismo, con base la revaloración diagnóstica, información microbiológica y evolución del paciente.

Medición del consumo de los antibióticos y días de tratamiento

Para la medición del consumo en áreas de hospitalización de adultos se utilizó el indicador DDD basado en la fórmula establecida de la OMS (7,12). El consumo de piezas de cada antibiótico se obtuvo a partir del Sistema de Órdenes Médicas y Expediente (SOME) que

contiene la información del consumo en piezas de antibiótico de cada servicio del hospital, como base para el cálculo posterior de DDD mensual de cada área.

De igual forma, en áreas de pediatría la determinación de los DOT mensuales, se recopiló a partir de los registros del SOME de la institución, para las áreas pediátricas del hospital.

Desde de una base de datos con el consumo de antibióticos expresado en DDD y de DOT, 18 meses previos al condicionamiento de los antibióticos seleccionados (Preintervención, del 6 de marzo de 2021 a 5 de septiembre de 2022) y 7 meses posteriores al condicionamiento (intervención, del 6 de septiembre de 2022 a 6 abril de 2023), se realizó el análisis de datos.

Análisis estadístico

El análisis estadístico consistió en la comparación de datos obtenidos del periodo preintervención e intervención, a partir del cálculo de promedio y desviación estándar tanto para los antibióticos de interés del estudio, como para el resto de los antibióticos que son vigilados en la institución; se obtuvo la diferencia entre ambos grupos a partir de esos cálculos. Para determinar si hubo significancia estadística se consideró un valor de $P < 0.05$ y se usó el test de U de Mann-Whitney o T de student para correlacionar los datos pre y de intervención.

Los cálculos anteriores se llevaron a cabo en cada área del hospital, por antibiótico, destacando los del grupo condicionado en la intervención, y del consumo total del hospital.

La información relacionada con el consumo de antibióticos o días de tratamiento de los pacientes, obtenidas a partir de SOME, fue resguardada bajo el número del expediente o número asignado de forma consecutiva, en ningún momento se usó la información de datos personales, de padecimiento o del área de hospitalización.

La incidencia de infección por *Clostridioides difficile* se calcularon para ambos periodos. Se considero un valor de $P < 0.05$ y se utilizó el test de U de Mann-Withney, para correlacionar ambos datos.

Se determinó el costo económico con base en el precio unitario por dosis utilizada, para los antibióticos de interés. Se calculó el promedio del costo para los 4 medicamentos, en ambos periodos.

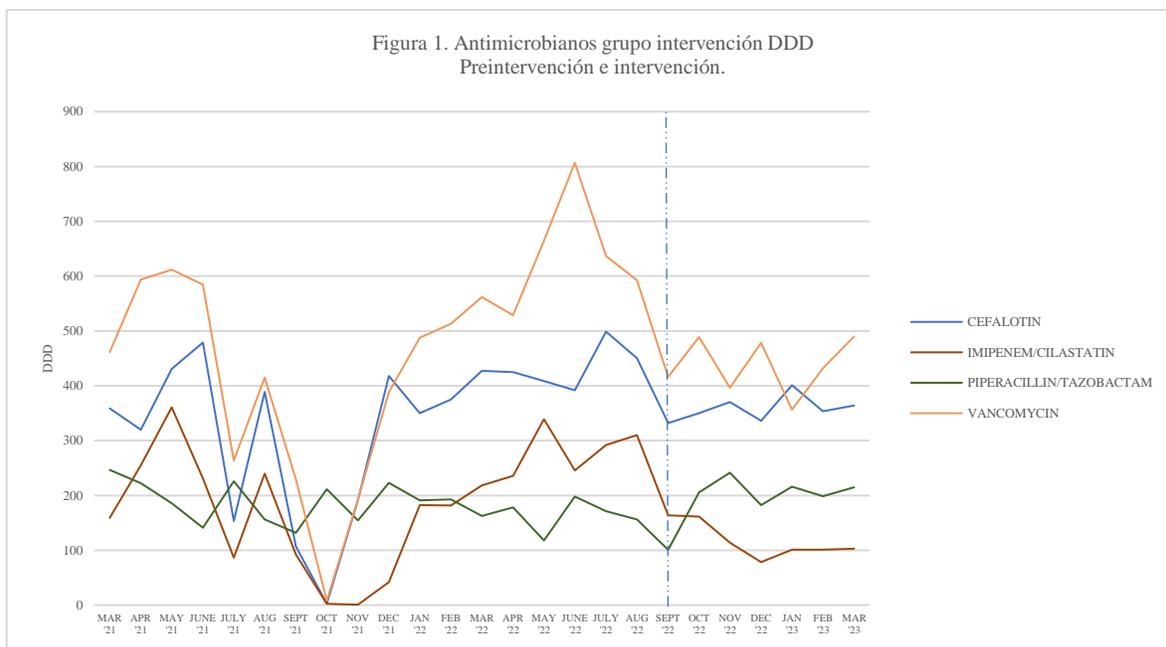
Resultados

Durante el tiempo del estudio, se analizó la información de 54,383 ingresos hospitalarios totales, de los cuales, 50,921 son fueron adultos y 3,462 se admitieron a las áreas pediátricas. Los días de estancia hospitalaria en el área de adultos durante el periodo preintervención es de 154,905 días e intervención 60,750 días. Los días de estancia hospitalaria pediátrica preintervención 27,919 días e intervención 12,648 días.

37,420 ingresos adultos fueron durante el periodo preintervención y 13,501 en el periodo de intervención]; 2,435 pacientes pediátricos se ingresaron antes del inicio de la intervención y 1,027 ingresos después del comienzo de la misma.

El consumo promedio de antibióticos medido en DDD se estimó de manera global y por área hospitalaria. En general, se observó un incremento en el consumo de los antibióticos revisados durante el tiempo de la intervención.

De los antibióticos del grupo de intervención, se demostró un menor consumo de imipenem y vancomicina; por el contrario, se observó un mayor consumo de cefalotina y piperacilina/tazobactam, ninguno de estos con diferencias no significativas (Figura 1).



Se observó aumento en el consumo de cefepime y ceftriaxona durante el periodo de intervención ([105.19 vs 248.17 DDD] y [1223.08 vs 1466.26 DDD] respectivamente); cefalotina y piperacilina/tazobactam incrementaron su promedio de consumo, aunque en menor diferencia ([343.15 vs 358.23 DDD] y [181.43 vs 194.16 DDD]). Para imipenem (193.02 vs 117.49 DDD), ceftazidima (215.97 vs 173.23 DDD) y vancomicina (475.54 vs 436.89 DDD) se observó una disminución de manera general durante la intervención, siendo imipenem en el que se demostró mayor diferencia (Tabla 1).

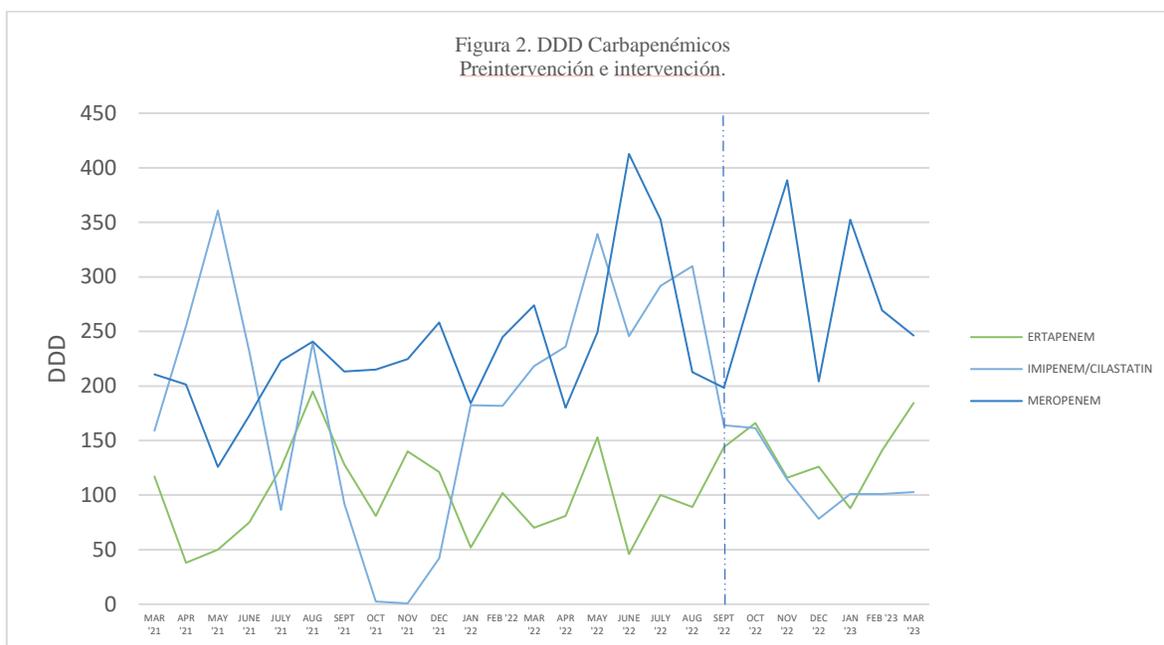
Tabla 1. DDD promedio por antibiótico de la unidad hospitalaria

DDD				
Antibiótico	Pre-Intervención	Intervención	Diferencia	P
Cefalotina	343.15 (±DE 137.79)	358.23 (±DE 23.3)	15.08	0.30302
Cefepime	105.19 (±DE 53.93)	248.17 (±DE 100.5)	142.98	0.00050
Ceftazidima	215.97 (±DE 83.51)	173.23 (±DE 30)	-42.75	0.05238
Ceftriaxona	1223.08 (±DE 485.22)	1466.26 (±DE 173.3)	243.18	0.48392
Ciprofloxacino	27.21 (±DE 17.66)	8.54 (±DE 10.4)	-18.67	0.01552
Colistina	79.96 (±DE 37.15)	71.09 (±DE 23.9)	-8.86	0.83366
Ertapenem	97.94 (±DE 41.60)	137.93 (±DE 31.9)	39.99	0.03572
Imipenem/cilastatin	193.02 (±DE 109.69)	117.49 (±DE 32.7)	-75.53	0.09692
Levofloxacino	69.47 (±DE 34.50)	56.23 (±DE 39.3)	-13.24	0.36282

Linezolid	51.5 (\pm DE 22.05)	62.79 (\pm DE 30.9)	11.29	0.48392
Meropenem	233.06 (\pm DE 65.28)	279.36 (\pm DE 71.8)	46.29	0.17384
Piperacilina/tazobactam	181.43 (\pm DE 35.67)	194.16 (\pm DE 44.9)	12.74	0.31732
Tigeciclina	251.19 (\pm DE 51.74)	252.36 (\pm DE 80-.2)	1.16	0.88076
Vancomicina	475.54 (\pm DE 196.56)	436.89 (\pm DE 51.1)	-37.65	0.26272

Abreviaturas: DDD= dosis diaria definida, DE= Desviación estándar

De los otros carbapenémicos, meropenem y ertapenem, se observó aumento en el consumo DDD. Para meropenem se documentó una diferencia mayor (233.06 vs 279.36 DDD), sin embargo, no fue significativamente estadístico (Figura 2).



Los antibióticos del grupo de intervención se evaluaron en cada área hospitalaria. Se evidenció descenso promedio en el consumo de cefalotina en áreas como cirugía general (63.76 vs 33.36 DDD; $P=0.03662$) e incremento en el consumo en el área de obstetricia (94.65 vs 149.21 DDD; $P=0.37886$). Áreas como UCIA y cirugía plástica también mostraron un descenso en el consumo, sin embargo, en ninguno de los 4 servicios hubo una diferencia estadísticamente significativa.

Se demostró un descenso en el promedio del consumo de vancomicina en las áreas de Medicina Interna, Cirugía General y UCIA, no obstante, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Así mismo, se observó menor utilización de imipenem en las de cirugía general y UCIA, ambos con diferencias estadísticamente no significativas.

Piperacilina/tazobactam es el antibiótico en el que no se observaron cambios significativos para la mayoría de las áreas evaluadas (Tabla 2).

Tabla 2. Pre e intervención DDD por área

Área	DDD															
	Cefalotina				Vancomicina				Imipenem/cilastatina				Piperacilina/Tazobactam			
	Pre	Post	diferencia	P	Pre	Post	diferencia	P	Pre	Post	diferencia	P	Pre	Post	diferencia	P
Medicina Interna	26.40	26.18	-0.2	1.00000	124.18	108.25	-15.93	0.30302	55.44	56.68	1.24	0.95216	35.81	27.76	-8.05	0.33204
Neurología	3.72	4.11	0.0	0.88076	28.24	34.96	6.72	0.56870	6.97	5.18	-1.790	0.44726	3.27	3.06	-0.21	0.71884
Ginecología	37.20	36.42	-0.8	0.54186	1.37	2.28	0.91	0.37886	2.38	1.07	-1.31	0.69654	8.41	9.26	0.85	0.88076
Obstetricia	94.65	149.21	54.6	0.37886	0.65	2.07	1.42	0.33204	0.42	0	-0.42	0.54186	0.59	0.73	0.14	0.92828
Cirugía Plástica	12.74	8.29	-4.5	0.54186	6.4	11.04	4.64	0.34722	5.53	5.86	0.33	0.71884	7.13	9.31	2.18	0.23800
Traumatología	64.61	73.43	8.8	0.67448	34.39	36.61	2.22	0.83366	11.49	6.68	-4.81	0.26272	15.79	7.59	-8.2	0.1096
Cirugía General	63.76	33.36	-30.4	0.03662	107.83	101.54	-6.29	0.76418	60.39	12.32	-48.07	0.00496	60.19	88	27.81	0.05238
Pensionistas	20.47	18.29	-2.2	0.78716	11.24	17.54	6.30	0.06432	9.51	10.86	1.35	0.71884	4.46	9.39	4.93	0.02144
UCIA	12.58	7.50	-5.1	0.36282	128.9	122.07	-6.83	0.74140	34.14	18.57	-15.57	0.17384	35.19	38.65	3.46	0.56868
AEMA Recuperación	4.26	3.08	-1.2	0.14706	19.81	1	-18.81	0.00270	2.37	0.58	-1.79	0.19360	6.96	0.09	-6.87	0.00652

Abreviaturas: DDD= dosis diaria definida, UCIA= Unidad Cuidados Intensivos adultos, AEMA= Alta Especialidad Medicina Avanzada

Para las áreas pediátricas se tomó como indicador el número de DOT. En general, en la mayoría de los antibióticos evaluados se documentó un menor consumo durante el periodo de intervención, destacando vancomicina (284.39 vs 135 DOT), meropenem (207.88 vs 150.57 DOT), imipenem y cefalotina también con un descenso general ([33.05 vs 23.71 DOT] y [27.88 vs 19.85 DOT] respectivamente) (Tabla 3).

Tabla 3. DOT promedio por antibiótico de la unidad hospitalaria

Pediátricos en DOT

Antibiotico	Pre-Intervencion	Intervencion	Diferencia	P
Cefalotina	27.88 (±DE 8.93)	19.85 (±DE 8.91)	-8.03	0.00016
Cefepime	15.55 (±DE 13.01)	21.42 (±DE 10.72)	5.87	0.14706
Ceftazidima	53.88 (±DE 28.75)	61.42 (±DE 13.53)	7.54	0.52218
Ceftriaxona	70.77 (±DE 19.67)	76.28 (±DE 20.31)	5.51	0.76272
Ciprofloxacino	28.94 (±DE 17)	16.14 (±DE 10.10)	-12.8	0.05238
Colistina	18.38 (±DE 15.87)	17 (±DE 16.53)	-1.39	0.83366
Ertapenem	7 (±DE 11.48)	1.57 (±DE 2.69)	-5.43	0.05238
Imipenem/cilastatin	33.05 (±DE 16.66)	23.71 (±DE 6.96)	-9.34	0.23800
Levofloxacino	54.05 (±DE 25.42)	71 (±DE 37.93)	16.94	0.33204
Linezolid	23.61 (±DE 14.88)	9 (±DE 12.97)	-14.61	0.01828
Meropenem	207.89 (±DE 70.70)	150.57 (±DE 42.73)	-57.32	0.03662
Piperacilina/tazobactam	1.44 (±DE 2.47)	9.71 (±DE 8.84)	8.27	0.01428
Tigeciclina	0 (DE 0)	6.1 (±DE 7.31)	6.14	0.03156
Vancomicina	284.39 (±DE 85.48)	135 (±DE 54.24)	-149.39	0.00120

Abreviaturas: DOT= días de tratamiento, DE= Desviación estándar

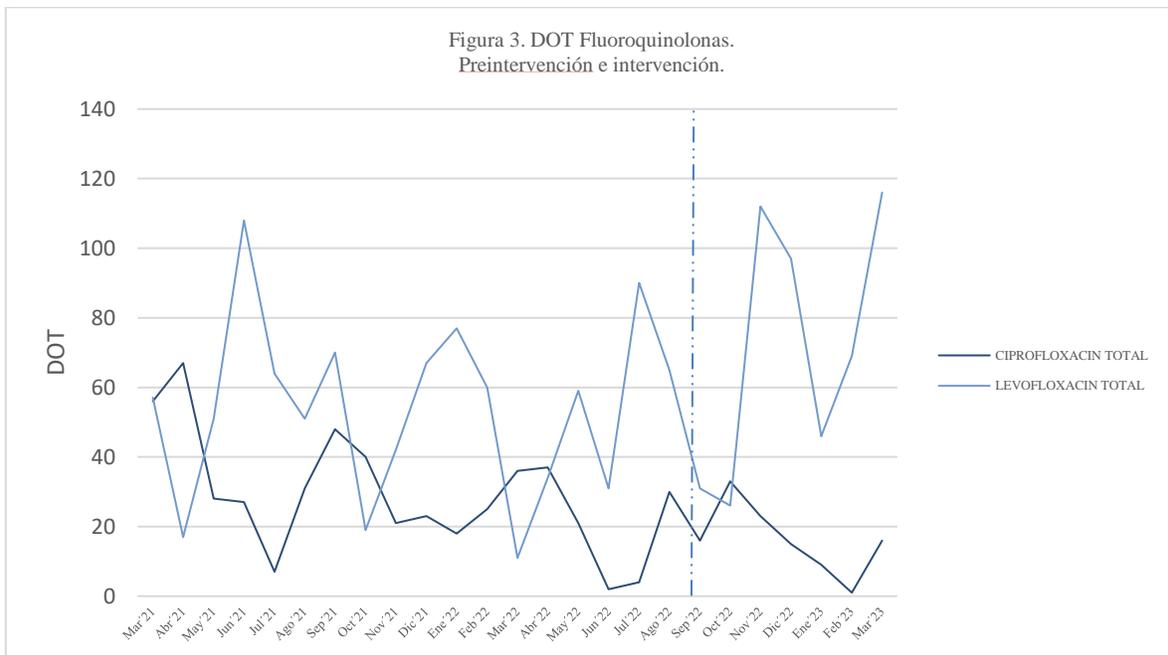
En cuanto a las áreas pediátricas de forma particular, la prescripción de cefalotina fue menor en el grupo de intervención en el área de pediatría quirúrgica, hallazgo estadísticamente significativo (P=.005); vancomicina tuvo mayor descenso en las áreas de cuidados intensivos con resultados estadísticamente significativos. Imipenem y piperacilina/tazobactam no mostraron cambios relevantes durante el periodo de intervención (Tabla 4).

Tabla 4. Pre e intervención DOT por área

	Días de tratamiento con antimicrobianos															
	Cefalotina				Vancomicina				Imipenem/cilastatina				Piperacilina/Tazobactam			
	Pre	Post	diferencia	P	Pre	Post	diferencia	P	Pre	Post	diferencia	P	Pre	Post	diferencia	P
Preescolares	2.72	2.5	-0.22	0.20480	36.22	41	4.78	0.09296	26.16	16.5	-9.66	0.01878	0.44444	0	-0.44444	0.09654
Lactantes	0.1667	0	-0.1667	0.69654	3.4444	3	-0.4444	0.61006	0.3529	0	-0.3529	0.68180	0.2778	0.2857	0.0079	0.78716
Observación Recien Nacido	0.0556	0	-0.0556	0.85716	2.11	3	0.89	0.74140	0	0	0	0.97606	0	0.2857	0.2857	0.61006
UCIN	3.72	1	-2.72	0.04884	175.77	56.85	-118.92	0.00040	0.27778	0	-0.27778	0.69654	0	6.57143	6.57143	0.00714
UTIP	6.1667	7.4286	1.2619	0.63122	37.778	0	-37.778	0.00830	1.6667	0.1429	-1.5238	0.52218	0.5	0	-0.5	0.69654
Pediatría Quirúrgica	14.77	6	-8.77	0.00540	27.33	29	1.67	0.67448	2	0.1429	-1.8571	0.09102	0.2222	2.42	2.1978	0.74140
AEMA 7	5	8.25	3.25	0.33202	31	36.66	5.66	0.06724	47	21.83	-25.17	0.19360	0	1	1	0.74896

Abreviaturas: DOT= días de tratamiento, UCIN= Unidad Cuidados Intensivos Neonatología, UTIP= Unidad Terapia Intensiva Pediátrica, AEMA= Alta Especialidad Medicina Avanzada

En general, el uso de fluoroquinolonas mostro un menor consumo de forma global en pacientes adultos; en los pacientes pediátricos, se observó que durante el periodo de intervención aumento el número de prescripciones de levofloxacino (54.05 vs 72 DOT;P=.33204) (Figura 3).



En consideración a las infecciones globales confirmadas por *Clostridioides difficile*, se observó aumento en la tasa promedio de incidencia de casos, (1.02 ±DE 0.89 vs 1.91 ±DE

2.24 por 10,000 días paciente; $P=.56868$), sin embargo, no fue estadísticamente significativo; la tasa promedio de infecciones globales de heridas quirúrgicas no presentó cambios significativos durante el periodo de intervención ($17.81 \pm DE 5.44$ vs $17.02 \pm DE 3.86$ por 1,000 cirugías; $P=.61006$). En pacientes adultos tampoco hubo cambios significativos en la incidencia promedio de neumonías asociadas a ventilación mecánica ($19.02 \pm DE 7.39$ vs $16.03 \pm DE 3.87$ por 1,000 días de ventilación mecánica; $P=.48392$), en cuanto a las infecciones relacionadas a catéter venoso central, no se documentó cambios significativos en la tasa promedio de incidencia de casos ($2.18 \pm DE 2.19$ vs $2.55 \pm DE 1.63$ por 1,000 días catéter; $P=.48392$). En pacientes pediátricos la incidencia promedio de infecciones relacionadas a catéter venoso central no presentó cambios significativos ($33.14 \pm DE 20.05$ vs $24.45 \pm DE 14.61$ por 10,000 días catéter; $P=.21498$), para las neumonías asociadas a ventilación se observó mayor incidencia promedio de casos ($11.82 \pm DE 11.24$ vs $17.24 \pm DE 11.27$ por 1,000 días de ventilación mecánica; $P=.21498$), sin embargo, no fueron hallazgos estadísticamente significativos.

En relación a los costos por antibiótico evaluado en la intervención, imipenem redujo el gasto promedio 39% ($[\$79,167.00 \pm DE 45,817]$ vs $[\$48,733.00 \pm DE 13,572]$); cefalotina tuvo un aumento promedio de 5% ($[\$33,900.00 \pm DE 13,759]$ vs $[\$35,710.00 \pm DE 2,328]$); piperacilina/tazobactam presento aumento de 9.5% ($[\$101,145.00 \pm DE 20,195]$ vs $[\$110,816.00 \pm DE 25,605]$) y vancomicina redujo 5% ($[\$72,440.00 \pm DE 32,338]$ vs $[\$68,892.00 \pm DE 7,671]$).

Discusión

Nuestro estudio es de los pocos en evaluar medidas de intensificación de un programa de optimización de antibióticos en México, tomando como base un programa de preautorización, añadiendo uno de reevaluación a las 72 h del inicio de terapia empírica.

En general, se encontró que no hubo reducción del consumo global de antibióticos, con hallazgos similares hechos por Peermohamed *et al* (15). Dado a que los programas de optimización de antibióticos buscan el uso racional, con tendencia a la disminución del uso general, nuestros hallazgos difieren por los reportados por Lee *et al* (16), mostrando una reducción del consumo medido en DDD, tras la aplicación del programa de restricción de antibióticos a las 72 h, quienes al igual que en nuestro programa, es llevado a cabo en un hospital de enseñanza que cuenta con la formación académica de residentes de infectología.

Cuando se compararon los resultados encontrados en el grupo de los antibióticos de la intervención en los que vancomicina e imipenem mostraron una reducción en los DDD, como los demostrado por Vasina *et al* (17), Hurst *et al* (18) y Graber *et al* (19), con reducciones principalmente para el uso de vancomicina; los antibióticos de amplio espectro, tanto en DOT y DDD de meropenem también mostraron disminución como los descritos por Rattanaumpawan *et al* (20) y Mishima *et al* (21), que difieren con los resultados observados en nuestra investigación. Es posible que tenga relación con nuestro tipo de implementación del programa, ya que el nuestro, no condiciona el uso de meropenem a las 72 h. La tendencia de uso de meropenem en nuestra investigación mostraba una preferencia sobre imipenem, y a partir de la restricción impuesta en el programa, esta preferencia se hizo más evidente.

Los DOT para los antibióticos del grupo de carbapenémicos mostraron una reducción significativa predominantemente con meropenem, no así para imipenem, sin embargo, se

relaciona con lo reportado por Seah (22) donde la reducción general del uso de este grupo de medicamentos se relacionó con medidas restrictivas en su uso. Maalouf (23) mostro reducción del uso de antibióticos en general para una unidad de cuidados intensivos neonatales durante 5 años, incluyendo los de amplio espectro como imipenem y meropenem. De los antibióticos de la intervención que se usó sin cambio cambios significativos es piperacilina/tazobactam que no redujo el consumo de DDD en adultos y por el contrario aumentó en los pacientes pediátricos medidos en DOT, con hallazgos similares a los encontrados por Vasina *et al* (17), Graber *et al* (19) y Paulson *et al* (24). MacBrayne *et al* (25), revisaron los DOT de las unidades pediátricas en grupos pre y de intervención, con hallazgos distintos a los nuestros con una reducción del DOT de piperacilina/tazobactam, sin embargo, mostraron aumento del uso de cefepime.

Cefalotina, otro de los antibióticos de la intervención en donde no se redujo su consumo de forma global, en áreas donde su uso es particularmente en la profilaxis prequirúrgica si se observó una reducción significativa (Cirugía General y pediatría quirúrgica), en áreas como traumatología y obstétrica, en cambio, se observó un aumento, lo que explicaría los hallazgos globales. Anterior a la aplicación de medidas restrictivas se evidenciaba un excesivo uso del fármaco, y al establecerse el condicionamiento, la notable disminución se hizo tangible; quizá relacionado a la suspensión en los días siguientes a los procedimientos quirúrgicos. Si bien, la restricción a las 72 h fue favorable para algunas áreas quirúrgicas, no lo fue para el resto, pudiendo relacionarse con el tiempo en que se permite su prescripción, siendo cefalotina, el único antibiótico que quizá deba condicionarse desde las primeras 24 h, y en ese caso observar si se presente el mismo fenómeno en otras áreas.

En relación a las infecciones intrahospitalarias relacionadas con el uso de antibióticos, particularmente infecciones por *Clostridioides difficile*, nuestra investigación no arrojó

cambios significativos en la tasa promedio de incidencia de infecciones, como las reportadas por Hurst *et al* (18); lo mismo ocurre con los hallazgos reportados por Eljaaly *et al* (26) donde a pesar de la reducción del consumo de antibióticos no se correlaciono con la menor frecuencia de casos, posiblemente a la presencia de otras medidas preventivas llevadas a cabo para infecciones de este microorganismo.

Los análisis de costos en general reportan disminución del gasto total, ya que se relacionan al menor consumo, así como lo reportado por Lee K *et al* (27), donde al igual que nuestros resultados, la disminución del gasto ocurre cuando el consumo es menor.

Nuestra investigación tiene como limitante el hecho de no llevarse a cabo algún tipo de comparación con grupos control a la par, en donde no se pusiera limitante de tiempo para la reevaluación de antibióticos, segundo, el cálculo de DOT se basó en las prescripciones electrónicas del sistema SOME, no se tomaron en cuenta si se suspendieron las indicaciones antes de administrar el antibiótico, o las modificaciones escritas a mano en el expediente físico, tercero, el periodo de intervención corto, además de describir la experiencia de un solo centro hospitalario.

Conclusiones

La existencia de un programa de optimización de antibióticos es indispensable para prolongar la vida de los antibióticos y disminuir sus riesgos.

En general, los resultados obtenidos de la investigación demuestran que hubo una disminución del uso de imipenem y vancomicina a pesar de no ser estadísticamente significativos, en pacientes adultos. En pediatría, de cefalotina, vancomicina e imipenem disminuyeron utilización con resultados estadísticamente significativos. Piperacilina/tazobactam no cambio el consumo en general tanto en pediatría como en adultos.

Cefalotina fue el antibiótico donde se observó el mejor rendimiento del programa, sobre todo en las áreas quirúrgicas.

No hubo cambios significativos en costos ni en tasa promedio de infecciones por *Clostridioides difficile*. Dados los hallazgos relacionados con el uso de carbapenémicos, es necesaria la continuación del programa de restricción a las 72 horas, e incluso aumentar su implementación a otros antibióticos de amplio espectro.

Bibliografía

1. Kourkouta L, Tsaloglidou A, Koukourikos K, Iliadis C, Plati P, Dimitriadou A. History of antibiotics [Internet]. Researchbib.com. [citado el 13 de junio de 2023]. Disponible en: <https://paper.researchbib.com/view/paper/254197>
2. Zaffiri L, Gardner J, Toledo-Pereyra LH. History of antibiotics. From salvarsan to cephalosporins. *J Invest Surg* [Internet]. 2012 [citado el 13 de junio de 2023];25(2):67–77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22439833/>
3. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* [Internet]. 2021;47(11):1181–247. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
4. Brown K, Valenta K, Fisman D, Simor A, Daneman N. Hospital ward antibiotic prescribing and the risks of *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2015 [citado el 13 de junio de 2023];175(4):626–33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25705994/>
5. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs [Internet]. Cdc.gov. 2022 [citado el 13 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>
6. World Health Organization. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries: a WHO practical toolkit. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2019.
7. Global framework for development & stewardship to combat antimicrobial resistance: Draft roadmap [Internet]. Who.int. [citado el 13 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/global-framework-for-development-stewardship-to-combat-antimicrobial-resistance-draft-roadmap>

8. Home [Internet]. AWaRe. [citado el 13 de junio de 2023]. Disponible en: <https://adoptaware.org/>
9. WHO antibiotics portal [Internet]. Essentialmeds.org. [citado el 13 de junio de 2023]. Disponible en: <https://aware.essentialmeds.org/list>
10. 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 [Internet]. 2016 [citado el 13 de junio de 2023];62(10):e51-77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw118>
11. Pulcini C, Binda F, Lamkang AS, Trett A, Charani E, Goff DA, et al. Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2019 [citado el 13 de junio de 2023];25(1):20–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29625170/>
12. WHOCC. WHOCC - Home [Internet]. Whocc.no. [citado el 13 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.whocc.no/>
13. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. Clin Infect Dis [Internet]. 2007 [citado el 13 de junio de 2023];44(5):664–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17278056/>
14. Pauwels I, Versporten A, Vermeulen H, Vlieghe E, Goossens H. Assessing the impact of the Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance (Global-PPS) on hospital antimicrobial stewardship programmes: results of a worldwide survey. Antimicrob Resist Infect Control [Internet]. 2021 [citado el 13 de junio de 2023];10(1):138. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34583775/>
15. Peermohamed S, Kosar J, Evans B. Embracing handshake stewardship: Utility of collaborative, prospective audit and feedback rounds in an intensive care unit at royal university hospital, Saskatoon, Saskatchewan. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2017

[citado el 13 de junio de 2023];4(suppl_1):S272–S272. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofx163.603>

16. Lee TC, Frenette C, Jayaraman D, Green L, Pilote L. Antibiotic self-stewardship: trainee-led structured antibiotic time-outs to improve antimicrobial use. *Ann Intern Med* [Internet]. 2014 [citado el 13 de junio de 2023];161(10 Suppl):S53-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25402404/>
17. Vasina L, Dehner M, Wong A, Bojak S, Dhoot S, Shaw D, et al. The impact of a pharmacist driven 48-hour antibiotic time out during multi-disciplinary rounds on antibiotic utilization in a community non-teaching hospital. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2017 [citado el 13 de junio de 2023];4(suppl_1):S272–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofx163.605>
18. Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK. Handshake stewardship: A highly effective rounding-based antimicrobial optimization service. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2016 [citado el 13 de junio de 2023];35(10):1104–10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27254036/>
19. Graber CJ, Jones MM, Glassman PA, Weir C, Butler J, Nechodom K, et al. Taking an antibiotic time-out: Utilization and usability of a self-stewardship time-out program for renewal of vancomycin and piperacillin-tazobactam. *Hosp Pharm* [Internet]. 2015 [citado el 13 de junio de 2023];50(11):1011–24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27621509/>
20. Rattanaumpawan P, Sutha P, Thamlikitkul V. Effectiveness of drug use evaluation and antibiotic authorization on patients' clinical outcomes, antibiotic consumption, and antibiotic expenditures. *Am J Infect Control* [Internet]. 2010 [citado el 13 de junio de 2023];38(1):38–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19699014/>
21. Mishima Y, Nawa N, Asada M, Nagashima M, Aiso Y, Nukui Y, et al. Impact of antibiotic time-outs in multidisciplinary ICU rounds for antimicrobial stewardship program on patient survival: A controlled before-and-after study. *Crit Care Explor* [Internet]. 2023 [citado el 13 de junio de 2023];5(1):e0837. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36699244/>

22. Seah VXF, Ong RYL, Lim ASY, Chong CY, Tan NWH, Thoon KC. Impact of a carbapenem antimicrobial stewardship program on patient outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017 [citado el 13 de junio de 2023];61(9). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/aac.00736-17>
23. Maalouf FI, Saad T, Zakhour R, Yunis K. Successful establishment and five-year sustainability of a neonatal-specific antimicrobial stewardship program in a low middle-income country. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 [citado el 13 de junio de 2023];13:1076392. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36686698/>
24. Paulson CM, Handley JF, Dilworth TJ, Persells D, Prusi RY, Brummitt CF, et al. Impact of a systematic pharmacist-initiated antibiotic time-out intervention for hospitalized adults. *J Pharm Pract* [Internet]. 2022 [citado el 13 de junio de 2023];35(3):388–95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33353452/>
25. MacBrayne CE, Williams MC, Levek C, Child J, Pearce K, Birkholz M, et al. Sustainability of handshake stewardship: Extending a hand is effective years later. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado el 13 de junio de 2023];70(11):2325–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31584641/>
26. Eljaaly K, Elarabi S, Alshehri S, Nix DE. Impact of requiring re-authorization of restricted antibiotics on day 3 of therapy. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018 [citado el 13 de junio de 2023];73(2):527–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077862/>
27. Lee KR, Bagga B, Arnold SR. Reduction of broad-spectrum antimicrobial use in a tertiary children’s hospital post antimicrobial stewardship program guideline implementation. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2016 [citado el 13 de junio de 2023];17(3):187–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26669645/>