



FACULTAD DE FARMACIA

ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

MAGÍSTER EN GESTIÓN FARMACÉUTICA Y FARMACIA ASISTENCIAL

**ESTUDIO DE CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS “DE VIGILANCIA” Y “DE
RESERVA”, ENTRE LOS AÑOS 2019 – 2023, EN EL HOSPITAL PADRE
HURTADO**

Trabajo Final de Grado

DANIEL ALBERTO CONTRERAS REYES

Directora: Cecilia del Carmen Rubio Lagos

Codirectora: Yanneth Moya Olave

JULIO, 2025

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	16
OBJETIVO GENERAL	16
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
MÉTODO	17
TIPO DE ESTUDIO	17
SELECCIÓN DE ANTIBIÓTICOS Y RECOLECCIÓN DE DATOS	17
CÁLCULO DE CONSUMO DDD, DDD/100 CAMAS Y COSTOS FINANCIEROS	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	20
CARACTERIZACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS	20
CÁLCULO DE LAS DDD/100 CAMAS	27
CÁLCULO DE COSTOS	40
CONCLUSIONES	45
BIBLIOGRAFÍA	46
ANEXOS	58

RESUMEN

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) tienen por objetivo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), estudiar la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, o a nivel local en un centro asistencial (Hospital Padre Hurtado); con un acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes. Abarcan la prescripción, dispensación e ingesta de medicamentos, y son la principal herramienta para detectar la mala utilización, identificar los factores responsables, diseñar intervenciones efectivas de mejora, y evaluar los logros de esas intervenciones. Los Programas de Optimización de uso de Antimicrobianos corresponden a un conjunto de acciones locales coordinadas a destinar el uso apropiado de estas terapias en las instituciones de salud, ofreciendo a los equipos tratantes mejores resultados clínicos, minimizar los eventos adversos relacionados a los fármacos utilizados, mayor costo/efectividad en los tratamientos prescritos y reduciendo o estabilizando la resistencia de los microorganismos. La optimización del uso de los antimicrobianos es también parte de la estrategia global de la contención de la resistencia a los antibióticos de la OMS. Por lo tanto, un EUM, en combinación con la filosofía de los equipos PROA proporcionan los antecedentes claves para mejorar la gestión clínica y la seguridad asistencial de nuestros pacientes. **Objetivo:** analizar, a través de un estudio de consumo de medicamentos de tipo de uso y de tipo financiero, el uso de antimicrobianos de tipo “de vigilancia” y “de reserva”, en el Hospital Padre Hurtado, entre los años 2019 – 2023, en los servicios de Medicina y de Unidad de Paciente Crítico. **Metodología:** estudio descriptivo, transversal y de tipo retrospectivo, entre los años 2019 y 2023. La información en forma de base de datos, elaborada de la digitación de las recetas por parte de Farmacia, se origina en la Oficina de Estadística y Oficina de Análisis Clínico por Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD). **Resultados:** en el servicio de Medicina las familias de antimicrobianos que mayor uso, en DDD/100 camas, son: carbapenémicos (0,92), vancomicina (0,59) y betalactámicos (0,39), en cambio en el servicio de Unidad de Paciente Crítico las familias de antimicrobianos más utilizadas son: carbapenémicos (5,8), vancomicina (2,66) y monobactámicos (2,22). Los años de mayor uso de antimicrobianos fueron los años 2020 y 2021. **Conclusión:** las familias de antibióticos que predominan son: carbapenémicos, vancomicina y betalactámicos (Medicina); carbapenémicos, vancomicina y monobactámicos (UPC). Los antibióticos que más contribuyeron al gasto por parte del hospital son: daptomicina, ertapenem y ceftazidima/avibactam.

INTRODUCCIÓN

La farmacoepidemiología y su relación con la seguridad en la utilización de los medicamentos

La farmacoepidemiología es una disciplina relativamente nueva, con aproximadamente 50 años de existencia, que se preocupa del uso (y mal uso) y de los efectos de los medicamentos en la población general (Evans, 2012), tiene como principal objetivo la optimización del principio activo, a través de su individualización, y en la determinación de un ratio específico entre los beneficios y los potenciales riesgos que pudiese provocar en un paciente como tal (Montastruc y col., 2018). Siendo la farmacoepidemiología, la herramienta útil en la entrega de esta vital información sobre los beneficios y los posibles efectos dañinos de las drogas, permitiendo, así, una mejor evaluación en el proceso de la prescripción para el correcto uso de un medicamento en particular hacia un paciente determinado. Por lo otro lado, la epidemiología es la ciencia que estudia la distribución y los determinantes de las enfermedades en la población, a través de los distintos tipos de estudios, ya sean de naturaleza observacional o experimental (Olshan y col., 2019).

Un aspecto fundamental es la relación inherente que existe entre la farmacoepidemiología y la farmacovigilancia, siendo esta última, según la OMS “la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos o cualquier otro posible problema relacionado con los medicamentos” (Khan y col., 2024). En cambio, la comisión europea define a la farmacovigilancia como “el proceso y la ciencia de monitorizar la seguridad de los principios activos, tomando una acción necesaria para reducir el riesgo e incrementar los beneficios de los medicamentos” (Khan y col., 2024).

La farmacoepidemiología, ha desarrollado dos aproximaciones complementarias (Montastruc y col., 2018): la aproximación descriptiva (sin comparación), que puede observar al fenómeno de manera prospectiva, retrospectiva o transversalmente; siendo un ejemplo de esta aproximación la demostración, a través de estudios de tipo transversal, de la prescripción de medicamentos durante el embarazo, siendo muchos de ellos sin una rigurosa evaluación de su balance riesgo/beneficio (Damase-Michel y col., 2014); por otro lado, la aproximación analítica (con un comparador o de naturaleza etiológica) investiga asociaciones putativas entre la ocurrencia de efectos (favorables o no) y la exposición de uno (o más) medicamentos. Esta aproximación permite

identificar los diferentes determinantes y cuantificar su rol en dicha asociación, siendo para este fin, el uso de estudios de las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) que se van generando en las distintas bases de datos a partir de la farmacovigilancia. El método caso/no caso es particularmente útil en este tipo de investigaciones, el cual ha demostrado las desproporciones entre el número de RAMs registradas con el medicamento en cuestión, en comparación con el número de RAMs registradas con todas las otras drogas (Faillie y col., 2019), aunque, como todo tipo de estudio no se encuentran exentos de diversos tipos de sesgos, tales como el efecto Weber, de duplicación de datos, de reporte selectivo, entre otros (Faillie y col., 2019). La aproximación analítica ha permitido generar distintas señales de seguridad de manera temprana, las cuales posteriormente han tenido que ser confirmadas a través de la utilización de estudios epidemiológicos de mejor calidad, tales como los estudios de casos-contróles o los estudios de cohorte. Estos métodos de desproporcionalidad, que actualmente han sido catalogados como ejemplos de estudios de “procesamiento de datos”, han generado la evidencia suficiente en los últimos años de RAMs que no se pudieron haber objetivado en las distintas fases de los estudios clínicos (Fusaroli et al., 2024); algunos ejemplos de ellos han sido:

- El riesgo de generar efectos adversos de tipo gastrointestinal de los inhibidores selectivos de la COX-2 (celecoxib y rofecoxib), a través de estudios de casos y no casos, ajustados por factores de emparejamiento por el Centro Frances Regional de Farmacovigilancia (Lugardon y col., 2004). Este estudio encontró una asociación positiva entre la ocurrencia de RAMs de carácter eso-gastro-duodenales y el uso de los coxib (OR ajustado 14,9 [IC 95%: 9,3 – 23,7]).

- Los inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa, comúnmente denominadas estatinas, que han sido ampliamente utilizadas para el tratamiento de hiperlipidemias. La RAM más común de este grupo farmacológico se encuentra relacionada a nivel muscular. Un estudio (Do y col., 2009) demostró que existe una asociación estadísticamente significativa entre el uso de todas las estatinas y la disfunción estéril (OR ajustado 2,4 (IC 95%: 1,8 – 3,3)); esta asociación fue principalmente para la simvastatina (OR ajustado 2,6 (IC 95%: 1,6 – 4,1)), la atorvastatina (OR ajustado 3,4 (IC 95%: 2,1 – 5,4)) y la rosuvastatina (OR ajustado 7,1 (IC 95%: 2,6 – 19,4)), no así el caso para la pravastatina y la fluvastatina.

- Al igual que el ejemplo anterior, se ha estudiado la asociación entre las estatinas y la aparición de lupus. Un estudio (Moulis y col., 2012) ha investigado, a través de un estudio de casos y no casos la aparición de RAMs relacionada al uso de las estatinas, reportando un OR para la exposición de estatina de 1,67 (IC 95%: 1,02 – 2,74), en comparación con el no uso y su asociación con lupus eritematoso. Este efecto de exposición de riesgo fue visto para todas las estatinas, a excepción de la fluvastatina.

El método caso/no caso ha permitido definir de manera consensuada a nivel mundial, lo que hoy ya se conoce sobre el riesgo de arritmias y de prolongación del intervalo QT del citalopram y del escitalopram, entre los antidepresivos de la familia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Ojero-Senard y col., 2017), como también la asociación entre la falla cardíaca y el uso de los agonistas de dopamina derivados de ergot (Montastruc y col., 2017).

Los estudios de desproporcionalidad, mencionados previamente, además, permiten comparar RAMs dentro de la misma clase terapéutica, un ejemplo de ello ha sido la señal de alarma de cetoacidosis que han generado los inhibidores del transportador SGLT-2, en comparación con otros fármacos hipoglicemiantes (He, 2023). También han permitido detectar, dentro de la misma familia farmacológica, el principio activo que ha tenido mayor riesgo en términos de RAMs, un ejemplo de ello ha sido, que, entre el grupo de las estatinas, la atorvastatina ha presentado mayor asociación con la diabetes, en comparación con los fibratos (Montastruc y col., 2019).

La demostración de la desproporcionalidad se encuentra, entre otras medidas, basada en el cálculo de la medición de “reportes de ratio de probabilidades, de su sigla de inglés *reporting odds ratio* (ROR)” (Moore y col., 2005). Esta medida farmacoepidemiológica fue utilizada por primera vez cuando se estudió la relación existente entre la enfermedad del suero y el uso de cefaclor (comparado con otros antibióticos) en una base de datos de farmacovigilancia de carácter internacional (Faillie y col., 2019). A modo de analogía con los estudios de casos y controles, el cálculo de ROR es a través del cociente entre el número de casos de RAMs en el grupo expuesto (a la droga de interés), con el número de casos de RAMs en el grupo no expuesto (las demás drogas de la misma familia farmacológica). ROR mide la fuerza de la desproporcionalidad; si ROR es igual a 1, no existe tal efecto, es decir, que el evento adverso reportado de interés es similar a la droga en estudio y a las demás drogas. De un modo opuesto, si ROR es menor que 1 la reacción adversa de

estudio se encuentra reportada más en el grupo no expuesto, en comparación con el grupo expuesto; a diferencia de lo que ocurre cuando el valor de ROR es mayor a 1, siendo este el caso en el que la reacción adversa reportada se encuentra mayoritariamente reportada con el medicamento de interés que con los demás medicamentos de la misma familia farmacológica (Faillie y col. 2019).

Sin duda alguna los estudios farmacoepidemiológicos y con la ayuda de los datos obtenidos por la farmacovigilancia han contribuido a generar una mayor reflexión al momento de la prescripción por parte de los Médicos, y con esto, también ha mejorado la educación que los distintos profesionales sanitarios han tenido que realizar con sus pacientes.

Campos de aplicación de la farmacoepidemiología y los estudios de utilización de medicamentos

a) Farmacoepidemiología y la industria farmacéutica: el uso de la farmacoepidemiología ha permitido la comercialización y el apropiado marketing de distintos medicamentos, incluyendo estudios de efectos benéficos, estudios farmacoeconómicos y estudios de calidad de vida. Una de las principales contribuciones que ha tenido la farmacoepidemiología en la industria ha sido en los programas de evaluación de seguridad de los fármacos (Gatto y col., 2022), específicamente en los niveles de “pre-aprobación” y de “post-aprobación”. A nivel de las contribuciones de pre-aprobación por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA), los estudios clínicos han contribuido en la evaluación y en la identificación de potenciales efectos tóxicos de los medicamentos; algunos ejemplos de ellos han sido los programas de manejo de riesgo por parte de los laboratorios patrocinadores: uso de la ziprasidona y su relación con la aparición de arritmias (Strom y col., 2011) y el uso de pegaptanib y su asociación con endoftalmítis (Biagi y col., 2014). Por su parte, los estudios a nivel de post-aprobación han ido ganando campo frente a su aporte en la evaluación de seguridad de los medicamentos; puesto que, desde un punto de vista metodológico, el contexto es distinto, encontrándose inmersos en los denominados estudios observacionales de la vida real (*real world evidence*, en su sigla de inglés) (Gatto y col. 2022). El contexto de la vida real es totalmente distinto al contexto de los estudios clínicos, puesto que en estos últimos la población geriátrica, pediátrica y las mujeres embarazadas en muchas ocasiones se encuentran excluidas. En el contexto real, los pacientes que están utilizando la nueva droga puede que tengan distintas co-morbilidades o puede que estén utilizando otros medicamentos, un ejemplo de esto ha sido el retiro de circulación del mercado farmacéutico del principio activo mibefradil (Krayenbühl y col., 1999).

b) Farmacoepidemiología y las agencias regulatorias: desde este punto, la farmacoepidemiología ha avanzado, principalmente en los últimos 20 años, en no tan sólo generar la evaluación de riesgos posterior a la aprobación de un medicamento; sino que, también, ha contribuido en los siguientes aspectos: evaluación de la necesidad de nuevos medicamentos para patologías raras, evaluación de datos de seguridad clínica previos a la aprobación de un medicamento, seguimiento de la seguridad a posteriori de la aprobación de un nuevo medicamento, evaluación de los patrones de los usos reales que tiene un medicamento (estudios de utilización de los medicamentos), y en la medición del impacto de acciones reguladoras con el fin de mejorar el uso seguro de los medicamentos (Sabaté y col., 2023).

c) Farmacoepidemiología y las leyes: las leyes describen las reglas básicas bajo las cuales las personas viven y conviven en una sociedad moderna. Las principales intersecciones que existen entre la farmacoepidemiología y las leyes son las siguientes: leyes en términos de daños a la población por parte de un producto farmacéutico, leyes de colaboración contractual entre dos o más agencias y/o investigadores y de las leyes relacionadas a la propiedad intelectual (Leonard y col., 2017). Con relación a las leyes de daños a la población por parte de un producto farmacéutico, existe lo que hoy en día se conoce como “las demandas por responsabilidad del producto”, atribuibles principalmente a los laboratorios farmacéuticos (Leonard y col., 2017). Las patentes y las propiedades intelectuales se definen como una concesión de exclusividad de mercado autorizada por un gobierno federal hacia un laboratorio farmacéutico, que tiene un tiempo de duración de 20 años (Beukelman y col., 2023).

d) Farmacoepidemiología y el sistema de salud: algunas situaciones del mundo sanitario/farmacéutico, hoy en día, pueden ser cuestionados y desarrollados para encontrar algún tipo de solución a través de la farmacoepidemiología, tales como: medicamentos que parecen aceptablemente seguros en el momento de su aprobación pueden tener riesgos importantes que pasaron desapercibidos o subestimados en el momento de su aprobación (Gauffin y col., 2023); en la práctica habitual, los Médicos a menudo toman decisiones de prescripción que no reflejan la mejor base de evidencia o las mejores recomendaciones de las guías clínicas (estudios de utilización de medicamentos), esta base de evidencia es a menudo más débil de lo que debería ser porque no se han realizado comparaciones directas de la eficacia o seguridad de los medicamentos, ya sea

basadas en estudios experimentales o en ensayos observacionales (Sandberg y col., 2020); como resultado, no se dispone de una información adecuada para fundamentar las decisiones sobre qué medicamentos funcionan mejor o son más costo-efectivos (estudios farmacoeconómicos) para indicaciones específicas, y los pacientes, frecuentemente, fallan en tomar sus medicamentos según las indicaciones por parte de un profesional de la salud (problemas de adherencia) (Santos y col., 2018).

Es así, como en diversos campos en los cuales, nosotros como profesionales sanitarios podemos utilizar la farmacoepidemiología con el fin de mejorar los procesos de prescripción, para otorgar una atención segura a nuestros pacientes, y mejorar así temas relacionados a la calidad y a la seguridad asistencial; por medio de la realización de estudios de utilización de medicamentos.

Estudios de utilización de medicamentos

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) tienen por objetivo, según la OMS, estudiar la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, o a nivel local en un centro asistencial; con un acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes (López-Valcárcel y col., 2003). Abarcan la prescripción, dispensación e ingesta de medicamentos, y son la principal herramienta para detectar la mala utilización, identificar los factores responsables, diseñar intervenciones efectivas de mejora, y evaluar los logros de esas intervenciones. Existen diversos tipos de EUM, entre los cuales se pueden destacar: estudios de consumo, estudios de prescripción-indicación, estudios de indicación-prescripción, estudios de oferta de los medicamentos, estudios de pauta terapéutica, estudios de los factores que condicionan los hábitos de utilización, estudios de las consecuencias prácticas de la utilización y estudios de intervención (E. Durán y col., 2016); entre los más conocidos tenemos:

- Estudios de consumo: describen las cantidades y el gasto de los medicamentos dispensados, comprados o financiados en un sistema nacional de salud. Son útiles como sistemas de alerta, para detectar desviaciones de consumo, para comparar zonas de salud o Médicos, tanto transversal como longitudinalmente y para aproximar la calidad del medicamento prescrito con datos agregados (López-Valcárcel y col., 2003). Los estudios de consumo suelen emplear la Dosis Diaria Definida (DDD) como unidad de medida para comparar consumos agregados.

- Estudios de prescripción-indicación: se centran en ese binomio, partiendo de los datos de las prescripciones y de las indicaciones a ellas asociadas, valoran el grado de adecuación de la prescripción a la indicación. Suelen aplicarse a medicamentos nuevos, caros, de difícil manejo, y muy prescritos, para los que existen pautas claras de prescripción (López-Valcárcel y col., 2003).

- Estudios de indicación-prescripción: se centran, al igual que el tipo de estudio anterior, en el binomio indicación-prescripción, pero operan al revés. A partir de los registros de las fichas clínicas de los pacientes, se seleccionan los pacientes diagnosticados con una determinada enfermedad y se asocian con las prescripciones que han recibido. Por lo tanto, su objetivo es analizar cómo se están tratando determinadas patologías (López-Valcárcel y col., 2003).

- Estudios de la oferta de los medicamentos: proporcionan una descripción de cuál es el arsenal farmacoterapéutico disponible en un determinado ámbito (un país, un hospital, una organización sanitaria, etc.). Su interés radica, principalmente, en dos aspectos: ofrecen un marco de referencia para los estudios de consumo y pueden ayudar a entender los resultados de aquéllos, ya que la oferta puede ser un condicionante importante de los mismos; y, permiten identificar problemas cualitativos (por ejemplo, de accesibilidad) derivados de la propia oferta (Álvarez Luna, 2004).

Los EUM consisten en una cuantificación farmacoepidemiológica del uso de fármacos utilizando el sistema ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*, por su sigla en inglés). La clasificación ATC está basada en la clasificación anatómica que habitualmente la utiliza la industria farmacéutica en sus estudios de mercado (Álvarez Luna, 2004). En la clasificación ATC existen catorce categorías principales de grupos anatómicos de medicamentos, y consta de cinco niveles:

- Primer nivel: define el grupo anatómico principal. Se designa con una letra del alfabeto (A, B, C, D, G, H, J, L, M, N, P, R, S, V), cada una se refiere al sistema orgánico sobre el cual el medicamento ejerce sus acciones principales.

- Segundo nivel: define el grupo terapéutico principal. Está formado por un número de 2 dígitos.

- Tercer nivel: define el subgrupo terapéutico. Está formado por una letra del alfabeto.

- Cuarto nivel: identifica el subgrupo químico/terapéutico. Está formado por una letra del alfabeto.

- Quinto nivel: identifica específicamente un principio activo. Está constituido por un número de 2 dígitos, y es específico de cada principio activo.

A una sustancia se le asigna un valor de dosis diaria definida (DDD) si ya se encuentra clasificada en el sistema ATC; se basa en el uso del principio activo en adultos, salvo en algunos preparados que se usan exclusivamente en niños. Cuando la dosis se establece en relación con el peso corporal, se asume un peso de 70kg para adultos y de 25kg para niños (Álvarez Luna, 2004).

La DDD refleja solamente un cálculo aproximado del consumo y no un dato exacto del uso real; proporciona una unidad de medida fija e independiente del precio y de la presentación, permitiendo al investigador determinar tendencias en el consumo y realizar comparaciones entre diversos grupos de la población, siempre que sea posible, la DDD se expresa en peso de principio activo (g, mg, µg, mmol; principalmente), siendo ésta medida, la dosis diaria media cuando se usa un fármaco en su indicación principal (dosis de mantenimiento), que no necesariamente corresponde a la dosis utilizada en todos los pacientes (Álvarez Luna, 2004).

Para estudiar el consumo de antibióticos en establecimientos hospitalarios, el número DDD se expresa por cien camas al día. Esta unidad ha permitido comparar, de forma objetiva, los distintos servicios clínicos que se pueden encontrar al interior de un hospital, los cuales ya se encuentran corregidos según el índice ocupacional y el número de camas de cada uno (Reddy y col., 2015).

Los EUM se pueden utilizar para cualquier tipo de medicamentos, es decir, son independientes de la clasificación farmacoterapéutica que se requiera utilizar en dicha metodología, en otras palabras, son de amplio uso en el área de la farmacología, existiendo EUM para antipsicóticos (Berman y col., 2016), antidepresivos (Park y col., 2018), antihipertensivos (Oamen y col., 2022) y antibióticos (Kuster y col., 2008); entre otros.

Un estudio de utilización de medicamentos en Francia quiso evaluar el uso de los antibióticos, de manera descriptiva, en 530 hospitales a nivel nacional (Dumartin y col., 2010); encontrando que los antibióticos de la familia de las penicilinas y de los inhibidores de las betalactamasas (en combinación) fueron los antibióticos de mayor frecuencia en uso. Contabilizando desde un 26% del total en hospitales con pacientes oncológicos, hasta en un 40% en hospitales de hospitalización prolongada y con especialidad de psiquiatría. A diferencia de lo que

ocurre en los servicios de medicina, unidades de cuidados intensivos y en rehabilitación, donde los antibióticos de la familia de las fluoroquinolonas contabilizaron entre un 13% - 19% de uso, en comparación con el total de los otros antibióticos.

A diferencia de lo expuesto previamente, los estudios de utilización de medicamentos relacionados a antibióticos han sido útiles para identificar los patrones de desarrollo de resistencia a ciertos antimicrobianos frente a microorganismos en específico. Es así como un estudio realizado en Grecia (Kousovista y col., 2022) pudo cuantificar el efecto del uso (y sobre uso) de colistin en el desarrollo de cepas resistentes de *Acinetobacter baumannii*, y de cómo estos nuevos descubrimientos ayudaron a mejorar el uso correcto de este medicamento y a elaborar planes, a través de protocolos internos, con el fin de predecir el efecto de las intervenciones médicas/farmacéuticas, planteándose la necesidad de, lo que hoy se conoce como, los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA).

Por otra parte, los EUM también perciben la utilidad en determinar los costos asociados a la correcta utilización de los medicamentos, según la implementación de guías y/o normas institucionales al interior de los centros asistenciales, específicamente en el uso de los antibióticos. En Irán (Sadatsharifi y col., 2019), durante los años 2016 a 2017, demostraron que los antibióticos que mayormente se utilizan son los de las familias carbapenémicos y aminoglicósidos, principalmente en términos de intervalo posológico (31,46%), duración de la terapia (29,44%) y en base a la indicación correcta del medicamento (19,36%). Lo que ha conllevado, a una estimación anual de costo en exceso de casi 1 millón de dólares (942.639 USD, *United States dollar*).

En Chile, se han realizado algunos estudios de utilización de medicamentos en antibióticos, principalmente relacionados al impacto que han tenido las medidas regulatorias en la tendencia del consumo de antibióticos a nivel comunitario (Bavestrello y col., 2002) (Bavestrello y col., 2011), como también a nivel de distintos recintos hospitalarios en el país (Fica y col., 2008). Es más, un estudio durante el año 2012 realizado en el Hospital Regional de Concepción (Morales y col., 2012) determinó la evolución del consumo de antimicrobianos de uso restringido, y de cómo esto generó una tendencia en la disminución de la susceptibilidad *in vitro* con relación a la resistencia a los antibióticos, promoviendo así, el monitoreo constante de la prescripción de estos medicamentos, con el fin de generar prácticas seguras en el uso racional de los antibióticos.

Lo descrito previamente fundamenta el uso de los estudios de utilización de medicamentos, tanto para disminuir la resistencia a antimicrobianos y con esto el desarrollo de cepas multirresistentes, como también para cuantificar el costo en uso y mal uso que pueda conllevar estos medicamentos (que, en muchos casos, en Chile, tienen un costo elevado). Es así como, recientemente, durante el año 2020 salió la Norma General Técnica N°0210 para la racionalización del uso de antimicrobianos en atención clínica, a través de los equipos PROA.

Programa de Optimización del uso de Antimicrobianos

Los PROA corresponden a un conjunto de acciones locales coordinadas a destinar el uso apropiado de estas terapias en las instituciones de salud, ofreciendo a los equipos tratantes mejores resultados clínicos, minimizar los eventos adversos relacionados a los fármacos utilizados, mayor costo/efectividad en los tratamientos prescritos y reduciendo o estabilizando la resistencia de los microorganismos. La optimización del uso de los antimicrobianos es también parte de la estrategia global de la contención de la resistencia a los antibióticos de la OMS. Para ello, se han establecido tres grupos de antibióticos (relacionado con acceso y resultados clínicos), clasificados como acceso, vigilancia y reserva; los cuales se encuentran alineados según la clasificación AWaRe de la OMS para el uso de antibióticos (Guía AWaRe, OMS, 2023).

- Antimicrobianos de acceso: son medicamentos de primera línea para el tratamiento de una amplia gama de infecciones comunes. Estos medicamentos deben estar disponibles en el arsenal terapéutico de la institución y su uso no debería estar restringido.

- Antimicrobianos de vigilancia: son medicamentos con mayor espectro antimicrobiano que el grupo de acceso. Son indicados como antimicrobianos de primera o segunda línea para un número pequeño de infecciones menos comunes o cuando se requiere como alternativa.

- Antimicrobianos de reserva: son medicamentos de uso restringido, utilizados sólo en indicaciones específicas para patologías graves producidas por microorganismos con susceptibilidad conocida o cuando todos los medicamentos de los del grupo de acceso y vigilancia hayan fracasado.

El equipo PROA, a través de sus distintos indicadores (de usos, clínicos, microbiológicos y de tipo financiero), promueven el uso racional de los antimicrobianos y con esto prevenir el desarrollo de cepas multirresistentes; según lo descrito hasta acá, este Trabajo Final de Grado (TFG)

proporcionará información vital, a nivel local, para la continua formación, tanto de los Químicos Farmacéuticos y de los Médicos (a través de su prescripción), con el fin último de aportar a la disminución de la transmisión de resistencia a los antimicrobianos y uso racional de medicamentos, aspectos que hoy en día y en un futuro es y, continuará siendo, un problema de salud pública global (Bashir y col., 2023).

Hospital Padre Hurtado (HPH)

El Hospital Padre Hurtado es un recinto de salud de mediana-alta complejidad inaugurado el 9 de noviembre de 1998 por el expresidente de la república Eduardo Frei Ruiz-Tagle, cuyo Hospital Base es el Hospital Dr. Sótero del Río y forma parte del Servicio de Salud Metropolitano Oriente (SSMSO), el HPH inicia su funcionamiento en las áreas de Maternidad, Ginecología y Recién Nacido; con el pasar de los años fue adquiriendo una mayor relevancia orientando su enfoque en la atención al usuario, donde se fueron incorporando distintos servicios y especialidades que permitieran cumplir su objetivo, el cual era dar respuesta a las necesidades de atención de salud de la población y otorgar un servicio con la mejor calidad posible. Este complejo hospitalario posee una superficie de 29.893 m² construidos, los cuales contemplan 20.839 m² para el Hospital, 8.032 m² para el Centro de Referencia en Salud (CRS) y 1.022 m² para el Servicio de Urgencia. Además, y en conjunto con la Corporación Chileno-Alemana de Beneficencia ha financiado la construcción de tres Módulos Docentes que cuentan con más de 4.500 m² de salas de clase, auditorios y laboratorios de simulación clínica para la preparación teórica de los estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad del Desarrollo. El recinto atiende preferentemente a la población perteneciente a las comunas de La Granja, La Pintana y San Ramón. El Hospital poseía 391 camas según la Resolución exenta N°1843 del 30 de septiembre del 2020 (Hospital Padre Hurtado, s.f.-a).

Este complejo hospitalario expone en su página web institucional que su misión es:

“Resolver las necesidades de salud de la población beneficiaria de las comunas de La Granja, La Pintana y San Ramón como parte integrante de la red del SSMSO, para contribuir a mejorar su calidad de vida, mediante una gestión innovadora y participativa, desarrollando actividad docente y con foco en la calidad de la atención de nuestros usuarios” (Hospital Padre Hurtado, s.f.-b). El HPH ofrece una atención oportuna y centrada en el paciente, con métodos de trabajo modernos y

creativos que sean inclusivos para la atención de usuarios, con el fin de generar un impacto positivo en el bienestar y promoción de la salud. También desempeña un rol formador, con un enfoque integral en la docencia, creando un entorno que favorece el desarrollo de profesionales de la salud, comprendiendo la importancia de formar profesionales capacitados para ejercer y afrontar distintos desafíos en la salud pública.

Así como la visión de:

“Ser reconocidos por entregar atención de salud de calidad, con cercanía e innovación, integrados con la red asistencial, y con un equipo humano y capacitado” (Hospital Padre Hurtado, s.f.-c). El HPH busca posicionarse como un referente en atención de salud, destacándose por la calidad, la innovación y la cercanía con sus usuarios.

Este compromiso se fortalece en asegurar continuidad y acceso a servicio, resaltando la confianza con los usuarios. Esta arista busca ayudar a formar profesionales altamente capacitados que no solo persigue resultados clínicos óptimos, sino que también a contribuir a una relación de confianza con la comunidad atendida.

Los valores del Hospital Padre Hurtado se centran en la empatía hacia pacientes y trabajadores, el respeto en todas las interacciones, la colaboración promoviendo el trabajo en equipo para ofrecer soluciones integrales, la calidad en una atención efectiva, segura y oportuna, el compromiso en su misión, el sentido de lo público reafirmando el deber de servir a la comunidad de manera equitativa y la probidad asegura transparencia y rectitud en la gestión, consolidando la confianza de los usuarios (Hospital Padre Hurtado, s.f.-d).

Según esto, el HPH responde a lo que ha establecido en su misión y visión y a su labor docente y de formación de los distintos profesionales de la salud que se desempeñan en él, a través de la generación de conocimiento y de mejores prácticas basadas en la evidencia científica, tal y cual será plasmado en este TFG.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Analizar, a través de un estudio de consumo de medicamentos de tipo de uso y de tipo financiero, el uso de antimicrobianos “de vigilancia” y “de reserva”, en el Hospital Padre Hurtado, entre los años 2019 – 2023, en los servicios de Medicina y de la Unidad de Paciente Crítico.

OBJETIVO ESPECÍFICOS:

1. Caracterizar el tipo de antimicrobianos, ya sea según familias farmacológicas y presentaciones farmacéuticas, existentes en el arsenal farmacoterapéutico del Hospital Padre Hurtado.
2. Determinar las dosis diarias definidas (DDD) ajustados por 100 camas de los antimicrobianos “de vigilancia” y “de reserva”, entre los años 2019 – 2023, en los servicios de Medicina y de Unidad de Paciente Crítico del Hospital Padre Hurtado.
3. Identificar los gastos asociados a los antimicrobianos “de vigilancia” y “de reserva”, entre los años 2019 – 2023, en los servicios de Medicina y de Unidad de Paciente Crítico del Hospital Padre Hurtado.

MÉTODO

Tipo de estudio

Estudio descriptivo, transversal y de tipo retrospectivo, entre los años 2019 y 2023. La información se encuentra registrada en forma de base de datos, a partir de la digitación de las recetas: dicha base de datos se origina en la Oficina de Estadística y Oficina de Análisis Clínico por Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD), dependiente de la Subdirección Administrativa del Hospital Padre Hurtado. La base de datos contiene la información de todos los registros del paciente: tales como, medicamentos, datos sociodemográficos, y el servicio en donde se encuentra hospitalizado.

Selección de antibióticos y recolección de datos

Con el fin de evaluar la proporción de consumo de antimicrobianos entre los años 2019 – 2023, se utilizó las bases de datos generadas en la oficina GRD, a partir del arsenal farmacoterapéutico actualizado del año 2024, que entrega información sobre medicamentos que han sido dispensados hacia los pacientes. De esta manera se espera determinar el consumo de medicamentos, considerando a los antimicrobianos “de vigilancia” y “de reserva”, definidos así por resolución del equipo PROA del Hospital Padre Hurtado.

Los servicios clínicos para evaluar serán: el servicio de medicina (médico quirúrgico cuarto piso (92 camas), médico quirúrgico quinto piso (47 camas); médico quirúrgico sexto piso (40 camas)) y el servicio de Unidad de Paciente Crítico (UPC) (que comprende a la unidad de cuidados intensivos y unidad de tratamiento intensivo, con 12 y 18 camas, respectivamente).

Las fuentes de datos utilizadas para la realización del estudio de consumo fueron: el censo oficial, la estadística de consumo de antimicrobianos por servicios clínicos de Farmacia, el índice de ocupación y de rotación de camas de los servicios a evaluar (por año), y las DDD para los antimicrobianos en cuestión se obtuvieron del sitio oficial de la OMS (*WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*, 2024). Los datos fueron representados de manera anual, para cada tipo de antimicrobiano (desde el año 2019 al año 2023), según conclusión y resolución por parte del equipo PROA.

Para el estudio de consumo de medicamento, tanto de uso, como el de tipo financiero se utilizaron los siguientes medicamentos de tipo antimicrobiano (tabla 1):

Tabla 1: descripción de antimicrobianos de uso restringido presentes en el arsenal farmacoterapéutico del Hospital Padre Hurtado, según código ATC, DDD, presentación farmacéutica y tipo de uso.

Clasificación ATC	Antibiótico	Código ATC	DDD	Presentación	Clasificación AWaRe OMS
Tetraciclinas					
	Tigeciclina	J01AA12	0,1 g	Frasco 0,05 g	De reserva
Betalactámicos					
Combinación de penicilinas con inhibidor de beta-lactamasas	Piperacilina/Tazobactam	J01CR05	6 g	Frasco 4 g/0,5 g	De vigilancia
	Ampicilina/Tazobactam	J01CR01	14 g	Frasco 1 g/ 0,5 g	De vigilancia
Cefalosporinas					
Cefalosporinas de tercera generación	Ceftazidima	J01DD02	4 g	Frasco 1 g	De vigilancia
	Cefotaxima	J01DD01	4 g	Frasco 1 g	De vigilancia
	Ceftazidima/avibactam	J01DD52	6 g	Frasco 2 g/0,5 g	De reserva
	Ceftolozano/tazobactam	J01DI54	3 g	Frasco 1 g/ 0,5 g	De reserva
Cefalosproina de cuarta generación	Cefepime	J01DE01	4 g	Frasco 1 g	De vigilancia
Carbapenémicos					
	Meropenem	J01DH02	3 g	Frasco 1 g	De vigilancia
	Ertapenem	J01DH03	1 g	Frasco 1 g	De vigilancia
	Imipenem/cilastatina	J01DH56	2 g	Frasco 0,5 g/0,5 g	De vigilancia
Monobactams					
	Aztreonam	J01DF01	0,225 g	Frasco 1 g	De reserva
Macrólidos					
	Azitromicina EV	J01DA10	0,5 g	Frasco 0,5 g	De reserva
Aminoglicósidos					
	Amikacina	J01GB06	1 g	Ampolla 0,5 g	De vigilancia
Quinolonas					
Fluoroquinolonas	Levofloxacin EV	J01MA12	0,5 g	Frasco 0,5 g	De vigilancia
	Levofloxacin VO	J01MA12	0,5 g	Comprimido 0,5 g	De vigilancia
	Moxifloxacin EV	J01MA14	0,4 g	Frasco 0,4 g	De vigilancia
	Moxifloxacin VO	J01MA14	0,4 g	Comprimido 0,4 g	De vigilancia
	Ciprofloxacino EV	J01MA02	0,8 g	Frasco 0,2 g	De vigilancia
Otros antibacterianos					
Glicopéptido	Vancomicina	J01XA01	2 g	Frasco 1 g	De vigilancia
Polimixina	Colistin	J01XB01	3 g	Frasco 0,1 g	De reserva
Otros antibacterianos	Linezolid VO	J01XX08	1,2 g	Frasco 0,6 g	De reserva
	Linezolid EV	J01XX08	1,2 g	Comprimido 0,6 g	De reserva
	Daptomicina	J01XX09	0,28 g	Frasco 0,5 g	De reserva
Antimicóticos					
Derivado triazol	Fluconazol EV	J02AC01	0,2 g	Frasco 0,2 g	De vigilancia
Equinocandina	Caspofungina	J02AX04	0,05 g	Frasco 0,05 g	De reserva
	Anidulafungina	J02AX06	0,1 g	Frasco 0,1 g	De reserva

Cálculo de consumo DDD, DDD/100 camas y costos financieros

Para el cálculo de las DDD, se utilizaron las siguientes ecuaciones:

a) Cálculo de la dosis diaria definida:

$$N^{\circ} DDD = \frac{N^{\circ} \text{ frascos} \cdot \text{Contenido de principio activo por frasco}}{DDD (OMS)}$$

b) Dosis diaria definida por 100 días cama de UPC adulto:

$$\frac{DDD}{100 \text{ camas}} \cdot \text{día} = \frac{N^{\circ} DDD \times 100}{\text{Índice de ocupación UPC} \cdot \text{Número de camas disponibles UPC} \cdot \text{Tiempo (día)}}$$

c) Dosis diaria definida por 100 días cama de servicios medicina adulto:

$$\frac{DDD}{100 \text{ camas}} \cdot \text{día} = \frac{N^{\circ} DDD \times 100}{\text{índice de ocupación Medicina} \cdot \text{Número de camas disponibles Medicina} \cdot \text{Tiempo (día)}}$$

Nota: tanto para el total de días cama ocupados en los servicios de Medicina Adulto, como para el total de días cama ocupados en UPC (UTI/UCI) adulto se utilizó el índice de ocupación promedio anual, entre los años 2019 – 2023 del Hospital Padre Hurtado, información entregada por la Oficina de Estadística y Oficina de Análisis por Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD) del establecimiento sanitario en cuestión.

Para el caso de la evaluación financiera se utilizó el valor de las guías de despacho de CENABAST, considerando el valor nominal para el año que se ingresó dicha guía al sistema informático del hospital.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue de tipo descriptivo (estadística descriptiva), por lo tanto, para la presentación de los datos de las DDD/100 camas días se expresaron por su valor de la mediana. Para el caso de los valores de la DDD, además de su presentación en valores de mediana, también se presentaron los valores máximos y mínimos. La caracterización de la muestra, es decir, de los antimicrobianos del Hospital Padre Hurtado, se expresaron a través de la frecuencia absoluta y en términos de frecuencia relativa. Los datos fueron analizados con el software Microsoft Excel.

RESULTADOS Y DISCUSIONES

Caracterización de los antimicrobianos

Según la última actualización del arsenal farmacoterapéutico del Hospital Padre Hurtado, con resolución N°286 de febrero del año 2024, existen 752 principios activos, de los cuales 148 de ellos son antimicrobianos (21,0%) (figura 1).

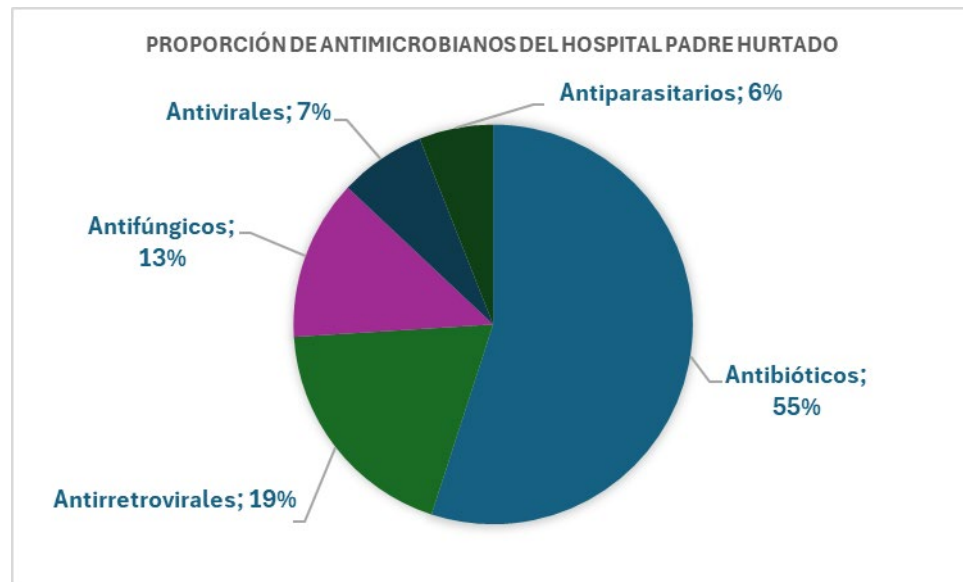


Figura 1: representación gráfica de la proporción de antimicrobianos que se encuentran en el arsenal farmacoterapéutico del Hospital Padre Hurtado, según resolución N°286 del año 2024.

Tabla 2: distribución porcentual de las familias farmacológicas de los antimicrobianos (antibióticos, antirretrovirales, antifúngicos, antivirales y antiparasitarios) que se encuentran en el arsenal farmacoterapéutico del Hospital Padre Hurtado.

Familia Farmacológica	Subfamilia Farmacológica	n	%
Antibióticos		81	54,7%
	Betalactámicos	16	19,8%
	Cefalosporinas	11	13,6%
	Aminoglicósidos	9	11,1%
	Otros antibióticos	9	11,1%
	Fluoroquinolonas	8	9,8%
	Macrólidos	6	7,4%
	Antituberculosos	4	4,9%
	Carbapenémicos	4	4,9%
	Amfenicoles	3	3,7%
	Sulfonamidas	3	3,7%
	Tetraciclinas	3	3,7%
	Glucopéptidos	2	2,5%
	Lincosalidas	2	2,5%
	Monobactamos	1	1,2%
Antirretrovirales		29	19,6%
	Inhibidores de Transcriptasa Inversa	12	41,4%
	Triterapia (Terapia combinada)	8	27,6%
	Inhibidores de Proteasas	4	13,8%
	Inhibidores de Integrasa	3	10,3%
	Biterapia (Terapia combinada)	2	6,9%
Antifúngicos		19	12,8%
	Azoles	11	57,9%
	Equinocandinas	3	15,8%
	Polienos	3	15,8%
	Alilaminas	2	10,5%
Antivirales		10	6,8%
	Antiherpéticos	5	50,0%
	Hepatitis	3	30,0%
	Influenza	2	20,0%
Antiparasitarios		9	6,1%
	Nitroimidazoles	6	66,7%
	Antihelmínticos	3	33,3%

De los 81 antibióticos (tabla 2) que se pueden encontrar en el arsenal farmacoterapéutico del Hospital Padre Hurtado, el grupo farmacológico que tiene mayor número de principios activos son los betalactámicos (16, correspondiendo a un 19,8%), en segundo lugar se encuentran las cefalosporinas (11 principios activos, correspondiente a un 13,6%), y en tercer lugar, con 9 principios

activos se encuentra la categoría otros (correspondiente a un 11,1%), dentro de los cuales se encuentran, por ejemplo, linezolid y daptomicina. El alto porcentaje de consumo de betalactámicos está respaldado por ser un heterogéneo grupo de fármacos, que dependiendo de la subfamilia farmacológica presentan distintos espectros de acción, por ejemplo, en el caso de las penicilinas naturales son muy activas frente a cocos grampositivos (ejemplo, *Streptococcus* spp.) y algunos gramnegativos como *Neisseria meningitidis*; así como, la piperacilina cubre a microorganismos resistentes, tales como a *P. aeruginosa* (Eyler y col., 2019). En el caso de las cefalosporinas, que se encuentran clasificadas según su generación de descubrimiento, las de primera generación (ejemplo, cefazolina) tienen muy buena actividad contra bacterias cocos grampositivas (*S. aureus*, *S. pyogenes* y *S. agalactiae*), a diferencia de lo que va ocurriendo con las generaciones que siguen, qué, además, pueden atravesar la barrera hematoencefálica y tienen una excelente actividad antiestreptocócica. Las cefalosporinas de cuarta generación (ejemplo, ceftazidima y cefepime) amplían la actividad gramnegativa de las de tercera generación para proporcionar actividad útil contra *P. aeruginosa* (Eyler y col., 2019). El antibiótico de la familia de las oxazolidinonas, actúa principalmente contra microorganismos grampositivos, entre los que se incluyen patógenos resistentes a múltiples fármacos, presentan actividad frente a estafilococos, estreptococos, enterococos, cocos anaerobios grampositivos y bacilos grampositivos, como especies de *Corynebacterium*, *Nocardia* y *L. monocytogenes* (Zhang y col., 2022). Por último, la daptomicina, antibiótico lipopéptido, presenta actividad bactericida contra bacterias grampositivas, que incluyen cepas resistentes a la vancomicina, teniendo actividad bactericida dependiente de la concentración. Este antibiótico ha presentado actividad selectiva frente a bacterias grampositivas aerobias, facultativas y anaerobias (Gregoire y col., 2021).

En el caso de los antirretrovirales (tabla 2), que se cuenta con 29 principios activos, el primer lugar, en términos de números de fármacos, son los inhibidores de la transcriptasa inversa (12, correspondiente a un 41,4%), en segundo lugar, los siguen los co-formulados en triterapia (con 8 presentaciones, 27,6%), y, en tercer lugar, se encuentran los inhibidores de las proteasas (4, correspondiente a un 13,8%). En Chile, la incorporación de diferentes tratamientos para el VIH en el sistema de salud público, durante los últimos años, ha tenido avances significativos para este grupo de pacientes. Algunos de los principales hitos referentes al tema han sido el acceso universal y gratuito (desde el año 2001), ley 19.779 (con su última actualización del año 2017), mejoría en los

esquemas de tratamiento, mejoría en las estrategias de testeo y tratamiento inmediato, cobertura de profilaxis preexposición (PrEP) y el Programa Nacional de Prevención y Control del VIH/SIDA e ITS (Blamey y col., 2024). Durante los años 2022 y 2024, FONASA ha incorporado nuevos tratamientos antirretrovirales, los cuales han presentado características tales como una mayor potencia en comparación con terapias antiguas, menor toxicidad y mayor comodidad para los pacientes (una “pastilla” al día). Algunos ejemplos de ellos son: bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (altamente eficaz, seguro y baja resistencia viral), dolutegravir (alta potencia y rápido en suprimir la carga viral), lamivudina/tenofovir disoproxil fumarato/dolutegravir (alta potencia y alternativa económica frente a esquemas más nuevos) y emtricitabina/tenofovir alafenamida (usado en combinación o como parte de terapias de PrEP) (Blamey y col., 2024). FONASA, actualmente, también se encuentra en la discusión y probable incorporación de la terapia de cabotegravir/rilpivirina inyectable, tratamiento que presenta la ventaja de ser administrado cada 2 meses (Taki y col., 2022).

La tercera familia farmacológica son los antifúngicos (tabla 2), siendo los principios activos más frecuentes los pertenecientes a la subfamilia de los azoles (11, correspondiente a un 57,9%), en segundo y en tercer lugar se encuentran las equinocandinas y los polienos, ambos con un 15,8% del total de esta familia de antimicóticos. Dentro de los compuestos azólicos, estos se pueden clasificar en imidazoles (ketoconazol, miconazol y clotrimazol) y en triazoles (itraconazol, fluconazol, voriconazol e isavuconazol), a grandes rasgos estos fármacos presentan toxicidad selectiva puesto que presentan mayor afinidad por enzimas micóticas que humanas y, en general, los antimicóticos triazólicos son más selectivos que los imidazólicos (Kably y col., 2022). En el caso de las equinocandinas (caspofungina y anidulafungina, fármacos dentro del arsenal farmacoterapéutico del HPH), su principal espectro de acción es contra *Candida* spp., *Aspergillus* spp., pero no así frente a *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium* spp., ni a Mucorales (microorganismos que presentan sensibilidad a fluconazol e isavuconazol) (Szymański y col., 2022). En el caso del antimicótico anfotericina B, familia de los polienos, presenta un espectro de acción frente a levaduras (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Candida krusei*), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., Mucorales, *Fusarium* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis* y *Blastomyces dermatitidis* (Bezerra y col., 2020).

Los antivirales (tabla 2) corresponden a la cuarta familia de antimicrobianos, en términos de distintos principios activos del Hospital Padre Hurtado, siendo representados sólo en tres familias: en primer lugar, antivirales con actividad farmacológica a virus herpes (50%); en segundo lugar, antivirales con actividad farmacológica a hepatitis B y C (30%), y, por último, antivirales con actividad farmacológica frente a la influenza (20%). El virus herpes se divide en virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1) y virus del herpes simple tipo 2 (HSV-2), a nivel global, y según datos de la OMS, la prevalencia del HSV-1 es, aproximadamente, del 67% (población menor a 50 años), transmitiéndose principalmente por vía oral, aunque también puede transmitirse sexualmente; a diferencia de lo que ocurre con el HSV-2, que presenta una prevalencia del 13% en población entre 15 y 49 años, este virus se transmite casi exclusivamente por contacto sexual (Zhu y col., 2021). Con respecto a la prevalencia de la hepatitis B, está representada aproximadamente el 3-4% de la población mundial, siendo más prevalente en África subsahariana y en partes de Asia Oriental (donde puede alcanzar valores de 8-10% en adultos) (Odenwald y col., 2022). La hepatitis C representa una prevalencia menor, aproximadamente del 0,5-1% de la población mundial, siendo más común en regiones como Europa del Este, Asia Central y algunas zonas de África (Odenwald y col., 2022). En Chile las prevalencias de hepatitis B y C son <1% de la población general, y alrededor de 0,2-0,4% de la población, respectivamente (aunque los datos no se encuentran actualizados, Instituto de Salud Pública de Chile). Las principales complicaciones de no tratar este tipo de infecciones van desde el cáncer hepático, cirrosis hepática e insuficiencia hepática (en el caso de las hepatitis B y C), hasta queratitis herpética y encefalitis herpética (en el caso del virus herpes simple), y neumonías virales o bacterianas secundarias, miocarditis, aumento de la probabilidad de infarto agudo al miocardio o Síndrome de Guillain-Barré (en el caso de la influenza) (Soiza y col., 2023).

En último orden de principios activos se encuentra la familia de los antiparasitarios (tabla 2), de los cuales, en primera instancia, con un 66,7% se encuentran los de la subfamilia de nitroimidazoles, y en segunda instancia, con un 33,3% los de la categoría de antihelmínticos. Los nitroimidazoles son profármacos, es decir, deben activarse para generar su efecto farmacológico, en este caso específico el grupo nitro del fármaco capta electrones de la ferredoxina del parásito, se reduce y forma compuestos tóxicos que interactúan con el ácido desoxirribonucleico (ADN) del microorganismo, produciendo así, su muerte. Son fármacos de amplio espectro, presentando actividad frente a bacterias anaerobias (*Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium*, *Clostridium*

perfringens, *Clostridium difficile*, *Gardenella vaginalis* y *Helicobacter pylori*) y frente a protozoos (*Entamoeba histolitica*, *Giardia lamblia* y *Tricomona vaginalis*) (Sjakste y col., 2025). Los antihelmínticos que se encuentran en el arsenal farmacoterapéutico del HPH son de la familia de los benzoimidazoles e ivermectina, dentro de los primeros se puede afirmar que son antihelmínticos de amplio espectro, baja toxicidad para el huésped, poco hidrosolubles y que tienen como mecanismo de acción el alterar la captación de glucosa del parásito e interactuar con la proteína tubulina, su principal espectro de acción son los parásitos de la familia de los nematodos y cestodos. Con respecto a la ivermectina se puede mencionar que presenta una muy buena absorción por vía oral (60-80%), y que provoca la entrada de iones cloruro al interior del parásito, generando la hiperpolarización y parálisis muscular (muerte del microorganismo), su espectro parasitario es de la familia de los nematodos y frente a *Sarcoptes scabiei* y *Pediculus humanus* (Sjakste y col., 2025).

En cuanto a la distribución de los antimicrobianos según las distintas presentaciones farmacéuticas (tabla 3), los tres primeros lugares, en función de su proporción de frecuencia relativa se encuentran: comprimidos (correspondiente a un 38,5%), frascos ampollas ya sea en polvo liofilizados o en solución (21,6% del total de presentaciones farmacéuticas), y, soluciones (18,9%). Aproximadamente el 66% de las formas farmacéuticas (FF) que comprende el arsenal farmacoterapéutico del HPH, corresponden a aquellas que usan una administración por la vía oral (comprimidos, solución y cápsulas). Algunas ventajas que comprenden estas FF son las siguientes: comodidad para el paciente, buena aceptación por parte de los pacientes, variedad de las formulaciones, absorción y biodisponibilidad adecuada (dependiendo del principio activo), costos bajos y fácil acceso (dependiente del principio activo), no invasivas, sin dolor y flexibilidad a la hora de la dosificación (Pabón-Varela y col., 2017). La principal desventaja de esta vía de administración es que va a depender según el estado del paciente, por ejemplo, en pacientes en el servicio de UPC, en muchos casos, es más difícil usar estas formas farmacéuticas (Pabón-Varela y col., 2017). También hay que tener en consideración que para no todos los principios activos se encuentran todas las presentaciones farmacéuticas, lo que en algunos casos presenta un desafío en la administración de medicamentos por esta vía de administración, en el caso local, existe también como posibilidad el desarrollo de preparaciones vía recetario magistral hacia laboratorios externos, principalmente para la administración de medicamentos en la población pediátrica del HPH.

En el caso de las FF frasco ampolla/ampolla que se administran, principalmente por vía intravenosa, las principales ventajas que se pueden asociar son (Camero Solórzano y col., 2017): se puede asegurar una concentración plasmática adecuada y rápida del principio activo, dependiendo de la manera de administración se puede modificar la velocidad de la infusión (aspecto primordial para antibióticos que tienen modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos concentración mínima inhibitoria dependiente del tiempo, tales como los betalactámicos), producir un efecto farmacológico que no se puede conseguir por la administración oral (por ejemplo, el fármaco es degradado o no absorbido por el tracto gastrointestinal) y permitir la administración de fármacos a pacientes que se encuentran inconscientes. Sin embargo, se ha visto que la medicación por vía intravenosa presenta ciertos riesgos en su administración, puesto que son procesos complejos, ya sea en las fases de preparación, infusión y monitorización (Gómez-Baraza y col., 2014). Se ha evidenciado que la incidencia de errores originados en la fase de administración de medicamentos por vía intravenosa se sitúa entre el 49 y 81% (Gómez-Baraza y col., 2014). Además, se ha documentado que los errores ligados a la administración de fármacos por esta vía presentan mayores tasas de mortalidad asociada y de aparición de efectos adversos graves que los detectados para otras vías de administración (Gómez-Baraza y col., 2014).

Tabla 3: distribución porcentual de las presentaciones farmacéuticas de los antimicrobianos (antibióticos, antirretrovirales, antifúngicos, antivirales y antiparasitarios) que se encuentran en el arsenal farmacoterapéutico del Hospital Padre Hurtado.

Presentaciones Farmacéutica	n	%
Comprimidos	57	38,5%
Frasco ampolla	32	21,6%
Solución	28	18,9%
Cápsulas	8	5,4%
Ampollas	7	4,7%
Crema	6	4,1%
Suspensión	6	4,1%
Óvulos	4	2,7%

Cálculo de las DDD/100 camas día

Las DDD/100 camas día, se utilizan como indicador para evaluar el consumo de fármacos en relación con la capacidad hospitalaria, dentro de las ventajas que se pueden destacar, a nivel

general, son: permite realizar un seguimiento del consumo de medicamentos a lo largo del tiempo, realizar comparaciones entre hospitales o unidades, permite detectar posibles excesos en la prescripción de ciertos antibióticos, lo cual puede estar asociado a resistencia bacteriana o uso inapropiado, optimizar recursos financieros dentro de los hospitales (más aún cuando los recursos son limitados), es una medida que sirve para la toma de decisiones basadas en datos objetivos, pueden ser efectivas para monitorear la eficacia de ciertas políticas sanitarias y mejorar la seguridad del paciente (Sözen y col., 2013).

En la tabla 4 se presenta, entre los años 2019 y 2023, el consumo de los antimicrobianos seleccionados en este estudio, en términos de DDD/100 camas días, para el servicio de Medicina (datos provienen de los valores DDD del servicio de Medicina, anexo 1).

Tabla 4: consumo de antimicrobianos restringidos en el servicio de Medicina, entre los años 2019 y 2023, en términos de DDD/100 camas día, y según clasificación AWaRe. Los datos provienen del valor de la mediana de DDD mencionada previamente.

Antimicrobianos	2019	2020	2021	2022	2023	AWaRe OMS
Tigeciclina	0,05	0,08	0,07	0,09	0,16	Reserva
Piperacilina/Tazobactam	0,23	0,39	0,24	0,10	0,23	Vigilancia
Ampicilina/Sulbactam	0,10	0,19	0,23	0,11	0,15	Vigilancia
Ceftazidima	0,04	0,03	0,03	0,03	0,05	Vigilancia
Cefotaxima	0,00	0,01	0,00	0,01	0,01	Vigilancia
Ceftazidima/Avibactam	0,00	0,00	0,05	0,00	0,04	Reserva
Ceftolozano/Tazobactam	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	Reserva
Cefepime	0,02	0,10	0,05	0,04	0,16	Vigilancia
Meropenem	0,06	0,25	0,28	0,22	0,26	Vigilancia
Ertapenem	0,10	0,11	0,09	0,13	0,18	Vigilancia
Imipenem/cilastatina	0,32	0,54	0,56	0,66	1,16	Vigilancia
Aztreonam	0,00	0,00	0,08	0,01	0,44	Reserva
Azitromicina EV	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	Reserva
Amikacina	0,42	0,34	0,27	0,31	0,27	Vigilancia
Levofloxacino EV	0,02	0,01	0,01	0,01	0,00	Vigilancia
Levofloxacino VO	0,13	0,04	0,28	0,12	0,71	Vigilancia
Moxifloxacino EV	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	Vigilancia
Moxifloxacino VO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	Vigilancia
Ciprofloxacino EV	0,01	0,02	0,02	0,05	0,10	Vigilancia
Vancomicina	0,34	0,66	0,67	0,57	0,73	Vigilancia
Colistin	0,02	0,08	0,10	0,00	0,01	Reserva
Linezolid VO	0,01	0,03	0,13	0,06	0,08	Reserva
Linezolid EV	0,01	0,04	0,06	0,04	0,11	Reserva
Daptomicina	0,15	0,00	0,02	0,04	0,04	Reserva
Fluconazol EV	0,21	0,19	0,14	0,15	0,08	Vigilancia
Caspofungina	0,01	0,01	0,01	0,00	0,01	Reserva
Anidulafungina	0,00	0,00	0,01	0,00	0,01	Reserva
TOTAL	2,24	3,12	3,39	2,74	4,99	

Tal como se puede apreciar en la tabla 4, durante los años de realizado el estudio en el servicio de Medicina, se pudo observar un aumento en el consumo de antimicrobianos restringidos en el Hospital Padre Hurtado.

En el año 2019 el antimicrobiano con mayor número de consumo es la amikacina (correspondiente a un 18,9%). La amikacina, que corresponde al 18,9% de las DDD/100 camas día del año 2019, es un antibiótico de la familia de los aminoglicósidos que tiene como principal espectro de acción a bacterias gramnegativas, tales como: Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, entre otras), *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*,

Haemophilus influenzae y *Moraxella catarrhalis*. También presenta acción frente a bacterias grampositivas, como, por ejemplo, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus spp.* Otra familia por considerar, en la cual la amikacina presenta actividad, son las micobacterias, específicamente la *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium intracellulare*, patógenos comunes en infecciones pulmonares en pacientes con VIH (Joseph y col., 2015). Según esto, la hace especialmente útil en infecciones del tracto respiratorio inferior (neumonía y bronquitis), infecciones del tracto urinario, tales como pielonefritis y cistitis, infecciones intraabdominales, infecciones de la piel y tejidos blandos y, en infecciones óseas y articulares (osteomielitis o artritis séptica) (Rizwan y col., 2018).

Tanto para los años 2020 y 2021 la vancomicina tiene el mayor número de DDD/100 camas día, correspondiendo a 21,0% y 19,8%, respectivamente.

La vancomicina, que durante el año 2019 corresponde a un 15,3%, es un antibiótico de la familia de los glicopéptidos, utilizado principalmente para tratar infecciones potencialmente graves causadas por bacterias grampositivas (espectro de acción), especialmente cuando otros antibióticos han demostrado ineficacia frente a estas bacterias (como, por ejemplo, la amikacina) (Mühlberg y col, 2020). Las principales indicaciones son: infecciones por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA) (por ejemplo, neumonía asociada a ventilación mecánica, endocarditis y osteomielitis), infecciones por enterococos resistentes a otros antibióticos, por ejemplo, a los betalactámicos (*Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*) e infecciones por *Clostridium difficile* (Mühlberg y col, 2020).

Por último, durante los años 2022 y 2023 el primer antibiótico, en consumo de DDD/100 camas día, es imipenem/cilastatina, correspondiendo, en términos del consumo total a 24% y 23,3%, respectivamente. Este comportamiento se pudo haber atribuido a cambios en los patrones de resistencia/sensibilidad a los antibióticos vancomicina (disminución de consumo en el año 2022) y amikacina (disminución de consumo durante el año 2023).

El imipenem/cilastatina es un antibiótico de la familia de los carbapenémicos que presenta un espectro amplio de acción frente a microorganismos de la familia de las bacterias grampositivos, gramnegativos y anaerobios (a diferencia de los otros dos antibióticos mencionados previamente) (Rando y col., 2024). Su espectro lo convierte en una opción de última línea para infecciones graves y complicadas, teniendo en cuenta los recursos que se tienen en un servicio de hospitalización con pacientes no complicados (Médico Quirúrgico, en este caso). Algunas limitaciones de su uso es su

inefectividad contra *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y algunas cepas de *Enterococcus faecium* resistentes a los carbapenémicos (Rando y col., 2024).

La relación existente entre la vancomicina y el imipenem/cilastatina con el COVID-19 se debe a que ambos antibióticos son de utilidad en el manejo de las infecciones secundarias provocadas por la infección por SARS-CoV-2, particularmente en pacientes hospitalizados y en estadios graves de la enfermedad. Por ejemplo, los pacientes con COVID-19 graves tienen mayor riesgo de contraer infecciones bacterianas provocadas por *Staphylococcus aureus* (incluyendo a cepas por MRSA) o por *Enterococcus spp.*, patógenos en donde la vancomicina es el antibiótico de primera elección (Langford y col. 2023). Adicionalmente muchos pacientes con COVID-19 requieren la instalación de dispositivos médicos, tales como ventiladores, catéteres, ya sea centrales y periféricos, en donde el riesgo de infecciones asociadas a la atención de salud por MRSA fue altamente prevalente, y en donde la vancomicina también es una opción viable para tratar a estos pacientes, este último punto también se puede atribuir al uso de imipenem/cilastatina (Taha y col., 2022).

En el caso del uso de imipenem/cilastatina en el contexto de pacientes infectados por SARS-CoV-2, su uso se puede atribuir a que estos pacientes hayan desarrollado neumonías resistentes a otros antibióticos, con agentes patógenos tales como *Pseudomona aeruginosa* y *Enterobacteriaceae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), en donde el antibiótico en cuestión ha presentado una correcta actividad antimicrobiana (Larcher y col., 2022). La justificación del uso de piperacilina/tazobactam y de meropenem se pueden atribuir a que durante los años 2020 y 2021 las tasas de resistencia a los antibióticos vancomicina e imipenem/cilastatina hayan aumentado por su sobreuso explicado anteriormente (López y col., 2022) o también porque los pacientes infectados por SARS-CoV-2 presentaron casos de coinfección bacteriana con otros patógenos, tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y bacterias anaerobias, en donde, piperacilina/tazobactam y meropenem han demostrado ser una opción terapéutica viable (Senok y col., 2021).

Durante el año 2022 el uso de antimicrobianos comienza a estabilizarse teniendo un modelo muy parecido al del año 2019 (previo a la pandemia), en donde los antibióticos de mayor uso están el imipenem/cilastatina (24%), vancomicina (20,7%) y amikacina (11,3%), el cambio de lugar de posición en sus usos correspondientes, en comparación al año 2019, se puede atribuir a que aún,

en el Hospital Padre Hurtado, se contaba con pacientes COVID-19 y que el patrón de resistencia haya sido distinto a los ya mencionados durante los años 2020 y 2021. Semejante a lo ocurrido durante el año 2022, a lo largo del año 2023, el imipenem/cilastatina sigue siendo el antimicrobiano de mayor uso (23,3% del total) y a la vancomicina en segundo lugar (15,1% del total), sin embargo, el antibiótico en tercer lugar de uso es levofloxacino vía oral (correspondiendo a un 14,3%).

A nivel global, a partir de los años en los cuales se ha realizado el estudio, se puede ver que, durante los años de la pandemia, específicamente los años 2020 y 2021, existe en general, un aumento en el uso de antimicrobianos, y que posteriormente en el año 2022 disminuyen las DDD/100 camas día (no asimilable con el año 2019, previo a la pandemia). Este hecho se puede atribuir al trabajo exhaustivo por el equipo PROA en contener, las tasas de resistencia a los antimicrobianos a nivel local; sin embargo, durante el año 2023 se evidencia un aumento considerable en el uso de los antimicrobianos en el Hospital Padre Hurtado. En estudios a nivel mundial se han podido establecer algunas posibles causas de este efecto, como por ejemplo, aparición de bacterias multirresistentes y con esto, el desarrollo de nuevos antibióticos (en nuestro caso, la incorporación al arsenal farmacoterapéutico de aztreonam y ceftazidima/avibactam), aumento en la estadía de hospitalización de los pacientes en los servicios de baja complejidad (en nuestro caso, aumento de los pacientes con indicación de hospitalización domiciliaria con administración de antibióticos parenterales) y el error humano, puesto que en nuestro establecimiento la digitación de recetas aún es operador dependiente (Wang y col. 2022) (Khawaja y col., 2017).

La incorporación de los antibióticos aztreonam y ceftazidima/avibactam al arsenal farmacológico del HPH, se justifica con la aparición de infecciones graves causadas por cepas productoras de metalo- β -lactamasa de tipo New Delhi (MND) (Falcone y col., 2021).

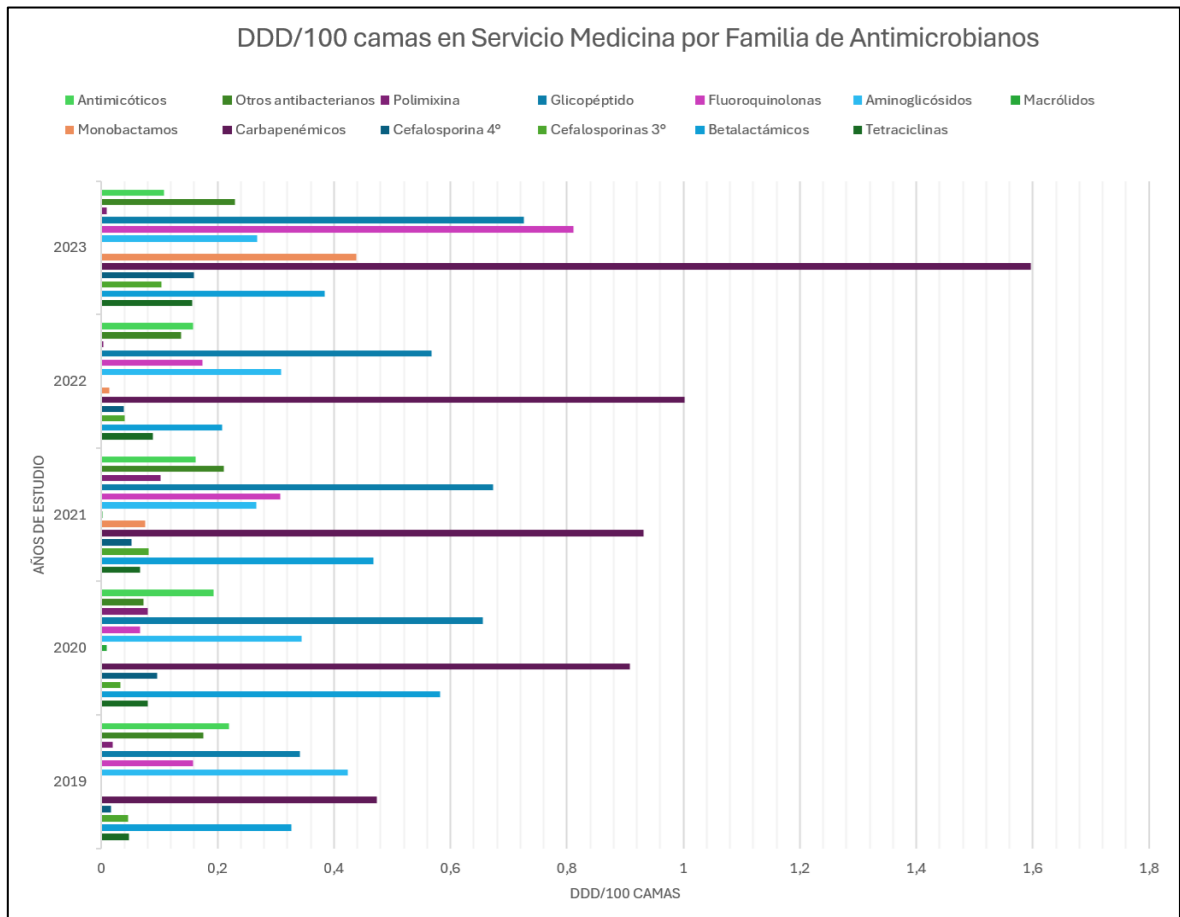


Figura 2: consumo de familia farmacológica de antimicrobianos, en DDD/100 camas días, en el servicio de Medicina, entre los años 2019 y 2023.

Según la figura 2, que tiene en consideración los resultados en DDD/100 camas día según las familia farmacológicas de antimicrobianos durante los 5 años del estudio, los carbapenémicos presentan mayor número de consumo, teniendo, en promedio, un 0,92 DDD/100 camas día, seguidos por la familia de glicopéptidos con un 0,59 DDD/100 camas día, y, en tercer lugar, la familia de betalactámicos con un 0,39 DDD/100 camas día; estos resultados dan como indicio, y según lo descrito previamente con respecto a los DDD/100 camas día de los antimicrobianos en específico, que las infecciones que mayoritariamente se han tratado en el servicio de Medicina del Hospital Padre Hurtado son de tipo respiratorias.

Los resultados descritos en este estudio no se asemejan, en su totalidad, con otros estudios publicados a nivel regional y/o mundial, puesto que dependen de las características del hospital (docente/asistencial y complejidad), de la estacionalidad del estudio y del tipo de pacientes que se

atienden en dichos establecimientos de salud. Es así como en un estudio se ha encontrado que la prescripción general de antibióticos es 5% mayor en hospitales docentes, en comparación con hospitales no docentes, y que las quinolonas (con un 86%) es la familia de antibióticos que mayoritariamente se han prescrito, seguidos por cefalosporinas de tercera generación (con ceftriaxona y ceftriaxona/sulbactam, constituyendo el 40% y el 28% de las DDD/100 camas día, respectivamente; antibióticos que para el caso de este estudio no se tomaron en consideración) (Pathak y col. 2011).

A nivel nacional un estudio evaluó el consumo de antimicrobianos que mayoritariamente fueron usados en el servicio de Medicina, identificando que dentro de la familia de los betalactámicos, ceftriaxona y cloxacilina fueron los de mayor uso, expresados en DDD/100 camas día (14,8 y 5, respectivamente), en cambio, dentro de la familia de antimicrobianos no betalactámicos, metronidazol, vancomicina y amikacina son los que poseen mayores valores de DDD/100 camas día (4,2; 3,1 y 2,2, respectivamente) (Domínguez y col., 2016). Este estudio obtiene resultados similares a lo que se encontraron en el Hospital Padre Hurtado, teniendo como salvedad que en nuestro caso los carbapenémicos fueron diferenciados de los betalactámicos (no así en el estudio de Domínguez que toma a los betalactámicos en su conjunto, incluyendo a las cefalosporinas y a los carbapenémicos).

En la tabla 5 se presenta, entre los años 2019 y 2023, el consumo de los antimicrobianos seleccionados en este estudio, en términos de DDD/100 camas día, para el servicio de Unidad de Paciente Crítico (datos provienen de los valores DDD del servicio de Unidad de Paciente Crítico, anexo 2).

Tabla 5: consumo de antimicrobianos realizados en este estudio en el servicio de Unidad de Paciente Crítico, entre los años 2019 y 2023, en términos de DDD/100 camas día. Los datos provienen del valor de la mediana de DDD mencionada previamente.

Antimicrobianos	2019	2020	2021	2022	2023	AWaRe OMS
Tigeciclina	0,32	0,65	0,60	0,71	1,26	Reserva
Piperacilina/Tazobactam	0,91	1,11	0,66	0,23	0,36	Vigilancia
Ampicilina/Sulbactam	1,98	1,34	1,32	0,49	0,28	Vigilancia
Ceftazidima	0,22	0,18	0,19	0,11	0,06	Vigilancia
Cefotaxima	0,03	0,00	0,03	0,03	0,12	Vigilancia
Ceftazidima/Avibactam	0,00	0,00	0,44	0,11	0,43	Reserva
Ceftolozano/Tazobactam	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	Reserva
Cefepime	0,18	0,44	0,60	0,21	0,30	Vigilancia
Meropenem	0,66	2,11	3,63	2,03	1,13	Vigilancia
Ertapenem	0,30	0,16	0,20	0,15	0,14	Vigilancia
Imipenem/cilastatina	1,16	4,42	3,41	5,57	3,96	Vigilancia
Aztreonam	0,00	0,00	2,83	0,39	7,92	Reserva
Azitromicina EV	0,00	0,08	0,06	0,00	0,00	Reserva
Amikacina	0,27	0,50	1,20	1,02	0,86	Vigilancia
Levofloxacino EV	0,60	0,34	0,18	0,26	0,08	Vigilancia
Levofloxacino VO	0,52	0,32	0,13	0,15	0,34	Vigilancia
Moxifloxacino EV	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	Vigilancia
Moxifloxacino VO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	Vigilancia
Ciprofloxacino EV	0,12	0,10	0,10	0,04	0,12	Vigilancia
Vancomicina	1,87	4,26	3,17	2,32	1,70	Vigilancia
Colistin	0,19	1,05	1,50	0,05	0,08	Reserva
Linezolid VO	0,16	0,15	0,28	0,05	0,05	Reserva
Linezolid EV	0,31	0,33	0,45	0,24	0,52	Reserva
Daptomicina	0,18	0,47	0,13	0,35	0,35	Reserva
Fluconazol EV	1,10	1,80	2,16	1,01	1,63	Vigilancia
Caspofungina	0,04	0,09	0,11	0,19	0,16	Reserva
Anidulafungina	0,00	0,00	0,05	0,02	0,08	Reserva
TOTAL	11,12	19,90	23,41	15,74	21,93	

Al igual de lo que ocurrió en el servicio de Medicina del Hospital Padre Hurtado (tabla 4), también se pudo evidenciar un aumento en el consumo de antimicrobianos, en términos de DDD/100 camas día; comenzando durante el año 2019 con 11,12 DDD/100 camas día, y finalizando en el año 2023 con 21,93 DDD/100 camas día. En el año 2019 el antimicrobiano con mayor número de consumo fue ampicilina/sulbactam (con un 17,8% del consumo total). Durante los años 2020 y 2022 (en donde el tipo de paciente fue muy similar por servicio) el antibiótico con mayor consumo fue imipenem/cilastatina, con un 22,2% y 35,4%, respectivamente. En el año 2021, meropenem con un 15,5% con respecto al consumo total fue el antimicrobiano con mayor DDD/100 camas día. Por

último, en el año 2023 aztreonam fue el antimicrobiano con mayor consumo, correspondiendo a un 36,1% del consumo total.

En general, y teniendo en cuenta las proporciones de uso de los antimicrobianos en la UPC, el perfil de uso de los antimicrobianos no es tan diferente a lo que se pudo observar en el servicio de Medicina; manteniéndose entre los antimicrobianos de mayor uso a: imipenem/cilastatina, vancomicina y meropenem, siendo usados en las mismas indicaciones, pero con pacientes de mayor gravedad, a lo ya mencionado en los apartados previos. Las diferencias encontradas en este servicio son el uso de ampicilina/sulbactam y aztreonam.

En el caso del antimicrobiano ampicilina/sulbactam, es el fármaco de mayor uso durante el año 2019. Es un antibiótico de la familia de los betalactámicos en combinación con un inhibidor de la enzima betalactamasa, lo cual amplía el espectro de acción frente a microorganismos productores de dicha enzima. Su espectro de acción es: bacterias grampositivas, tales como *Streptococcus spp.* y *Enterococcus faecalis*; bacterias gramnegativas, como, por ejemplo, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, entre otros; y a bacterias anaerobias (*Bacteroides spp.* y *Clostridium spp.*) (Passon y col., 2023). Esto lo hace imprescindible en infecciones del tracto respiratorio (como neumonías adquiridas, tanto en la comunidad como a nivel nosocomial, previniendo la probabilidad de intubación mecánica invasiva), infecciones intraabdominales (como peritonitis o abscesos abdominales), infecciones del tracto urinario graves con especial énfasis a pacientes que se encuentren utilizando algún tipo de catéter urinario y a infecciones postquirúrgicas graves, ya sea de tipo ginecológicas, de la piel y de tejidos blandos (Zha y col., 2023).

Durante los cinco años de estudio, el uso de los carbapenémicos en el servicios de la UPC del Hospital Padre Hurtado siempre han estado presentes, ya sea en el primer, segundo o tercer lugar de prevalencia. Algunos estudios justifican ampliamente su uso en este servicio, principalmente porque los pacientes hospitalizados en este servicio presentan infecciones más graves y con múltiple comorbilidades (Qin y col., 2020), lo cual hace que sean susceptibles a infecciones nosocomiales causadas por microorganismos multirresistentes, por ejemplo, *Pseudomona aeruginosa* (neumonía asociada a ventilación mecánica), *Acinetobacter spp.* (bacterias y sepsis, desencadenando en fallas multiorgánicas) y enterobacterias productoras o no de carbapenemasas (Patrier y col., 2020). Otros puntos por destacar es que estos antimicrobianos

tienen una excelente penetración tisular a diversos tipos de tejidos, lo cual hace pertinente la llegada del fármaco al lugar de infección a concentraciones terapéuticas eficaces, y que, a pesar de que presenten una eliminación principalmente por vía renal, son generalmente más seguros a otros antibióticos de amplio espectro (como son los aminoglicósidos, que en este caso no tuvieron el mismo comportamiento de uso, a diferencia de lo ocurrido en el servicio de Medicina) (Rohani y col., 2022), y, por último, los carbapenémicos, debido a su espectro de acción y a su perfil de resistencia, siempre serán una opción de segunda línea o de rescate (Martínez y col., 2023).

Durante el año 2023 aztreonam resulta ser el antimicrobiano de mayor uso en la UPC (correspondiendo a un 36,1% del total para ese año). Este antibiótico se encuentra clasificado dentro de la familia de los monobactámicos (perteneciente a la clase betalactámicos) y su espectro de acción se limita principalmente a bacterias gramnegativas aerobias, siendo útil en neumonías nosocomiales, infecciones urinarias complicadas (pielonefritis o sepsis urinarias), e infecciones del tracto respiratorio inferior (Dupont y col., 2015). Sin embargo, su mayor utilidad es la combinación que tiene con ceftazidima/avibactam (Falcone y col., 2021); esta combinación se utiliza en el tratamiento de infecciones graves causadas por microorganismos productores de metalo- β -lactamasas de tipo New Delhi (Mantzarlis y col., 2024); no obstante, este comportamiento no se pudo evidenciar en este estudio, puesto que estos dos fármacos son relativamente nuevos en el hospital, siendo de uso exclusivo en el grupo de reserva según la clasificación PROA-AWaRe, es más, durante los años 2021 y 2022, la adquisición de estos medicamentos era de excepción (según condición clínica de paciente y no se mantenían de forma permanente en la bodega de abastecimiento del recinto hospitalario).

A nivel global, y al igual de lo que se pudo apreciar en el servicio de Medicina, en el servicio de UPC durante los años 2020 y 2021 existe un considerable aumento del uso de antimicrobianos (principalmente relacionado a la pandemia COVID-19), que disminuye levemente en el año 2022 (no comparable a los valores prepandémicos). Culminando con el año 2023 con un aumento en el uso de antimicrobianos comparable a los datos obtenidos durante los años pandémicos, producidos, probablemente por la incorporación de nuevos antimicrobianos al arsenal farmacoterapéutico y por el aumento de la prevalencia de bacterias multirresistentes a nivel local del hospital.

En la figura 3 se puede evidenciar, que en términos de DDD/100 camas día por familia farmacológica de antimicrobianos en el servicio de Unidad de Paciente Crítico, la familia de los carbapenémicos presenta, en promedio 5,8 DDD/100 camas día, seguidos en segundo lugar por los glucopéptidos en 2,66 DDD/100 camas día y, por último, en tercer lugar, los monobactámicos con un promedio de 2,22 DDD/100 camas día.

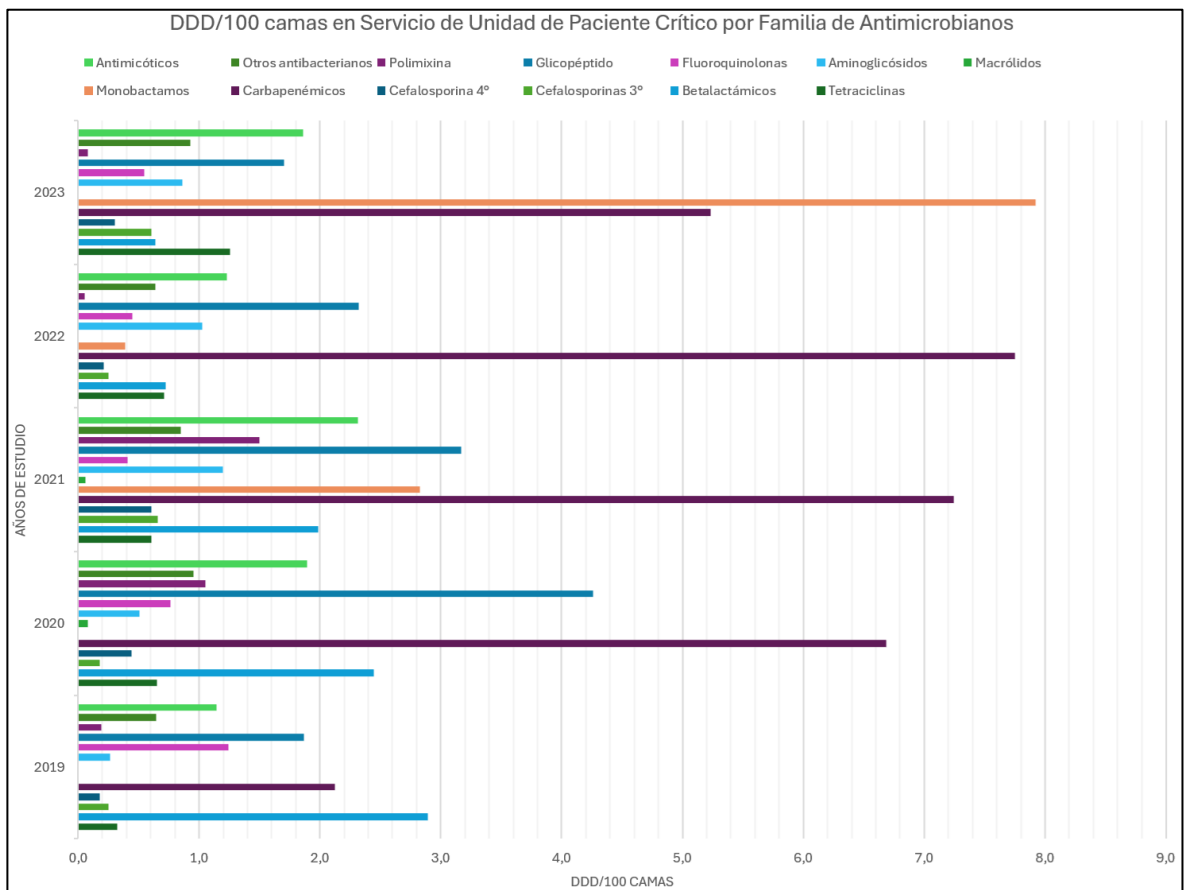


Figura 3: consumo de familias farmacológica de antimicrobianos, en DDD/100 camas, en el servicio de UPC, entre los años 2019 y 2023.

En relación con el consumo del periodo 2019-2023 y considerando recomendaciones tanto internacional como nacional, se esperaría que el consumo de antimicrobianos en UPC fuese controlado y racional, con el fin de poder tratar infecciones graves eficientemente, evitar la aparición de resistencia bacteriana y cumplir con los indicadores entregados por los programas PROA. Es más, algunos estudios sugieren que los carbapenémicos no tendrían que contar con

valores de DDD/100 camas día por sobre 25 (sumatoria de meropenem, imipenem, ertapenem y doripenem), al igual como valores superiores a 10 con respecto a la vancomicina; ambos valores de forma anual (Remschmidt y col., 2017). Tal y como se aprecia en la figura 3, el consumo de estos antibióticos, en este estudio, cumpliría este tipo de recomendaciones .

Otro aspecto para tener en consideración es la relación que existe entre el elevado consumo de antibiótico en los servicios de UPC y la aparición de bacterias multirresistentes, es más, un estudio demostró (Abejew y col., 2024) una correlación positiva entre el consumo de carbapenémicos, aminoglicósidos y cefalosporinas y el aumento de las tasas de resistencia de los siguientes patógenos: *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli* y *A. baumannii*; punto a considerar, puesto que los antibióticos mencionados en dicho estudio, se encuentran dentro de los fármacos más utilizados en el HPH.

Hoy en día ha ido aumentando la evidencia sobre el uso de las DDD como una buena medida para analizar el consumo de antimicrobianos en una institución de salud. Por el contrario, se han podido objetivar ciertas desventajas en el uso de DDD como métrica para comparar estudios, algunas de ellas son (Moon y col., 2024): no refleja la dosis real utilizada en la práctica clínica, no toma en cuenta la duración del tratamiento, dificultad en la interpretación para antibióticos de diferentes tipos, no captura la variabilidad en el uso de antibióticos en diferentes contextos clínicos, no hay evidencia sobre la gravedad de la infección y, muchas veces las DDD no toman en cuenta las recomendaciones de las guías clínicas (Reddy y col., 2015). Algunos autores han descritos otras métricas que podrían superar la problemática que presentan las DDD, algunos ejemplos de estos nuevos indicadores son: dosis definida por paciente (DDP), dosis de antibiótico prescrita (DAP), consumo de antibióticos en unidades de población (DDD/1000 habitantes), índice de uso de antibióticos, días de terapia de antibióticos (DOT) y la razón de prescripción de antibióticos de amplio espectro (Ibrahim y col., 2014).

Otro aspecto por considerar es que hoy en día la OMS ha estado utilizando un nuevo concepto para poder medir las estrategias del uso racional de antibióticos, este nuevo planeamiento es el “ratio Access-to-Watch” (Rocke y col., 2022). Este es un sistema que incorpora a los antibióticos en diferentes categorías e indicadores con el objetivo de guiar su uso y prevenir el abuso y la resistencia a los antimicrobianos (objetivos prioritarios de los PROA). El ratio Access-to-Watch mide

la proporción de antibióticos del grupo de acceso frente a los antibióticos del grupo de vigilancia. La OMS recomienda que el uso de antimicrobianos de vigilancia debería ser limitado, mientras que los antimicrobianos de acceso deberían ser los de mayor prescripción. La OMS sugiere que los antibióticos del grupo de acceso deberían ser responsables de al menos el 60% del total de los antimicrobianos utilizados, mientras que los antimicrobianos del grupo de vigilancia no deberían superar el 30% de las prescripciones (Mugada y col., 2021).

Lo anterior, es fundamental en el desarrollo de políticas públicas relacionadas al uso racional de antimicrobianos en Chile, especialmente para disminuir las tasas de resistencia a los nuevos antimicrobianos y más aún cuando los indicadores utilizados para medir el real consumo de los antimicrobianos no son los que se encuentran actualmente en la normativa chilena y que debiesen estar presentes por la abundante evidencia científica y su impacto a nivel de los sistemas sanitarios (Plasencia García y col., 2023). Esto debe generar espacios para la reformulación, tanto de las métricas como también de nuestras normativas a nivel país.

Actualmente en el HPH existe el equipo PROA conformado por un Médico Infectólogo, Médico Microbiólogo y un Químico Farmacéutico Clínico, los cuales todos los días realizan visitas clínicas a todos los servicios del hospital, con el fin de poder evaluar cada prescripción de los antibióticos de la clasificación AWaRe “de vigilancia” y “de reserva”. En estas revisiones además de ver la condición clínica del paciente, se consideran los estudios de sensibilidad de antimicrobianos entregados por el laboratorio, y el foco de infección. Otros objetivos que se realizan en dichas revisiones son: el manejo empírico de las infecciones, la reducción en el tiempo de la terapia, cambio de tratamiento intravenoso a oral (o viceversa), modelamiento de niveles plasmáticos de ciertos antibióticos (por ejemplo, vancomicina), con el fin de individualizar la terapia y evaluar eficacia/seguridad de dichos medicamentos (Schuts y col., 2016).

Cálculo de costos

Teniendo en cuenta los costos asociados al consumo de antimicrobianos durante los años 2019 y 2023 en los servicios de Medicina (tabla 6) y Unidad de Paciente Crítico (tabla 7), se pudo determinar que el servicio de UPC genera un gasto total de \$31.264.938, en comparación con el gasto generado en el servicio de Medicina, que es de \$31.151.135. Haciendo un total de \$62.416.073, correspondiente al uso de antimicrobianos con uso restringido por el equipo PROA en el Hospital Padre Hurtado.

Tabla 6: costos asociados al consumo de antimicrobianos realizados en este estudio en el servicio de Medicina, entre los años 2019 y 2023, según los datos de DDD.

Antimicrobianos	2019	2020	2021	2022	2023	AWaRe OMS
Tigeciclina	\$ 465.375,0	\$ 245.961,8	\$ 663.000,0	\$ 809.625,0	\$1.096.500,0	Reserva
Piperacilina/Tazobactam	\$ 210.216,0	\$ 196.512,7	\$ 220.632,0	\$ 82.896,0	\$ 152.184,0	Vigilancia
Ampicilina/Sulbactam	\$ 87.400,0	\$ 31.012,8	\$ 206.425,0	\$ 90.804,0	\$ 96.094,0	Vigilancia
Ceftazidima	\$ 9.075,0	\$ 480,7	\$ 62.240,4	\$ 5.846,5	\$ 7.496,5	Vigilancia
Cefotaxima	\$ 317,5	\$ 490,0	\$ 247,3	\$ 772,8	\$ 668,8	Vigilancia
Ceftazidima/Avibactam	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 777.502,2	Reserva
Ceftolozano/Tazobactam	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	Reserva
Cefepime	\$ 9.815,0	\$ 35.487,4	\$ 27.935,0	\$ 20.958,8	\$ 65.685,0	Vigilancia
Meropenem	\$ 118.250,0	\$ 404.250,0	\$ 597.685,0	\$ 422.565,0	\$ 385.000,0	Vigilancia
Ertapenem	\$ 817.000,0	\$ 831.512,5	\$ 752.500,0	\$ 989.000,0	\$1.064.250,0	Vigilancia
Imipenem/cilastatina	\$ 218.124,2	\$ 383.375,5	\$ 389.794,5	\$ 418.817,0	\$ 568.394,5	Vigilancia
Aztreonam	\$ -	\$ -	\$ 352.080,0	\$ 60.000,0	\$1.440.000,0	Reserva
Azitromicina EV	\$ 6.426,0	\$ 38.556,0	\$ 12.852,0	\$ -	\$ -	Reserva
Amikacina	\$ 26.812,5	\$ 23.042,3	\$ 17.077,5	\$ 18.150,0	\$ 12.127,5	Vigilancia
Levofloxacino EV	\$ 35.400,0	\$ 11.800,0	\$ 29.500,0	\$ 17.700,0	\$ -	Vigilancia
Levofloxacino VO	\$ 3.960,0	\$ 1.361,4	\$ 8.680,0	\$ 3.400,0	\$ 15.640,0	Vigilancia
Moxifloxacino EV	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	Vigilancia
Moxifloxacino VO	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	Vigilancia
Ciprofloxacino EV	\$ 5.550,7	\$ 8.532,8	\$ 6.632,7	\$ 17.853,0	\$ 29.084,2	Vigilancia
Vancomicina	\$ 177.287,8	\$ 350.694,8	\$ 353.548,0	\$ 273.780,0	\$ 269.048,0	Vigilancia
Colistin	\$ 75.166,0	\$ 288.732,1	\$ 387.100,0	\$ 14.504,0	\$ 27.440,0	Reserva
Linezolid VO	\$ 35.000,0	\$ 20.907,0	\$ 364.000,0	\$ 96.350,0	\$ 98.700,0	Reserva
Linezolid EV	\$ 21.150,0	\$ 59.976,0	\$ 111.625,0	\$ 112.000,0	\$ 220.500,0	Reserva
Daptomicina	\$5.517.434,4	\$ -	\$ 570.474,0	\$1.188.487,5	\$1.018.296,1	Reserva
Fluconazol EV	\$ 96.000,0	\$ 85.482,0	\$ 66.600,0	\$ 66.000,0	\$ 25.800,0	Vigilancia
Caspofungina	\$ 639.264,0	\$ 380.362,0	\$ 270.725,0	\$ 239.724,0	\$ 639.264,0	Reserva
Anidulafungina	\$ -	\$ -	\$ 318.920,0	\$ -	\$ 428.400,0	Reserva
TOTAL	\$8.575.024,0	\$3.398.529,7	\$5.790.273,3	\$4.949.233,6	\$8.438.074,8	

El año que más genera costos asociados al consumo de antimicrobianos en el servicio de Medicina es en el año 2019, reflejado principalmente por el uso de daptomicina (\$5.517.434, correspondiente a un 64,3% del total). Seguido por el año 2023, esto se debe al ingreso al arsenal farmacoterapéutico del hospital de los antibióticos como ceftazidima/avibactam y aztreonam, los

cuales, en su conjunto, corresponden a un 26,3% del consumo anual de dicho año (pacientes no críticos). En el año 2020 y 2021 el antimicrobiano que más generó costos, ajustados por DDD, fue el ertapenem; a diferencia de lo que ocurrió durante el año 2022, donde la daptomicina, nuevamente, fue el antimicrobiano que más generó costos asociados a tratamiento (aportando un 24% al costo total del año en cuestión).

Tabla 7: costos asociados al consumo de antimicrobianos realizados en este estudio en el servicio de Unidad de Paciente Crítico, entre los años 2019 y 2023, según los datos de DDD.

Antimicrobianos	2019	2020	2021	2022	2023	AWaRe OMS
Tigeciclina	\$ 408.000,0	\$ 259.185,5	\$ 777.750,0	\$ 841.500,0	\$ 1.224.000,0	Reserva
Piperacilina/Tazobactam	\$ 109.152,0	\$ 72.380,3	\$ 80.616,0	\$ 26.016,0	\$ 32.664,0	Vigilancia
Ampicilina/Sulbactam	\$ 227.125,0	\$ 28.212,8	\$ 153.249,0	\$ 52.233,0	\$ 24.886,0	Vigilancia
Ceftazidima	\$ 4.125,0	\$ 358,7	\$ 5.362,5	\$ 2.887,5	\$ 1.237,5	Vigilancia
Cefotaxima	\$ -	\$ -	\$ 177,0	\$ -	\$ -	Vigilancia
Ceftazidima/Avibactam	\$ -	\$ -	\$ 1.350.106,0	\$ -	\$ 1.157.914,4	Reserva
Ceftolozano/Tazobactam	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	Reserva
Cefepime	\$ 11.325,0	\$ 13.099,6	\$ 46.055,0	\$ 14.918,8	\$ 17.561,3	Vigilancia
Meropenem	\$ 180.565,0	\$ 436.810,0	\$ 1.009.690,0	\$ 517.935,0	\$ 236.500,0	Vigilancia
Ertapenem	\$ 322.500,0	\$ 127.925,0	\$ 193.500,0	\$ 150.500,0	\$ 118.250,0	Vigilancia
Imipenem/cilastatina	\$ 103.588,0	\$ 406.243,9	\$ 307.638,5	\$ 460.788,0	\$ 269.686,0	Vigilancia
Aztreonam	\$ -	\$ -	\$ 1.713.360,0	\$ 216.000,0	\$ 3.626.640,0	Reserva
Azitromicina EV	\$ -	\$ 38.556,0	\$ 38.556,0	\$ -	\$ -	Reserva
Amikacina	\$ 2.186,3	\$ 4.389,0	\$ 9.982,5	\$ 7.837,5	\$ 5.403,8	Vigilancia
Levofloxacino EV	\$ 177.000,0	\$ 76.700,0	\$ 53.100,0	\$ 70.800,0	\$ 17.700,0	Vigilancia
Levofloxacino VO	\$ 2.080,0	\$ 1.485,1	\$ 520,0	\$ 560,0	\$ 1.040,0	Vigilancia
Moxifloxacino EV	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	Vigilancia
Moxifloxacino VO	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	Vigilancia
Ciprofloxacino EV	\$ 811,5	\$ 3.861,0	\$ 2.575,2	\$ 1.893,5	\$ 5.139,5	Vigilancia
Vancomicina	\$ 125.911,8	\$ 296.282,0	\$ 216.320,0	\$ 145.340,0	\$ 87.880,0	Vigilancia
Colistin	\$ 94.766,0	\$ 490.955,9	\$ 743.134,0	\$ 22.834,0	\$ 29.204,0	Reserva
Linezolid VO	\$ 56.000,0	\$ 12.776,5	\$ 98.000,0	\$ 11.750,0	\$ 9.400,0	Reserva
Linezolid EV	\$ 71.675,0	\$ 62.475,0	\$ 105.750,0	\$ 77.000,0	\$ 140.000,0	Reserva
Daptomicina	\$ 848.104,7	\$ 2.019.620,4	\$ 604.702,4	\$ 1.527.919,5	\$ 1.273.107,8	Reserva
Fluconazol EV	\$ 66.000,0	\$ 107.644,0	\$ 130.800,0	\$ 56.400,0	\$ 74.400,0	Vigilancia
Caspofungina	\$ 319.632,0	\$ 665.633,5	\$ 425.425,0	\$ 799.080,0	\$ 958.896,0	Reserva
Anidulafungina	\$ -	\$ -	\$ 199.325,0	\$ 107.100,0	\$ 321.300,0	Reserva
TOTAL	\$ 3.130.547,2	\$ 5.124.594,2	\$ 8.265.694,1	\$ 5.111.292,8	\$ 9.632.810,3	

Con respecto a los costos relacionados al servicio de Unidad de Paciente Crítico del Hospital Padre Hurtado, el año que más se genera gastos, es el año 2023, fenómeno explicado igualmente de lo ocurrido con el servicio de Medicina mencionado previamente (incorporación de nuevos antibióticos al arsenal), sin embargo, estos medicamentos, en este servicio en particular, ya se estaban utilizando desde el año 2021 (principalmente por la complejidad de los pacientes hospitalizados, con uso de compra especial). En este servicio también se pudo observar que el uso de daptomicina aumentó los gastos, justificados por sus DDD respectivamente.

Aunque la relación entre las DDD/100 camas días y los costos que ha tenido que enfrentar el HPH frente a la adquisición de los antimicrobianos no ha sido en la misma dirección (antibióticos más baratos son más utilizados, versus, antibióticos de alto costo son menos utilizados), en general, el uso de antibióticos tiene un impacto financiero en los sistemas de salud (Tori y col., 2020), algunos ejemplos de ellos son: aumento de los costos directos de la atención médica, mayor duración de tratamiento y de hospitalización, uso limitado en situaciones específicas, como por ejemplo, bacterias multirresistentes, impacto en el acceso a la salud, principalmente en países de medianos y bajos ingresos y costos asociados al desarrollo de nuevos antibióticos y con esto a los esfuerzos en la investigación y desarrollo de nuevas moléculas (Adams y col., 2022). Aspectos que se pueden visualizar a nivel de nuestro establecimiento con el amplio número de principios activos que tiene nuestro arsenal farmacoterapéutico (antimicrobianos) y como estos puntos pueden afectar el día de mañana en la toma de decisiones en la incorporación de nuevas moléculas al hospital, siendo mejores alternativas terapéuticas para nuestros pacientes.

La daptomicina, que ha sido uno de los antibióticos que ha contribuido en los mayores costos para el hospital, tanto a nivel de los servicios de Medicina y de UPC en los años 2019, 2020 y 2022, es un antimicrobiano de la familia de los lipopéptidos que tiene un espectro de acción principalmente en bacterias coco y bacilos grampositivos. No tiene actividad frente a bacterias gramnegativas debido a que su tamaño molecular le incapacita el poder atravesar la membrana externa de estas bacterias (Mahjabee y col., 2022). Algunos elementos claves, desde el punto de vista de la costo-efectividad del uso de la daptomicina, han sido que presenta altas tasas de curación y es una alternativa en infecciones resistentes por MRSA, reduce las complicaciones, como por ejemplo sepsis o daño orgánico, lo que a la larga produce costos adicionales para los pacientes y

para el sistema de salud, se ha visto que tiene mayor tasa de costo-efectividad cuando se le compara con la vancomicina y con el linezolid (Kauf y col., 2015). La daptomicina ha ayudado a prevenir la resistencia a antimicrobianos a tratamientos adicionales (siendo algunos de ellos hasta procedimientos quirúrgicos en ciertas patologías, tales como endocarditis), y, en algunas ocasiones este antibiótico genera un impacto en la reducción de la duración del tratamiento y de las hospitalizaciones (Vu y col., 2021).

El ertapenem, al igual que la daptomicina no fue un antibiótico que presentara altos valores de DDD/100 camas día, pero su valor es considerablemente elevado en comparación con otros fármacos. Este antimicrobiano, de la familia de los carbapenémicos, tiene un espectro de acción variado frente a bacterias grampositivas, gramnegativas y anaerobias, sin embargo, no es de primera elección frente a estos patógenos (Lim y col., 2020). Dentro de los aspectos costo-efectivos que han podido justificar el uso de ertapenem, es como tratamiento empírico efectivo que mejora la supervivencia de los pacientes (por ejemplo, en neutropenias febriles en paciente onco-hematológicos), tiene la ventaja de que se administra una vez al día, lo que puede ser beneficioso en comparación con otros antibióticos que tienen administraciones múltiples, como por ejemplo piperacilina/tazobactam o meropenem (Nazli y col., 2021), previene la utilización de antibióticos adicionales, siendo muchas veces una monoterapia del antimicrobiano en cuestión, así como se ha visto que tiene un impacto en reducir la propagación de resistencia a antibióticos de la misma familia farmacológica (Grau y col., 2015).

Con respecto a este punto, es decir al impacto financiero que pueden tener los antibióticos en los distintos servicios asistenciales, y más aún en este trabajo. Es que, como principal limitación, es que acá no se está evaluando el costo de tratamiento completo por paciente, sino que sólo se refiere al costo de adquisición por parte del hospital desde CENABAST. Para poder evaluar el costo de tratamiento se deben realizar futuros estudios en donde se deben considerar los costos asociados a las preparaciones de los antibióticos (incluyendo los insumos para su administración), monitorización terapéutica según niveles plasmáticos, días de hospitalización del paciente y de la presencia de cualquier otra complicación que haya sido afectado el paciente, entre otras.

Considerando lo previamente mencionado, desde el estudio de uso y de tipo financiero es que puedo terminar con las siguientes propuestas a nivel local de nuestro hospital Padre Hurtado:

- Evaluar en aquellos antimicrobianos con 0 DDD/100 camas día el cambio conveniente de la clasificación según AWaRe (definidos por el equipo PROA), o mejor aún, ver la factibilidad de sacarlos del arsenal farmacoterapéutico.
- Complementar con estudios con datos de resistencia a antimicrobianos y de susceptibilidad de las bacterias otorgados por el laboratorio clínico del hospital.
- Calcular de forma sistemática los valores de DDD/100 camas día, puesto que es la mejor opción para determinar desviaciones en el consumo de antimicrobianos.
- Protocolizar el uso de antimicrobianos según las infecciones de mayor prevalencia a nivel local, teniendo en consideración el servicio clínico en donde se están utilizando dichos antimicrobianos.
- Realizar auditorías clínicas y seguimiento en el uso de los antimicrobianos, según protocolos, con el fin de mejorar el uso racional de estos fármacos y, con esto, la educación a todo el personal sanitario que se encuentra trabajando en el hospital.

CONCLUSIONES

A través del uso de las DDD/100 camas día se pudieron analizar a nivel local las características descriptivas y observacionales del consumo de antimicrobianos en dos servicios clínicos con distinta complejidad de un hospital público.

Con respecto a la cantidad de principios activos en el arsenal farmacoterapéutico del hospital Padre Hurtado, una quinta parte del total de éste, corresponde a antimicrobianos, siendo los antibióticos la familia farmacológica predominante, seguidos por los antirretrovirales y por los antimicóticos

Durante los años de la pandemia, principalmente 2020 y 2021, SARS-CoV-2 generó un efecto estresor en los servicios de salud, tanto a nivel nacional, como también a nivel mundial, evidenciado en el aumento del uso de antimicrobianos en los distintos servicios clínicos. Específicamente en el servicio de Medicina las tres principales familias de antimicrobianos fueron: carbapenémicos 0,92 DDD/100 camas, vancomicina 0,59 DDD/100 camas y betalactámicos 0,39 DDD/100 camas. En el servicio de la Unidad de Paciente Crítico el comportamiento fue el siguiente: carbapenémicos 5,8 DDD/100 camas, vancomicina 2,66 DDD/100 camas y monobactámicos 2,22 DDD/100 camas. Durante el año 2022 hubo una tendencia a la normalización, sin embargo, durante el año 2023 aumentó el uso de antimicrobianos (probablemente influido por el incremento en resistencias microbiológicas).

Desde el punto de vista financiero, los antibióticos en el servicio de Medicina que más generaron costos fueron la daptomicina y el ertapenem. Patrón que se asemejó en lo ocurrido en el servicio de la Unidad de Paciente Crítico, en donde se sumó el antibiótico ceftazidima/avibactam como un responsable en el aumento de los costos de dicho servicio.

Por último, la determinación de las DDD/100 camas día es una estrategia fundamental que apoya el trabajo del equipo PROA y en donde el profesional Químico Farmacéutico juega un rol fundamental.

BIBLIOGRAFÍA

- Abejew, A. A., Wubetu, G. Y., & Fenta, T. G. (2024). Relationship between Antibiotic Consumption and Resistance: A Systematic Review. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale*, 2024, 9958678.
- Adams, J. W., Savinkina, A., Hudspeth, J. C., Gai, M. J., Jawa, R., Marks, L. R., Linas, B. P., Hill, A., Flood, J., Kimmel, S., & Barocas, J. A. (2022). Simulated Cost-effectiveness and Long-term Clinical Outcomes of Addiction Care and Antibiotic Therapy Strategies for Patients With Injection Drug Use-Associated Infective Endocarditis. *JAMA network open*, 5(2), e220541.
- Álvarez Luna, F. (2004). Farmacoepidemiología. Estudios de utilización de medicamentos. Parte I: concepto y metodología. *Seguim Farmacoter*, 2(3), 129-1236.
- Blamey, Rodrigo, Sciaraffia, Alicia, Piñera, Cecilia, Silva, Macarena, Araya, Ximena, Ceballos, M. Elena, Cortés, Claudia P., & Muñoz, Loreto. (2024). Situación epidemiológica de VIH a nivel global y nacional: Puesta al día. *Revista chilena de infectología*, 41(2), 248-258.
- Bashir, N., Dabool, A. S., Khan, M. I., Almalki, M. G., Ahmed, A., Mir, M. A., Hamdoon, A. A. E., Elawad, M. A., Mosa, O. F., Niyazov, L. N., Elkhalfi, M. E. M., Alghamdi, M. A., Anwar, A., & Ayaz, M. (2023). Antibiotics resistance as a major public health concern: A pharmaco-epidemiological study to evaluate prevalence and antibiotics susceptibility-resistance pattern of bacterial isolates from multiple teaching hospitals. *Journal of infection and public health*, 16 Suppl 1, 61–68.
- Berman, E., Marom, E., Ekstein, D., Blatt, I., & Eyal, S. (2016). Utilization of antiepileptic drugs in Israel. *Epilepsy & behavior: E&B*, 61, 82–85.
- Beukelman, T., Chen, L., Annapureddy, N., Oates, J., Clowse, M. E. B., Long, M., Kappelman, M. D., Rhee, R. L., Merkel, P. A., Nowell, W. B., Xie, F., Clinton, C., & Curtis, J. R. (2023). Using pooled electronic health records data to conduct pharmacoepidemiology safety studies: Challenges and lessons learned. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 32(9), 969–977.
- Biagi, C., Conti, V., Montanaro, N., Melis, M., Buccellato, E., Donati, M., Covezzoli, A., Amato, R., Pazzi, L., Venegoni, M., Vaccheri, A., & Motola, D. (2014). Comparative safety profiles of intravitreal

bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib: the analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *European journal of clinical pharmacology*, 70(12), 1505–1512.

Bavestrello F, Luis, & Cabello M, Ángela. (2011). Consumo comunitario de antimicrobianos en Chile, 2000-2008. *Revista chilena de infectología*, 28(2), 107-112.

Bavestrello F, Luis, Cabello M, Angela, & Casanova Z, Dunny. (2002). Impacto de medidas regulatorias en la tendencia de consumo comunitario de antibióticos en Chile. *Revista médica de Chile*, 130(11), 1265-1272.

Bezerra, L. S., Silva, J. A. D., Santos-Veloso, M. A. O., Lima, S. G., Chaves-Markman, Â. V., & Jucá, M. B. (2020). Antifungal Efficacy of Amphotericin B in Candida Albicans Endocarditis Therapy: Systematic Review. *Brazilian journal of cardiovascular surgery*, 35(5), 789–796.

Camero Solórzano YB, Meléndez Mogollón IC, Guzmán Túquerrez SM & González QF. (2017). Técnica de administración de medicación por vía intravenosa en adultos hospitalizados. *Revista Cuatrimestral "Conecta Libertad"*, 1(3), 17-30.

Damase-Michel, C., Lacroix, I., Hurault-Delarue, C., Beau, A. B., Montastruc, J. L., & les partenaires d'EFEMERIS (2014). Drug in pregnancy: studies in the French database EFEMERIS. *Thérapie*, 69(1), 91–100.

Do, C., Huyghe, E., Lapeyre-Mestre, M., Montastruc, J. L., & Bagheri, H. (2009). Statins and erectile dysfunction: results of a case/non-case study using the French Pharmacovigilance System Database. *Drug safety*, 32(7), 591–597.

Domínguez, Isabel, Rosales, Ruth, Cabello, Ángela, Bavestrello, Luis, & Labarca, Jaime. (2016). Evaluación del consumo de antimicrobianos en 15 hospitales chilenos: Resultados de un trabajo colaborativo, 2013. *Revista chilena de infectología*, 33(3), 307-312.

Dumartin, C., L'Hériteau, F., Péfau, M., Bertrand, X., Jarno, P., Boussat, S., Angora, P., Lacavé, L., Saby, K., Savey, A., Nguyen, F., Carbonne, A., & Rogues, A. M. (2010). Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 65(9), 2028–2036.

- Dupont, H., Marciniak, S., Zogheib, E., Mammeri, H., Friggeri, A., Ammenouche, N., Levrard, M., Airapetian, N., Tinturier, F., & Mahjoub, Y. (2015). Use of aztreonam in association with cefepime for the treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* to β -lactams in ICU patients: A pilot study. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*, 34(3), 141–144.
- Durán, C. E., Christiaens, T., Acosta, Á., & Vander Stichele, R. (2016). Systematic review of cross-national drug utilization studies in Latin America: methods and comparability. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 25(1), 16–25.
- Eyler, R. F., & Shvets, K. (2019). Clinical Pharmacology of Antibiotics. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 14(7), 1080–1090.
- Evans S. J. (2012). Pharmacoepidemiology. *British journal of clinical pharmacology*, 73(6), 973–978.
- Faillie J. L. (2019). Case-non case studies: Principles, methods, bias and interpretation. *Therapie*, 73(3), 247–255.
- Falcone, M., Daikos, G. L., Tiseo, G., Bassoulis, D., Giordano, C., Galfo, V., Leonildi, A., Tagliaferri, E., Barnini, S., Sani, S., Farcomeni, A., Ghiadoni, L., & Menichetti, F. (2021). Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- β -lactamase-Producing Enterobacterales. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 72(11), 1871–1878.
- Fica C, Alberto, Cabello M, Angela, Juliet L, Chrystal, Prado D, Priscilla, & Bavestrello F, Luis. (2008). Consumo de antimicrobianos parenterales en diferentes hospitales de Chile durante el año 2005. *Revista chilena de infectología*, 25(6), 419-427.
- Fusaroli, M., Raschi, E., Poluzzi, E., & Hauben, M. (2024). The evolving role of disproportionality analysis in pharmacovigilance. *Expert opinion on drug safety*, 23(8), 981–994.
- Gatto, N. M., Wang, S. V., Murk, W., Mattox, P., Brookhart, M. A., Bate, A., Schneeweiss, S., & Rassen, J. A. (2022). Visualizations throughout pharmacoepidemiology study planning, implementation, and reporting. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 31(11), 1140–1152.

Gauffin, O., Brand, J. S., Vidlin, S. H., Sartori, D., Asikainen, S., Català, M., Chalabi, E., Dedman, D., Danilovic, A., Duarte-Salles, T., García Morales, M. T., Hiltunen, S., Jödicke, A. M., Lazarevic, M., Mayer, M. A., Miladinovic, J., Mitchell, J., Pistillo, A., Ramírez-Anguita, J. M., Reyes, C., ... Norén, G. N. (2023). Supporting Pharmacovigilance Signal Validation and Prioritization with Analyses of Routinely Collected Health Data: Lessons Learned from an EHDEN Network Study. *Drug safety*, 46(12), 1335–1352.

Gómez-Baraza, C., Agustín-Fernández, M.ª J., Palomo-Jiménez, P. I., Real-Campaña, J. M., & Abad-Sazatornil, R.. (2014). Seguridad en la administración intravenosa de medicamentos mediante bombas de infusión inteligentes. *Farmacia Hospitalaria*, 38(4), 276-282.

Grau, S., Lozano, V., Valladares, A., Cavanillas, R., Xie, Y., & Nocea, G. (2015). Impact of a Dynamic Microbiological Environment on the Clinical Efficacy of Ertapenem and Piperacillin/Tazobactam in the Treatment of Complicated Community-Acquired Intra-Abdominal Infection in Spain: A Cost-Consequence Analysis. *Applied health economics and health policy*, 13(4), 369–379.

Gregoire, N., Chauzy, A., Buyck, J., Rammaert, B., Couet, W., & Marchand, S. (2021). Clinical Pharmacokinetics of Daptomycin. *Clinical pharmacokinetics*, 60(3), 271–281.

Guía AWaRe (Acceso, Precaución y Reserva) de la OMS para el uso de antibióticos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2023 (WHO/MHP/HPS/EML/2022.02). Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

He, Z., Lam, K., Zhao, W., Yang, S., Li, Y., Mo, J., Gao, S., Liang, D., Qiu, K., Huang, M., & Wu, J. (2023). SGLT-2 inhibitors and euglycemic diabetic ketoacidosis/diabetic ketoacidosis in FAERS: a pharmacovigilance assessment. *Acta diabetologica*, 60(3), 401–411.

Hospital Padre Hurtado, s.f.-a. <https://www.hph.cl/historia/>

Hospital Padre Hurtado, s.f.-b. <https://www.hph.cl/mision/>

Hospital Padre Hurtado, s.f.-c. <https://www.hph.cl/vision/>

Hospital Padre Hurtado, s.f.-d. <https://www.hph.cl/valores/>

Hospital Padre Hurtado, s.f.-e. <https://www.hph.cl/estructura-organizacional/>

- Ibrahim, O. M., & Polk, R. E. (2014). Antimicrobial use metrics and benchmarking to improve stewardship outcomes: methodology, opportunities, and challenges. *Infectious disease clinics of North America*, 28(2), 195–214.
- Joseph, N. M., Bhanupriya, B., Shewade, D. G., & Harish, B. N. (2015). Relationship between Antimicrobial Consumption and the Incidence of Antimicrobial Resistance in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae Isolates. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 9(2), DC08–DC12.
- Kably, B., Launay, M., Derobertmeasure, A., Lefeuvre, S., Dannaoui, E., & Billaud, E. M. (2022). Antifungal Drugs TDM: Trends and Update. *Therapeutic drug monitoring*, 44(1), 166–197.
- Kauf, T. L., McKinnon, P., Corey, G. R., Bedolla, J., Riska, P. F., Sims, M., Jauregui-Peredo, L., Friedman, B., Hoehns, J. D., Mercier, R. C., Garcia-Diaz, J., Brenneman, S. K., Ng, D., & Lodise, T. (2015). An open-label, pragmatic, randomized controlled clinical trial to evaluate the comparative effectiveness of daptomycin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin structure infection. *BMC infectious diseases*, 15, 503.
- Khan, M. A. A., Sara, T., & Babar, Z. U. (2024). Pharmacovigilance: the evolution of drug safety monitoring. *Journal of pharmaceutical policy and practice*, 17(1), 2417399.
- Khawaja, T., Kirveskari, J., Johansson, S., Väisänen, J., Djupsjöbacka, A., Nevalainen, A., & Kantele, A. (2017). Patients hospitalized abroad as importers of multiresistant bacteria—a cross-sectional study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 23(9), 673.e1–673.e8.
- Krayenbühl, J. C., Vozeh, S., Kondo-Oestreicher, M., & Dayer, P. (1999). Drug-drug interactions of new active substances: mibefradil example. *European journal of clinical pharmacology*, 55(8), 559–565.
- Kousovista R, Athanasiou C, Liaskonis K, Ivopoulou O, Karalis VD. Quantifying the effect of in-hospital antimicrobial use on the development of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* strains: a time series analysis. *Eur J Hosp Pharm*. 2022;29(2):66-71. doi:10.1136/ejhpharm-2020-002606

Kuster, S. P., Ruef, C., Ledergerber, B., Hintermann, A., Deplazes, C., Neuber, L., & Weber, R. (2008). Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection*, *36*(6), 549–559.

Langford, B. J., Soucy, J. R., Leung, V., So, M., Kwan, A. T. H., Portnoff, J. S., Bertagnolio, S., Raybardhan, S., MacFadden, D. R., & Daneman, N. (2023). Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *29*(3), 302–309.

Larcher, R., Laffont-Lozes, P., Roger, C., Doncesco, R., Groul-Viaud, C., Martin, A., Loubet, P., Lavigne, J. P., Pantel, A., & Sotto, A. (2022). Last resort beta-lactam antibiotics for treatment of New-Delhi Metallo-Beta-Lactamase producing Enterobacterales and other Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative bacteria: A real-life study. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, *12*, 1048633.

Leonard, C. E., Brensinger, C. M., Nam, Y. H., Bilker, W. B., Barosso, G. M., Mangaali, M. J., & Hennessy, S. (2017). The quality of Medicaid and Medicare data obtained from CMS and its contractors: implications for pharmacoepidemiology. *BMC health services research*, *17*(1), 304.

Lim, S. L., Havrilesky, L. J., Heine, R. P., & Dotters-Katz, S. (2020). The cost-effectiveness of ertapenem for the treatment of chorioamnionitis after cesarean delivery. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, *33*(24), 4096–4101.

López-Jácome, L. E., Fernández-Rodríguez, D., Franco-Cendejas, R., Camacho-Ortiz, A., Morfin-Otero, M. D. R., Rodríguez-Noriega, E., Ponce-de-León, A., Ortiz-Brizuela, E., Rojas-Larios, F., Velázquez-Acosta, M. D. C., Mena-Ramírez, J. P., Rodríguez-Zulueta, P., Bolado-Martínez, E., Quintanilla-Cazares, L. J., Avilés-Benítez, L. K., Consuelo-Munoz, S., Choy-Chang, E. V., Feliciano-Guzmán, J. M., Couoh-May, C. A., López-Gutiérrez, E., ... Garza-González, E. (2022). Increment Antimicrobial Resistance During the COVID-19 Pandemic: Results from the Invifar Network. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, *28*(3), 338–345.

Lugardon, S., Lapeyre-Mestre, M., & Montastruc, J. L. (2004). Upper gastrointestinal adverse drug reactions and cyclo-oxygenase-2 inhibitors (celecoxib and rofecoxib): a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. *European journal of clinical pharmacology*, *60*(9), 673–677.

Mahjabeen, F., Saha, U., Mostafa, M. N., Siddique, F., Ahsan, E., Fathma, S., Tasnim, A., Rahman, T., Faruq, R., Sakibuzzaman, M., Dilnaz, F., & Ashraf, A. (2022). An Update on Treatment Options for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Bacteremia: A Systematic Review. *Cureus*, *14*(11), e31486.

Mantzarlis, K., Manoulakas, E., Parisi, K., Sdroulia, E., Zapaniotis, N., Tsolaki, V., Zakyntinos, E., & Makris, D. (2024). Meropenem plus Ertapenem and Ceftazidime-Avibactam plus Aztreonam for the Treatment of Ventilator Associated Pneumonia Caused by Pan-Drug Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, *13*(2), 141.

Martínez, D. A., Cai, J., Lin, G., Goodman, K. E., Paul, R., Lessler, J., Levin, S. R., Toerper, M., Simner, P. J., Milstone, A. M., Klein, E. Y., & MInD-Healthcare (2023). Modelling interventions and contact networks to reduce the spread of carbapenem-resistant organisms between individuals in the ICU. *The Journal of hospital infection*, *136*, 1–7.

Montastruc, F., Moulis, F., Araujo, M., Chebane, L., Rascol, O., & Montastruc, J. L. (2017). Ergot and non-ergot dopamine agonists and heart failure in patients with Parkinson's disease. *European journal of clinical pharmacology*, *73*(1), 99–103.

Montastruc, J. L., Benevent, J., Montastruc, F., Bagheri, H., Despas, F., Lapeyre-Mestre, M., & Sommet, A. (2019). What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications. *Therapie*, *74*(2), 169–174.

Montastruc, F., Benevent, J., Rousseau, V., Durrieu, G., Sommet, A., & Montastruc, J. L. (2019). Risk of diabetes with fibrates and statins: a pharmacoepidemiological study in VigiBase®. *Fundamental & clinical pharmacology*, *33*(1), 108–112.

- Moon, S. M., Kim, B., & Kim, H. B. (2024). Quantitative and qualitative evaluation of antimicrobial usage: the first step for antimicrobial stewardship. *The Korean journal of internal medicine*, 39(3), 383–398.
- Moore, N., Thiessard, F., & Begaud, B. (2005). The history of disproportionality measures (reporting odds ratio, proportional reporting rates) in spontaneous reporting of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 14(4), 285–286.
- Moulis, G., Béné, J., Sommet, A., Sailler, L., Lapeyre-Mestre, M., Montastruc, J. L., & French Association of PharmacoVigilance Centres (2012). Statin-induced lupus: a case/non-case study in a nationwide pharmacovigilance database. *Lupus*, 21(8), 885–889.
- Mugada, V., Mahato, V., Andhavaram, D., & Vajhala, S. M. (2021). Evaluation of Prescribing Patterns of Antibiotics Using Selected Indicators for Antimicrobial Use in Hospitals and the Access, Watch, Reserve (AWaRe) Classification by the World Health Organization. *Turkish journal of pharmaceutical sciences*, 18(3), 282–288.
- Mühlberg, E., Umstätter, F., Kleist, C., Domhan, C., Mier, W., & Uhl, P. (2020). Renaissance of vancomycin: approaches for breaking antibiotic resistance in multidrug-resistant bacteria. *Canadian journal of microbiology*, 66(1), 11–16.
- Nazli Zeka, A., Avkan-Oguz, V., Irmak, C., Eren Kutsoylu, O., Alp Cavus, S., Kuruüzüm, Z., & Ergon, M. C. (2021). Daily inpatient ertapenem therapy can be an alternative to hospitalization for the treatment of complicated urinary tract infections during the COVID-19 pandemic. *International journal of clinical practice*, 75(7), e14230.
- Odenwald, M. A., & Paul, S. (2022). Viral hepatitis: Past, present, and future. *World journal of gastroenterology*, 28(14), 1405–1429.
- Ojero-Senard, A., Benevent, J., Bondon-Guitton, E., Durrieu, G., Chebane, L., Araujo, M., Montastruc, F., & Montastruc, J. L. (2017). A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology*, 234(20), 3075–3081.
- Olshan, A. F., Diez Roux, A. V., Hatch, M., & Klebanoff, M. A. (2019). Epidemiology: Back to the Future. *American journal of epidemiology*, 188(5), 814–817.

Pabón-Varela, Y & González Julio, L. (2017). Formas farmacéuticas. Universidad Cooperativa de Colombia, Facultad de Ciencias de la Salud, Enfermería, Santa Marta.

Plasencia García I, Tévar Alfonso E, Ferrer Machín A, Betancor Garcia T, Merino Alonso J & Martín Velasco M. (2023). Indicadores basados en consume en una Unidad de Cuidados Intensivos sin implantación de PROA. *Rev OFIL-ILAPHARM*. 33:27-31.

Park, M. J., Kim, M. H., Shin, S. M., & Chung, S. Y. (2018). Effect of providing drug utilization review information on tricyclic antidepressant prescription in the elderly. *Journal of medical systems*, 42(10), 198.

Passon, S. G., Schmidt, A. R., Wittmann, M., Velten, M., & Baehner, T. (2023). Evaluation of continuous ampicillin/sulbactam infusion in critically ill patients. *Life sciences*, 320, 121567.

Pathak, A., Mahadik, K., Dhaneria, S. P., Sharma, A., Eriksson, B., & Lundborg, C. S. (2011). Antibiotic prescribing in outpatients: Hospital and seasonal variations in Ujjain, India. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 43(6-7), 479–488.

Patrier, J., & Timsit, J. F. (2020). Carbapenem use in critically ill patients. *Current opinion in infectious diseases*, 33(1), 86–91.

Qin, X., Wu, S., Hao, M., Zhu, J., Ding, B., Yang, Y., Xu, X., Wang, M., Yang, F., & Hu, F. (2020). The Colonization of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Resistance Mechanisms, and Risk Factors in Patients Admitted to Intensive Care Units in China. *The Journal of infectious diseases*, 221(Suppl 2), S206–S214.

Rando, E., Novy, E., Sangiorgi, F., De Pascale, G., Fantoni, M., Murri, R., Roberts, J. A., & Cotta, M. O. (2024). A Systematic Review of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Novel Beta-Lactams and Beta-Lactam with Beta-Lactamase Inhibitor Combinations for the Treatment of Pneumonia Caused by Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria. *International journal of antimicrobial agents*, 64(3), 107266.

Reddy, S. C., Jacob, J. T., Varkey, J. B., & Gaynes, R. P. (2015). Antibiotic use in US hospitals: quantification, quality measures and stewardship. *Expert review of anti-infective therapy*, 13(7), 843–854.

- Remschmidt, C., Schneider, S., Meyer, E., Schroeren-Boersch, B., Gastmeier, P., & Schwab, F. (2017). Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care Units (SARI). *Deutsches Arzteblatt international*, 114(50), 858–865.
- Rizwan, M., Akhtar, M., Najmi, A. K., & Singh, K. (2018). Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae Sensitivity/Resistance Pattern Towards Antimicrobial Agents in Primary and Simple Urinary Tract Infection Patients Visiting University Hospital of Jamia Hamdard New Delhi. *Drug research*, 68(7), 415–420.
- Rocke, T., El Omeiri, N., Quiros, R. E., Hsieh, J., & Ramon-Pardo, P. (2022). Reporting on antibiotic use patterns using the WHO Access, Watch, Reserve classification in the Caribbean. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*, 46, e186.
- Rohani, R., Scheetz, M. H., Donnelly, H. K., Donayre, A., Kang, M., Diaz, E., Dedicataria, K., Hauser, A. R., Ozer, E. A., Nozick, S., Qi, C., Pawlowski, A. E., Neely, M. N., Misharin, A. V., Wunderink, R. G., Rhodes, N. J., & NU SCRIPT Study investigators (2022). Individual target pharmacokinetic/pharmacodynamic attainment rates among meropenem-treated patients admitted to the ICU with hospital-acquired pneumonia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 77(11), 2956–2959.
- Sabaté, M., & Montané, E. (2023). Pharmacoepidemiology: An Overview. *Journal of clinical medicine*, 12(22), 7033.
- Sadatsharifi, A., Davarpanah, M. A., Namazi, S., Mottaghi, S., & Mahmoudi, L. (2019). Economic Burden Of Inappropriate Empiric Antibiotic Therapy: A Report From Southern Iran. *Risk management and healthcare policy*, 12, 339–348.
- Sandberg, L., Taavola, H., Aoki, Y., Chandler, R., & Norén, G. N. (2020). Risk Factor Considerations in Statistical Signal Detection: Using Subgroup Disproportionality to Uncover Risk Groups for Adverse Drug Reactions in VigiBase. *Drug safety*, 43(10), 999–1009.
- Santos, A. S., Guerra-Junior, A. A., Godman, B., Morton, A., & Ruas, C. M. (2018). Cost-effectiveness thresholds: methods for setting and examples from around the world. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 18(3), 277–288.

Schuts, E. C., Hulscher, M. E. J. L., Mouton, J. W., Verduin, C. M., Stuart, J. W. T. C., Overdiek, H. W. P. M., van der Linden, P. D., Natsch, S., Hertogh, C. M. P. M., Wolfs, T. F. W., Schouten, J. A., Kullberg, B. J., & Prins, J. M. (2016). Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, *16*(7), 847–856.

Senok, A., Alfaresi, M., Khansaheb, H., Nassar, R., Hachim, M., Al Suwaidi, H., Almansoori, M., Alqaydi, F., Afaneh, Z., Mohamed, A., Qureshi, S., Ali, A., Alkhajeh, A., & Alsheikh-Ali, A. (2021). Coinfections in Patients Hospitalized with COVID-19: A Descriptive Study from the United Arab Emirates. *Infection and drug resistance*, *14*, 2289–2296.

Sjakste, N., Dinter, D., & Gajski, G. (2025). A review of the genotoxic effects of antiparasitic drugs on parasites and their hosts. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*, *158*, 105797.

Soiza, R. L., Scicluna, C., & Bilal, S. (2023). Virus Infections in Older People. *Sub-cellular biochemistry*, *103*, 149–183.

Sözen, H., Gönen, I., Sözen, A., Kutlucan, A., Kalemci, S., & Sahan, M. (2013). Application of ATC/DDD methodology to evaluate of antibiotic use in a general hospital in Turkey. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, *12*, 23.

Strom, B. L., Eng, S. M., Faich, G., Reynolds, R. F., D'Agostino, R. B., Ruskin, J., & Kane, J. M. (2011). Comparative mortality associated with ziprasidone and olanzapine in real-world use among 18,154 patients with schizophrenia: The Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC). *The American journal of psychiatry*, *168*(2), 193–201.

Szymański, M., Chmielewska, S., Czyżewska, U., Malinowska, M., & Tylicki, A. (2022). Echinocandins - structure, mechanism of action and use in antifungal therapy. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, *37*(1), 876–894.

Taha, I., Abdou, Y., Hammad, I., Nady, O., Hassan, G., Farid, M. F., Alofi, F. S., Alharbi, N., Salamah, E., Aldeeb, N., ElmeHallawy, G., Alruwathi, R., Sarah, E., Rashad, A., Rammah, O., Shoaib, H., Omar, M. E., ElmeHallawy, Y., & Kassim, S. (2022). Utilization of Antibiotics for Hospitalized Patients with Severe Coronavirus Disease 2019 in Al-Madinah Al-Munawara, Saudi Arabia: A Retrospective Study. *Infection and drug resistance*, *15*, 7401–7411.

- Taki, E., Soleimani, F., Asadi, A., Ghahramanpour, H., Namvar, A., & Heidary, M. (2022). Cabotegravir/Rilpivirine: the last FDA-approved drug to treat HIV. *Expert review of anti-infective therapy*, 20(8), 1135–1147.
- Tori, K., Tansarli, G. S., Parente, D. M., Kalligeros, M., Ziakas, P. D., & Mylonakis, E. (2020). The cost-effectiveness of empirical antibiotic treatments for high-risk febrile neutropenic patients: A decision analytic model. *Medicine*, 99(20), e20022.
- Vu, M., Smith, K. J., Aspinall, S. L., Clancy, C. J., & Buehrle, D. J. (2021). Exploratory Cost-Effectiveness Analysis for Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections: Is Linezolid or Daptomycin Favored Over Vancomycin?. *Clinical drug investigation*, 41(10), 885–894.
- Wang, Y., Zhou, C., Liu, C., Liu, S., Liu, X., & Li, X. (2022). The impact of pharmacist-led antimicrobial stewardship program on antibiotic use in a county-level tertiary general hospital in China: A retrospective study using difference-in-differences design. *Frontiers in public health*, 10, 1012690.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health, 2024.
- Zha, S., Niu, J., He, Z., Fu, W., Huang, Q., Guan, L., Zhou, L., & Chen, R. (2023). Prophylactic antibiotics for preventing ventilator-associated pneumonia: a pairwise and Bayesian network meta-analysis. *European journal of medical research*, 28(1), 348.
- Zhang, R., Xu, L., & Dong, C. (2022). Antimicrobial Peptides: An Overview of their Structure, Function and Mechanism of Action. *Protein and peptide letters*, 29(8), 641–650.
- Zhu, S., & Viejo-Borbolla, A. (2021). Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence*, 12(1), 2670–2702.

ANEXOS

Anexo 1: cálculo de las DDD en el servicio de Medicina.

Tabla 8: consumo de antimicrobianos realizados en este estudio en el servicio de Medicina, entre los años 2019 y 2023, en términos de DDD. Los datos se encuentran presentados en el valor de la mediana y el rango mínimo y máximo.

Antimicrobianos	2019	2020	2021	2022	2023
Tigeciclina	18,25 (2,9 - 56)	23,25 (4 - 58)	26 (11 - 69)	31,75 (7 - 86)	43 (1 - 93)
Piperacilina/Tazobactam	87,59 (3,21 - 153,64)	113,46 (30,21 - 177,11)	91,93 (44,36 - 133,07)	34,54 (5,47 - 54,97)	63,41 (42,97 - 77,47)
Ampicilina/Subactam	38 (1 - 98)	55,38 (17 - 171)	89,75 (16,75 - 146,5)	39,48 (1,39 - 73,6)	41,78 (22,28 - 54,32)
Ceftazidima	23,38 (3 - 69)	8 (2,5 - 65,5)	11,38 (0,25 - 46,25)	10,63 (1,25 - 49,75)	13,63 (1,5 - 32)
Cefotaxima	3,75 (0,5 - 12,5)	5 (1,5 - 6)	1,25 (0,5 - 24,25)	2,75 (2 - 130,75)	3,88 (2,25 - 18,25)
Ceftazidima/Avibactam	0	0	19 (8 - 49)	1,25 (0,53 - 2,91)	10,83 (2,08 - 35,8)
Ceftolozano/Tazobactam	0	0	0	0	0
Cefepime	7,5 (1,5 - 64)	30,25 (2 - 98,25)	20 (4,5 - 123,5)	13,88 (0,25 - 54)	43,5 (9 - 127,5)
Meropenem	21,5 (6,67 - 110,5)	73,5 (6 - 190,33)	108,67 (22,33 - 173,67)	76,83 (15,33 - 98,33)	70 (15 - 190,33)
Ertapenem	38 (15 - 73)	32,5 (4 - 74)	35 (17 - 98)	46 (25 - 95)	49,5 (30 - 81)
Imipenem/cilastatina	122,13 (70 - 209,5)	157,25 (56,5 - 311,5)	218,25 (127,5 - 372,25)	234,5 (58 - 411,5)	318,25 (201 - 418,5)
Aztreonam	0	0	29,34 (26,67 - 32)	5 (5 - 5)	120 (17,77 - 497,77)
Azitromicina EV	0	3 (2 - 3)	1 (1 - 1)	0	0
Amikacina	162,5 (61 - 318)	99,75 (35 - 264)	103,5 (67 - 228)	110 (62 - 147)	73,5 (44 - 178,5)
Levofloxacin EV	6 (2 - 18)	2 (2 - 17)	5 (3 - 7)	3 (2 - 11)	0
Levofloxacin VO	49,5 (4 - 203)	11 (1 - 52)	108,5 (98 - 145)	42,5 (7 - 72)	195,5 (106 - 382)
Moxifloxacin EV	0	0	0	0	0
Moxifloxacin VO	0	0	0	0	0
Ciprofloxacino EV	6 (2,5 - 15,75)	12,38 (1,5 - 19)	6,25 (1 - 30,75)	16,5 (0,5 - 40,25)	26,88 (9,25 - 97,5)
Vancomicina	131,13 (62,75 - 182,75)	190,13 (89 - 320)	261,5 (70,75 - 337,5)	202,5 (58,5 - 230,5)	199 (144 - 287)
Colistin	7,67 (3 - 11)	23,33 (1,33 - 69)	39,5 (8,33 - 74,33)	1,48 (0,45 - 5)	2,8 (1,33 - 4,66)
Linezolid VO	5 (1 - 12)	9 (2 - 52)	52 (14 - 114)	20,5 (2 - 28)	21 (8 - 30)
Linezolid EV	4,5 (1 - 36,5)	12 (3 - 55,5)	23,75 (4 - 98)	16 (5 - 26)	31,5 (14 - 69,5)
Daptomicina	58,03 (17,85 - 98,21)	0	6 (3,57 - 19,6)	12,5 (1,78 - 17,85)	10,71 (1,78 - 51,78)
Fluconazol EV	80 (11 - 178)	54 (4 - 132)	55,5 (6 - 78)	55 (8 - 194)	21,5 (15 - 76)
Caspofungina	4 (1 - 14)	2 (2 - 19)	3,5 (3 - 5)	1,5 (1 - 7)	4 (1 - 18)
Anidulafungina	0	0	4 (3 - 5)	0	4 (1 - 7)

Anexo 2: cálculo de las DDD en el servicio de Unidad de Paciente Crítico.

Tabla 9: consumo de antimicrobianos realizados en este estudio en el servicio de Unidad de Paciente Crítico, entre los años 2019 y 2023, en términos de DDD. Los datos se encuentran presentados en el valor de la mediana y el rango mínimo y máximo.

Antimicrobianos	2019	2020	2021	2022	2023
Tigeciclina	16 (3,5 - 118)	24,5 (4 - 52,5)	30,5 (10,5 - 83,5)	33 (9,5 - 74)	48 (1 - 93)
Piperacilina/Tazobactam	45,48 (24,75 - 75,86)	41,79 (11,25 - 122,46)	33,59 (18,96 - 89,36)	10,84 (2,77 - 16,8)	13,61 (3,3 - 21,45)
Ampicilina/Sulbactam	98,75 (14 - 129,5)	50,38 (7 - 84)	66,63 (18 - 146)	22,71 (3,42 - 56,35)	10,82 (5,57 - 31,50)
Ceftazidima	11 (1,5 - 49)	6,63 (1,5 - 25)	9,75 (1,5 - 44,75)	5,25 (0,25 - 28)	2,25 (0,25 - 11,75)
Cefotaxima	1,38 (1 - 1,75)	1 (0,25 - 3)	1,5 (0,5 - 17,25)	1,25 (0,5 - 2)	4,5 (2 - 7)
Ceftazidima/Avibactam	0	0	22 (4 - 95)	5,21 (1,25 - 11,25)	16,25 (7,08 - 59,16)
Ceftolozano/Tazobactam	0	0	0	0	0
Cefepime	9 (1 - 18)	16,5 (7,5 - 50,75)	30,5 (2 - 51,5)	9,88 (1,5 - 28,75)	11,63 (12 (1 - 25,5)
Meropenem	32,83 (3,67 - 101,67)	79,42 (12,83 - 208,33)	183,58 (37,33 - 272,22)	94,17 (31,33 - 182,33)	43 (3,33 - 59,33)
Ertapenem	15 (3 - 42)	6 (1 - 14)	10 (3 - 30)	7 (1 - 22)	5,5 (2 - 14)
Imipenem/cilastatina	58 (18,25 - 127,75)	166,63 (59,75 - 437,25)	172,25 (75,5 - 316)	258 (42,5 - 412,5)	151 (62,5 - 252)
Aztreonam	0	0	142,78 (4 - 280)	18 (18 - 18)	302,22 (35,55 - 1008,88)
Azitromicina EV	0	3 (3 - 5)	3 (2 - 7)	0	0
Amikacina	13,25 (5 - 34)	19 (3,5 - 44)	60,5 (18 - 83)	47,5 (29 - 73,5)	32,75 (16,5 - 45,5)
Levofloxacino EV	30 (6 - 82)	13 (4 - 29)	9 (6 - 12)	12 (2 - 18)	3 (3 - 3)
Levofloxacino VO	26 (2 - 37)	12 (7 - 40)	6,5 (2 - 13)	7 (3 - 14)	13 (1 - 35)
Moxifloxacino EV	0	0	0	0	0
Moxifloxacino VO	0	0	0	0	0
Ciprofloxacino EV	6 (1,5 - 8,5)	3,75 (0,5 - 11,5)	5,25 (0,5 - 26)	1,75 (0,5 - 11,75)	4,75 (1 - 6,5)
Vancomicina	93,13 (62,5 - 162)	160,63 (79 - 330)	160 (85,5 - 285,25)	107,5 (54 - 190,5)	65 (44 - 93,5)
Colistin	9,67 (2 - 83,33)	39,67 (3 - 100,33)	75,83 (18 - 134,67)	2,33 (1,23 - 7,66)	2,98 (1,7 - 10,67)
Linezolid VO	8 (5 - 11)	5,5 (2 - 28)	14 (2 - 22)	2,5 (0,5 - 15)	2 (1 - 4)
Linezolid EV	15,25 (1 - 35)	12,5 (1 - 37,5)	22,5 (9 - 180)	11 (0,5 - 44)	20 (7 - 69)
Daptomicina	8,92 (8,92 - 8,92)	17,85 (5,35 - 28,57)	6,36 (2 - 10,71)	16,07 (3,57 - 28,57)	13,39
Fluconazol EV	55 (13 - 197)	68 (6 - 153)	109 (44 - 134)	47 (13 - 130)	62 (17 - 104)
Caspofungina	2 (2 - 2)	3,5 (1 - 7)	5,5 (4 - 7)	9 (1 - 18)	6 (1 - 28)
Anidulafungina	0	0	2,5 (1 - 4)	1 (1 - 1)	3 (3 - 9)