



**FACULTAD DE FARMACIA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA**

**IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE GESTIÓN DE USO DE
ANTIMICROBIANOS EN UN HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD DE LA
REGIÓN DE VALPARAISO**

Internado para optar al Título de Químico Farmacéutico

NATHALIE SILVA AHUMADA

Director de Tesis: QF. Patricia Acuña Johnson, MSc
Co-director de Tesis: QF. Rodrigo Ibaceta Zamora

2018

DEDICATORIA

A todas las personas que me han acompañado y animado a seguir en este largo camino, especialmente a mi familia que siempre me apoyó en los momentos difíciles y celebró cada uno de mis logros.

Gracias a ustedes he llegado al fin de esta etapa.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Miryam y Jaime, por incentivarme a ser una persona independiente, por acompañarme, por preocuparse y por ayudarme a sobrellevar todo a pesar de la distancia.

A mis hermanas, Yoshiro y Crisma, por darme ánimos, apoyarme y reír a mi lado.

A Felipe, por ser mi compañía y apoyo incondicional en gran parte de mis tiempos de estudio, por hacer más grato cada momento, por hacerme feliz y principalmente por creer en mí.

A Antonia, por ser mi pequeña alegría.

A Nicolás, por ser el hermano que nunca tuve.

A Constanza, por ser mi gran amiga.

A Consuelo, por formar parte de mi vida a pesar de la distancia.

A Renato, por apoyarme y preocuparse por mí en muchos momentos.

A Cristian, por compartir muchos buenos momentos durante el último tiempo.

A cada una de las personas que me acompañó de una u otra forma a lo largo de este proceso: Gabriel, Luis, Catherine, Ingrid.

A mis acompañantes gatunos, por hacer más felices mis días.

A la profesora Patricia Acuña, por ayudarme a tener más confianza, darme ánimos y guiar mi trabajo.

A Rodrigo Ibaceta, por orientar la realización de mi internado.

A los profesores, por contribuir en mi desarrollo como profesional.

Es difícil expresar con palabras mis sentimientos, pero realmente agradezco que hayan formado parte de mi vida, sea cual sea el momento en el que hayan estado presente, recordaré a cada uno de ustedes con mucho cariño y espero sigamos compartiendo experiencias en el futuro.

¡Muchas gracias a todos!

RESUMEN

La introducción de los antimicrobianos en la práctica clínica supuso una de las intervenciones más importantes para el control de enfermedades infecciosas, permitiendo el aumento de la esperanza de vida de la población, ya sea por erradicación y curación de las infecciones o por su uso profiláctico en procedimientos de alto riesgo de infecciones graves. Sin embargo, desde hace algunos años se ha observado un deterioro preocupante de su eficacia debido al desarrollo de resistencia microbiana obligando a utilizar fármacos muchas veces menos seguros para el paciente, de mayor costo y cuyo éxito terapéutico tampoco está asegurado. A partir de esto, surge la necesidad de tomar medidas que promuevan el control de su uso, generándose distintas herramientas entre las que se encuentran los programas de optimización del uso de antimicrobianos.

El presente estudio tiene por objetivo implementar un programa de optimización del uso de antimicrobianos en las unidades clínicas de medicina, cirugía y de paciente crítico del Hospital Dr. Eduardo Pereira de Valparaíso. El estudio se llevó a cabo durante un período de 13 semanas y consideró tres etapas en su ejecución: diagnóstico, identificación de aspectos claves identificados en el diagnóstico y compararlos con directrices internacionales, y propuesta de normas para la implementación de un programa de optimización de uso de antimicrobianos.

La implementación de un programa de optimización del uso de antimicrobianos ajustado a la realidad del establecimiento permitirá mejorar la calidad de las estrategias para su uso racional.

ABSTRACT

The introduction of antimicrobials in clinical practice was one of the most important interventions for the control of infectious diseases, allowing the increase of the life expectancy of the population, either by eradication and cure of infections or by its prophylactic use in high-risk procedures for serious infections. However, it has been observed a worrying deterioration in its effectiveness due to the development of microbial resistance, forcing the use of other antimicrobials that are often less safe for the patient, more expensive in terms of economic costs and that do not ensure therapeutic success. Thus, the need to control their use have generated a variety of different tools, among them are the programs of optimization of the use of antimicrobials.

The aim of this study is to implement an antimicrobial stewardship program to optimize the use of antimicrobials in the clinical units of medicine, surgery and critical patient at Dr. Eduardo Pereira Hospital in Valparaíso. The study was carried out during 13 weeks and the three clinical units, Internal Medicine, Surgery and Critical Patient were considered. The study was conceived into three stages: diagnosis, comparison between key aspects identified in the diagnosis and international guidelines, and proposal of a set of norms for an antimicrobial stewardship program according to the hospital's own needs and reality

It is expected to improve the quality of the strategies to carry out for the sake of a rational use of antimicrobials in all the clinical units at Dr. Pereira Hospital.

ÍNDICE

Introducción.....	1
Objetivos	10
Metodología	11
Resultados	13
1. Diagnóstico de situación del uso de antimicrobianos.....	13
1.1 Política de restricción de antimicrobianos	13
1.2 Seguimiento de terapia antibiótica.....	16
1.3 Monitorización del consumo de antimicrobianos.....	16
1.4 Vigilancia de resistencias.....	16
1.5 Monitorización de niveles plasmáticos	16
2. Análisis comparativo del uso de antimicrobianos.....	18
3. Propuestas para la optimización del uso de antimicrobianos.....	22
Discusión.....	23
Conclusiones.....	27
Bibliografía	28
ANEXOS	33
ANEXO 1: Acta de aprobación del Comité de Bioética para la investigación de la Facultad de Farmacia (CBI).....	34
ANEXO 2: Acta de aprobación del Comité Ético Científico (CEC) del Servicio de Salud Valparaíso-San Antonio (SSVSA).....	36
ANEXO 3: Dispensa de consentimiento informado para el Comité Ético Científico (CEC) del Servicio de Salud Valparaíso-San Antonio (SSVSA).....	41
ANEXO 4: Formulario de solicitud de fármaco ocasional.....	42
ANEXO 5: Ficha de seguimiento de pacientes	43
ANEXO 6: Norma programa de optimización el uso de antimicrobianos en el hospital Dr. Eduardo Pereira de Valparaíso: propuesta	44
ANEXO 7: Norma de uso y monitoreo terapéutico de vancomicina	56
ANEXO 8: Norma de uso y monitoreo terapéutico de amikacina	63

Introducción

Las enfermedades infecciosas se han mantenido como una de las causas de muerte más importantes para la humanidad, a pesar de que su ocurrencia ha ido disminuyendo con el tiempo. La introducción de los antimicrobianos en la práctica clínica en la década de los cuarenta supuso una de las intervenciones más importantes para su control, permitiendo el aumento de la esperanza de vida de la población¹, ya sea por erradicación y curación de infecciones, o por uso como profilácticos en procedimientos terapéuticos de alto riesgo de infecciones graves². Sin embargo, desde hace ya algunos años se ha observado un deterioro de su eficacia debido al desarrollo de resistencia bacteriana a los antimicrobianos¹.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la resistencia a antimicrobianos ocurre cuando los microorganismos modifican su respuesta frente a la exposición a este tipo de medicamentos. Los microorganismos que desarrollan resistencia a los antimicrobianos se denominan "superbacterias" y son consideradas como una amenaza a la prevención y tratamiento efectivos de una cantidad cada vez mayor de enfermedades infecciosas, afectando de esta forma la salud pública a nivel mundial³.

Crisis de la resistencia a antimicrobianos

La crisis de resistencia a los antimicrobianos se ha atribuido al excesivo y mal uso de estos medicamentos, así como también a la falta de desarrollo de nuevos antimicrobianos por parte de la industria farmacéutica^{2,4} (figura 1). El uso de antibióticos es el factor individual más importante que conduce a la resistencia a los antibióticos en todo el mundo. Los antibióticos se encuentran entre los medicamentos recetados más comúnmente utilizados en la medicina humana. Sin embargo, hasta el 50% de todos los antibióticos prescritos para personas no son necesarios o no son óptimamente efectivos según lo prescrito. Los antibióticos también se usan comúnmente en animales alimenticios para prevenir, controlar y tratar enfermedades, y para promover el crecimiento de animales productores de alimentos⁵.

La escasez de nuevos antimicrobianos se debe principalmente a su poca rentabilidad considerando que: a) su uso es por un período generalmente corto ya que poseen capacidad curativa de la enfermedad, en comparación con aquellos que tratan enfermedades crónicas; b) tienen un costo relativamente bajo; por lo que los ingresos generados por cada uno de estos medicamentos son todavía pequeños y el retorno de la inversión es bajo o negativo en comparación con medicamentos de otras áreas terapéuticas⁶ (figura 2) y c) por recomendación de especialistas en enfermedades infecciosas los medicamentos nuevos son reversados como última línea de tratamiento, por temor a promover resistencia a estos². Al mismo tiempo han emergido nuevos mecanismos de resistencia que se han extendido mundialmente, lo que ha dificultado la capacidad para tratar enfermedades infecciosas comunes, generando mayor riesgo clínico, prolongación de la enfermedad, discapacidad o muerte. En el ámbito económico, el costo de la atención médica para los pacientes con infecciones resistentes es mayor que para aquellos que presentan cepas no resistentes, debido a la mayor duración de la

enfermedad, pruebas adicionales, el uso de medicamentos más caros y el requerimiento de una terapia más intensiva³.

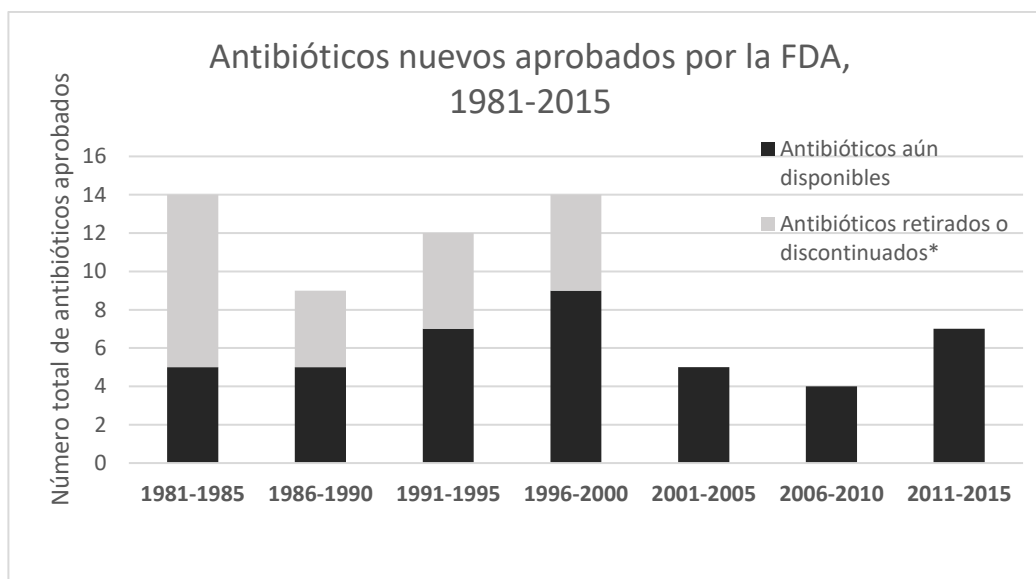


Figura 1. Antimicrobianos aprobados por la FDA en las últimas décadas y diferenciación de los antimicrobianos aún comercializados de los que luego fueron retirados del mercado por razones de seguridad o comerciales. Fuente: *The Center for Disease Dynamics, Economics & Policy 2016*.

*Los retiros de antibióticos tomaron una media de 15 años y los relacionados con la seguridad tuvieron una media de 33 meses. El gráfico refleja el año original de aprobación para los medicamentos retirados o discontinuados, y no el año retirado.

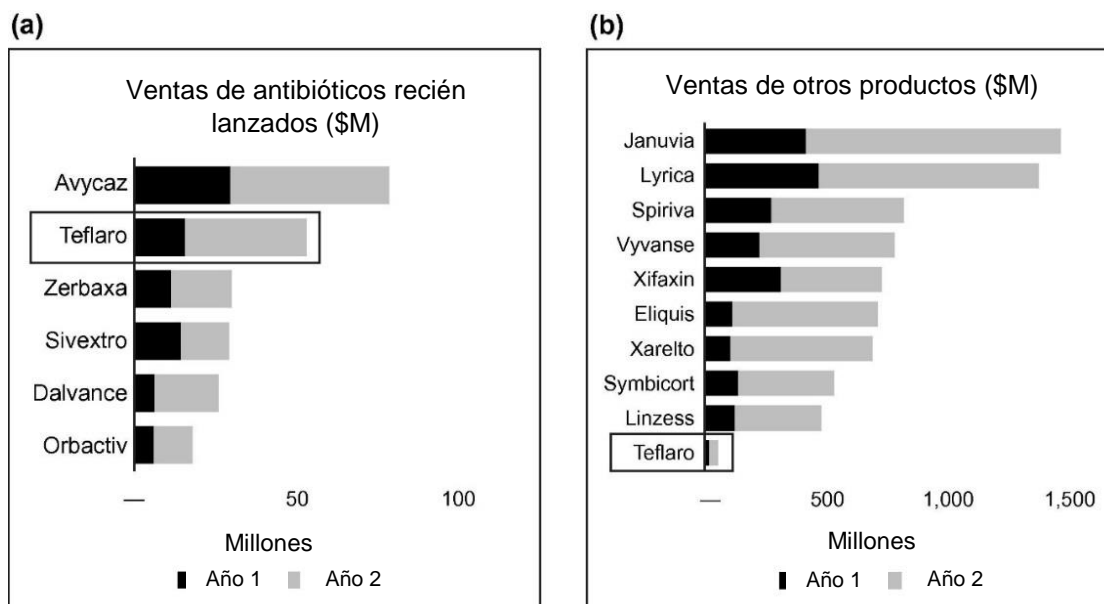


Figura 2 (a y b). Lanzamiento de nuevos medicamentos: antibióticos versus otros tipos de medicamentos. Fuente: NSP \$ Sales, IMS 2016.

Teflaro (ceftarolina fosamil): antibiótico IV indicado para neumonía adquirida en la comunidad bacteriana.

Así mismo, las infecciones resistentes a los antimicrobianos son una carga sustancial para la salud en los hospitales, ya que comúnmente ocurren en estos establecimientos, por la combinación de diversos factores de riesgo como la agrupación de pacientes altamente vulnerables, el uso extensivo de procedimientos invasivos y las altas tasas de uso de antimicrobianos². Lo anterior justifica que hoy más que nunca los establecimientos hospitalarios deban desarrollar estrategias que contribuyan a detener o al menos a disminuir este grave problema de salud pública. Por otra parte, las instituciones científicas, sanitarias y políticas en todo el mundo, han diseñado e implantado estrategias en tres áreas⁷.

1. Favorecer y agilizar el desarrollo y comercialización de nuevos antimicrobianos con actividad frente a los microorganismos más problemáticos (multirresistentes) actualmente.
2. Optimizar los mecanismos de control de la infección en los centros sanitarios.
3. Optimizar el uso de los antimicrobianos, con la intención de alargar su vida útil y de obtener los mejores resultados clínicos en los pacientes con infecciones graves.

Ante esta crisis la OMS adoptó un plan de acción de alerta mundial sobre la resistencia a antimicrobianos, estableciendo cinco objetivos⁸:

1. Mejorar la concienciación y la comprensión con respecto a la resistencia a los antimicrobianos a través de una comunicación, educación y formación efectivas.
2. Reforzar los conocimientos y la base científica a través de la vigilancia y la investigación.
3. Reducir la incidencia de las infecciones con medidas eficaces de saneamiento, higiene y prevención de las infecciones.
4. Utilizar de forma óptima los medicamentos antimicrobianos en la salud humana y animal.
5. Preparar argumentos económicos a favor de una inversión sostenible que tenga en cuenta las necesidades de todos los países, y aumentar la inversión en nuevos medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones.

A partir de la necesidad de tomar medidas que promuevan el control del uso de antimicrobianos, se han generado distintas herramientas entre las que se encuentran los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) o *Antimicrobial Stewardship (AMS)*.

Programas de Optimización del uso de antimicrobianos o Antimicrobial Stewardship

La *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*, la *Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)* y la *Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS)* definió el concepto de "*Antimicrobial Stewardship*" como intervenciones coordinadas diseñadas para mejorar y medir el uso apropiado de agentes antimicrobianos mediante la promoción de la

selección del régimen farmacológico óptimo incluyendo la dosificación, duración del tratamiento y vía de administración⁹. Son considerados programas de mejora de calidad, siendo imprescindible su constitución como programas institucionales en los hospitales. Deben ser liderados por un equipo multidisciplinario de profesionales con reconocimiento científico-técnico en el uso de antimicrobianos y en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas, entre los que se cuentan un infectólogo o clínico experto en enfermedades infecciosas, un farmacéutico clínico experto en antimicrobianos y un microbiólogo experto en resistencia a antimicrobianos^{7,10,11,12}

Para la implementación de un PROA es necesario determinar objetivos, indicadores e intervenciones necesarias para llevarlo a cabo. Los objetivos de estos programas en los hospitales consisten en: mejorar los resultados clínicos, reducir los efectos adversos relacionados con la utilización de antimicrobianos¹¹, incluyendo las infecciones por *Clostridium difficile* y resistencias, y garantizar una terapia costo-efectiva^{7,10,13}.

La medición del consumo de antibióticos permite monitorizar su evolución de forma global o por áreas y grupos de fármacos, así como establecer teóricamente, comparaciones con otros centros hospitalarios⁷. Las principales unidades de medida son: dosis diaria definida (DDD), dosis diarias prescritas (DDP) y días de tratamiento (DDT). Las DDD se definen como la dosis media de mantenimiento diaria de un fármaco utilizado para su principal indicación en adultos. Por otra parte, las DDP se consideran como la dosis habitualmente prescrita de un determinado antimicrobiano y las DDT como el número de días que un paciente recibe un determinado antimicrobiano, independientemente de la cantidad y dosis utilizadas. La DDD es actualmente la unidad más empleada ya que permite establecer comparaciones de una forma más generalizada⁷.

Con respecto a la monitorización de las resistencias, éste deber ser un elemento obligatorio en cualquier institución hospitalaria ya que resulta imprescindible para el establecimiento de guías locales de tratamiento empírico⁷.

Las intervenciones se clasifican según su naturaleza en educativas, restrictivas y no restrictivas o de ayuda a la prescripción y sus características se indican a continuación.

- Intervenciones educativas: La educación es una herramienta común para los programas de optimización de antimicrobianos, ya que la toma de decisiones apropiadas en relación con la prescripción antibiótica exige su conocimiento avanzado, así como de los aspectos clínicos y microbiológicos de los diferentes síndromes infecciosos y de las circunstancias epidemiológicas de la institución⁷. Por lo mismo, estos programas deberían proporcionar actualizaciones periódicas sobre la prescripción y resistencia a antimicrobianos y el manejo de enfermedades infecciosas¹¹. A la hora de decidir el enfoque de las actividades docentes es necesario tener en cuenta el escaso impacto en la mejora de la prescripción que tienen las actividades educativas tradicionales como la realización de seminarios didácticos. Por el contrario, las actividades formativas que involucran activamente al clínico en la toma de decisiones en escenarios clínicos concretos se han mostrado mucho más eficaces⁷. Las estrategias educativas son más efectivas cuando se combinan con otras estrategias^{10,11}.

- Intervenciones restrictivas: Se basan en limitar el uso de determinados antimicrobianos a indicaciones específicas. Las restricciones que pueden establecerse para la dispensación de un fármaco consideran distintas estrategias, tales como la aprobación previa a la dispensación de antimicrobianos, la aprobación diferida (se facilitan las primeras dosis y se evalúa la prescripción posteriormente, aprobando su continuidad o requiriendo un cambio de tratamiento) y la aprobación en función de una solicitud por escrito o informatizada específica, la menos efectiva de todas⁷. En general, las experiencias han mostrado una reducción de uso sustancial de los fármacos restringidos y de los costos asociados a los mismos, e incluso reducción en determinadas tasas de resistencias bacterianas^{7,10}.
- Intervenciones no restrictivas o de ayuda a la prescripción: Se consideran de gran importancia debido a su mejor aceptación por parte de los profesionales y su potencial eficacia a largo plazo. Entre las herramientas que permitan al médico realizar una prescripción optimizada de los antimicrobianos se encuentran las guías de tratamiento y profilaxis antimicrobiana, las revisiones prospectivas y retroalimentación, la consulta a expertos, los grupos de apoyo multidisciplinarios y las tecnologías de la información aplicadas a este entorno⁷. Las revisiones prospectivas y retroalimentación se consideran especialmente relevantes, ya que las revisiones externas de las terapias realizadas por un experto en la utilización de antimicrobianos han sido altamente efectivas para optimizar su uso en pacientes críticos y con antimicrobianos de amplio espectro¹¹.

Las intervenciones que se efectúen en el marco del programa se pueden acompañar de diversas estrategias que propicien el buen uso de los antimicrobianos, incluyendo: el des-escalamiento de terapias, estratificación de riesgos del paciente, monitorización de niveles plasmáticos y seguimiento de los pacientes.

Des-escalamiento

La optimización mediante la reducción del espectro o des-escalamiento consiste en la administración inicial de un tratamiento empírico de amplio espectro con la intención de cubrir todos los posibles patógenos seguido de un ajuste del tratamiento, estrechando el espectro antibiótico una vez conocido el agente etiológico¹² (figura 3). Para ello, es esencial la toma de cultivos antes del inicio de la antibioterapia para posteriormente poder ajustar el tratamiento⁷.

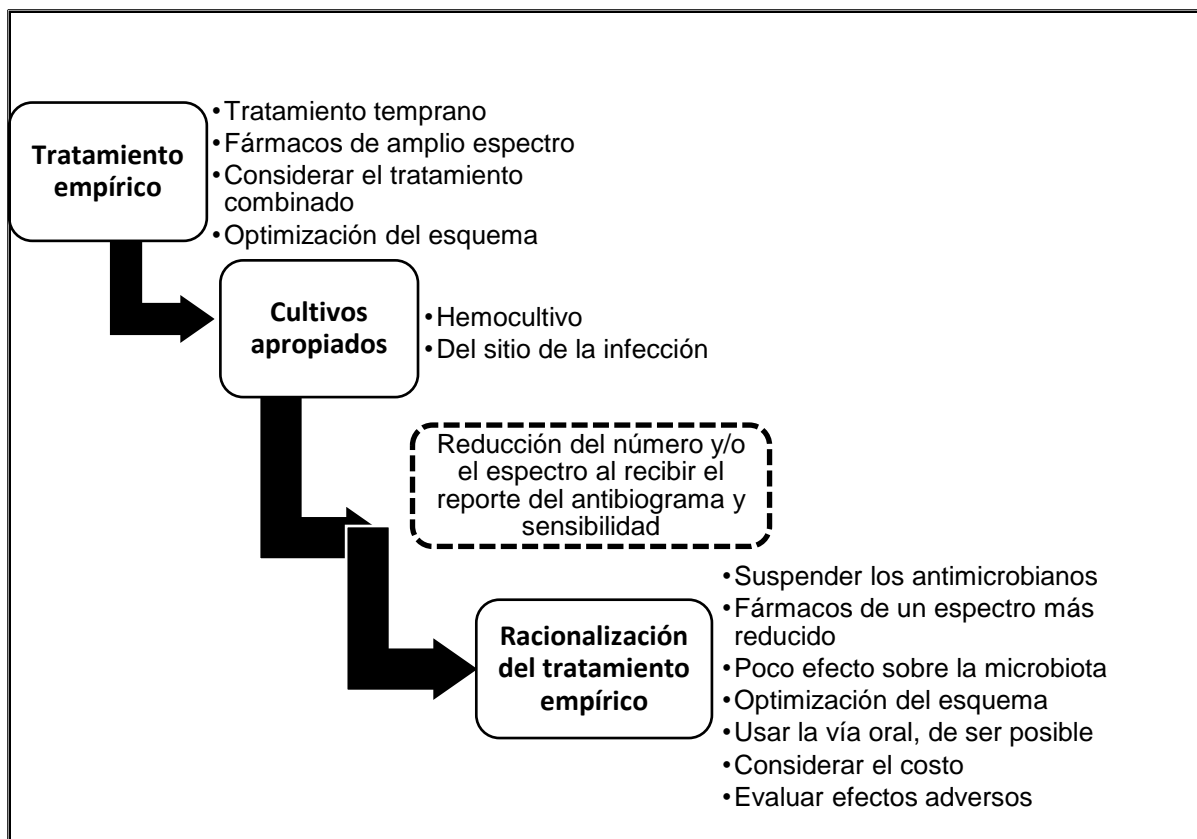


Figura 3. Estrategias para elegir el tratamiento antibiótico apropiado. “Des-escalar” el tratamiento, con los pasos básicos que siempre deben incluirse en este proceso. Adaptado de Garnacho-Montero J y cols.

Estratificación de riesgos

La estratificación de riesgos es un proceso para calificar las diferencias entre los factores de riesgo de infección subyacentes. Identifica a los pacientes con alto riesgo de infecciones causadas por patógenos resistentes¹⁵. La estratificación de riesgos puede sustentar la selección del tratamiento apropiado para lograr las metas de la gestión de antimicrobianos¹⁶ (Figura 4).

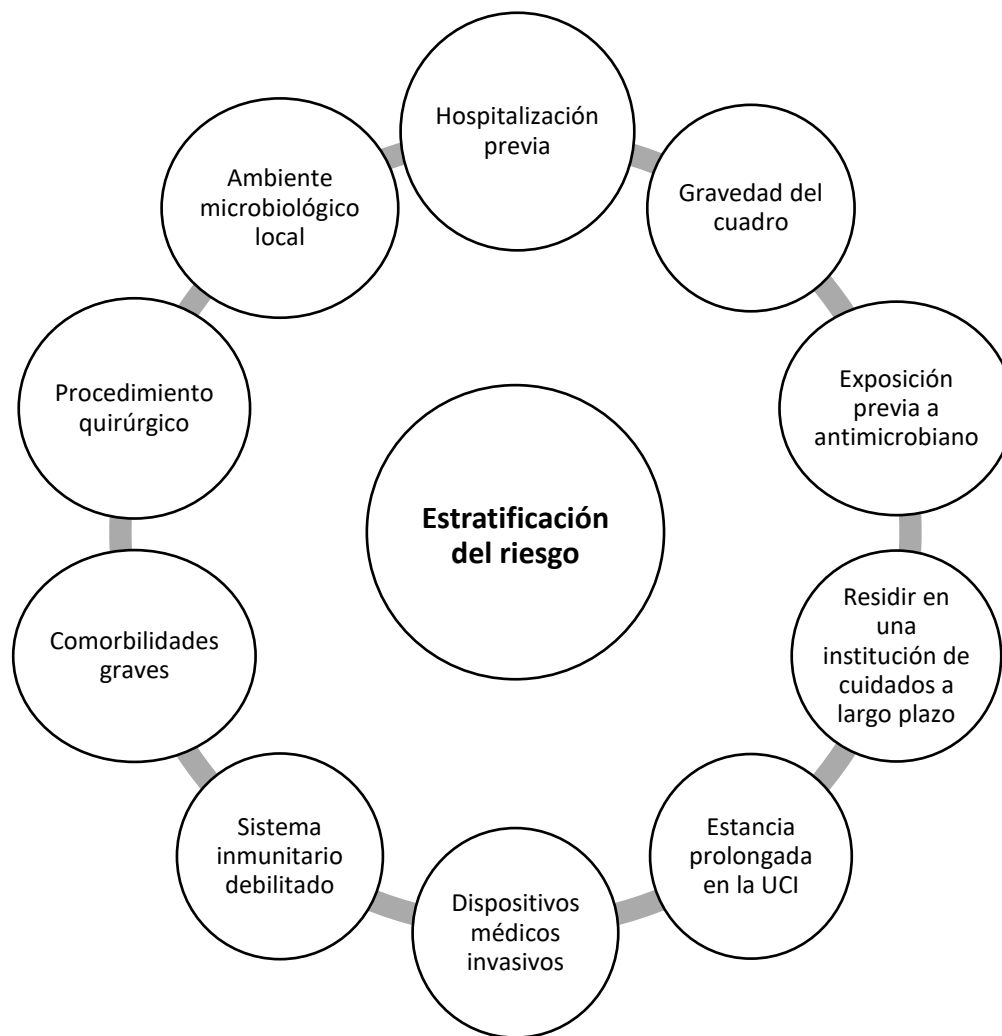


Figura 4. Diagrama de los criterios de los modelos de estratificación de riesgos de los pacientes. Referencia Merck Sharp & Dohme^{15,16,17,18,19,20}

Monitorización de niveles plasmáticos

Medición y seguimiento de niveles plasmáticos para amikacina y vancomicina. Debido a su estrecho margen terapéutico requieren de evaluación periódica de sus dosis, de modo de ajustarlas de tal forma que se reduzca la aparición de reacciones adversas y disminuyan los costos asociados al uso de estos fármacos¹⁰.

Seguimiento de los pacientes

La escala de complejidad farmacoterapéutica es utilizada para determinar, según la categorización obtenida, la necesidad de seguimiento de la farmacoterapia del paciente y definir un plan clínico a seguir, guiado por el farmacéutico clínico, para asegurar la efectividad y seguridad de la terapia de los pacientes. Para categorizar los pacientes se emplean factores relacionados con el riesgo de presentar eventos adversos, interacciones farmacológicas graves o disminución en la efectividad de los tratamientos del paciente:

polifarmacia, función renal (excreción), función hepática (metabolismo), masa corporal (volumen de distribución) y estadía hospitalaria. Según el nivel de complejidad farmacoterapéutica obtenida se define la periodicidad de evaluación de los pacientes y el farmacéutico clínico realiza intervenciones orientadas a la prevención de los riesgos de estos²¹.

Directrices para la gestión responsable de los antimicrobianos

A nivel mundial distintas sociedades científicas se encargan de actualizar directrices para la gestión responsable de los antimicrobianos en los establecimientos hospitalarios. Una de las más conocidas son las llamadas “Guías IDSA”, publicadas y actualizadas permanentemente por la *Infectious Disease Society of America* (IDSA) y la *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA). Las actuales directrices de optimización del uso de antimicrobianos fueron publicadas en abril de 2016, enfocándose principalmente en consejos prácticos para la implementación de un PROA¹⁰. Las nuevas directrices IDSA se centran en estrategias específicas que la evidencia sugiere que son más beneficiosas para asegurar que el programa será eficaz y sostenible. También señalan que es fundamental que estos programas adapten intervenciones basadas en temas, recursos y experiencias locales. Estas nuevas directrices recomiendan²²:

- Pre-autorización y revisión prospectiva de los antimicrobianos.
- Dirección de los programas de optimización de antimicrobianos por médicos y farmacéuticos, especialistas en enfermedades infecciosas, que cuentan con la experiencia y formación necesarias para asegurar la prescripción del medicamento correcto y en el momento adecuado para el diagnóstico correcto.
- Consideración de problemas específicos del centro de salud evaluados de modo realista según los recursos disponibles para asegurar así que las intervenciones se realicen con consistencia.

Hospital Dr. Eduardo Pereira de Valparaíso

El hospital Dr. Eduardo Pereira de Valparaíso (HEP), es un centro docente asistencial de alta complejidad, dedicado a la atención del adulto en las especialidades básicas de Medicina Interna, Cirugía General y Unidad de Paciente Crítico, perteneciente a la red asistencial del Servicio de Salud Valparaíso-San Antonio (SSVSA), siendo hoy un establecimiento de Referencia para la atención de Pacientes provenientes de la Región de Valparaíso, como así mismo de otras regiones del país²³.

El HEP se ha interesado en la implementación de un programa de optimización del uso de antimicrobianos debido a la necesidad de mejorar los resultados clínicos y disminuir la aparición de reacciones adversas de los pacientes, así como también por el alza en la aparición de microorganismos con alto grado de resistencia a diversos antimicrobianos,

quedando disponible pocas opciones de tratamiento y teniendo que usar medicamentos que se encontraban reservados como última línea. Para ello, se espera promover la selección óptima de un régimen antibiótico, incluyendo dosis, duración de la terapia y vía de administración.

En relación con las medidas asociadas a la gestión del uso apropiado de los antimicrobianos, muchas de estas ya son efectuadas en el hospital como, por ejemplo, la restricción de ciertos antibióticos, el cambio de antibioterapias según resultado de cultivos, la selección de antibióticos según parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) y otras, como la monitorización del consumo de antibióticos, calculado como dosis diarias definidas (DDD). Sin embargo, se hace necesario implementar un programa de optimización del uso de antimicrobianos como un sistema organizado, con flujos de funcionamiento e indicadores, que den un sentido más institucional al actual sistema de uso racional de antibióticos, independiente de todas las mejoras que se han puesto en práctica y que puedan continuar efectuándose.

Objetivos

Objetivo general

Implementar un programa de optimización del uso de antimicrobianos en las unidades clínicas de medicina, cirugía y de paciente crítico del Hospital Dr. Eduardo Pereira de Valparaíso.

Objetivos específicos

1. Evaluar las estrategias realizadas en el hospital asociadas a la optimización del uso de antimicrobianos.
2. Analizar recomendaciones para programas de optimización de antimicrobianos propuestas por las guías clínicas IDSA/SHEA.
3. Comparar estrategias locales con las recomendaciones realizadas por las guías IDSA/SHEA.

Metodología

1. Contexto

Se llevó a cabo un estudio prospectivo observacional durante un período de 13 semanas en las unidades clínicas de medicina interna, cirugía y paciente crítico del hospital Dr. Eduardo Pereira de Valparaíso.

2. Evaluación por comités éticos

El proyecto fue aprobado por el Comité de Bioética para la Investigación de la Facultad de Farmacia (CBI) (ANEXO 1), por el Comité del Hospital Dr. Eduardo Pereira y por el Comité Ético Científico (CEC) del Servicio de Salud Valparaíso San Antonio (SSVSA) (ANEXO 2). Además, se debió solicitar la dispensa de consentimiento informado en el CEC del SSVSA (ANEXO 3).

3. Etapas del estudio

El estudio se desarrolló en tres etapas: diagnóstico inicial, identificación de aspectos de mayor importancia relacionados con el diagnóstico según directrices internacionales (IDSA/SHEA) y propuesta de una norma para la implementación de un programa de optimización de uso de antimicrobianos para aplicación en las unidades clínicas del hospital Eduardo Pereira de Valparaíso.

a) Diagnóstico inicial

Con la finalidad de evaluar las distintas acciones efectuadas en el HEP para mejorar el uso de antimicrobianos, se realizó un diagnóstico de la situación actual referida a su utilización. Para ello se participó de las visitas a sala realizadas por el médico infectólogo en conjunto con el químico farmacéutico clínico con el fin de observar los procedimientos realizados y recabar la información requerida. Se registraron las actividades efectuadas y su grado de cumplimiento, funciones de los profesionales participantes y documentos utilizados para llevar a cabo las acciones realizadas. Adicionalmente, se elaboraron flujogramas de funcionamiento para la evaluación de solicitudes de fármaco ocasional (SFO), es decir, medicamentos cuyo uso se encuentra restringido por el comité de farmacia y terapéutica del hospital, e interconsultas. Finalmente, se efectuó un análisis de fortalezas, oportunidades, debilidades, amenazas (FODA) para conformar un cuadro de la situación actual global del estudio.

b) Comparación con directrices internacionales y determinación de puntos críticos del procedimiento actual

Una vez conocidos los procesos realizados en el HEP para mejorar del uso de antimicrobianos, se realizó un análisis comparativo entre la información recabada a partir del diagnóstico de situación y las recomendaciones internacionales provenientes de la guía *“Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for*

Healthcare Epidemiology of America” y del “Programa de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH”. Para este efecto, se confeccionó un cuadro comparativo que incluye los aspectos más importantes asociados a los programas de esta naturaleza: organización, diseño e institucionalización del programa, recursos humanos y técnicos, evaluación del programa, intervenciones, auditorías, herramientas y estrategias.

A partir del análisis comparativo se determinaron los puntos críticos del procedimiento actual, de modo de establecer las intervenciones que pueden ser mejoradas y aquellas que pueden ser implementadas en el programa.

c) *Diseño de la norma del programa de optimización de antimicrobianos*

Luego de evaluar la situación actual y las recomendaciones internacionales, se diseñó una propuesta de norma para el programa de optimización de antimicrobianos en el HEP. Se definieron los aspectos más importantes para su implementación: organización, institucionalización del programa, recursos, intervenciones, estrategias e indicadores. Además, se elaboraron dos flujogramas, uno para el registro de las actividades diarias del programa y otro para su evaluación. Además, se propusieron normas de monitorización de niveles plasmáticos para los antimicrobianos amikacina y vancomicina para ser implementadas posteriormente.

Resultados

1. Diagnóstico de situación del uso de antimicrobianos

Entre las actividades llevadas a cabo se encuentran: la política de restricción de antimicrobianos, seguimiento de terapias antimicrobianas, monitorización del consumo de antimicrobianos y vigilancia de resistencias bacterianas.

1.1. Política de restricción de antimicrobianos

La restricción en el uso de antimicrobianos se efectúa mediante el uso de la Solicitud Ocasional de Fármacos (SFO) o interconsulta. La SFO es un formulario que permite la aprobación diferida de los antimicrobianos de uso restringido (tabla 1). Este documento debe ser completado por los médicos prescriptores del antimicrobiano e incluye la siguiente información: servicio, nombre del paciente, número de ficha clínica, diagnóstico, exámenes de respaldo, nombre, forma farmacéutica, presentación y dosis diaria del antibiótico, y duración del tratamiento (ANEXO 4). La revisión y aprobación de estas solicitudes se encuentra a cargo del farmacéutico clínico (figura 5).

Tabla 1. Identificación de antimicrobianos restringidos mediante solicitud de fármaco ocasional y aquellos que no poseen restricción

Antimicrobianos	
Con restricción	Sin restricción
Amikacina	Cefazolina
Amoxicilina + Ácido clavulánico	Cloranfenicol
Amoxicilina + Sulbactam	Cotrimoxazol
Ampicilina + Sulbactam	Gentamicina
Anidulafungina	Metronidazol
Carbapenémicos ^a	Neomicina
Caspofungina	Nitrofurantoína
Cefalosporinas ^b	Penicilinas ^e
Clindamicina	Tetraciclina
Colistin	
Fluconazol	
Imipenem + cilastatina	
Linezolid	
Macrólidos ^c	
Piperacilina + Tazobactam	
Quinolonas ^d	
Tigeciclina	
Vancomicina	

^aCarbapenémicos: ertapenem, meropenem.

^bCefalosporinas: cefadroxilo, cefepime, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona.

^cMacrólidos: claritromicina, eritromicina.

^dQuinolonas: ciprofloxacino, levofloxacino

^ePenicilinas: amoxicilina, ampicilina, benzatina bencilpenicilina, cloxacilina, flucloxacilina penicilina benzatina, penicilina sódica.

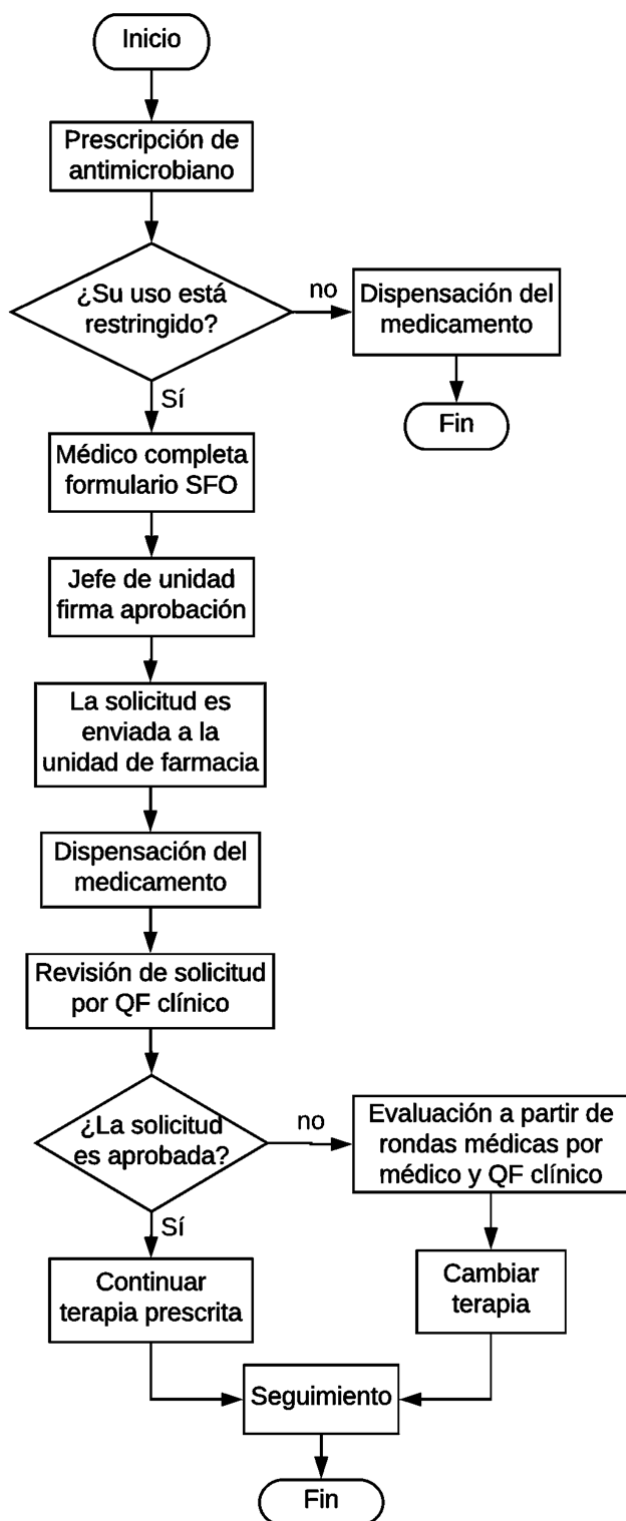


Figura 5. Flujograma de funcionamiento del proceso de revisión de solicitudes de fármaco ocasional (SFO) en el hospital Dr. Eduardo Pereira.

A su vez, las interconsultas son solicitudes realizadas por médicos de distintas áreas mediante formularios provenientes de las unidades de medicina, cirugía o paciente crítico, y consideran peticiones específicas para pacientes que poseen enfermedades infecciosas como, por ejemplo: consultas de diagnóstico y antibiogramas a utilizar. Estos documentos son evaluados exclusivamente por el infectólogo a partir de visitas a sala y revisión de la evolución de los parámetros de laboratorio (figura 6). El contenido del formulario incluye los datos personales del paciente, diagnóstico clínico, fundamento clínico y tipo de solicitud.

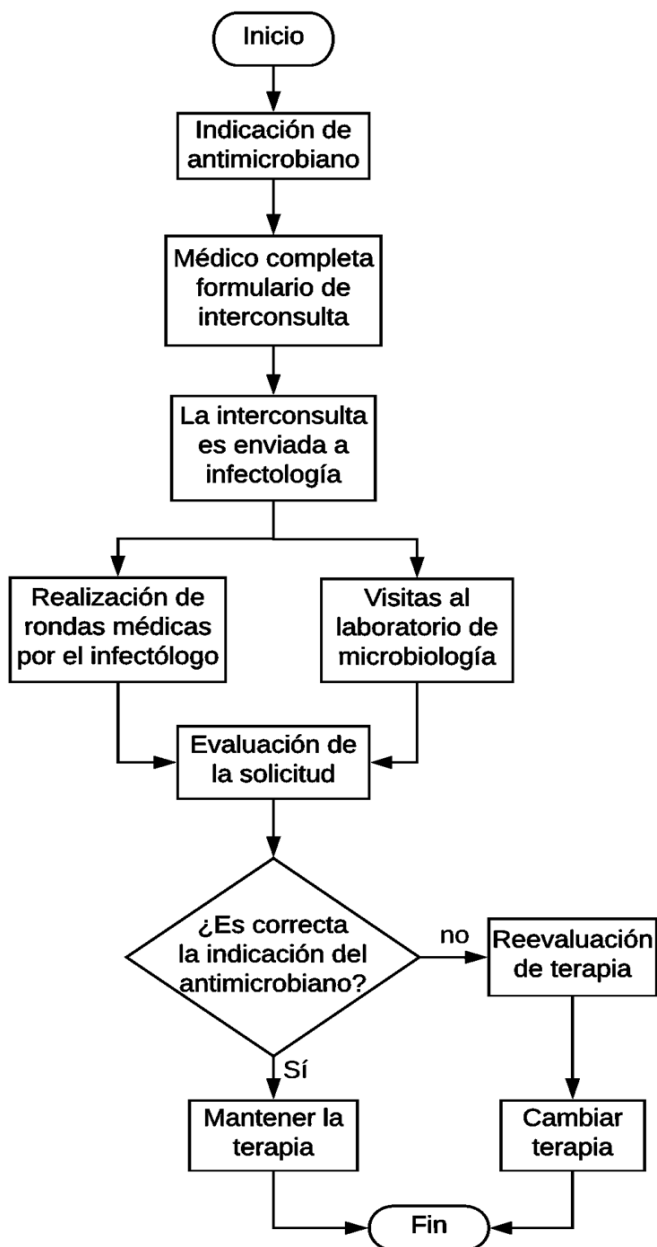


Figura 6. Flujograma de procedimiento de revisión de interconsultas en el hospital Dr. Eduardo Pereira.

Adicionalmente, el infectólogo debe llevar un registro de las interconsultas revisadas, en donde se indica: nombre del paciente, cédula de identidad, diagnóstico, cultivo, tratamiento, presencia de infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS) y determinación de si es o no notificable.

Por otra parte, las visitas médicas son consideradas una parte importante del proceso, ya que permiten la evaluación de la indicación de los antimicrobianos mediante la revisión de exámenes y curvas de enfermería, de acuerdo con parámetros tales como características farmacocinéticas y farmacodinámicas del antibiótico en cuestión, susceptibilidad de los microorganismos y stock disponible, permitiendo de esta forma una terapia antibiótica adecuada para el paciente.

1.2. *Seguimiento de terapia antibiótica*

Para realizar el seguimiento del desempeño del uso de antimicrobianos, el químico farmacéutico clínico lleva a cabo un registro mensual en una ficha en programa Excel para cada unidad clínica del hospital. La información recolectada incluye: nombre, cédula de identidad, peso, diagnóstico, número de cama, fecha de ingreso, medicamentos utilizados, incluido dosificación, inicio y término de la terapia, así como también parámetros de laboratorio y cultivo de microorganismos, considerando su grado de sensibilidad (sensible, resistente o intermedio) (ANEXO 5).

1.3 *Monitorización del consumo de antimicrobianos*

La unidad utilizada para la monitorización de consumo es la Dosis Diaria Definida (DDD), aunque su uso no ha sido institucionalizado. Por lo tanto, a pesar de que su medición se efectúa anualmente, no se ha establecido su realización.

1.4. *Vigilancia de resistencias*

El laboratorio de microbiología se encarga de la emisión de informes mensuales, semestrales y anuales. Los dos primeros entregan información acerca de las resistencias bacterianas registradas en el hospital. Los informes anuales se destinan al programa de control y prevención de IAAS del HEP.

1.5. *Monitorización de niveles plasmáticos*

El HEP no ha implementado aún un programa de monitorización de niveles de antimicrobianos y, por lo tanto, la medición de niveles plasmáticos de antimicrobianos requeridos se solicitan al hospital Carlos Van Buren.

Programa de Control y prevención de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (PCIAAS)

Actualmente, el HEP consta de un equipo encargado de vigilar las enfermedades infecciosas presentes en el hospital, que forman parte del denominado "Programa de control y prevención de infecciones asociadas a la atención en salud". Se encuentra

constituido por un médico infectólogo, una enfermera de infecciones intrahospitalarias, un químico farmacéutico clínico, una tecnóloga médica y una funcionaria administrativa. Entre las responsabilidades asociadas al programa se encuentran la prevención y contención de resistencia antimicrobiana, programas de tuberculosis, VIH y otros relevantes para la salud pública, bioseguridad de laboratorios, salud ocupacional, manejo de residuos hospitalarios y otras materias ambientales, y calidad de atención en salud y seguridad de los pacientes.

Análisis de fortalezas, oportunidades, debilidades y amenazas del proceso

El análisis FODA es una herramienta que permite conformar un cuadro de la situación actual del objeto de estudio, permitiendo de esta manera obtener un diagnóstico preciso que permite tomar decisiones acordes con los objetivos y políticas formulados en una institución.

En este caso, se efectuó un análisis FODA a partir de la información recolectada en el diagnóstico sobre uso de antimicrobianos (tabla 2).

Tabla 2. Análisis de fortalezas, oportunidades, debilidades y amenazas sobre la prescripción de antimicrobianos en el hospital Dr. Eduardo Pereira.

Fortalezas	Oportunidades
<ul style="list-style-type: none"> - Existencia de un plan de control y prevención de enfermedades infecciosas - Presencia de médico infectólogo - Uso de estrategias asociadas a la optimización del uso de antimicrobianos (restricción de antimicrobianos) 	<ul style="list-style-type: none"> - Interés de la implementación del programa por parte de la dirección del hospital - Laboratorio clínico implementado con equipos automatizados - Presencia de tecnólogo médico con formación en microbiología
Debilidades	Amenazas
<ul style="list-style-type: none"> - No existe un plazo establecido para la revisión de las solicitudes de fármaco ocasional (SFO) a partir de su recepción - Las actividades para mejorar el uso de antibióticos no son planificadas ni organizadas, se efectúan durante los tiempos disponibles de los profesionales - No hay implementación de indicadores para seguimiento del uso de antimicrobianos - Se requiere establecer formalmente un equipo multidisciplinario que se encargue de la evaluación del uso de antimicrobianos - No hay protocolos y guías locales de tratamiento empírico y dirigido - Seguimiento de terapia antibiótica realizado sólo para pacientes en los que se presentan dudas acerca del tratamiento (por ejemplo, dosis e indicaciones poco habituales, y condiciones especiales del paciente como insuficiencia renal) que se les ha prescrito o aquellos que poseen resultados pendientes de exámenes - No se efectúa un seguimiento continuo del tratamiento antibiótico a los pacientes de UPC, ya sea como visitas a sala o revisión de cambios en los parámetros de laboratorio para evaluar su evolución a lo largo de la terapia - Medición de indicadores (DDD) no se realiza de manera periódica y mantenida 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de resistencias antimicrobianas - Carencia de un programa institucional de uso óptimo de antimicrobianos implementado - Profesionales con disponibilidad de tiempo limitado para revisión de solicitudes (poseen otras funciones al interior del hospital) - No hay un horario de llegada de interconsultas establecido para revisión por el infectólogo - Falta de sistemas informáticos de apoyo a la decisión clínica - No se utiliza software de monitorización de farmacocinética y de niveles plasmáticos de amikacina y vancomicina en el hospital

2. Análisis comparativo del uso de antimicrobianos

Se contrastó la información recabada en el diagnóstico con las recomendaciones internacionales provenientes de la guía *“Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America”*¹⁰ y del “Programa de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMSPH”⁷ (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis comparativo entre recomendaciones internacionales para la optimización de uso de antimicrobianos y los procesos efectuados en el hospital Dr. Eduardo Pereira

Aspecto	Recomendación de guías internacionales	Realidad del HEP
<i>Organización</i>	Contar con la presencia de una comisión de infecciones que guíe el trabajo del equipo de antimicrobianos.	Presencia del Programa de Control y prevención de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (PCIAAS).
	Establecer un equipo de antimicrobianos conformado por a lo menos un infectólogo, un farmacéutico clínico y un microbiólogo.	Presencia de un infectólogo y un químico farmacéutico clínico que participan en la revisión periódica de antimicrobianos que forman parte del PCIAAS, pero no están constituidos formalmente como equipo de antimicrobianos según recomendaciones de guías internacionales.
	Distribuir explícitamente las actividades y objetivos de cada miembro del equipo de antimicrobianos.	Las actividades no han sido distribuidas de forma organizada entre los participantes de la revisión de antimicrobianos.
<i>Diseño</i>	Diseño de programa de optimización de uso de antimicrobianos de acuerdo con las características propias del hospital.	No se han redactado documentos asociados al diseño del programa.
<i>Institucionalización del programa</i>	Aprobación del programa por parte de la comisión de infecciones, con apoyo de la dirección del hospital.	El programa no ha sido implementado institucionalmente.
<i>Recursos humanos y técnicos</i>	Disponibilidad de profesionales que puedan dedicar tiempo a las actividades del programa.	Los profesionales que participan de la revisión del uso de antimicrobianos poseen tiempo limitado para llevar a cabo todas las actividades.
	Disponer de los medios necesarios en laboratorio de microbiología y farmacia para la realización de informes y acceso a la información.	Existe acceso a la información necesaria de datos hospitalarios para la elaboración de informes, tanto en el laboratorio de microbiología como en farmacia.
	Implementación de programas de monitorización y ajuste de farmacocinética para aminoglicósidos y vancomicina.	No se han implementado programas de medición de niveles plasmáticos de aminoglicósidos y vancomicina.
<i>Evaluación del programa</i>	Establecer indicadores de proceso y resultado.	No se han establecido indicadores de seguimiento del uso de antimicrobianos.
	Monitorizar el consumo de antimicrobianos mediante Dosis Diaria Definida (DDD).	Se efectúa la medición de DDD, pero no ha sido establecida como indicador de consumo de antimicrobianos.
	Monitorizar las resistencias bacterianas.	El laboratorio de microbiología realiza informes periódicos de resistencias bacterianas.

	Llevar a cabo estudios de evaluación de la calidad de prescripciones.	No se llevan a cabo estudios de la calidad de la prescripción.
<i>Intervenciones</i>	Realizar intervenciones educativas, restrictivas y/o de apoyo a la prescripción.	Intervenciones restrictivas mediante la utilización de SFO e interconsultas, aunque no limita la dispensación, ya que generalmente se evalúa posterior a ella. Se realizan revisiones prospectivas para mantener o modificar las terapias antibióticas, y en este caso los prescriptores no mantienen su autonomía de prescripción, debiendo acatar las decisiones del infectólogo y del químico farmacéutico respecto a las terapias prescritas.
<i>Auditoría</i>	Llevar a cabo un programa de auditoría interna.	El PCIAAS es un programa interno del HEP que realiza auditorías, pero no acerca de la utilización de antimicrobianos, sino de infecciones asociadas a la atención en salud (por ejemplo, utilización de sondas urinarias o vías venosas).
<i>Herramientas</i>	Elaborar protocolos y guías locales de tratamiento empírico y dirigido.	No hay guías locales de tratamiento.
	Formalizar protocolos de profilaxis antibiótica.	Existe un protocolo de profilaxis de neumonía y uno de profilaxis quirúrgica, este último aún no ha sido dado a conocer al personal encargado de cumplirlo
	Utilizar sistemas informáticos de apoyo a la prescripción de antimicrobianos.	No se encuentran disponibles sistemas informáticos de esta índole.
<i>Estrategias</i>	Efectuar des-escalamiento terapéutico cuando sea necesario.	Se realiza el ajuste antibiótico de acuerdo con el resultado del antibiograma sólo en algunos casos.
	Evaluar aspectos relacionados con la seguridad en la utilización de antimicrobianos.	No son evaluados aspectos de seguridad.
	Establecer una comunicación directa con el laboratorio de microbiología que facilite la entrega de información acerca de los exámenes.	Existe una estrecha comunicación con el laboratorio de microbiología, lo que permite la revisión de resultados y discusión de la mejor opción terapéutica.
	Propiciar el uso apropiado de antimicrobianos orales como tratamiento inicial y la transición oportuna de los pacientes con antibiótico IV a oral, así como también la disminución de los días de terapia.	Se realizan estas estrategias, pero no de forma definida.

Determinación de puntos críticos de los procedimientos actuales

Según los análisis efectuados anteriormente, se determinaron los puntos críticos de los procedimientos utilizados actualmente para mejorar el uso de antimicrobianos con el fin de establecer posibles mejoras en las actividades ejecutadas o implementar nuevas estrategias para establecer un programa de gestión de antimicrobianos institucionalizado.

Tabla 4. Puntos críticos de los procesos realizados actualmente en el hospital Dr. Eduardo Pereira para optimización del uso de antimicrobianos y que requieren mejora.

Procesos por mejorar	Importancia	Procesos por implementar
Determinación del tiempo de revisión de solicitudes de fármaco	La revisión transcurre en un período de tiempo variable. Agilizar el proceso permitiría la evaluación del paciente de manera pertinente	Establecer indicadores de proceso y resultado para seguimiento del uso de antimicrobianos
Organización y planificación de actividades	Las actividades realizadas y el tiempo para llevarlas a cabo deben establecerse para cumplir con los objetivos del programa	Elaboración de protocolos y guías locales de tratamiento empírico y dirigido
Establecer comité de antimicrobianos	No se ha instaurado un equipo multidisciplinario, impidiendo que se determinen las actividades y el tiempo destinado a ellas	Programa de optimización de antimicrobianos institucionalizado
Seguimiento a todos los pacientes con terapia antibiótica y de forma exhaustiva a los de UPC	El tiempo que los profesionales destinan a la optimización de uso de antimicrobianos es acotado, pacientes que requieren seguimiento, podrían no ser evaluados oportunamente	Software de monitorización de parámetros farmacocinéticos
Establecer periodicidad de la medición de Dosis Diaria Definida (DDD)	La medición es efectuada anualmente, pero no se ha establecido su realización de tal forma que se obtengan conclusiones al respecto	Monitorización y ajuste de niveles plasmáticos de amikacina y vancomicina
Formalización de monitorización de resistencias bacterianas como parte del programa	Se elaboran informes desde el laboratorio de microbiología, los cuales necesitan ser analizados por el equipo de antimicrobianos para tener clara la realidad local	Estudios de evaluación de la calidad de prescripción
Establecer tiempo de profesionales para actividades del programa	Profesionales utilizan su tiempo disponible para efectuar actividades clínicas, pero no poseen horas designadas durante las cuales puedan dedicarse absolutamente a optimización de uso de antimicrobianos	Intervenciones educativas y de ayuda a la prescripción
Des-escalamiento de las terapias según necesidad	No se realiza siempre, por el escaso tiempo que se puede destinar al seguimiento de terapias, dificultando la optimización de tratamientos antimicrobianos	Programa de auditoría interna
		Evaluación de aspectos de seguridad de la utilización de antimicrobianos

Propuestas para la optimización del uso de antimicrobianos

Se elaboró una norma para la aplicación del Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos en el hospital Dr. Eduardo Pereira (ANEXO 6) según la información recabada anteriormente. Además, se elaboraron normas para uso y monitorización de niveles plasmáticos de vancomicina^{24,25,26} (ANEXO 7) y amikacina^{27,28,29,30} (ANEXO 8).

Discusión

El estudio permitió evaluar la aplicación actual de actividades que permitan optimizar el uso de antimicrobianos en el hospital Dr. Eduardo Pereira de Valparaíso, compararlas con directrices internacionales y de esta forma, proponer mejoras según las recomendaciones que sean acordes con la realidad local.

De acuerdo con el diagnóstico realizado, algunas actividades relacionadas con los programas de optimización del uso de antimicrobianos son efectuadas actualmente en el HEP, pero se requiere que el programa sea incorporado como parte de las actividades cotidianas efectuadas por el hospital, determinando cada aspecto que será considerado para su implementación. En este sentido, los aspectos analizados fueron los siguientes: organización, diseño e institucionalización del programa, recursos humanos y técnicos, evaluación del programa, intervenciones, auditorías, herramientas y estrategias.

En primer lugar, el programa no ha sido establecido de forma institucionalizada en este establecimiento, lo que ha impedido que las actividades realizadas funcionen de manera organizada y coordinada. Por lo mismo, se redactó una norma para la aplicación del Programa de Optimización del uso de antimicrobianos en donde fueron descritos los aspectos considerados como necesarios de acuerdo con la literatura revisada.

En cuanto a la organización actual, el Programa de Control y Prevención de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (PCIAAS) guía las actividades relacionadas con la mejora del uso de antimicrobianos, pero con la carencia de un equipo multidisciplinario establecido que se encargue de las intervenciones del programa que serán efectuadas. Actualmente, las actividades son llevadas a cabo por el médico infectólogo y químico farmacéutico clínico, ambos con poco tiempo disponible para dedicarse a ellas, dificultando su desarrollo de manera oportuna. Por ello, se ha determinado la conformación del comité de antibióticos compuesta por el médico infectólogo, químico farmacéutico clínico y microbiólogo; profesionales con amplio conocimiento en infecciones, uso de antimicrobianos y microorganismos, respectivamente.

En este sentido, uno de los grandes problemas observados es la escasa cantidad de profesionales para dedicarse a ciertas áreas. En el HEP existen solamente tres químicos farmacéuticos para desarrollar labores en el área administrativa, laboratorio de galénica, recetario de farmacia, clínica y consultorio ambulatorio del adulto, por lo que estos se ven sobrepasados para la cantidad de tareas que deben realizar diariamente. Por lo mismo, la gran diversidad de funciones a cargo del químico farmacéutico dedicado al área clínica limita su dedicación horaria al seguimiento de pacientes, surgiendo la necesidad de un profesional encargado exclusivamente a esta área. Adicionalmente, en el hospital existe solamente un médico infectólogo, el que se encuentra disponible durante media jornada de los lunes, jueves y viernes, dificultando la realización oportuna de algunas actividades. Por lo tanto, se ha definido la participación de estos profesionales a través de la determinación de las actividades que deben ser efectuadas por cada uno de ellos en el marco del PROA, facilitando la organización de sus tiempos disponibles de acuerdo con ello.

En cuanto a la monitorización de niveles plasmáticos de aminoglicósidos y vancomicina, hasta el momento, no es realizada en el HEP y las muestras son enviadas al hospital Carlos van Buren para su análisis, siendo la principal desventaja el tiempo que tarda la obtención de los resultados, imposibilitando de esta forma un ajuste oportuno de las dosis de estos medicamentos que requieren un seguimiento periódico debido a su estrecho margen terapéutico.

La guía de implementación de programas para mejorar el uso de antimicrobianos de la IDSA/SHEA indica como una recomendación fuerte la inclusión de la pre-autorización y/o auditoría y retroalimentación prospectiva como un componente central de cualquiera de estos programas. Estas estrategias deben considerarse por separado o como una combinación según la disponibilidad de recursos del hospital, pero es esencial que al menos una de ellas sea puesta en práctica¹⁰.

La pre-autorización requiere de la aprobación de los antimicrobianos antes de ser prescritos por el médico¹⁰, no obstante, en el HEP la aprobación de la solicitud es diferida, es decir, se permite la dispensación del medicamento, a pesar de que la solicitud de éste aún no haya sido evaluada. Para ello, se utiliza la solicitud de fármaco ocasional, cuyo formulario incluye aspectos que permiten analizar la condición del paciente a través del diagnóstico de la enfermedad y de la terapia prescrita (fármaco apropiado, dosis, vía de administración y duración). La mayor desventaja de este tipo de restricción es que generalmente se ve retrasada la revisión de las solicitudes de fármacos, provocando que algunas terapias sean evaluadas muy tardíamente o, incluso, no evaluadas. Esta situación se encuentra relacionada con el poco tiempo disponible por parte del químico farmacéutico para dedicarse a la revisión de las solicitudes, como se mencionó anteriormente. Sin embargo, es necesario destacar que no es posible por ahora establecer otro tipo de medida al respecto, ya que para una aprobación previa a la dispensación requeriría la presencia de un químico farmacéutico a tiempo completo, de otro modo se retrasaría el inicio de las terapias antibióticas, perdiendo horas vitales que podrían influir el pronóstico del paciente. Además, es deseable y oportuno que estas evaluaciones sean realizadas durante la mañana, ya que durante este horario se encuentra con mayor facilidad a los médicos que puedan realizar los cambios en la terapia, en caso contrario, se tendría que esperar hasta la mañana del día siguiente.

Por otro lado, la auditoría y retroalimentación prospectiva se basa en la realización de la evaluación de una prescripción y en la elaboración de recomendaciones específicas al respecto para los médicos prescriptores, sin que dichas recomendaciones impliquen una acción restrictiva⁷. En este sentido, en el HEP se evalúan las terapias conforme a los resultados de los exámenes de laboratorio, indicándole a los médicos la necesidad de cambios en las dosis, frecuencia de administración y des-escalamiento, aunque en este caso los prescriptores deben considerarla como una acción obligatoria, porque de lo contrario se puede suspender la administración de las siguientes dosis del medicamento.

Con respecto a las interconsultas, es importante recalcar la importancia del infectólogo, ya que su jornada reducida en el recinto le impide poder realizar la revisión de todas las interconsultas de forma oportuna y, por ende, los cambios en las terapias son efectuados, a veces, mucho después de que la solicitud fue realizada.

Teniendo en cuenta lo anterior, es que se debe mencionar la relevancia de efectuar las visitas médicas a los distintos servicios clínicos de acuerdo con el período estipulado de 8:30 a 10:00 horas y así poder planificar de mejor forma las intervenciones a realizar, según las necesidades de cada paciente y el tiempo disponible de los profesionales. Este horario fue definido para realizar los cambios de las terapias de manera oportuna, en caso de ser necesarios, ya que en la tarde se encuentran pocos médicos presentes en el hospital que puedan cambiar las prescripciones.

La ficha de seguimiento de los pacientes comprende los medicamentos que utilizan (dosis, frecuencia de administración, inicio y término de la terapia) y los resultados de los exámenes de laboratorio: leucocitos, PCR, creatinina sérica, transaminasas y cultivos (sensibilidad y resistencia de microorganismos), entre otros. Debido a la inclusión de estos parámetros es que se puede evaluar la evolución de la infección, cambios en la función hepática y renal, la necesidad de ajuste de dosis y análisis de la prescripción de acuerdo con la sensibilidad del microorganismo.

El seguimiento se efectúa según disponibilidad de tiempo del químico farmacéutico para las labores del área clínica, lo que dificulta su realización e imposibilita que se pueda llevar a cabo el seguimiento de todos los pacientes que poseen alguna terapia antimicrobiana, debido a sus limitaciones horarias ya mencionadas. A partir de esto surgió la necesidad de buscar un método que permitiera seleccionar un grupo menor de pacientes para efectuar el seguimiento. De esta forma, se decidió implementar el uso de una escala de categorización farmacoterapéutica, la que clasifica a los pacientes en baja, mediana y alta complejidad a partir de factores que implican un mayor riesgo de presentar reacciones adversas, interacciones y una disminución en la efectividad de la terapia. Los factores considerados para la categorización son: número de medicamentos prescritos, función renal (creatinina sérica o clearance de creatinina), función hepática (child pugh o bilirrubina total), masa corporal (peso o índice de masa corporal) y estadía hospitalaria (días)²¹.

La escala de categorización fue adaptada a la realidad local del hospital, ya que originalmente estaba diseñada únicamente para pacientes de UPC y se indicaba el seguimiento para todos los pacientes. Sin embargo, en este caso será aplicada a los pacientes de todas las unidades clínicas para posteriormente excluir del seguimiento a aquellos cuya categorización sea de baja complejidad. En primer lugar, esta escala permitirá llevar a cabo una evaluación inicial del paciente para aquellos que sean categorizados con mediana o alta complejidad, con excepción de aquellos que posean alguna condición clínica particular (patologías complejas, infecciones producidas por microorganismos resistentes y exámenes que indican gravedad como, por ejemplo, un hemocultivo positivo), que serán incluidos sin importar su clasificación. Esta evaluación inicial posibilitará que se organicen planes de intervención para cada paciente de mediana y alta complejidad como, por ejemplo, la posterior revisión de resultados de cultivos pendientes o de exámenes de seguimiento.

A pesar de que la escala ha prestado gran utilidad principalmente en la organización de las actividades del químico farmacéutico relacionadas con el programa, su gran desventaja se encuentra asociada a tres de los parámetros incluidos en la categorización

del paciente: masa corporal, función renal y función hepática. El puntaje asociado a la masa corporal será determinado mediante el peso del paciente (kilogramos) debido a la dificultad de obtener su talla para el cálculo del índice de masa corporal (IMC), el cual es insuficiente para llevar a cabo una correcta relación con el estado nutricional del paciente. Por otra parte, se utilizará la creatinina sérica para evaluar la función renal, cuyo valor se ve influenciado también por otros factores distintos al renal como, por ejemplo, en personas de edad avanzada debido a la disminución de la síntesis de creatinina³¹. Por ello, lo óptimo habría sido utilizar el Clearance de creatinina, ya que su cálculo incluye otros parámetros que permiten una mayor relación con la función renal, sin embargo, se necesita de más tiempo para efectuar su cálculo. Finalmente, se escogió la escala de child pugh para determinar la función hepática debido a que considera diversos parámetros relacionados con el daño hepático, aunque esta clasificación podrá ser definida solamente para pacientes con cirrosis hepática, por lo que la puntuación en este ítem para pacientes que carezcan de esta clasificación quedará a criterio del químico farmacéutico, para lo cual se definió que será basado en los valores de albúmina o bilirrubina total para determinarlo.

La monitorización del consumo de antimicrobianos es sugerida por la guía IDSA/SHEA como una medida que refleje el impacto de los PROA, de preferencia mediante la unidad de días de terapia, aunque la dosis diaria definida continúa siendo una opción¹¹. La ventaja de los DOT es que no se ven afectados por los ajustes de dosis y pueden usarse en poblaciones tanto adultas como pediátricas, sin embargo, requieren datos de uso de antibióticos a nivel del paciente, lo que hace que su utilización no sea factible en todos los recintos hospitalarios¹⁰ precisando, además, una mayor inversión de tiempo para su cálculo⁷. Por otra parte, las DDD son calculadas fácilmente y su uso permite evaluar las tendencias en el consumo de medicamentos y realizar comparaciones con otros centros, aunque no son útiles para poblaciones con dosificaciones especiales y solo proporcionan una estimación aproximada del consumo y no una imagen exacta del uso real, por lo que su valor usualmente difiere de las dosis reales^{7,32}. En el HEP la medición se realiza mediante el uso de la dosis diaria definida dado que su implementación es más sencilla, pero no se ha establecido su medición, impidiendo la obtención de conclusiones al respecto.

Por último, es imperativo recalcar el papel crítico de las visitas al laboratorio de microbiología clínica en el uso adecuado de antimicrobianos ya que proporciona la identificación de los patógenos implicados en el proceso infeccioso y efectúa con ellos pruebas de sensibilidad a antimicrobianos, lo que guía la elección del tratamiento y permite el des-escalamiento, evitando el uso de antimicrobianos de amplio espectro y favoreciendo el uso de otros con menor impacto ecológico. Además, esta información es útil en el control de la infección mediante la vigilancia de microorganismos resistentes. La vigilancia de resistencias se debe considerar como un elemento obligatorio en el hospital, ya que resulta imprescindible para el establecimiento de guías locales de tratamiento empírico⁷.

Conclusiones

1. El diagnóstico inicial acerca de las estrategias de optimización del uso de antimicrobianos utilizadas en el hospital de estudio permitió establecer los puntos críticos de los procesos vinculados a la prescripción, dispensación y administración de antimicrobianos en los pacientes atendidos en las unidades clínicas correspondientes.
2. La comparación de estrategias de optimización del uso de antimicrobianos locales con recomendaciones internacionales propició la determinación de los puntos críticos del proceso para establecer posibles mejoras en las actividades ejecutadas o la implementación de nuevas estrategias.
3. Los principales puntos críticos identificados fueron: la organización de las actividades, la determinación de un comité de antimicrobianos, el seguimiento de los pacientes con terapia antimicrobiana, la institucionalización del programa, la utilización de indicadores y la monitorización de niveles plasmáticos.
4. Los puntos críticos que pueden resolverse en el corto, mediano y largo plazo son la organización de las actividades, la institucionalización del programa y la monitorización de niveles plasmáticos, respectivamente.
5. Las propuestas de implementación de un programa de optimización del uso de antimicrobianos adaptadas a la realidad local del hospital permitirán mejorar la calidad de las estrategias aplicadas para la utilización de antimicrobianos, en la medida que estas sean acogidas y practicadas oportunamente.

Bibliografía

1. Alós JI. 2015. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 33:692-699.
2. Ventola CL. 2015. The Antibiotic Resistance Crisis. Part 1: Causes and Threats. *Pharmacy and Therapeutics.* 40: 277–283.
3. WHO. 2018. World Health Organization.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/> (página visitada el 14 de febrero del 2018).
4. CDDEP. 2016. The Center for Disease Dynamics, Economics & Policy.
https://www.cddep.org/tool/fda_new_molecular_entity_antibiotic_approvals_1981_2015/#sthash.MzhiTnTB.dpbs (página visitada el 1 de marzo del 2018)
5. CDC. 2013. Centers for Disease Control and Prevention.
<https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> (página visitada el 9 de abril del 2018).
6. Fernandes P, Martens E. 2017. Antibiotics in late clinical development. *Biochemical Pharmacology.* 133:152-163.
7. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, Cisneros JM, Cobo J, Delgado O, Garnacho-Montero J, Grau S, Horcajada JP, Hornero A, Murillas-Angoiti J, Oliver A, Padilla B, Pasquau J, Pujol M, Ruiz-Garbajosa P, San Juan R, Sierra R. 2012. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 30:22.e1-22.e23.

8. WHO. 2016. World Health Organization.
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255204/1/9789243509761-spa.pdf?ua=1>
(página visitada el 20 de febrero del 2018).
9. Fishman N, Patterson J, Saiman L, Srinivasan A, Trivedi KK, van Schooneveld T, Lynfield R, Gerding D, Septimus E, Schwartz D, Daum R, Englund JA, Harrison CJ, Bradley JS, Newland J. 2012. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 33:322-327.
10. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO, Hamilton CW, Jenkins TC, Lipsett PA, Malani PN, May LS, Moran GJ, Neuhauser MM, Newland JG, Ohl CA, Samore MH, Seo SK, Trivedi KK. 2016. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 62:e51-77.
11. CDC. 2014. Centers for disease control and prevention.
<https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/core-elements.pdf> (página visitada el 14 de febrero del 2018).
12. Magedanz L, Silliprandi EM, dos Santos RP. 2012. Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: a quasi-experimental study. *Int J Clin Pharm.* 34:290.
13. Leuthner KD, Doern GV. 2013. Antimicrobial Stewardship Programs. *J Clin Microbiol.* 51:3916-3920.
14. Garnacho J, Escresca A, Fernández E. 2015. Antibiotic de-escalation in the ICU: how is it best done? *Curr Opin Infect Dis.* 28:193-198.

15. Vasudevan A, Mukhopadhyay A, Li J, Goh Yu Yuen E, Tambyah A. 2014. A prediction tool for nosocomial multi-drug resistant gram-negative bacilli infections in critically ill patients – prospective observational study. *BMC Infect Dis.* 14:615.
16. Bassetti M, Canelutti A, Peghin M. 2016. Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in gram-negative bacterial infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 15:55-65.
17. Espinar MJ, Miranda IM, Costa de Oliveira S, Rocha R, Rodrigues AG, Pina-Vaz C. 2015. Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Patients Due to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*-Producing Extended-Spectrum β -Lactamases: Risk Factors and Molecular Epidemiology. *PLoS One.* 10:e0134737.
18. O'Driscoll T, Crank C. 2015. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist.* 8:217-230.
19. Van der Starre WE, Van Nieuwkoop C, Paltansing S, Van't Wout JW, Groeneveld GH, Becker MJ. 2011. Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother.* 66:650-656
20. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. 2010. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 50:133-164.

21. Cariqueo M, Gutiérrez T. 2015. Primer sistema de categorización del paciente crítico según una escala de complejidad farmacoterapéutica. *Revista Chilena de Medicina Intensiva*. 30:61-66.
22. IDSA. 2016. Infectious Diseases Society of America. https://www.idsociety.org/New_Antimicrobial_Stewardship_Guideline_2016/ (página visitada el 19 de febrero del 2018).
23. HEP. Hospital Dr. Eduardo Pereira Ramírez. <http://www.hep.cl/> (página visitada el 14 de febrero del 2018).
24. Vandecasteele SJ, De Bacquer D, De Vriese AS. 2011. Implementation of a dose calculator for vancomycin to achieve target trough levels of 15–20 µg/ml in persons undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis*. 53:124-129.
25. Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, Mochizuki T, Mikamo H; Seki M, Takakura S, Tokimatsu I, Takahashi Y, Kasahara K, Okada K, Igarashi M, Kobayashi M, Hamada Y, Kimura M, Nishi Y, Tanigawara Y, Kimura T. 2013. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother*. 19: 365-380.
26. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J, Moellering R, Craig W, Billeter M, Dalovisio J, Levine D. 2009. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 66:82-98.
27. Medscape. 2014. <https://emedicine.medscape.com/article/2089686-overview#a1> (página visitada el 18 de febrero de 2018).

28. Duszynska W, Taccone FS, Hurkacz M, Kowalska-Krochmal B, Wiela-Hojeńska A, Kübler A. 2013. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. *Crit Care*. 17:R165.
29. SEFH. 2010. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. <https://www.sefh.es/fichadjuntos/MANUALMONITORIZACIONFARMACOCINETICAFARMACIA.pdf> (página visitada el 26 de enero del 2018).
30. Tapia Cid, V. 2013. Evaluación de la efectividad y seguridad del uso de aminoglucósidos sistémicos en pacientes hospitalizados en el hospital Dr. Eduardo Pereira. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico. Valparaíso: Universidad de Valparaíso; Facultad de Farmacia.
31. Moya Y, Toro J, Cruz G. 2015. Evaluación de la función renal: el concepto de Clearance renal y su aplicación diagnóstica. *Rev. Farmacol. Chile*. 8:25-34.
32. WHOCC. 2018. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whooc.no/ddd/definition_and_general_considera/ (página visitada el 9 de abril del 2018).

ANEXOS

ANEXO 1: Acta de aprobación del Comité de Bioética para la investigación de la Facultad de Farmacia (CBI)

ANEXO 2: Acta de aprobación del Comité Ético Científico (CEC) del Servicio de Salud Valparaíso-San Antonio (SSVSA)

ANEXO 3: Dispensa de consentimiento informado para el Comité Ético Científico (CEC) del Servicio de Salud Valparaíso-San Antonio (SSVSA)

ANEXO 4: Formulario de solicitud de fármaco ocasional

ANEXO 5: Ficha de seguimiento de pacientes

ANEXO 6: Norma programa de optimización el uso de antimicrobianos en el hospital Dr. Eduardo Pereira de Valparaíso: propuesta

ANEXO 7: Norma de uso y monitoreo terapéutico de vancomicina

ANEXO 8: Norma de uso y monitoreo terapéutico de amikacina

ANEXO 1:

Acta de aprobación del Comité de Bioética para la investigación de la Facultad de Farmacia (CBI)

CBI – Facultad de Farmacia

ACTA DE EVALUACIÓN 009/2017

El Comité de Bioética para la Investigación (CBI) de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso, constituido por Sergio Blaimont, Asesor Jurídico externo y los académicos de la Facultad de Farmacia, Prof. Rafael Jiménez (Presidente del CBI), Prof. Raúl Vinet (Secretario del CBI), Prof. Marcela Escobar (Miembro del CBI) y Prof. Claudia Vega (Miembro del CBI) declara haber evaluado el protocolo experimental del proyecto "IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE GESTIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS EN EL HOSPITAL DR. EDUARDO PEREIRA", presentado por la Srta. Nathalie Silva, alumna regular de la Facultad de Farmacia, y dirigido por la profesora Patricia Acuña.

Para su evaluación, el CBI revisó los antecedentes contenidos en la "SOLICITUD PARA LA APROBACIÓN DE INVESTIGACIÓN QUE INVOLUCRE AL SER HUMANO COMO SUJETO DE INVESTIGACION, EL USO DE MUESTRAS HUMANAS O EL USO DE DATOS PERSONALES" (Versión 09.2016). La solicitud incluye como anexo un documento correspondiente al Consentimiento Informado que se utilizará en el estudio.

Objetivo del Estudio. La investigación propone implementar un programa de optimización del uso de antimicrobianos (o Antimicrobial Stewardship, AMS) en el hospital Dr. Eduardo Pereira de Valparaíso (HEP).

Metodología. Se trata de un estudio prospectivo observacional que contará de tres etapas: (1) diagnóstico de la situación actual respecto del uso de antibióticos; (2) evaluación de la gestión de antibióticos en el HEP mediante las recomendaciones de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), y (3) propuesta de un plan de funcionamiento del programa AMS a partir del análisis efectuado en las etapas anteriores.

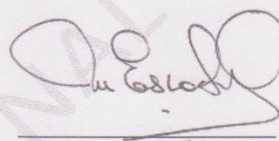
Acta CBI 007/2017

- I. El CBI considera que los objetivos del proyecto han sido bien definidos y que la metodología asociada a sus logros se ha establecido adecuadamente.
- II. En la valoración bioética del proyecto, el CBI no objetó otro aspecto que pudiera estar relacionado con el proyecto.
- III. Por lo anterior, el CBI de la Facultad de Farmacia **APRUEBA** el protocolo experimental, tal y cual se señala en el proyecto.

Firman el Acta los miembros del Comité:



Rafael Jiménez



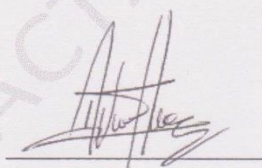
Marcela Escobar



Claudia Vega



Sergio Blaimont






Raúl Vinet

Valparaíso, 23 de junio de 2017

ANEXO 2:

Acta de aprobación del Comité Ético Científico (CEC) del Servicio de Salud Valparaíso-San Antonio (SSVSA)

 SERVICIO DE SALUD VALPARAÍSO-SAN ANTONIO COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO DDQ/MCG/Int. N° 076	ORD.: 2255 09-11-17
	ANT.: TESIS QUÍMICA Y FARMACIA UV MAT.: APROBACIÓN DE ESTUDIO
DE: DR. DAGOBERTO DUARTE QUAPPER DIRECTOR SERVICIO DE SALUD VALPARAÍSO-SAN ANTONIO	
A: SEGÚN DISTRIBUCIÓN	
<p>Respecto del estudio de investigación « Implementación de un programa de gestión del uso de antibióticos en el Hospital Dr. Eduardo Pereira », informo a Ud. que el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Valparaíso San Antonio efectuó la evaluación ético científica, otorgando su aprobación el día 8 de noviembre del 2017, de acuerdo a lo estipulado en normativa legal vigente para investigación científica en seres humanos y al constatar que no existen riesgos para la seguridad de los participantes.</p>	
INVESTIGADORA PRINCIPAL: Q.F. PATRICIA ACUÑA JOHNSON DOCENTE GUÍA TESIS: Q.F. RODRIGO IBACETA ZAMORANO ALUMNA TESIS: NATHALIE SILVA AHUMADA SITIO DE INVESTIGACIÓN: HOSPITAL DR: EDUARDO PEREIRA, VALPARAÍSO FECHA DE INGRESO A EVALUACIÓN: 11 DE OCTUBRE 2017 CEC EVALUADOR: COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO DEL SSVSA FECHA DE APROBACIÓN: 8 DE NOVIEMBRE DEL AÑO 2017	
<p>1.- El Investigador, antes de iniciar la ejecución del estudio, deberá solicitar la autorización expresa del Director del Establecimiento de Investigación, cuya respuesta debe ser emitida dentro de un plazo no superior a 20 días hábiles a contar de la fecha de evaluación conforme del Comité Ético Científico correspondiente (artículo 10 bis, del reglamento de la ley 20.120). Por lo contrario, se desprende del mismo artículo, que la negativa a esta autorización deberá ser fundada.</p> <p>2.- El Director del Establecimiento de Investigación, como garante de las fichas clínicas, deberá asegurar la reserva de la identidad del titular y resguardar la información personal, datos médicos, datos genéticos u otros datos de carácter sensible allí contenida, por lo tanto se deberá adoptar las providencias necesarias para que el investigador o sus colaboradores que accedan a toda esta información, la protejan y utilicen exclusivamente para los fines para los cuales fue requerida.</p> <p>3.- El Director del Establecimiento al momento de autorizar la ejecución del protocolo de investigación es responsable de velar para que el estudio se ejecute dentro del marco establecido por la normativa legal vigente.</p> <p>4.- Los Comité Ético Científico realizan la evaluación ético científica de las investigaciones sometidas a su consideración, además de pronunciarse al respecto, mediante su aprobación o rechazo, tienen como atribución observar su ejecución, con el fin de garantizar la seguridad, bienestar y derechos de las personas participantes como sujetos de investigación.</p> <p>5.- El Comité Ético Científico del SSVSA, puede asesorar los Directores de Establecimiento o Jefaturas que lo requieran, frente a dudas que puedan surgir durante las distintas etapas que contiene una investigación Científica en Seres Humanos (planificación, evaluación bioética, ejecución o conducción, seguimiento y difusión de los resultados).</p>	
MIEMBROS DEL COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO DEL SSVSA	
Rodrigo Vergara Fisher Mariana Cubillos Gómez Claudia Cartagena Salinas Felipe Campos Araya Marta Colombo Campbell Edith Cuadra Aravena Giulian Giachetti Herrera Evelyn Quezada Collado Carolina Leonardini Aris Mariana Torres Brito Mario Villagra Jamett	Presidente Secretaria Ejecutiva Vicepresidente Médico Pediatra Odontóloga Médico Broncopulmonar Asistente Social Neuropediatra Secretaria Auditoría Ingeniero Comercial Administrativa Miembro de la Comunidad Químico Farmacéutico Abogado
Saluda atentamente a Usted,	
	 DR. DAGOBERTO DUARTE QUAPPER



SERVICIO DE SALUD
VALPARAISO-SAN ANTONIO
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO

ACTA DE APROBACIÓN N°069/2017

El Comité Ético Científico del Servicio de Salud Valparaíso-San Antonio certifica haber evaluado los antecedentes presentados del proyecto de investigación titulado « **Implementación de un programa de gestión del uso de antibióticos en el Hospital Dr. Eduardo Pereira** » y de acuerdo a lo estipulado en la normativa legal vigente para la investigación científica en seres humanos, lo aprueba por decisión unánime, en sesión del **día 8 de noviembre del 2017**, tomando en consideración los siguientes aspectos ético-científicos:

1) Valor social:

La investigación es relevante porque sus resultados podrían ayudar a contribuir a mejorar las estrategias de atención en la unidad.

2) Validez Científica:

El diseño se ajusta a las normas de investigación en seres humanos y es correcto según metodología de la investigación.

3) Razón riesgo/beneficio:

La proporción riesgo beneficio es favorable. El riesgo derivado del uso de datos personales y/o sensibles se minimizará tomando todos los resguardos necesarios.

4) Consentimiento Informado:

Este estudio no cuenta con consentimiento informado porque utilizará información contenida en una base de datos interna, elaborada por la unidad.

5) Respeto por los participantes:

Se respetará el derecho a la privacidad de los registros y el resguardo de la confidencialidad de los datos personales y sensibles, tomando todas las medidas existentes.

6) Idoneidad de la Investigadora Principal:

Los antecedentes curriculares señalan que la investigadora principal reúne las competencias necesarias para la conducción de este estudio. La investigadora se compromete a enviar un avance del estudio a los seis meses de iniciar su ejecución y remitir sus resultados al finalizarlo.

7) Evaluación ético científica Independiente:

El Comité ético científico del SSVSA efectuó la evaluación ético científica previa aprobación del estudio y sus miembros presentes declararon no tener conflictos de intereses durante su evaluación.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Q.F. PATRICIA ACUÑA JOHNSON

DOCENTE GUÍA TESIS: Q.F. RODRIGO IBACETA ZAMORANO

ALUMNA TESIS: NATHALIE SILVA AHUMADA

SITIO DE INVESTIGACIÓN: HOSPITAL DR: EDUARDO PEREIRA, VALPARAÍSO

FECHA DE INGRESO A EVALUACIÓN: 11 DE OCTUBRE 2017

CEC EVALUADOR: COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO DEL SSVSA

FECHA DE APROBACIÓN: 8 DE NOVIEMBRE DEL AÑO 2017



SERVICIO DE SALUD
VALPARAISO-SAN ANTONIO
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO

Se aprueba estudio de investigación titulado:

« **Implementación de un programa de gestión del uso de antibióticos en el Hospital Dr. Eduardo Pereira** ».

Consta que los miembros del Comité efectuaron una declaración de conflictos de Intereses previa evaluación, en la cual ninguno declaró tenerlos, por lo tanto ninguno de los presentes se inhabilitó durante la evaluación del estudio. Se aprueba protocolo de estudio con fecha **día 8 de noviembre del 2017**.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Q.F. PATRICIA ACUÑA JOHNSON

DOCENTE GUÍA TESIS: Q.F. RODRIGO IBACETA ZAMORANO

ALUMNA TESISTA: NATHALIE SILVA AHUMADA

SITIO DE INVESTIGACIÓN: HOSPITAL DR: EDUARDO PEREIRA, VALPARAÍSO

FECHA DE INGRESO A EVALUACIÓN: 11 DE OCTUBRE 2017

CEC EVALUADOR: COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO DEL SSVSA

FECHA DE APROBACIÓN: 8 DE NOVIEMBRE DEL AÑO 2017

Miembros del CEC	APRUEBA	RECHAZA	SE ABSTIENE
Felipe Campos Araya			
Claudia Cartagena Salinas			
Marta Colombo Campbell	M. Colombo.		
Edith Cuadra Aravena			
Mariana Cubillos Gómez			
Giulian Giachetti Herrera			
Carolina Leonardini Aris			
Evelyn Quezada Collado			
Mariana Torres Brito			
Mario Villagra Jamett			
Rodrigo Vergara Fisher			

Le saluda atentamente,



DR. RODRIGO VERGARA FISHER
PRESIDENTE COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO
SERVICIO DE SALUD VALPARAÍSO-SAN ANTONIO



SERVICIO DE SALUD
VALPARAISO-SAN ANTONIO
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO

DOCUMENTACIÓN APROBADA

El Comité Ético Científico del Servicio de Salud Valparaíso San Antonio, presidido por la Dr. Rodrigo Vergara Fisher, certifica haber evaluado los antecedentes presentados del estudio de investigación titulado « **Implementación de un programa de gestión del uso de antibióticos en el Hospital Dr. Eduardo Pereira** ».

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Q.F. PATRICIA ACUÑA JOHNSON
DOCENTE GUÍA TESIS: Q.F. RODRIGO IBACETA ZAMORANO
ALUMNA TESIS: NATHALIE SILVA AHUMADA
SITIO DE INVESTIGACIÓN: HOSPITAL DR: EDUARDO PEREIRA, VALPARAÍSO
FECHA DE INGRESO A EVALUACIÓN: 11 DE OCTUBRE 2017
CEC EVALUADOR: COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO DEL SSVSA
FECHA DE APROBACIÓN: 8 DE NOVIEMBRE DEL AÑO 2017

Protocolo de estudio « Implementación de un programa de gestión del uso de antibióticos en el Hospital Dr. Eduardo Pereira », versión Noviembre 2017	Aprobado
Solicitud de exceptuación de aplicación de Consentimiento informado estudio: « Implementación de un programa de gestión del uso de antibióticos en el Hospital Dr. Eduardo Pereira » Noviembre 2017	Aprobada

Saluda atentamente a Usted,



DR. RODRIGO VERGARA FISHER
PRESIDENTE COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO
SERVICIO DE SALUD VALPARAÍSO-SAN ANTONIO



SERVICIO DE SALUD
VALPARAISO-SAN ANTONIO
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO

VALPARAÍSO, 8 DE NOVIEMBRE 2017

DECLARACIÓN DE CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

Este Comité de Evaluación Ética Científico del Servicio de Salud Valparaíso San Antonio, está organizado, actúa y emite sus dictámenes en pleno acuerdo con la Declaración de Helsinki (1964 y sus modificaciones de 1975,1983,1989,1996,2000,2002,2004 y 2008), con las Normas de la "Buena Práctica Clínica" (GCP) establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS, WHO) 1996, la Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice (1996), por las Normas Éticas Internacionales para las Investigaciones Biomédicas con sujetos humanos (Organización Panamericana de la Salud y por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), 1996, las Operacional Guidelines for Ethics Comités that Review, Biomedical Research (WHO, 2000) y por las Regulaciones Nacionales (Norma Técnica nº 57 del 04 de junio de 2001, del Ministerio de Salud del Gobierno de Chile: Regulación de la ejecución de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos).



DR. RODRIGO VERGARA FISHER
PRESIDENTE
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO
SERVICIO DE SALUD VALPARAÍSO-SAN ANTONIO

ANEXO 3:

Dispensa de consentimiento informado para el Comité Ético Científico (CEC) del Servicio de Salud Valparaíso-San Antonio (SSVSA)

Valparaíso, 6 de noviembre de 2017

Dr.
RODRIGO VERGARA FISHER
 Presidente CES
 Servicio Salud Valparaíso San Antonio
Presente

MAT.: Solicitud de dispensa aplicación consentimiento informado

Estimado señor Presidente:

10

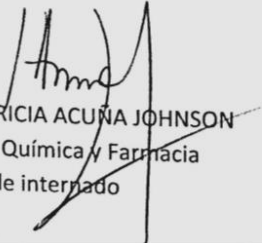
Por su intermedio vengo en solicitar a vuestro Comité conceder la dispensa de aplicación de consentimiento informado para el estudio *"Implementación de un programa de gestión del uso de antibióticos en el hospital Dr. Eduardo Pereira"*, que contempla la revisión de fichas clínicas cuyo contenido incluye datos personales y sensibles de pacientes hospitalizados en el Hospital Dr. Eduardo Pereira (HEP) de Valparaíso.

La solicitud se basa en los siguientes argumentos:

- La información recolectada a partir de fichas clínicas del HEP será anonimizada y posteriormente trasladada a una base de datos de uso exclusivo de los investigadores.
- La utilización de la base de datos conlleva un bajo riesgo del uso indebido de la información, aunque sin perjuicio de ello se velará por el adecuado resguardo y protección de la misma, de manera de garantizar la confidencialidad del paciente.
- La investigación es considerada de gran importancia para las unidades clínicas del HEP, dado que con la implementación de un programa de optimización del uso de antibióticos se espera maximizar los resultados clínicos en los pacientes, minimizar los efectos adversos asociados a su utilización y reducir la resistencia microbiana. Todo lo indicado se espera permita disminuir la propagación de infecciones causadas por organismos multirresistentes, además de garantizar la utilización de tratamientos costo-efectivos.

Es oportuno destacar que la aplicación del consentimiento informado a cada paciente podría disminuir el número de participantes, especialmente porque la investigación no les generará un beneficio directo, pero sí al hospital (valor social) afectando de esta forma la validez del estudio.


Agradeciendo su consideración, le saluda atentamente,


 PROF. PATRICIA ACUÑA JOHNSON
 Escuela de Química y Farmacia
 Directora de internado

ANEXO 4:

Formulario de solicitud de fármaco ocasional

HOSPITAL DR. EDUARDO PEREIRA FARMACIA		N° _____
		FECHA SOLICITUD _____
		SECTOR _____



SOLICITUD DE FARMACO OCASIONAL

HOSPITAL DR. EDUARDO PEREIRA
SULLY MARICANO

SERVICIO SOLICITANTE: _____

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

N° FICHA CLINICA: _____

DIAGNOSTICO: _____

EXAMENES DE RESPALDO: _____

NOMBRE DEL FARMACO: _____

FORMA FARMACEUTICA: _____

PRESENTACIÓN: _____

DOSIS DIARIA: _____

DURACIÓN DEL TTO: _____

_____	_____
V°B° VISADOR	NOMBRE Y FIRMA DEL SOLICITANTE

OBS. VISADOR: _____

OBS. FARMACEUTICO: _____

COSTO TRATAMIENTO: _____

Cód. N° 5238300	_____
	V°B° FARMACIA

ANEXO 5:

Ficha de seguimiento de pacientes

NOMBRE	RUT	EDAD	PESO	DIAGNOSTICO			CAMA	FECHA INGRESO	
MEDICAMENTO	DOSIFICACION	INICIO	TERMINO	EXÁMENES					
				leucocitos					
				plaquetas					
				pcr					
				creatinina					
				potasio					
				GOT					
				GPT					
				Fosfatasa alcalina					
				CULTIVOS	FECHA	M.O	SENSIBLE	RESISTENTE	INTERMEDIO

CATEGORIZACIÓN		
Variable	Valor	Puntaje
N° de medicamentos		
Creatinina sérica (mg/dL)		
Child pugh (A,B o C)		
Peso (Kg)		
Estadías (días)		
Puntaje Total		
Complejidad		

ANEXO 6:

Norma programa de optimización el uso de antimicrobianos en el hospital Dr. Eduardo Pereira de Valparaíso: propuesta

La propuesta se realiza según formato utilizado para todo tipo de protocolos establecidos en el HEP.

1. OBJETIVO

Establecer un protocolo para la implementación del Programa “Antimicrobial Stewardship”, con la finalidad de promover la selección óptima de un régimen antibiótico, incluyendo dosis, duración de la terapia y vía de administración.

2. ALCANCE

Unidad de Paciente Crítico, de Cirugía y de Medicina.

3. RESPONSABLES DE LA EJECUCIÓN

Químico farmacéutico clínico, médico infectólogo, médicos cirujanos, médicos intensivistas y personal de enfermería.

4. DEFINICIONES

Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos o *Antimicrobial Stewardship*: intervenciones coordinadas diseñadas para mejorar y medir el uso apropiado de agentes antimicrobianos promoviendo la selección del régimen farmacológico óptimo.

Resistencia bacteriana: selección de bacterias que soportan los efectos tóxicos de los antimicrobianos.

Des-escalamiento: consiste en la administración inicial de un tratamiento empírico de amplio espectro con la intención de cubrir todos los posibles patógenos, seguido de un ajuste del tratamiento estrechando el espectro antibiótico una vez conocido el agente etiológico.

5. DESARROLLO

Objetivos primarios

1. Contribuir al uso racional de antimicrobianos en el Hospital Dr. Eduardo Pereira
2. Mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones
3. Minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos (incluyendo la aparición y diseminación de resistencias)
4. Garantizar la utilización de tratamientos costo-efectivos.

Objetivos secundarios

1. Usar antimicrobianos basados en la evidencia actual
2. Establecer esquemas de cumplimiento con la norma del programa.

Fundamento para la implementación del programa

1. El descubrimiento y el uso de antimicrobianos en la práctica clínica ha implicado uno de los mayores avances en la medicina, ya sea por la erradicación y curación de infecciones o por su uso como profilaxis en distintos procedimientos terapéuticos de alto riesgo de infecciones graves.
2. El aumento del uso de antimicrobianos ha provocado la reducción de su eficacia, principalmente porque los microorganismos han desarrollado mecanismos de resistencia a sus efectos inhibitorios.
3. La expansión de resistencias bacterianas ha sido considerada una emergencia sanitaria a nivel mundial, pues amenaza la prevención y el tratamiento eficaz de una gran variedad de infecciones.
4. Los hospitales son un importante componente del problema mundial que plantea la resistencia a antimicrobianos, ya que estos establecimientos presentan una combinación de factores de riesgo.
5. La pérdida de sensibilidad a los antimicrobianos había sido resuelta mediante el desarrollo de nuevos antimicrobianos. Sin embargo, las escasas perspectivas de desarrollo de nuevos antimicrobianos indican que este modelo no puede mantenerse.
6. El movimiento internacional de población es un componente del proceso de globalización que está causando un aumento en los microorganismos resistentes a los antimicrobianos y las enfermedades infecciosas resistentes a los antimicrobianos.

Organización

- Para efectuar las actividades del programa se definirá la organización de la siguiente manera: *Programa de Control y prevención de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (PCIAAS)*: este equipo se encargará de vigilar las enfermedades infecciosas presentes en el hospital, cuya conformación implica la participación de un médico infectólogo, una o más enfermeras de infecciones asociadas a la atención de salud, una secretaria, más la participación de un químico farmacéutico clínico y una tecnóloga médica microbióloga. Cabe destacar, que entre las responsabilidades asociadas al PCIAAS se encuentran: prevención y contención de resistencia antimicrobiana, por lo que se considera necesaria su

contribución a las actividades asociadas al PROA, en cuanto a guiar el trabajo del comité de antimicrobianos.

- *Comité de antimicrobianos*: equipo multidisciplinario con amplio conocimiento en enfermedades infecciosas, antimicrobianos y microorganismos asociados que formará parte del PCIAAS; y cuya conformación considera la presencia de los siguientes profesionales: médico infectólogo, químico farmacéutico clínico y microbiólogo. Este equipo se encargará de llevar a cabo las actividades del programa, entre ellas: el diseño, la institucionalización, la difusión, el seguimiento y la evaluación del programa.

Descripción de actividades

Para llevar a cabo el trabajo del programa de forma organizada, se establecerán las labores de cada miembro del comité:

Médico Infectólogo

- Liderar la implementación y evaluación del programa
- Coordinar y colaborar actividades con el farmacéutico clínico y microbiólogo
- Estar a cargo de los resultados del programa
- Participar activamente durante las interconsultas
- Fomentar el desarrollo de jornadas educativas para el uso adecuado de antimicrobianos
- Motivar estrategias de investigación dentro de la institución
- Establecer un consenso general del contenido de las guías y directrices institucionales entre diferentes departamentos clínicos y especialidades
- Elaborar informes de las actividades del programa
- Realizar visitas médicas junto con el Químico Farmacéutico clínico
- Llevar a cabo auditorías clínicas

Químico Farmacéutico Clínico

- Educación institucional en el uso adecuado de antimicrobianos
- Contribuir en el desarrollo de protocolos de terapia empírica dirigida desde la perspectiva de la farmacodinamia y farmacocinética de los antimicrobianos
- Revisión de terapia antimicrobiana previa y posterior a la prescripción, de manera individualizada al paciente
- Asistencia a reuniones educativas

- Planificación de visitas médicas con el infectólogo
- Realizar actividades que permitan reducir costos, tales como acotar la duración del tratamiento, fomentar des-escalar tratamientos, ajustes de dosis, individualizar terapias
- Identificar las prescripciones de antimicrobianos para microorganismos que presenten una falsa susceptibilidad (in vitro) o resistencias naturales, así como la suspensión de tratamientos prolongados, optimizar duración de tratamiento empírico.
- Liderar procesos de revisión prospectiva como parte integral de los círculos de calidad, lo cual contribuye como herramienta educativa o como base para intervenciones que busquen mejorar las políticas de prescripción de antimicrobianos
- Monitorizar el consumo de antimicrobianos mediante Dosis Diaria Definida (DDD)
- Efectuar estudios de evaluación de la calidad de prescripción

Microbiólogo

- Informar al comité de antimicrobianos de resultados preliminares de cultivos para orientar a los médicos prescriptores
- Aportar información anual actualizada acerca de las resistencias en las unidades clínicas del hospital y semestral mediante estudios de prevalencia. Esto permitirá actualizar las guías terapéuticas, definir los antimicrobianos cuya utilización deberá ser más estrictamente vigilada y los servicios asistenciales que requieren de un control más estricto.
- Implementar informes de antibiograma según el tipo de muestra.
- Enviar cepas de vigilancia epidemiológica para el Instituto de Salud Pública (ISP), con posterior elaboración de copia de informes emitidos por el ISP con el resultado para ser enviado a la unidad del Programa de Control y Prevención de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud
- Confección de informes de resistencias

Institucionalización del programa

El programa deberá ser considerado como parte de las labores esenciales del área clínica del hospital mediante su institucionalización por el comité de antimicrobianos:

- Aprobación del programa por el PCIAAS del centro, con apoyo de la Dirección del hospital. Establecer mediante resolución el apoyo al programa y las horas de cada profesional dirigidas a la participación en el mismo.

- Normalización de las actividades del Comité de antimicrobianos mediante actas de reuniones, presentación de informes y evaluación periódica de objetivos.
- Realización de reuniones del comité de antimicrobianos mensualmente para evaluar el funcionamiento y los avances del programa, presentándose además informes de las actividades llevadas a cabo. En cada reunión debe redactarse un acta que indique los temas que han sido discutidos durante la misma.
- Presentación del programa en la oficina de calidad.

Recursos técnicos y humanos

Para su funcionamiento, el programa tendrá que contar con la presencia de los siguientes recursos humanos y técnicos:

- Disponibilidad del personal perteneciente al comité de antimicrobianos para realizar las actividades asociadas al programa
- Disponibilidad de un lugar para mantener las reuniones del equipo de antimicrobianos, contar con recursos informáticos y medios para la formación, así como posibilitar el acceso a bibliografía actualizada.
- Accesibilidad a datos hospitalarios básicos necesarios para la medición de indicadores.
- Para el área de microbiología, es necesario tener los insumos necesarios para la realización de informes periódicos de resistencias.
- En farmacia, se requieren los medios necesarios para el cálculo fiable de consumo de antimicrobianos.
- Se incluirá en el funcionamiento del programa "*Precise PK*", software de monitoreo de drogas terapéuticas que calcula y personaliza los parámetros farmacocinéticos para la dosificación precisa de los pacientes.

Intervenciones

A continuación, se definirán todas las actividades que deberán ser contempladas en la implementación del programa de optimización del uso de antimicrobianos en el Hospital Dr. Eduardo Pereira, ya sea mediante la optimización de los procesos realizados actualmente o la ejecución de nuevas intervenciones.

Política de restricción de antimicrobianos

Se llevará a cabo la restricción de antimicrobianos mediante la utilización de la solicitud de antimicrobianos para los medicamentos mencionados en la Tabla 1. Para optimizar el

procedimiento de solicitud se limitará el tiempo para que su evaluación sea realizada en un plazo de 48 a 72 horas después de que ésta llega a la unidad de farmacia, con el objetivo de realizar los cambios en la terapia de forma oportuna, en caso de que estos sean necesarios. Lo anterior se llevará a cabo siempre y cuando la solicitud se realice un día hábil, en caso de fines de semana o feriados, se revisará el próximo día hábil. La evaluación del tratamiento, autorización de éste y de las directrices a seguir será realizada por el médico infectólogo.

Tabla 1. Identificación de antimicrobianos restringidos mediante solicitud de fármaco ocasional y aquellos que no poseen restricción

Antimicrobianos	
Con restricción	Sin restricción
Amikacina	
Amoxicilina + Ácido clavulánico	
Amoxicilina + Sulbactam	
Ampicilina + Sulbactam	
Anidulafungina	Cefazolina
Carbapenémicos ^a	Cloranfenicol
Caspofungina	Cotrimoxazol
Cefalosporinas ^b	Gentamicina
Clindamicina	Metronidazol
Colistin	Neomicina
Fluconazol	Nitrofurantoína
Imipenem + cilastatina	Penicilinas ^e
Linezolid	Tetraciclina
Macrólidos ^c	
Piperacilina + Tazobactam	
Quinolonas ^d	
Tigeciclina	
Vancomicina	

^aCarbapenémicos: ertapenem, meropenem.

^bCefalosporinas: cefadroxilo, cefepime, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona.

^cMacrólidos: claritromicina, eritromicina.

^dQuinolonas: ciprofloxacino, levofloxacino

^ePenicilinas: amoxicilina, ampicilina, benzatina bencilpenicilina, cloxacilina, flucloxacilina penicilina benzatina, penicilina sódica.

Interconsulta

Las interconsultas considerarán situaciones específicas de ciertos pacientes (consultas de diagnósticos y terapias de antimicrobianos a utilizar). Estos documentos, además de los datos personales del paciente, contienen el diagnóstico clínico, fundamento clínico y el tipo de solicitud para ser evaluados. Serán evaluadas por el médico infectólogo mediante el formulario utilizado actualmente en el hospital. Adicionalmente, se llevará un registro de las interconsultas revisadas.

Evaluación de terapias antibióticas

Esta etapa tendrá por objetivo realizar un seguimiento de los pacientes. Para tal efecto, se deberá considerar inicialmente a todos aquellos que posean como indicación alguna terapia con antimicrobianos de uso restringido.

El registro se efectuará mensualmente en una planilla Excel para cada unidad clínica del hospital y estará a cargo del químico farmacéutico clínico. Para ello, deberá aplicar al paciente una escala de categorización farmacoterapéutica que permitirá definir un puntaje y con ello su complejidad farmacoterapéutica (Tabla 5). Según el nivel de complejidad obtenida deberá definir la periodicidad de evaluación de los pacientes (Tabla 6). Para los casos de mediana complejidad la evaluación se realizará cada 72 y para los de alta complejidad deberá efectuarse cada 48 horas.

Tabla 5. Variables de la escala de categorización de pacientes según complejidad farmacoterapéutica

Variable	1 punto	2 puntos	3 puntos
Número de medicamentos indicados*	≤ 7	8 - 15	≥ 16
Función renal (mg/dL)	0,5 ≤ CrS < 1,1	1,1 ≤ CrS < 1,5	CrS ≥ 1,5 CrS ≤ 0,5 Terapia de reemplazo renal
Función hepática (child pugh)	Child Pugh-A	Child Pugh-B	Child Pugh-C
Peso corporal (Kg)	50 ≤ peso < 100	100 ≤ peso < 120	Peso ≥ 120 Peso ≤ 50
Estadías (días)	≤ 5	6 -14	≥15

Child Pugh: escala de pronóstico en cirrosis hepática, basada en la presencia de ascitis, encefalopatía y parámetros de laboratorio (bilirrubina, albúmina y protrombina). CL_{Cr}: Clearance de creatinina; IMC: Índice de Masa Corporal.

*Si el paciente posee entre sus indicaciones uno o más medicamentos de alta complejidad, otorgar 3 puntos.

Tabla 6. Categorización de pacientes según complejidad farmacoterapéutica

Categorización	Puntaje	Evaluación	Necesidad de plan de atención
Baja complejidad	5	No se realizará	Baja
Mediana complejidad	6-10	Período de 72 horas	Mediana
Alta complejidad	≥ 11	Período de 48 horas	Alta

Tabla 7. Medicamentos de alta complejidad farmacológica

Familia farmacológica	Medicamento
Antibióticos de amplio espectro	Vancomicina Linezolid Tigecilcina Colistin Amikacina Piperacilina/tazobactam Imipenem/cilastatina Meropenem Ertapenem
Antifúngicos	Fluconazol endovenoso Anidulafungina Anfotericina-B
Terapia anti TBC	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Etambutol

Protocolos y guías locales de tratamiento empírico y dirigido

Se deberán elaborar y utilizar guías de tratamiento antibiótico empírico y dirigido propias del hospital, en donde se establecerá claramente duración de terapias, cambios de antimicrobianos según parámetros de seguimiento y parámetros PK/PD.

Protocolos de profilaxis antibiótica

Los procedimientos de profilaxis antibiótica se deberán formalizarán a través de protocolos propios del recinto hospitalario consensuados por los distintos especialistas implicados, con la finalidad de otorgar una profilaxis antibiótica segura y oportuna.

Visitas médicas

Se deberá efectuar visitas médicas para evaluar la indicación de los antimicrobianos de forma organizada por el médico infectólogo, quien requerirá, según la complejidad de la situación del paciente, de la colaboración del Químico farmacéutico clínico, según la escala de prioridad. Para ello se deberá destinar las mañanas de los lunes, jueves y viernes (8:30 a 10:30) como plazo máximo para llevar a cabo la evaluación mediante la revisión de exámenes y curvas de enfermería, tomando en cuenta las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del medicamento, susceptibilidad de los microorganismos, estado de salud del paciente y stock disponible; permitiendo de esta forma la determinación de la terapia antibiótica adecuada para el paciente.

Estrategias

Revisión prospectiva de antimicrobianos

La revisión prospectiva de antimicrobianos se deberá ejecutar durante las visitas médicas, evaluando la indicación, dosis, días de tratamiento y posibles reacciones adversas e interacciones asociadas al medicamento.

Des-escalamiento

Se deberá propiciar el des-escalamiento de las terapias antimicrobianas siempre que sea necesario una vez que sean conocidos los resultados de los cultivos y antibiograma de acuerdo con lo siguiente:

- Suspender el tratamiento antimicrobiano.
- Limitar o estrechar el espectro de cobertura antimicrobiana según la respuesta clínica, los resultados de los cultivos y la susceptibilidad de los patógenos identificados.
- Promover el paso de terapia combinada a monoterapia.
- Favorecer el paso de la vía intravenosa (IV) a la oral: esto en general será posible a partir de las 72 horas de estabilidad clínica, incluyendo apirexia y asegurando la buena tolerancia digestiva del paciente, propiciando así el alta de los pacientes. El PROA deberá evaluar a los pacientes que pueden completar la terapia de manera segura con un régimen oral para reducir la necesidad de catéteres intravenosos y evitar la terapia parenteral ambulatoria.

Estratificación de Riesgos

Con este instrumento el médico infectólogo deberá organizar, priorizar y ejecutar la atención de acuerdo con las interconsultas o solicitudes de antimicrobianos que les sean entregadas.

Monitorización y ajuste de niveles plasmáticos

Se deberá monitorizar y ajustar niveles plasmáticos según las normas redactadas para el uso y monitorización de vancomicina y amikacina que permitirán una posterior implementación de este programa, con la finalidad de mejorar los resultados clínicos, disminuir reacciones adversas y costos.

Indicadores de funcionamiento

Monitorización del consumo de antimicrobianos

La monitorización se deberá realizar mediante la utilización de la unidad Dosis Diaria Definida (DDD) con una periodicidad semestral. Para ello, se deberá considerar el consumo de antimicrobianos en las unidades clínicas de medicina, cirugía y paciente crítico. Además, la medición se realizará en forma global, por grupos e individualmente para los antimicrobianos incluidos en la tarjeta de resistencias.

Vigilancia de resistencias

La vigilancia de las resistencias a antimicrobianos deberá ser efectuada por el laboratorio de microbiología mediante informes semestrales y anuales para ser entregados al Programa de Control y prevención de IAAS.

Programa de auditoría interna

Se deberá realizar una evaluación y análisis semestral de los resultados obtenidos a partir de los indicadores mencionados anteriormente, con la finalidad de identificar las causas de los resultados negativos y, de esta forma, plantear planes de mejora continua entre las actividades del programa.

6. DISTRIBUCIÓN

Unidad de Paciente Crítico, de Cirugía y de Medicina.

7. RESPONSABILIDAD DEL ENCARGADO

Equipo de antimicrobianos. Responsable de difundir la normativa para su conocimiento y aplicación, y de supervisar el cumplimiento de la Norma.

Programa de control de IAAS. Responsable de supervisar el cumplimiento de la Norma, revisar y actualizar periódicamente (cada 5 años o cuando se precise) la Norma.

8. FLUJOGRAMA

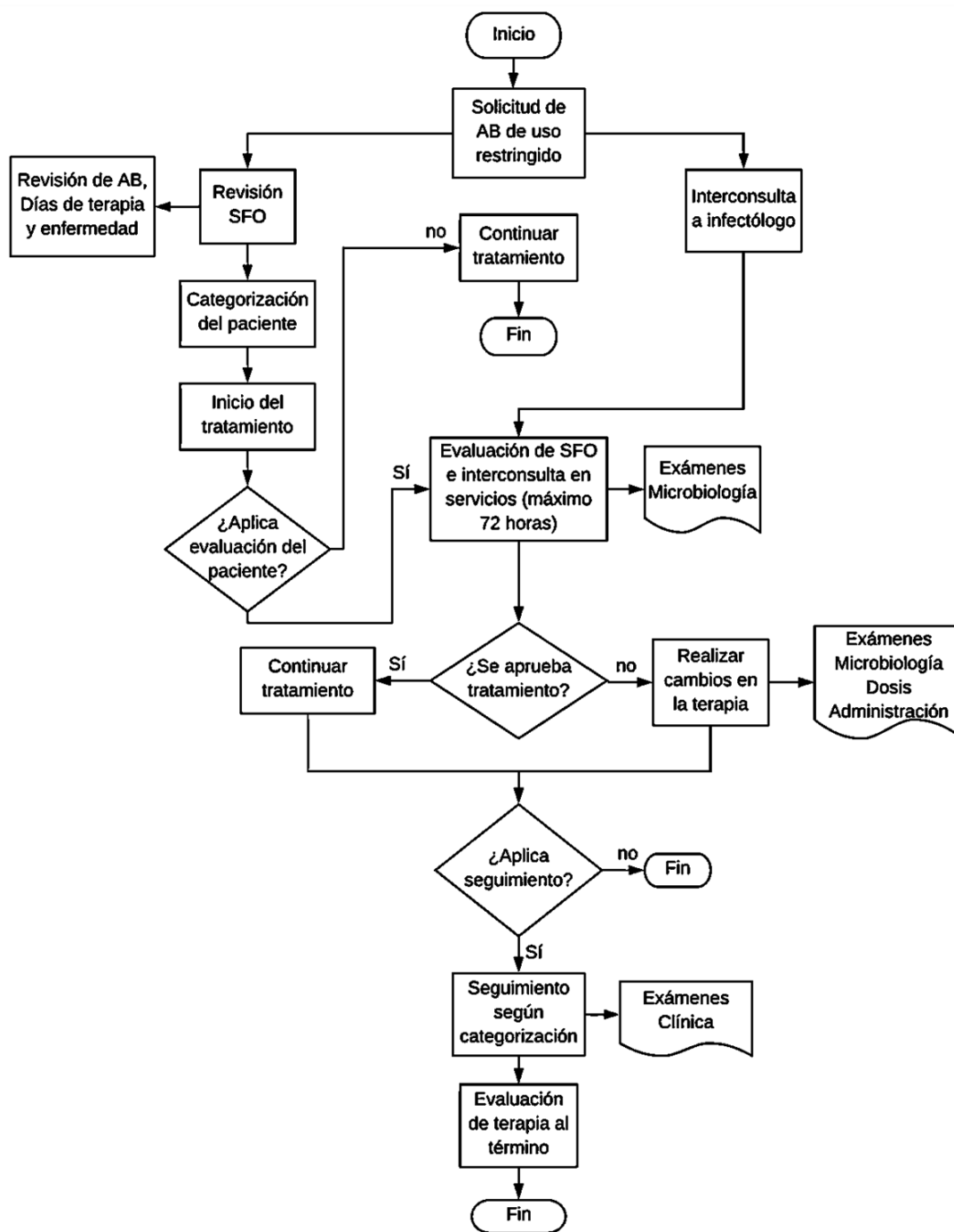


Figura 7. Flujograma de implementación del programa de optimización del uso de antimicrobianos en el hospital Dr. Eduardo Pereira de Valparaíso.

Adaptación basada en Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America, 2016 y el Programa de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH, 2012.

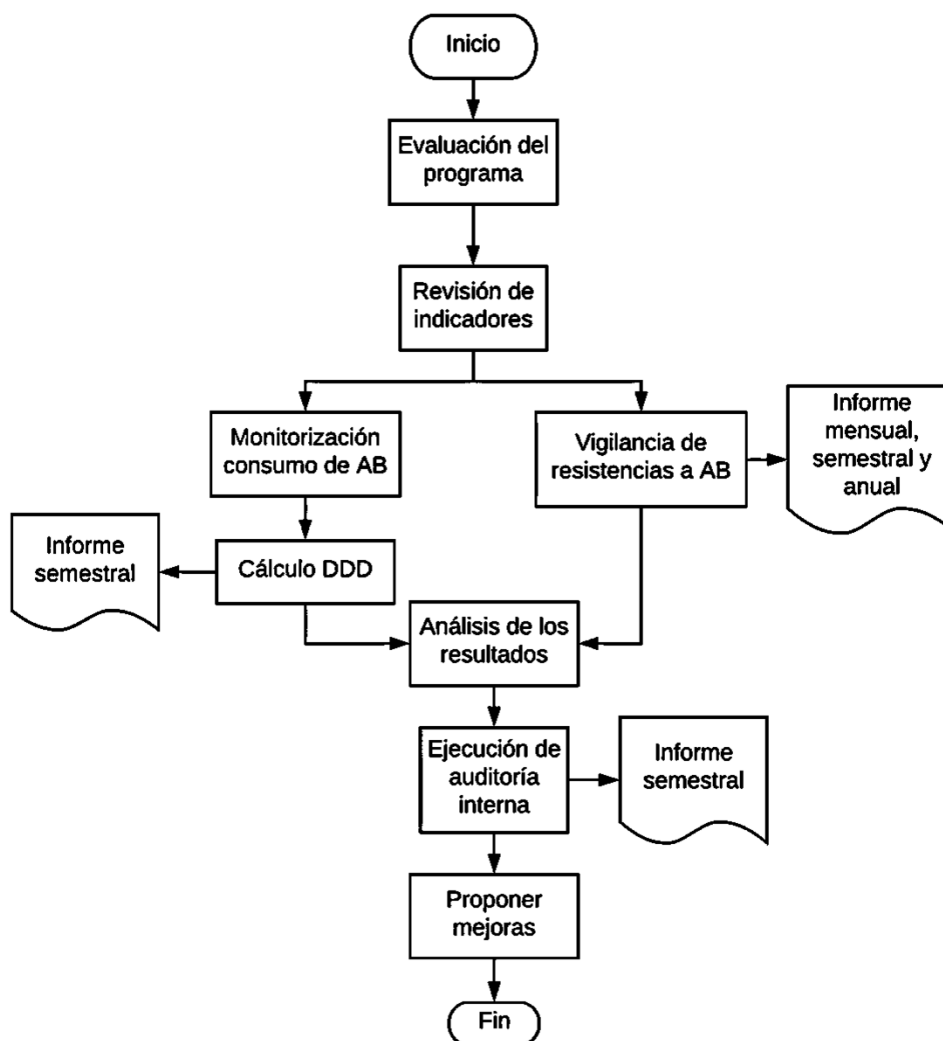


Figura 8. Flujograma de evaluación del programa de optimización del uso de antimicrobianos en el hospital Dr. Eduardo Pereira de Valparaíso.

Adaptación basada en Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America, 2016 y el Programa de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH, 2012.

ANEXO 7:

Norma de uso y monitoreo terapéutico de vancomicina

1. OBJETIVO

Establecer un protocolo de monitorización de vancomicina, con la finalidad de maximizar la eficacia y minimizar la toxicidad.

2. ALCANCE

Unidad de Paciente Crítico, de Cirugía y de Medicina.

3. RESPONSABLES DE LA EJECUCIÓN

Químico farmacéutico clínico, médico infectólogo, médicos cirujanos, médicos intensivistas, y personal de enfermería.

4. DEFINICIONES

Monitorización de drogas terapéuticas: consiste en medir concentraciones de fármaco en plasma, suero o sangre. Esta información se usa para individualizar la dosificación de modo que las concentraciones de fármaco se puedan mantener dentro de un rango objetivo.

Estado de equilibrio: se alcanza cuando la velocidad de ingreso de un fármaco es igual a la velocidad de salida. El tiempo requerido para que la concentración de un medicamento alcance el estado estable está determinado por la vida media del medicamento. Se necesitan cuatro vidas medias para alcanzar el 93.8% del estado estacionario, y en la mayoría de las situaciones clínicas, se puede suponer el logro del estado estacionario después de tres a cinco vidas medias.

Síndrome del hombre rojo inducido por VCM: está mediado en parte por la liberación de histamina y se manifiesta como hormigueo y enrojecimiento de la cara, el cuello y la parte superior del torso.

5. DESARROLLO

Objetivos primarios

1. Maximizar la eficacia de la terapia antibiótica con vancomicina
2. Minimizar los efectos adversos producidos por vancomicina
3. Contribuir al uso racional de los antimicrobianos en el Hospital Dr. Eduardo Pereira
4. Disminuir la aparición de resistencias microbianas

Objetivos secundarios

1. Establecer un protocolo de uso y monitorización de vancomicina
2. Usar antimicrobianos basados en la evidencia actual

Fundamento

1. Vancomicina (VCM) es un glucopéptido extensamente utilizado para el tratamiento de infecciones invasivas por bacterias gram positivas multirresistentes
2. El uso de vancomicina está asociado con eventos adversos, incluyendo el síndrome del hombre rojo, nefrotoxicidad y ototoxicidad.
3. El rango terapéutico de VCM es estrecho, por lo que se requiere de monitorización de drogas (TDM) para maximizar la eficacia minimizando la toxicidad.
4. Se ha observado un aumento exponencial de las resistencias a antimicrobianos en los últimos años.

MONITORIZACIÓN DE DROGAS TERAPÉUTICAS (MDT): VANCOMICINA (VCM)^{16,17}

Indicación

La monitorización de niveles plasmáticos de VCM deberá ser efectuada para las siguientes indicaciones:

- Terapia con VCM de duración superior a los 3 días
- Desde el inicio de la terapia en pacientes con dosis intensivas de VCM, alto riesgo de nefrotoxicidad, infecciones graves, función renal inestable, hemodiálisis, obesidad, bajo peso corporal y condiciones especiales con Volumen de distribución fluctuante

Método de monitorización terapéutica de Vancomicina

La monitorización de VCM deberá considerar las siguientes recomendaciones:

1. En la MDT de VCM deberán medirse las concentraciones valle. No se recomienda la medición de rutina de las concentraciones máximas.
2. Las concentraciones valle deberán evaluarse en el estado de equilibrio. En pacientes con función renal normal a los que se administra VCM dos veces al día se obtendrá una muestra antes de la cuarta o quinta dosis (el día 3).
3. Se deberán monitorizar los niveles semanalmente después de la medición inicial. Se deberá efectuar un seguimiento más frecuente en pacientes con inestabilidad hemodinámica, dosis alta de VCM, función renal inestable (es decir, deterioro o mejora) y alto riesgo de nefrotoxicidad.
4. Se deberá obtener una muestra de concentración valle dentro de los 30 minutos antes de la administración y documentar la hora exacta en que se administró la dosis y el momento en que se obtuvieron las muestras para evitar valores falsamente altos o bajos.

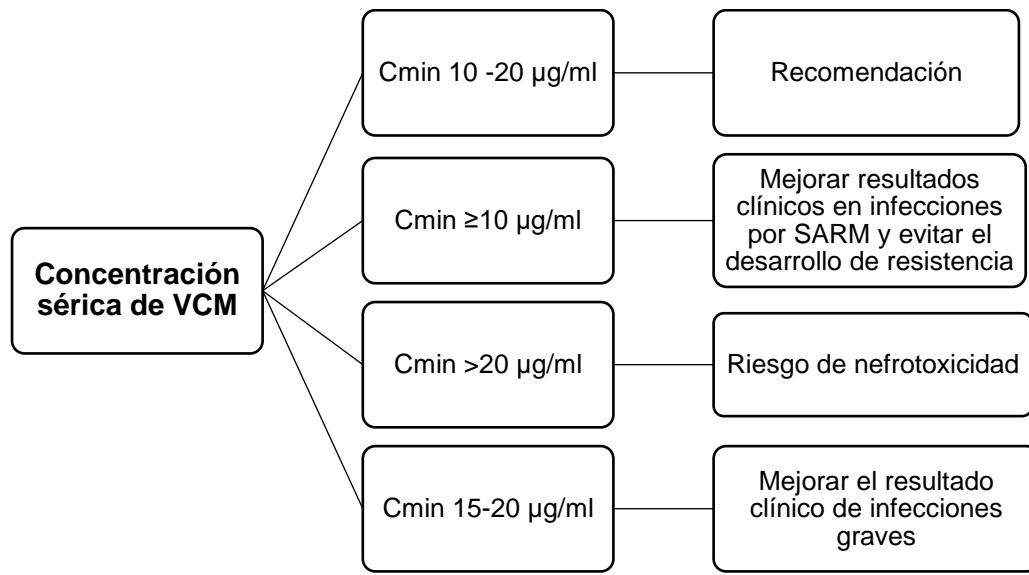


Figura 9. Concentración sérica de Vancomicina.

Plan de administración inicial

Para la administración de vancomicina se deberán considerar las siguientes recomendaciones:

1. Recomendación: dosis de 15-20 mg/kg cada 12 h en pacientes con función renal normal. Las dosis >1,5 g deben administrarse con cuidado, y no deben exceder 2 g por dosis.
2. Los regímenes de infusión continua no son recomendables.
3. Para evitar el síndrome del hombre rojo, se deben administrar dosis de 1 g IV durante un período de infusión de 1 h. Para dosis más altas, la duración de la infusión debe extenderse más de 30 minutos por 500 mg. Es más probable que ocurra cuando las dosis más grandes se infunden rápidamente.
4. Las concentraciones valle inesperadamente altas pueden presentarse con el uso de una dosis normal en pacientes con insuficiencia cardíaca, deshidratación y deterioro del estado general. Los cambios en el estado clínico del paciente deben observarse cuidadosamente durante la terapia.
5. La terapia inicial debe realizarse a la dosificación normal para alcanzar concentraciones valle de 10-15 µg/ml. Después, la dosificación puede ajustarse para alcanzar concentraciones valle de 15-20 µg/ml.
6. La dosificación puede diseñarse para alcanzar una concentración valle de 15-20 µg/ml al comienzo de la terapia en pacientes con afecciones graves o infecciones complicadas.

7. Una dosis de carga de 25-30 mg/kg en la administración inicial puede utilizarse para facilitar el logro rápido de la concentración mínima en pacientes en shock séptico.

8. Para aislamientos con VCM de CIM de 4 µg/ml [*S. aureus* intermedio a VCM (VISA)], se debe usar una alternativa a VCM, ya que los aislados de *Staphylococcus aureus* con CIM elevadas a vancomicina (SARM) tenían menos probabilidades de responder a la terapia.

Monitorización de drogas terapéuticas en pacientes bajo condiciones clínicas particulares

En los pacientes que poseen daño renal se deberá seguir las recomendaciones según su condición específica de acuerdo con lo siguiente:

PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

1. Las dosis únicas estándar o reducidas se deberán administrar cada 24 horas o incluso a intervalos más largos de acuerdo con la función renal (tabla 9).
2. Para facilitar el logro rápido de la concentración valle objetivo, se recomienda administrar una dosis inicial de carga independientemente de la función renal.
3. Si la MDT inicial se realiza en el día 3, la dosis de VCM posterior deberá ajustarse en anticipación de un aumento adicional de la concentración valle, considerando la vida media prolongada en insuficiencia renal. El tiempo requerido para alcanzar el estado de equilibrio mediante la administración de una dosis de mantenimiento a un intervalo de dosificación constante es aproximadamente de cinco semividas.
5. Se deberá considerar una alternativa a la VCM en pacientes con insuficiencia renal grave y que aún no han sido tratados con diálisis.
6. Las dosis deberán ajustarse individualmente en función de las concentraciones medidas de VCM.

Tabla 9. Dosis de Vancomicina de acuerdo con la función renal

Dosis de Vancomicina	Tasa de filtración glomerular estimada (ml/min/1,73 m ²) (Etapa de enfermedad renal crónica)					
	≥ 90	60-89	45-59	30-44	15-29	< 15
Dosis inicial	25-30 mg/Kg					
Dosis de mantención	15-20 mg/Kg cada 12 h	20-30 mg/Kg cada 24 h	15-20 mg/Kg cada 24 h	10-15 mg/Kg cada 24 h	7-10 mg/Kg cada 24 h	10 mg/Kg cada 48 h

*Adaptado de Vandecasteele, 2011.

PACIENTES QUE RECIBEN HEMODIÁLISIS

1. Se recomienda una dosis inicial de 15-25 mg/kg (como peso corporal real). Como una dosis inicial de 15 mg/kg puede no ser adecuada para alcanzar las concentraciones mínimas recomendadas, los expertos recomiendan que se administre una dosis de carga de 20-25 mg/kg.
2. A medida que se elimina una mayor cantidad de VCM durante la hemodiálisis, se administran dosis de mantenimiento de 500 mg (7,5-10 mg/kg) después de cada tratamiento de diálisis.
3. El logro de una concentración en estado de equilibrio se retrasa en los pacientes con HD. Se recomendó que la MDT se realice dentro de 1 semana después del inicio de la terapia con VCM.
4. No hay consenso con respecto a la necesidad de MDT de seguimiento en pacientes con HD en quienes no se alteró el régimen de dosificación.
5. Se deben extraer muestras de sangre para la monitorización antes del tratamiento de diálisis. Debido al fenómeno de rebote, los niveles mínimos inmediatamente después de la finalización de la hemodiálisis no reflejan las concentraciones exactas de fármaco de los pacientes.
6. Aunque es deseable el mantenimiento de concentraciones mínimas $< 20 \mu\text{g/ml}$, no hay consenso sobre las concentraciones que causan efectos adversos en pacientes sometidos a HD.

PACIENTES QUE RECIBEN TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL CONTINUA

1. Generalmente se deberá administrar una dosis inicial de 15-20 mg/kg (como peso corporal real). Algunos expertos recomiendan que se requiera una dosis de carga mayor para alcanzar las concentraciones mínimas diana.
2. Como se elimina una gran cantidad de VCM durante la hemodiafiltración venovenosa continua, se deberán administrar dosis de 500 mg cada 24 h como dosis de mantenimiento. Se recomienda ajustar las dosis de acuerdo con el resultado de MDT.
3. En pacientes con función renal residual en quienes el propósito principal de la terapia de reemplazo es la eliminación de varios mediadores que causan efectos perjudiciales durante la sepsis, podrán requerirse dosis mayores de VCM de acuerdo con los resultados de MDT.

PACIENTES QUE RECIBEN DIÁLISIS PERITONEAL AMBULATORIA CONTINUA (DPAC)

1. La VCM intraperitoneal se absorbe bien y la concentración terapéutica en suero se puede lograr durante 1 semana con una única administración intraperitoneal (es decir, 30 mg / kg).

2. Para tratar la peritonitis relacionada con DPAC, se deberá administrar una dosis de 15-30 mg/kg por vía intraperitoneal cada 5-7 días en pacientes anúricos. Para pacientes con función renal residual, las dosis se incrementan en un 25%.

6. DISTRIBUCIÓN

Unidad de Paciente Crítico, de Cirugía y de Medicina.

7. RESPONSABILIDAD DEL ENCARGADO

Jefe Subcentro Costo Pabellón. Responsable de difundir la normativa para su conocimiento y aplicación por parte de los cirujanos y supervisar el cumplimiento de la Norma.

Programa de control de IAAS. Responsable de supervisar el cumplimiento de la Norma, revisar y actualizar periódicamente (cada 5 años o cuando se precise) la Norma.

8. FLUJOGRAMA

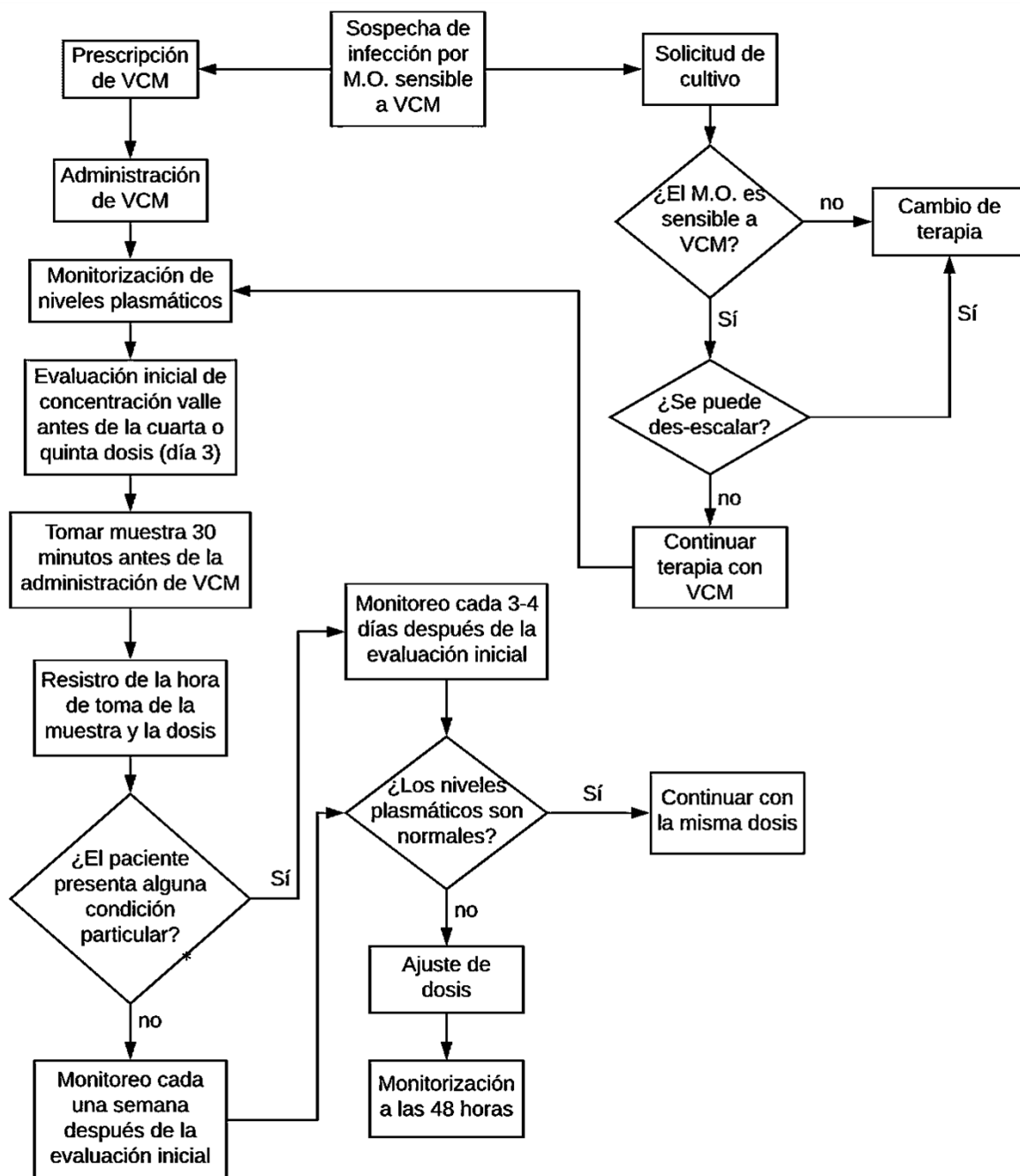


Figura 10. Flujograma del método de monitorización terapéutica de Vancomicina.

*Pacientes hemodinámicamente inestables, con altas dosis de VCM, función renal inestable o alto riesgo de nefrotoxicidad. M.O.: Microorganismo, VCM: Vancomicina.

Adaptación basada en: Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring, 2013.

ANEXO 8:

Norma de uso y monitoreo terapéutico de amikacina

1. OBJETIVO

Establecer un protocolo de monitorización de amikacina, con la finalidad de maximizar la eficacia y minimizar la toxicidad asociada a su uso.

2. ALCANCE

Unidad de Paciente Crítico, de Cirugía y de Medicina.

3. RESPONSABLES DE LA EJECUCIÓN

Químico farmacéutico clínico, médico infectólogo, médicos cirujanos, médicos intensivistas, y personal de enfermería.

4. DEFINICIONES

Monitorización de drogas terapéuticas: consiste en medir concentraciones de fármaco en plasma, suero o sangre. Esta información se usa para individualizar la dosificación de modo que las concentraciones de fármaco se puedan mantener dentro de un rango objetivo.

Concentración máxima: máxima concentración de droga que puede ser alcanzada después de la infusión de una dosis del antibiótico.

Concentración mínima inhibitoria: concentración más baja de droga que previene el crecimiento visible de microorganismos luego de entre 18 y 24 horas de cultivo.

5. DESARROLLO

Objetivos primarios

1. Maximizar la eficacia de la terapia antibiótica con amikacina
2. Minimizar los efectos adversos producidos por amikacina
3. Contribuir al uso racional de los antimicrobianos en el Hospital Dr. Eduardo Pereira

Objetivos secundarios

3. Establecer un protocolo de uso y monitorización de amikacina
4. Usar antimicrobianos basados en la evidencia actual

Fundamento

1. Los aminoglucósidos se usan con limitación en pacientes críticos debido a su potencial toxicidad renal y vestibular.

2. La amikacina (AMK) tiene un excelente perfil farmacológico, con actividad antibacteriana dependiente de la concentración plasmática máxima (C_{máx}), amplio espectro antibacteriano, efecto post antibiótico prolongado y una gran capacidad para prevenir la aparición de bacterias resistentes.
3. Dado que la actividad bactericida depende de la concentración, se ha intentado definir la concentración plasmática óptima en pacientes críticos para lograr el mejor efecto antibacteriano con el menor riesgo de toxicidad.
4. En pacientes en estado crítico con graves infecciones por gramnegativos, se requieren dosis de carga más altas y una monitorización más cercana de los niveles de amikacina para lograr una relación de la concentración máxima y concentración mínima inhibitoria (CIM) superior a 8-10.

MONITORIZACIÓN DE DROGAS TERAPÉUTICAS (MDT): AMIKACINA

Indicación

La medición de los niveles séricos de amikacina se deberá indicar especialmente para aquellos pacientes que:

- Se espera que tengan un tratamiento prolongado con aminoglicósidos: duración superior a 5-7 días
- Posean función renal comprometida
- Sean de edad avanzada (> 65 años)
- Se encuentran en estado crítico, especialmente aquellos pacientes que tienen un gran volumen de distribución
- Reciben terapia simultánea con medicamentos oto o nefrotóxicos (potencian su toxicidad)
- Se emplean dosis superiores a las habituales
- Presentan infecciones severas o de difícil acceso

Método de monitorización terapéutica de Amikacina

La monitorización de los niveles plasmáticos deberá realizarse según el tipo de régimen de dosificación prescrita al paciente: dosis única o dosis múltiple (cada 8 o 12 horas). En este caso, se considerará el régimen de dosis única, ya que es el utilizado en el hospital.

Dosis única:

1. Para la monitorización inicial se deberán tomar dos muestras de sangre en tubos diferentes:
 - La primera muestra corresponderá al nivel mínimo o valle, cuya recolección se realiza 30 minutos antes de la segunda dosis
 - La segunda muestra corresponderá al nivel peak o máximo, cuya recolección se realizará 1 hora después de iniciada la infusión (considerando que la infusión dura 30 minutos) de la segunda dosis
2. Se deberá registrar claramente la fecha y hora exacta de la administración de la dosis y de la recolección de la muestra de cada tubo, para evitar valores falsamente altos o bajos.

3. Las dosis deberán continuar administrándose mientras se esperan los resultados de los niveles plasmáticos, siempre que la función renal permanezca estable.
4. La periodicidad del seguimiento de los niveles de AMK dependerá de lo siguiente:
 - Si los niveles plasmáticos se encuentran normales se deberán monitorizar nuevamente en 4 días o antes en caso de cambios significativos en la situación clínica del paciente
 - Si los niveles plasmáticos se encuentran elevados o disminuidos (según corresponda) se deberán monitorizar nuevamente 48 horas después del ajuste de dosis.
5. La función renal deberá evaluarse cada 3 días, siempre que ésta se mantenga estable. Si la función renal se deteriora realizar controles diarios, puede ser necesaria una reducción de la dosis o un cambio a dosificación diaria múltiple ($Cl_{Cr} < 50 \text{ ml / min}$).

6. DISTRIBUCIÓN

Unidad de Paciente Crítico, de Cirugía y de Medicina.

7. RESPONSABILIDAD DEL ENCARGADO

Jefe Subcentro Costo Pabellón. Responsable de difundir la normativa para su conocimiento y aplicación por parte de los cirujanos y supervisar el cumplimiento de la Norma.

Programa de control de IAAS. Responsable de supervisar el cumplimiento de la Norma, revisar y actualizar periódicamente (cada 5 años o cuando se precise) la Norma.

8. FLUJOGRAMA

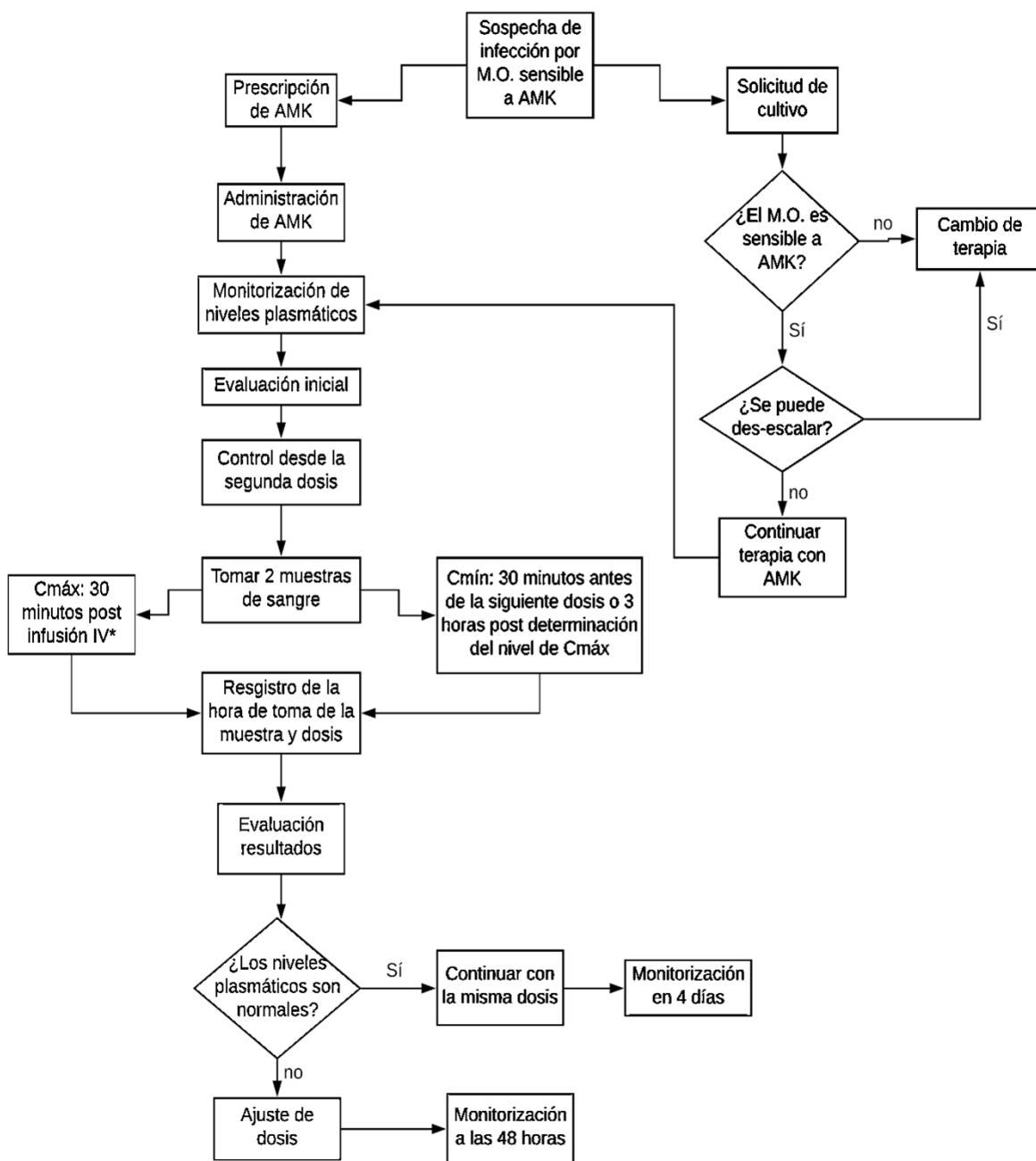


Figura 11. Método de monitorización terapéutica de Amikacina. *La infusión IV de amikacina debe durar 30 minutos.

M.O.: Microorganismo, AMK: Amikacina, C_{máx}: Concentración máxima o peak.

Adaptación basada en Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients, 2013.