



FACULTAD DE FARMACIA  
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

ELECCIÓN Y APLICACIÓN DE UNA UNIDAD DE MEDIDA DE CONSUMO DE  
ANTIMICROBIANOS PARA SER UTILIZADA EN UNA UNIDAD DE PACIENTE CRÍTICO  
PEDIÁTRICO

Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico

**PATRICIA CAROLINA CECILIA KLAHN ACUÑA**

Director de tesis: Q.F. Ángela Cabello M.  
Co-director de tesis: Q.F. Juan Francisco Collao V.

2014



***Para las personas que con mucho cariño y amor me hicieron ser la persona que soy.  
Porque hacerlos felices significa todo, espero corresponder sus esfuerzos y hacerlos tan orgullosos como ustedes me hacen a mí.  
Con todo mi corazón, mamá y papá, esta tesis se las dedico a ustedes.***

## AGRADECIMIENTOS

A mi directora de tesis, Sra. Ángela Cabello M, por creer en mí y depositar en mis manos la responsabilidad y el desafío de llevar a cabo este proyecto. Por compartir conmigo sus conocimientos, por darme su guía y su confianza... muchas gracias.

Al Dr. Saavedra y a todo el cuerpo médico, enfermeras y paramédicos de la UPC Pediátrica del Hospital Dr. Gustavo Fricke. Mis más sinceros agradecimientos por recibirme y acogerme dentro su equipo de trabajo.

Gracias a todas esas personas importantes en mi vida:

A mi mamá por ser madre, guía y profesora; a mi papá, por decirme todo con unas pocas palabras, y a mis hermanas, gracias, por decir y hacer justo lo que me hace feliz. A mi hermosa familia, eternas gracias por ser quienes son.

A mis queridos amigos y compañeros qf. Una vez me dijeron que en la universidad no encontraría amigos de verdad, me alegra saber que se equivocaron. No encontré solo uno, sino cuatro hermosas personas que me dieron luz, alegría y apoyo en estos casi 7 años. Mari, Caro, Seba y Jota, gracias por las risas y los buenos momentos.

A mis viejas y entrañables amigas. Muchísimas gracias por ser mi contención y mi cable a tierra, por hacerme ver que los estudios no lo son todo y que reír y divertirse también llena el alma. Las quiero mucho.

Mi más sincero agradecimiento a mis profesores, por formarme y darme los conocimientos que espero poner en práctica de la forma más íntegra y responsable que me sea posible. Muchas gracias por forjar mi camino.

Finalmente, quería agradecerles a todas esas personas que de alguna u otra forma estuvieron presentes en este momento y que no alcanzaron en este papel.

A todos ellos,

INIFINITAS GRACIAS

## ÍNDICE

RESUMEN .....	ii - iii
Resumen.....	ii
Summary .....	iii
INTRODUCCIÓN.....	1 - 12
HIPÓTESIS.....	13
OBJETIVOS.....	14 - 15
Objetivo general.....	14
Objetivos específicos.....	15
PACIENTES Y MÉTODOS.....	16 - 21
RESULTADOS.....	22 - 37
Caracterización epidemiológica.....	22
Análisis de la base de datos: gramos "reales" vs. gramos "virtuales" .....	26
Dosis Diaria Definida vs. Dosis Diaria Prescrita.....	27
Dosis Diaria Definida vs. Días de Terapia.....	32
Días de Terapia.....	35
DISCUSIÓN.....	38 - 47
CONCLUSIONES.....	48 - 49
BIBLIOGRAFÍA.....	50 - 56
ANEXOS.....	57 - 77

## RESUMEN

Conocer el consumo de antimicrobianos constituye una de las herramientas fundamentales para controlar la emergencia de la resistencia bacteriana. Para ello, la Organización Mundial de la Salud ha sugerido la implementación de la Dosis Diaria Definida como unidad de medición para llevar a cabo estudios de utilización de antibióticos en adultos, sin embargo, esta no puede ser aplicada en el paciente pediátrico. En respuesta a esto, diversas alternativas han sido propuestas para ser empleadas en este grupo, aunque ninguna ha prevalecido por sobre otra.

El presente estudio evaluó y comparó tres de las unidades de consumo de medicamentos más ampliamente difundidas en pediatría con el fin de encontrar cuál de ellas es la que mejor se adapta a la medición de antimicrobianos en niños. Para esto, se midió el uso de todos los antibióticos administrados en la Unidad de Paciente Crítico Pediátrico del Hospital Dr. Gustavo Fricke durante un periodo de 6 meses. Los resultados demostraron ser significativamente distintos al momento ser calculados en DDD/100camas día y PDD/100 camas día, especialmente en los pacientes más pequeños. Por otro lado, los DOT/100 camas día permitieron conocer el consumo por medio de datos independientes de la dosis.

La comparación cuantitativa y descriptiva de las tres metodologías estudiadas, permitió concluir que la Dosis Diaria Prescrita y los Días de Terapia representan una buena opción para medir consumo de antimicrobianos en niños, no obstante, la unidad recomendada para seguir realizando estudios de este tipo en la Unidad de Paciente Crítico Pediátrico del Hospital Dr. Gustavo Fricke, fue la Dosis Diaria Prescrita.

## SUMMARY

Measuring and monitoring antibiotic use is one of the main strategies for controlling the emergence of bacterial resistance. The World Health Organization has recommended the implementation of the Defined Daily Dose as the standardized metric for studying antibacterial use in adults; however, it cannot be applied to pediatric population. As a response, different alternatives have been suggested for that purpose, though none has prevailed over another.

This study assessed and compared three of the most commonly used metrics for measuring aggregate antimicrobial consumption in pediatrics for resolving which of the units is the one that better suits for quantifying antibiotics in children. For aiming this intention, data related to antibacterial use and dosing among all antimicrobials prescribed in the pediatric critic patient unit of Dr. Gustavo Fricke Hospital in Viña del Mar was collected during January and July of 2014. Results demonstrate to be significantly different when calculating consumption in DDD/100 patient days and PDD/100 patient days, especially among younger patients. On the other hand, DOT/100 patient days allowed achieving consumption data using days of treatment instead of the dose.

Quantitative and descriptive comparison of the three studied methodologies, permits concluding that Prescribed Daily Dose and Days of Therapy represent a suitable choice for measuring antibiotic use in a pediatric ward. Nevertheless, considering the local scenario, this study proposes the Prescribed Daily Dose as the best metric for accomplishing drug utilization studies in the pediatric critic patient unit of Dr. Gustavo Fricke Hospital.

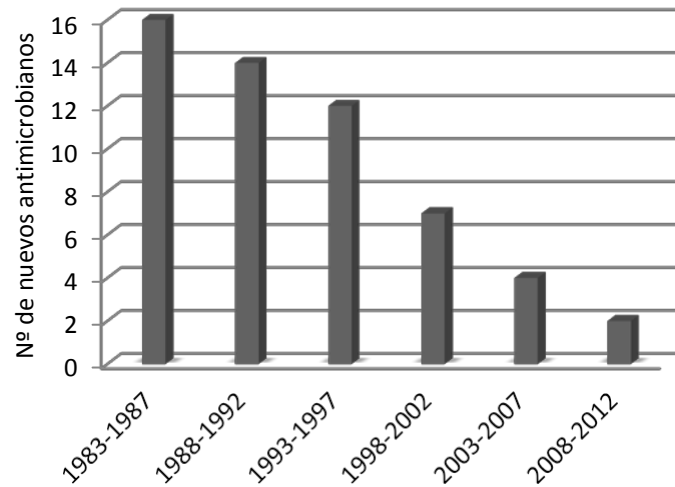
## INTRODUCCIÓN

El último informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la resistencia bacteriana a los agentes antimicrobianos fue categórico. De acuerdo a este, lo que antes era una creciente amenaza, hoy ya es una realidad en todas las regiones del mundo: la resistencia de bacterias comunes ha alcanzado niveles alarmantes, a tal punto, que muchos de los tratamientos antibióticos han dejado de ser efectivos [1]. El temor a volver a la era "preantibiótica" ha inducido a las autoridades a tomar medidas para evitar la progresión del problema y sus potenciales repercusiones sanitarias, políticas y económicas [1, 2].

El fenómeno de la resistencia a fármacos antimicrobianos no es algo nuevo. Desde que comenzaron a utilizarse los primeros agentes antibióticos a principios del siglo XX, la emergencia y el desarrollo de mecanismos de resistencia bacteriana han ido de la mano (Anexo nº1), representando uno de los mayores desafíos para la medicina contemporánea [3, 6]. La ineficacia de los tratamientos ya conocidos, e incluso la de nuevas alternativas antibióticas [2], se debe principalmente a la gran capacidad que tienen las bacterias de adaptarse a nuevos y hostiles escenarios. Esta adaptación ha surgido en respuesta a múltiples factores relacionados entre sí, aunque el uso, y muchas veces el abuso, de los antibióticos se perfila como uno de los principales responsables [1-6]. La presión selectiva ejercida por este tipo de fármacos ha contribuido a la aparición de diversos mecanismos de resistencia, como la producción de  $\beta$ -lactamasas, el desarrollo de bombas de eflujo o alteraciones en el blanco de la droga, entre otros, han generado la emergencia y reemergencia de "súper bacterias" que hoy tienen en jaque los avances y esfuerzos desplegados por la industria farmacéutica [7]. El problema es grande, pues se estima que más del 70% de las bacterias causantes de infecciones intrahospitalarias son resistentes al menos a una de las alternativas usadas normalmente para tratarlas [8], limitando cada vez más la posibilidad de proveer terapias seguras y efectivas a los pacientes.

El impacto social y económico asociado al surgimiento de nuevos y más agresivos microorganismos clínicamente importantes, como el *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas y *Echerichia coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación [1, 2, 7] es difícil de dimensionar. Hoy en día la mortalidad relacionada a enfermedades infecciosas es la segunda causa de muerte en niños y adultos en el mundo [9] y la tercera en nuestro país [10], y los costos adicionales relacionados con infecciones multirresistentes en la Unión Europea se estiman en al menos 1.5 billones de euros cada año [11, 12]. Las consecuencias dejan en manifiesto la necesidad de contar con intervenciones efectivas destinadas a detener el avance y diseminación del problema. De esta manera, diversas autoridades sanitarias han concentrado sus esfuerzos en crear e implementar estrategias dirigidas a promover la vigilancia y uso racional de antimicrobianos, la prevención y control de las enfermedades infecciosas e incentivar la investigación y producción de nuevas alternativas antibióticas [13-15].

Cabe señalar que en los últimos 30 años ha ocurrido una importante desaceleración en el desarrollo e introducción de nuevos antibióticos a la terapéutica actual (Figura 1) [16] y, aun a pesar de la magnitud del problema de la resistencia a los antimicrobianos, la industria farmacéutica no ha invertido lo suficiente para revertir esta situación. Este desinterés se ve influenciado en gran parte por el bajo retorno de la inversión e insuficientes ganancias asociadas a las terapias antibióticas, en comparación a las retribuciones económicas obtenidas de medicamentos utilizados para tratar enfermedades crónicas [17, 18]. Un ejemplo de aquello es que de las 27 nuevas drogas aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos el año 2013, solo tres fueron drogas antivirales y ninguna antibacteriana [19].



**Figura 1.** Número de antimicrobianos aprobados por la FDA para uso en humanos desde 1983 hasta el 2012 según la Infectious Diseases Society of America [16].

En este contexto, y mientras el escenario en investigación no progrese, es lógico pensar que una de las alternativas más prontamente accesible es mejorar la prescripción y uso de los antimicrobianos. Éstos constituyen uno de los grupos de medicamentos más frecuentemente utilizados en el manejo de pacientes hospitalizados, concentrando cerca del 30% del total de las prescripciones médicas [20]; no obstante, alrededor del 40% de ellos son ocupados inadecuadamente [21-23]. Es por esta razón que el control activo del uso de los antibióticos resulta un importante objetivo para contribuir a preservar la efectividad de estos medicamentos. Así, tanto a nivel comunitario como a nivel hospitalario, distintas iniciativas han nacido con el fin de difundir y promover políticas tendientes a enfrentar este problema [14, 23].

Los Programas de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA) o *Antimicrobial Stewardship Programs* (ASP), han sido diseñados para mejorar el uso de estos medicamentos en la práctica clínica, a través de la participación de un equipo multidisciplinario y la implementación de estrategias coordinadas. Con ello, se pretende optimizar la terapia antibiótica del paciente, prevenir el uso inapropiado e innecesario de

los mismos y por último, y como consecuencia, disminuir el desarrollo de resistencia bacteriana [24, 25] y los costos asociados a su empleo en los recintos asistenciales [26-27]. Sin embargo, para evaluar los resultados y el impacto de dichas intervenciones, se hace indispensable poder medirlos [28-29].

Los PROA, que procuran monitorizar la prescripción y los comportamientos relacionados con el consumo de antimicrobianos, aportan los datos y los instrumentos necesarios para fundamentar decisiones terapéuticas y determinar tanto las consecuencias del uso indebido de los antimicrobianos como el impacto de las intervenciones destinadas a contener la resistencia [30]. Lo más común es que estos se evalúen midiendo el consumo antibióticos por medio de parámetros cuantitativos que permitan obtener resultados confiables y reproducibles en el tiempo [29]. De este modo, para que estos estudios sean válidos, es esencial que los resultados se expresen utilizando una clasificación universal que tenga sentido terapéutico y que además permita la comparación entre distintos principios activos o grupos de medicamentos [31].

#### **Unidades de medida de consumo de medicamentos: la Dosis Diaria Definida**

De acuerdo a lo indicado por el Centro Colaborador de la OMS en Metodología Estadística de los Medicamentos, la unidad técnica de medida de consumo estándar para realizar estudios de utilización de medicamentos es la Dosis Diaria Definida (DDD) [32]. Esta se define como "la dosis media diaria habitual de un medicamento cuando se utiliza en su indicación principal en adultos" [32]. Estas características le han permitido a la DDD ser una herramienta ampliamente utilizada en la farmacoepidemiología para medir, analizar y comparar el uso de fármacos y así poder detectar cambios a lo largo del tiempo [33]. Dicho instrumento ha proporcionado a los establecimientos hospitalarios un elemento útil, que les permite observar las tendencias de consumo a través del tiempo, revisar y supervisar el cumplimiento de programas de uso racional de antimicrobianos y, por sobre

todo, hacer comparaciones entre distintos centros asistenciales tanto a nivel local como internacional [34, 35].

El fácil modo de calcular (no se necesita información a nivel del paciente) y la posibilidad de realizar comparaciones estandarizadas, ha hecho que esta unidad sea ampliamente utilizada en Europa [36, 37], no obstante, no está exenta de limitaciones [28, 30, 34]. Las principales debilidades de esta medida recaen en que:

- La DDD no refleja necesariamente la dosis realmente prescrita o administrada [38]. De acuerdo a De With y colaboradores (2009), menos de un 50% de las dosis diarias prescritas coinciden con las DDD recomendadas por la OMS, lo que muchas veces lleva a sobreestimar los valores de las DDD [39].
- La DDD establecida para un determinado fármaco puede cambiar a medida que nuevas dosis sean aprobadas para esa droga, lo que puede llevar a confusiones al hacer comparaciones en el tiempo [34].
- Este método no sería lo suficientemente preciso en pacientes con insuficiencia renal.
- No puede ser aplicada para medir el consumo de antimicrobianos en pacientes pediátricos, debido a que las DDD están diseñadas a partir de dosis en adultos donde no se consideran las características individuales del paciente, tales como edad, talla o peso [35]. Este inconveniente conduce a resultados erróneos que, por lo general, son interpretados como una subestimación del consumo en este grupo etario [40].

En respuesta a estas limitantes, diversas medidas de consumo han sido propuestas como alternativas a la DDD.

### Otras medidas de consumo

La *Dosis Diaria Prescrita* (PDD, por su sigla en inglés) ha sido utilizada en parte, para corregir los defectos de la DDD, especialmente el mencionado en el primer punto de la sección anterior.

Como lo dice su nombre, esta unidad corresponde a la dosis diaria promedio prescrita para una determinada indicación, obtenida de una muestra representativa de prescripciones médicas [41]. Esta aproximación dará cuenta de lo que realmente se está administrando al paciente, haciendo que los resultados sean mucho más precisos al momento de evaluar la exposición de la población estudiada a los agentes microbianos [42]. Sin embargo, esta favorable ventaja se puede transformar en un inconveniente si se considera que la PDD de un mismo medicamento puede diferir entre diferentes países, grupos étnicos e incluso entre distintas ciudades o regiones dentro del mismo país. Además, la dosis prescrita para un antibiótico cualquiera con frecuencia difiere según la indicación o condición específica del paciente, por lo que muchas veces es necesario alcanzar este nivel de detalle para interpretar los resultados obtenidos [41]. De esta forma, se entiende que la PDD no es útil para realizar comparaciones inter hospitalarias, pero sí podría ser validado como un indicador interno para describir la realidad local [43].

A diferencia de lo recomendado por la OMS, la medida de consumo más utilizada en los Estados Unidos y la estandarizada para estudios de utilización de medicamentos de acuerdo al *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) [44] son los *Días de Terapia* (DOT, por su sigla en inglés). Los DOT se definen como el número de días que un paciente recibe un determinado fármaco, independiente de la dosis o cantidad de veces administradas y, al igual que la DDD o la PDD, es común normalizarlo en cada 100 o 1000 pacientes u otro denominador de censo [34]. Su cálculo es fácil y directo aunque es preciso contar con datos a nivel del paciente, información muchas veces no disponible en los sistemas computacionales de farmacia [30, 34].

La relación que existe entre DOT y DDD es variable y depende mucho del tipo de antimicrobiano. La correlación DOT-DDD es alta cuando la dosis administrada es similar a la DDD recomendada por la OMS y, por el contrario, la DDD será menor a la DOT cuando la dosis recomendada por la OMS es mayor a la normalmente prescrita y viceversa [34]. Así, es fácil entender por qué en unidades de paciente crítico las diferencias podrían ser más marcadas que en otros servicios clínicos, donde estas parecieran desaparecer [39, 45]. Sin embargo, a pesar de las discrepancias que pudiesen existir entre DOT y DDD, se ha demostrado que estas no tendrían mayor influencia al momento de asociar el consumo de antimicrobianos con el desarrollo de resistencia [45].

Las ventajas y desventajas de cada una de las unidades de medida de consumo mencionadas se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Comparación de unidades de medida utilizadas para reportar consumo de antimicrobianos.

Unidad de medida de consumo	Ventajas	Desventajas
<b>Dosis Diaria Definida (DDD)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Permite realizar comparaciones estandarizadas entre distintas drogas, hospitales y países.</li> <li>2) Información necesaria fácil de acceder por medio de sistemas computacionales de farmacia.</li> <li>3) Fácil de calcular.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) No refleja necesariamente la dosis realmente prescrita [39].</li> <li>2) La OMS está actualizando las DDD de referencia en forma periódica, complicando la valoración de uso en el tiempo.</li> <li>3) No sería lo suficientemente preciso en caso de pacientes con insuficiencia renal.</li> <li>4) No puede ser aplicada en pacientes pediátricos.</li> </ol>
<b>Dosis Diaria Prescrita (PDD)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Refleja el consumo específico de cada servicio u hospital.</li> <li>2) Mejor relación entre consumo y exposición a antimicrobianos.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) No sirve para hacer comparaciones entre hospitales.</li> <li>2) Requiere de información extremadamente específica.</li> </ol>
<b>Días de Terapia (DOT)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Puede ser usado para medir el consumo de antimicrobianos en niños.</li> <li>2) Permite comparación entre distintos tipos de población.</li> <li>3) Cálculo sencillo.</li> <li>4) No se ve afectados por cambios en la DDD.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Información difícil de obtener sin la ayuda de sistemas computacionales más sofisticados.</li> <li>2) No refleja la dosis administrada.</li> </ol>

Tal como se ha expuesto, existen muchas unidades para medir el consumo de antimicrobianos en adultos, mas el debate por saber cuál es la más apropiada aún continúa abierto. Mientras tanto, la decisión sigue sujeta a las necesidades y recursos disponibles en cada hospital.

### **Unidades y estudios de consumo en pediatría**

El consumo de antimicrobianos en pediatría es un tema de gran importancia. Cerca de un tercio del total de las prescripciones en niños corresponden a antibióticos [46, 47]; sin embargo, y paradójicamente, estos son el grupo de medicamentos más frecuentemente asociados a errores de medicación [48, 49]. Asimismo, se ha observado que dentro de estos errores, la dosificación inapropiada es uno de los problemas más serios en pediatría [50]. Si este punto se aplica al ámbito de los antibacterianos, es posible establecer que en el paciente pediátrico existe un especial riesgo de contribuir al desarrollo y propagación de bacterias fármaco resistentes. La relación entre el mal uso de estos fármacos y la resistencia bacteriana podría llegar a ser alarmante si se considera que en los Estados Unidos cerca de un 50% de los antibióticos prescritos a menores parecen ser innecesarios [51]. Es por esto que el uso adecuado de los antimicrobianos en este grupo de pacientes debe ser una de las estrategias fundamentales para dar respuesta al problema de la resistencia, siendo imprescindible contar con información cuantitativa detallada y certera.

Como ya fue mencionado, existen diversas alternativas para medir el consumo de antimicrobianos en adultos, sin embargo la realidad en la pediatría es muy distinta. La principal limitante a aplicar unidades como la DDD se relaciona con que esta última está diseñada para ser aplicada en adultos [32], lo que deja automáticamente marginada a la población pediátrica al no considerar elementos fundamentales de la dosificación en niños, tales como características individuales de cada paciente, por ejemplo, edad, peso, talla, entre otras [35]. Al mismo tiempo, la gran heterogeneidad del grupo etario hace muy difícil

llegar a conclusiones globales para lo que muchas veces es necesario hacer análisis estratificados según peso o edad [52, 53].

Es evidente que los estudios de utilización de medicamentos están en deuda con la pediatría, mas la importancia de contar con ellos ha hecho surgir distintas alternativas que se adaptan a las particularidades especificadas. De esta manera, los investigadores se han atrevido a utilizar unidades como DDD específicas para niños [53, 54], PDD [46], DOT [47] y prescripciones/1000 pacientes [55], entre otras, para llevar a cabo dicho cometido. A pesar de ello, muchas de estas unidades cuentan con la gran desventaja de contar con información sumamente específica, difícil de aplicar en otros escenarios con otras realidades, lo que impide la comparación. Ante este problema, unidades independientes de la dosis, como los DOT, se perfilan como una buena alternativa, ya que incluso la medición del uso de antibióticos en niños es numéricamente comparable con la de los adultos [47].

Nuevamente se puede observar que, a pesar de la limitada información disponible acerca del tema, existen opciones dispuestas a llenar el vacío que existe en torno al consumo de medicamentos en pediatría, no obstante aún no es posible llegar a un consenso para instaurar una de ellas como unidad única estándar. Es por esta razón que el presente trabajo tiene como fin identificar y proponer la mejor alternativa de unidad de utilización de medicamentos para ser aplicada a la medición del consumo de antimicrobianos en el paciente pediátrico. De este modo, se podrá contribuir a describir con precisión tendencias y patrones de prescripción propios del lugar de estudio. Esto permitirá que, a largo plazo, se pueda comparar la evolución del consumo e identificar áreas de intervención y oportunidades de mejora, siempre apuntando al gran objetivo que es lograr controlar la aparición de resistencia bacteriana. A su vez, los datos obtenidos posibilitarán establecer una relación a gran escala con distintos establecimientos a nivel mundial y, por qué no, colaborar en la búsqueda de una unidad consensuada, global y estandarizada a aplicar en pediatría.

## **HIPÓTESIS**

La evaluación de distintas unidades de consumo disponibles para cuantificar el uso de medicamentos en pediatría permiten establecer aquella aplicable para estudios de utilización de antimicrobianos en una unidad de paciente crítico pediátrico.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Identificar, evaluar y proponer una unidad de medida de consumo de medicamentos apropiada para el paciente pediátrico que permita cuantificar el uso de antimicrobianos en la unidad de paciente crítico pediátrico del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar.

### **Objetivos específicos**

1. Identificar y seleccionar unidades de medida de consumo de medicamentos aplicables en el paciente pediátrico.
2. Realizar seguimiento farmacoterapéutico con el fin de recolectar datos de uso y dosificación de antimicrobianos en el paciente crítico pediátrico del Hospital Dr. Gustavo Fricke.
3. Contrastar el uso de antibióticos según registro computacional de Farmacia con lo administrado en el servicio clínico participante del estudio.
4. Cuantificar el consumo de antimicrobianos del servicio de paciente crítico pediátrico del Hospital Dr. Gustavo Fricke utilizando las unidades seleccionadas.
5. Comparar los resultados obtenidos para establecer la mejor unidad de consumo de medicamentos para aplicar al paciente pediátrico.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### 1. Contexto

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Dr. Gustavo Fricke (HGF) de Viña del Mar, centro asistencial de nivel terciario y el de mayor complejidad de la Red del Servicio de Salud Viña del Mar- Quillota, en el periodo comprendido entre los días 6 de enero y 30 de junio del año 2014. Este cuenta con un total de 433 camas distribuidas en distintos servicios clínicos, de las cuales 57 están destinadas a la atención pediátrica [56].

Como muestra representativa, se consideró la unidad de paciente crítico (UPC) pediátrico compuesto por la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) y la Unidad de Cuidados Intermedios (UCIN), servicios que concentran una alta tasa de utilización de antimicrobianos y en donde es más común desarrollar resistencia [44, 57]. Ambos servicios clínicos conforman un total de 12 camas distribuidas en 4 camas y 2 aislamientos en UCI y 6 camas en UCIN, cuyos cupos son utilizados desde recién nacidos hasta los 15 años de edad.

#### 1.1. Diseño

El presente corresponde a un estudio prospectivo y observacional.

#### 1.2. Población

Formaron parte del estudio todos los pacientes pediátricos que cumplieron con los siguientes criterios:

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes hospitalizados en la UPC pediátrica del hospital Dr. Gustavo Fricke durante el periodo de estudio.
- Tiempo de estada en UCIP o UCIN por un periodo igual o mayor a 24 horas.

- Pacientes que recibieron tratamiento antibiótico con antimicrobianos de uso sistémico incluidos en la categoría J01 del sistema de clasificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical [ATC] classification) [32].
- Pacientes cuyos padres o apoderados accedieron voluntariamente a formar parte del estudio y firmaron el respectivo consentimiento informado (Anexo n°2).

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que no tuviesen prescrita terapia antibiótica durante su estadía en UCIP o UCIN.
- Fármacos antimicrobianos del tipo antifúngico, antiviral y/o antibiótico de uso tópico.

## **2. Evaluación bioética**

Con fecha 6 de enero del 2014, el presente estudio fue aprobado para su ejecución por el Comité de Bioética para la Investigación de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso (Anexo n°3).

## **3. Recolección de datos**

La permanencia en el servicio clínico y la participación de las rondas médicas permitió que la recolección de la información requerida fuera fácil y fluida. De este modo, considerando la muestra de pacientes, los datos de interés fueron obtenidos a través de la revisión diaria de curvas de enfermería, fichas clínicas y del acceso al programa *Sistema S.I.H. [versión de producción]*, Hospital Dr. Gustavo Fricke, base de datos de dispensación de medicamentos de la farmacia del hospital.

Para facilitar la recopilación de datos, fue necesario apoyarse en una ficha de seguimiento farmacoterapéutico, elaborada para tal efecto (Anexo nº4), que incluyó los aspectos más importantes que permitiesen calcular los parámetros analizados. Dicho documento se confeccionó en base a estudios previos [34, 53] y se utilizó para registrar la siguiente información:

- **Datos demográficos del paciente:** esta sección incluyó antecedentes del paciente como identificación (a través de sus iniciales), género, edad, peso, talla, periodo de hospitalización, servicio clínico y número de cama.
- **Datos clínicos del paciente:** este apartado recogió información correspondiente al (los) diagnóstico(s) de ingreso a la UCIP o UCIN. A su vez, en caso que el diagnóstico de entrada no guardase estrecha relación con el tratamiento antimicrobiano, se incluyó también el motivo de prescripción.
- **Medicamentos (antimicrobianos) prescritos:** en esta sección se registró cada uno de los antimicrobianos prescritos, su dosificación, vía de administración, dosis administrada, dosis/día, días de terapia y cantidad de unidades despachadas desde farmacia (según sistema S.I.H.).

#### **4. Prescripción de antimicrobianos**

Con el fin de categorizar las prescripciones médicas de antimicrobianos realizadas en UCIP y UCIN, se utilizó el sistema de clasificación Anátomo Terapéutica Química (ATC) identificando hasta el tercer nivel de organización para cada medicamento. De esta forma, se ordenaron en diez subgrupos de acuerdo a sus propiedades terapéuticas, farmacológicas y químicas, según muestra el siguiente cuadro (tabla2) [32].

**Tabla 2:** Clasificación ATC para antimicrobianos de uso sistémico.

1° Nivel	
J Antiinfecciosos de uso sistémico	
2° Nivel	
J 01 Antibacterianos para uso sistémico	
3° Nivel	
J01A	<i>Tetraciclinas</i>
J01B	<i>Anfenicoles</i>
J01C	<i>Antibacterianos betalactámicos, penicilinas</i>
J01D	<i>Otros antibacterianos betalactámicos</i>
J01E	<i>Sulfonamidas y trimetoprim</i>
J01F	<i>Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas</i>
J01G	<i>Aminoglicósidos antibacterianos</i>
J01M	<i>Quinolonas antibacterianos</i>
J01R	<i>Combinaciones de antibacterianos</i>
J01X	<i>Otros antibacterianos</i>

## 5. Evaluación cuantitativa del consumo de antimicrobianos

5.1. Consumo "real" vs. consumo "virtual". Se cotejaron los datos de consumo de antimicrobianos en gramos (g) obtenidos *in situ* versus los entregados por la base de datos de Farmacia.

- Los gramos "reales" corresponden al número de dosis de medicamento que realmente le fueron administrados al paciente. La información fue verificada a diario en las curvas de enfermería.
- Los gramos "virtuales" coinciden con los datos extraídos desde el Sistema S.I.H. desde donde se anotó la cantidad de unidades de antimicrobianos despachadas por paciente. Cada unidad física fue multiplicada por la dosis total (g) indicada en su presentación comercial.

El número de gramos o unidades internacionales de antibiótico fueron posteriormente convertidos a cada una de las unidades de consumo de antimicrobianos a evaluar.

5.2. Medidas de consumo. Con el fin de evaluar el consumo de antimicrobianos por medio de distintas unidades de consumo de medicamentos encontradas en la bibliografía, se aplicaron tres de las unidades más utilizadas [35] y aquellas recomendadas por instituciones relacionadas al control y vigilancia de los antimicrobianos [26, 32, 36, 46]. A su vez, considerando la gran heterogeneidad del grupo estudiado y debido a que la prescripción de todos los medicamentos fue calculada en base al peso de cada paciente, con el fin de precisar los resultados, se definieron tres bandas de peso: < 10 kg, 10- 25 kg,  $\geq 25$  kg [53]. Para cada segmento se calculó el consumo de antimicrobianos según las tres unidades presentadas a continuación.

- **Dosis Diaria Definida.** La DDD, se utilizó para determinar el consumo mensual de todos los antimicrobianos usados durante el periodo de estudio.

La asignación de la DDD de cada antimicrobiano se realizó según los lineamientos de la última versión del índice ATC/DDD [32]. Para facilitar la comparación y controlar diferencias de censo entre cada mes, las DDD fueron normalizadas a 100/camas día (cd) para cada antimicrobiano y ruta de administración. De acuerdo a esto, la fórmula utilizada para calcular el consumo fue la siguiente:

$$DDD/100 \text{ cd} = \frac{\text{total de medicamento consumido en el mes (g)} \times 100}{DDD \text{ referencia} \times n^{\circ} \text{ días de estudio} \times n^{\circ} \text{ camas} \times \text{índice de ocupación}}$$

- **Dosis Diaria Prescrita.** Para representar las dosis que realmente identifiquen a la población pediátrica, se calculó el consumo de antimicrobianos según la PDD. La PDD fue calculada diferenciadamente, como el promedio de las dosis observadas (mg/día) [38, 40] para cada medicamento y ruta de administración por banda de peso. Con ello, se pudieron obtener las PDD/100 camas día para los antimicrobianos analizados, utilizando la siguiente fórmula:

$$PDD/100 \text{ cd} = \frac{\text{total de medicamento consumido en el mes (g)} \times 100}{PDD \text{ calculada} \times n^{\circ} \text{ días de estudio} \times n^{\circ} \text{ camas} \times \text{índice de ocupación}}$$

- **Días de terapia.** Los DOT corresponden al número de días que un paciente estuvo recibiendo algún tratamiento antibiótico, por consiguiente, se asignó 1 DOT por cada antimicrobiano administrado independiente de la dosis prescrita por el médico [34].

Para facilitar la comparación en el tiempo y el posterior análisis de los resultados, los datos obtenidos fueron normalizados a 100 camas día. De este modo, la fórmula utilizada fue:

$$DOT/100 \text{ cd} = \frac{n^{\circ} \text{ total de DOT de cada antibiótico (días)} \times 100}{n^{\circ} \text{ días de estudio} \times n^{\circ} \text{ camas} \times \text{índice de ocupación}}$$

## 6. Análisis de los datos

La información recopilada durante el periodo de estudio fue organizada por mes y digitalizada a archivos .xls a través del programa Microsoft Excel 2010, versión compatible con el sistema operativo Windows 8. El análisis de estadística descriptiva también fue hecho con este programa.

Debido lo acotado de la muestra, los análisis estadísticos fueron desarrollados con muestras no paramétricas. La prueba de los rangos con signo de Wilcoxon [58] fue utilizada para comparar dos variables considerando un intervalo de confianza de confianza de 95% y un nivel de significancia para valores  $p < 0,05$ . Para realizar esta prueba se ocupó el programa IBM SPSS Statistics 19.

Aquellas variables que no pudieron ser comparadas por medios estadísticos fueron objeto de comparaciones descriptivas.

## RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre el 16 de enero y el 31 de junio del 2014, 234 pacientes fueron hospitalizados en la UPC pediátrica del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar, 121 en la UCI y 113 en la UCIN. De ellos, solo 97 pacientes (41,45%) cumplieron con los criterios de inclusión.

### 1. Caracterización epidemiológica

1.1. Género.- El género masculino representó la mayoría de los pacientes que requirieron algún tratamiento antibiótico (56,7%), en su contraparte, solo el 43,3% fueron mujeres.

**Tabla 3:** Distribución de pacientes según peso.

	UCI		UCIN		Total	
	n	%	n	%	n	%
Hombres	32	54,2	23	60,5	55	56,7
Mujeres	27	45,8	15	39,5	42	43,3
Total	59		38		97	

1.2. Edad.- La distribución etaria de los pacientes estudiados va desde los pocos días de nacimiento hasta los 14 años. El promedio de edad de los niños ingresados a la UCI fue de  $4,0 \pm 1,2$  años, mientras que el de la UCIN fue menor,  $2,0 \pm 0,7$  años.

1.3. Características del paciente.- En general, considerando a todos los hospitalizados durante el periodo enero-junio inclusive aquellos que no recibieron tratamiento antibiótico, el promedio de días de estada fue de 6,8 días en UCI y 8,7 días en UCIN.

Del total de pacientes ingresados a la UPC, el 41,28% recibió al menos un antimicrobiano durante su estadía en el hospital. De estos, a más de la mitad de los hospitalizados en UCI (61%) les fueron administrados entre 2 y 3 antibióticos a diferencia de lo que ocurrió en la UCIN, donde la mayoría (50%) recibió solo uno. En ambos casos, el máximo de antimicrobianos recibidos por un paciente en su periodo de hospitalización fue 6, de los

cuales se administraron hasta 3 a la vez. El promedio de antibióticos recibidos por paciente fue de  $2,25 \pm 0,26$  en UCI y  $2,07 \pm 0,67$  en UCIN.

Por el otro lado, las diferencias entre ambos servicios clínicos continúa si se considera el motivo de prescripción: en UCI predominaron las afecciones respiratorias mientras que en UCIN fueron las del tipo urológicas. Opuestamente, el uso de antimicrobianos en profilaxis fue indicado en un solo caso en UCI. En UCIN, no hubo prescripciones asociadas a infecciones gastrointestinales o del sistema nervioso central.

**Tabla 4:** Características del paciente recibiendo terapia antimicrobiana.

Características	UCIP		UCIN	
	n	%	n	%
N° de antimicrobianos				
1 antimicrobiano	14	23,7	19	50,0
2- 3 antimicrobianos	36	61,0	15	39,5
≥4 antimicrobianos	9	15,3	4	10,5
Diagnóstico				
Respiratorio	24	40,0	15	37,5
Sistémico*	11	18,3	5	12,5
No definido**	9	15,0	2	5,0
SNC	7	11,7	0	0,0
Gastrointestinal	5	8,3	0	0,0
Urológico	3	5,0	16	40,0
Profilaxis	1	1,7	2	5,0

\*Shock séptico, bacteremia; \*\*Tratamiento antibiótico sin diagnóstico claro;  
SNC: sistema nervioso central.

1.4. Características de los antimicrobianos.- Durante el periodo de estudio, en ambos servicios fueron utilizados 26 antimicrobianos distintos de 7 subgrupos ATC diferentes.

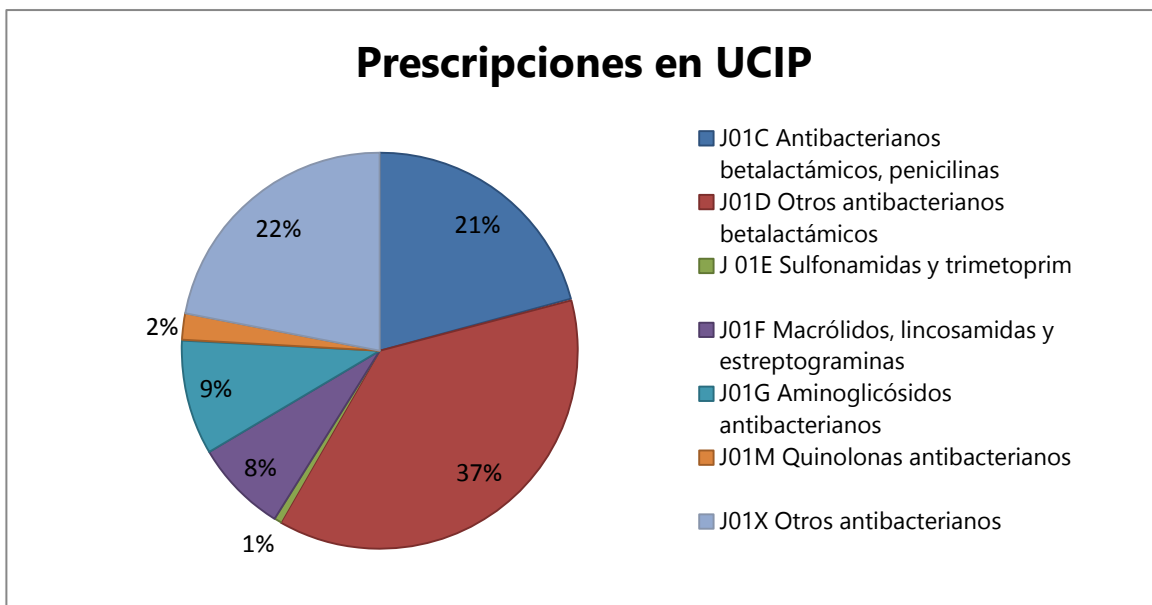
**Tabla 5:** Antimicrobianos utilizados y su clasificación ATC.

J Antiinfecciosos de uso sistémico		
J 01 Antibacterianos para uso sistémico		
J01C	Antibacterianos betalactámicos, penicilinas	Amoxicilina/ácido clavulánico vo Amoxicilina/sulbactam ev Amoxicilina vo Ampicilina ev Cloxacilina ev Penicilina sódica ev Piperacilina/tazobactam ev
J01D	Otros antibacterianos betalactámicos	Cefadroxilo vo Cefazolina ev Cefotaxima ev Ceftazidima ev Ceftriaxona ev Imipinem ev Meropenem ev
J01E	Sulfonamidas y trimetoprim	Sulfametoxazol vo Trimetoprim vo
J01F	Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas	Azitromicina vo Claritomicina ev Clindamicina ev
J01G	Aminoglicósidos antibacterianos	Amikacina ev Gentamicina ev
J01M	Quinolonas antibacterianos	Ciprofloxacino ev Ciprofloxacino vo
J01X	Otros antibacterianos	Metronidazol ev Nitrofurantoína vo Vancomicina ev

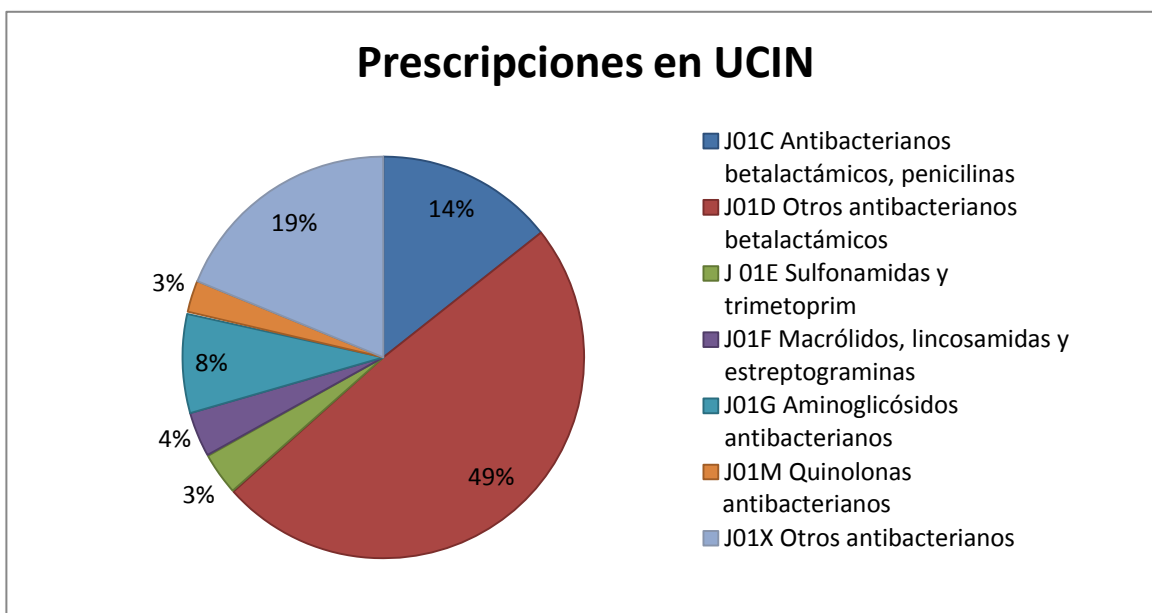
*ev= endovenoso; vo= vía oral*

El 90% de las prescripciones médicas fueron hechas considerando solo 15 de los 26 medicamentos nombrados.

Tanto en UCI como en UCIN, gran parte de las prescripciones se concentra en las familias J01D, J01X y J01C; sin embargo, los antibióticos menos indicados por grupo en UCI fueron las sulfonamidas y trimetoprim (0,6%) mientras que las quinolonas lo fueron en la UCIN (2,7%).



**Gráfico 1:** Distribución porcentual de antimicrobianos prescritos en UCI según clasificación ATC.



**Gráfico 2:** Distribución porcentual de antimicrobianos prescritos en UCIN según clasificación ATC.

## 2. Análisis de la base de datos: gramos “reales” vs. gramos “virtuales”

La comparación entre las dos bases de datos se efectuó solo en 13 de los 26 antimicrobianos utilizados (Anexo n°5), ya que el resto no reunía la información necesaria para ser evaluada estadísticamente. Con este mismo propósito, los gramos consumidos en UCI y UCIN fueron fusionados.

**Tabla 6:** Comparación de los gramos utilizados en la UPC según lo registrado en el servicio clínico y lo indicado por sistema S.I.H. para cada antimicrobiano.

		Consumo real		Consumo S.I.H		Valor p
		n	g totales*	n	g totales*	
Amikacina	ev	9	22,827	9	19,4	0,889
Ampicilina	ev	10	46,445	10	147	<b>0,007</b>
Azitromicina	vo	7	7,031	7	0	<b>0,018</b>
Cefadroxilo	vo	7	73,950	7	64	<b>0,018</b>
Cefotaxima	ev	11	298,470	11	798,5	<b>0,007</b>
Ceftriaxona	ev	4	33,800	4	53	0,285
Clindamicina	ev	5	17,720	5	38,4	<b>0,043</b>
Cloxacilina	ev	8	93,440	8	120	0,327
Meropenem	ev	4	52,3	4	47,5	0,715
Metronidazol	ev	7	25,740	7	50	0,398
Nitrofurantoína	vo	7	3,915	7	2,6	0,5
Piperacilina/tazobactam	ev	5	234,8	5	296	0,08
Vancomicina	ev	9	77,870	9	101	<b>0,028</b>

*En negrita se muestran los valores que demostraron tener una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) según test de Wilcoxon; \*UCI+UCIN.*

De acuerdo a la prueba de suma de rangos con signo de Wilcoxon, existe una diferencia significativa entre los datos aportados por farmacia y los recogidos en el servicio clínico para ampicilina, azitromicina, cefadroxilo, cefotaxima, clindamicina y vancomicina, por lo tanto, para el posterior estudio de consumo de estos antibióticos, se consideraron los gramos de medicamento realmente administrados. Para el resto de los antimicrobianos que no presentaron diferencias significativas y para aquellos que no fueron comparados (por insuficiencia de datos) se utilizaron los gramos consumidos conforme a los registros computacionales de farmacia.

### 3. Dosis Diaria Definida vs. Dosis Diaria Prescrita

3.1. Relación DDD recomendada y PDD observada.- En la Tabla 7 se muestran las dosis diarias promedio (mg/día) prescritas en UCI y UCIN para cada medicamento según tres distintas bandas de peso, <10 Kg, 10- 25 Kg, ≥25 Kg. De dicha información se desprendieron las Dosis Diarias Prescritas específicas para la unidad de paciente crítico pediátrico del HGF (g) de los antibióticos utilizados. No se dispone de la información descrita para aquellas categorías en donde no hubo pacientes.

**Tabla 7:** Dosis diaria promedio utilizada en UPC con su PDD correspondiente.

	< 10 Kg		10- 25 Kg		≥ 25 Kg	
	mg/día promedio	PDD (g)	mg/día promedi	PDD (g)	mg/día promedi	PDD (g)
Amikacina ev	85,15	0,09	226,15	0,23	380	0,38
Ampicilina ev	665,88	0,67	600	0,60		na
Amoxicilina vo	495	0,50	1000	1,00		na
Amoxicilina/sulbactam ev	270	0,27		na	1700	1,70
Azitromicina vo	44,83	0,04	165	0,17	400	0,40
Cefadroxilo vo	60	0,06	150	0,15		na
Cefazolina ev	200	0,20	300	0,30		na
Cefotaxima ev	944,22	0,94	2416,48	2,42	4000	4,00
Ceftriaxona ev	1000	1,00	1966,67	1,97	4000	4,00
Ciprofloxacino vo		na	420	0,42	500	0,50
Clindamicina ev		na	398,45	0,40	816,45	0,82
Cloxacilina ev	960	0,96	2690,49	2,69	3700	3,70
Gentamicina ev	15	0,02	139	0,14	192	0,19
Imipinem ev	158,57	0,16	1320	1,32	2000	2,00
Meropenem ev		na	1200	1,20	1833,33	1,83
Metronidazol ev	276,08	0,28	735	0,74	1125	1,13
Nitrofurantoína vo		na	32	0,03		na
Penicilina sódica ev	1439,70	1,44	1565,68	1,57		na
Piperacilina/tazobactam ev	911,11	0,91	3200	3,20	9480	9,48
Vancomicina ev	111,31	0,11	653,67	0,65	1104,16	1,10

ev: endovenoso; vo: vía oral; nd: no definido.

La siguiente tabla (Tabla 8) muestra las diferencias que existen entre las DDD determinadas por la OMS y las PDD observadas. Aquí no solo se nota que la gran mayoría de las PDD no coinciden con las DDD sino que además que un 85,1% de ellas son considerablemente más bajas. Solo 4 antimicrobianos resultaron tener una  $PDD > DDD$  y tan solo 3 coincidieron con la dosis diaria definida para adultos.

**Tabla 8:** Discrepancias entre DDD de la OMS y PDD observada en UPC pediátrica para distintos antimicrobianos.

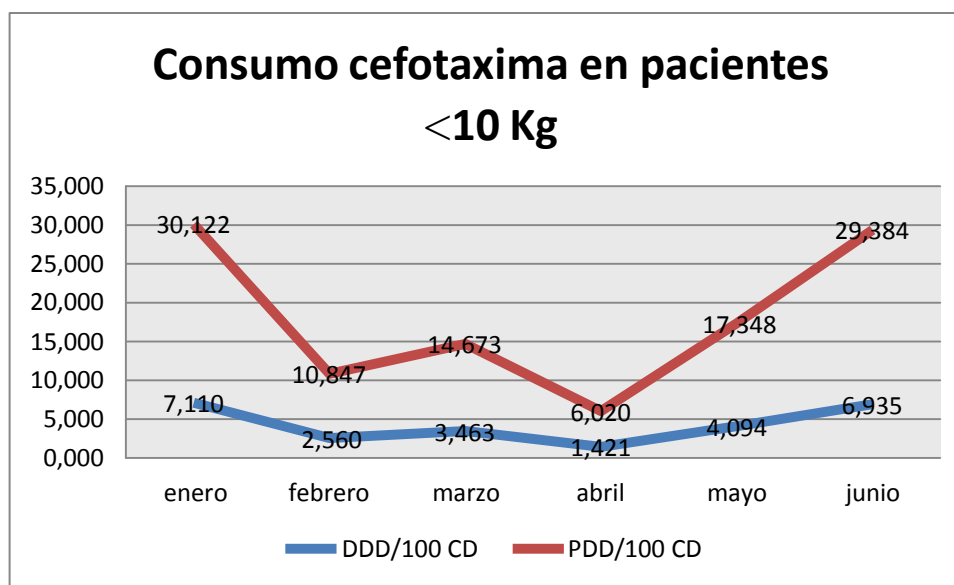
	DDD (g)	<10 Kg		10- 25 Kg		≥ 25 Kg	
		PDD (g)	% desviación de DDD	PDD (g)	% desviación de DDD	PDD (g)	% desviación de DDD
Amikacina ev	1	0,09	-91	0,23	-77	0,38	-62
Ampicilina ev	2	0,67	-67	0,60	-70	<i>nd</i>	
Amoxicilina vo	1	0,5	-50	1,00	0	<i>nd</i>	
Amoxicilina/sulbactam ev	3	0,27	-91	<i>nd</i>		1,70	-43
Azitromicina vo	0,3	0,04	-87	0,17	-43	0,40	+33
Cefadroxilo vo	2	0,06	-97	0,15	-93	<i>nd</i>	
Cefazolina ev	3	0,20	-93	0,30	-90	<i>nd</i>	
Cefotaxima ev	4	0,94	-77	2,42	-40	4,00	0
Ceftriaxona ev	2	1	-50	1,97	-2	4,00	+100
Ciprofloxacino vo	1	<i>nd</i>		0,42	-58	0,50	-50
Clindamicina ev	1,8	<i>nd</i>		0,40	-78	0,82	-54
Cloxacilina ev	2	0,96	-52	2,69	+35	2,75	+38
Gentamicina ev	0,24	0,02	-92	0,14	-42	0,19	-21
Imipinem ev	2	0,16	-92	1,32	-34	2,00	0
Meropenem ev	2	<i>nd</i>		1,20	-40	1,83	-9
Metronidazol ev	1,5	0,28	-81	0,74	-51	1,13	-25
Nitrofurantoína vo	0,2	<i>nd</i>		0,03	-85	<i>nd</i>	
Piperacilina/tazobactam ev	14	0,91	-94	3,20	-77	9,48	-32
Vancomicina ev	2	0,11	-95	0,65	-63	1,10	-45

*ev: endovenoso; vo: vía oral; nd: no definido.*

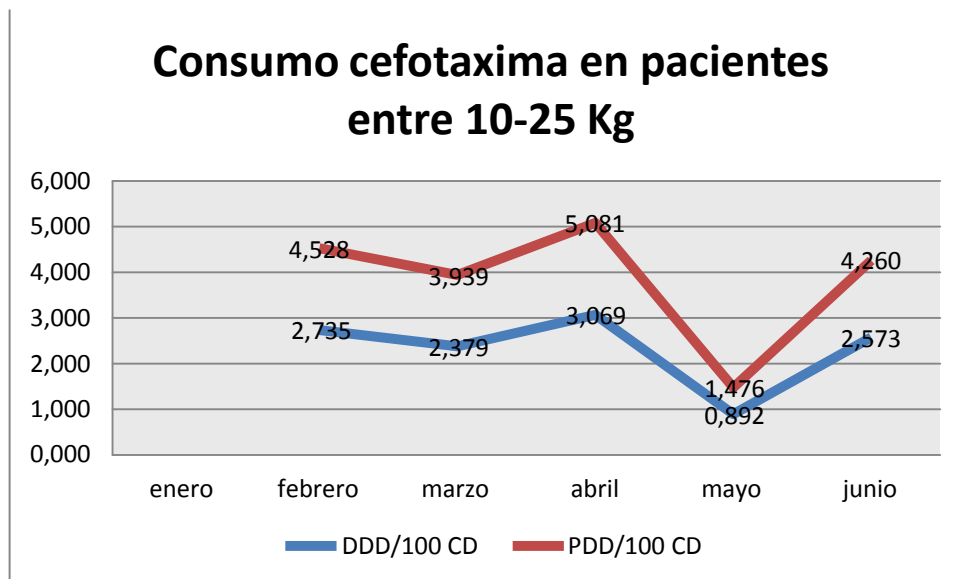
3.2. Comparación de las dos unidades.- Se calculó el consumo de cada antimicrobiano utilizado durante el periodo de estudio en DDD/100cd y PDD/100cd (Anexo n°6a y 6b), sin embargo, a modo de ejemplo, a continuación solo se muestra el consumo cefotaxima en UCI durante el periodo de estudio por segmento de peso.

Para dar una mejor interpretación a los resultados, se debe entender que cuando se dice que el consumo en el mes de febrero para cefotaxima (gráfico 3) fue de:

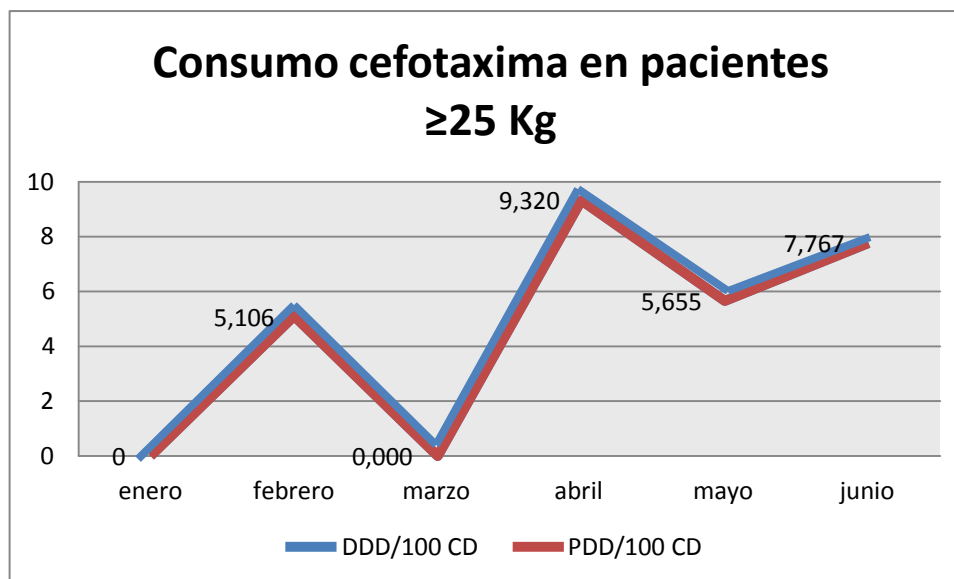
- 2,56 DDD/100 camas día, significa que por cada 100 camas ocupadas ese mes, cada día siempre hubo aproximadamente 3 camas recibiendo 4 g del medicamento (DDD establecida por OMS).
- 10,85 PDD/100 camas día, se está expresando que por cada 100 camas ocupadas ese mes, cada día siempre hubo aproximadamente 11 camas recibiendo 0,94 g del medicamento (PDD establecida por previamente en este estudio).



**Gráfico 3:** Consumo de cefotaxima periodo enero-junio en pacientes que pesan <10 Kg.



**Gráfico 4:** Consumo de cefotaxima periodo enero-junio en pacientes que pesan 10- 25 Kg.



**Gráfico 5:** Consumo cefotaxima periodo enero-junio en pacientes que pesan  $\geq 25$  Kg.

Los gráficos muestran que generalmente existe una diferencia entre una unidad y otra, ya que en la gran mayoría de los casos, las DDD/100cd son menores a lo realmente usado (PDD/100cd). Esta diferencia desaparece cuando la DDD recomendada y la PDD propuesta en este estudio son iguales (gráfico 5)

Se utilizó la prueba de suma de rangos con signo de Wilcoxon para verificar si estas discrepancias son verdaderamente importantes (Anexo n°7). Nuevamente, debido al  $n$  insuficiente de algunos antibióticos, la comparación estadística fue realizada considerando los datos de UPC (UCI+UCIN) y solo en aquellos medicamentos por banda de peso que contaban con la información suficiente (Tabla 9).

**Tabla 9:** Diferencias en el consumo de antimicrobianos calculado según DDD/100 cd y PDD/100 cd por categoría de peso.

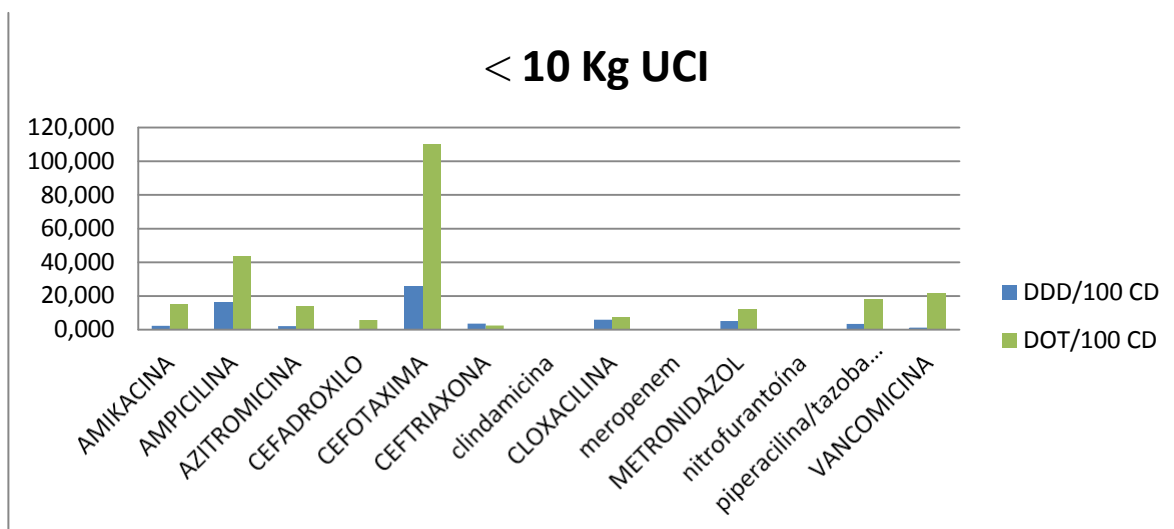
	<10 Kg			
	DDD/100 cd	PDD/100 cd	n	valor p
Amikacina	6,693	78,724	5	<b>0,043</b>
Ampicilina	19,846	59,590	9	<b>0,008</b>
Azitromicina	2,840	19,424	5	<b>0,043</b>
Cefadroxilo	3,682	122,736	6	<b>0,028</b>
Cefotaxima	37,201	157,638	11	<b>0,003</b>
Vancomicina	1,845	33,240	5	<b>0,043</b>
	10- 25 Kg			
	DDD/100 cd	PDD/100 cd	n	valor p
Amikacina	10,590	46,852	7	<b>0,018</b>
Cefotaxima	16,559	26,718	8	<b>0,012</b>
Clindamicina	5,596	12,318	4	0,068
Nitrofurantoína	11,739	42,444	5	<b>0,043</b>
Vancomicina	9,161	28,031	4	0,068
	≥25 Kg			
	DDD/100 cd	PDD/100 cd	n	valor p
Cefotaxima	27,8481083	27,8481083	4	1
Vancomicina	32,4794224	58,8395334	4	0,068

*En negrita se muestran los valores que demostraron tener una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) según test de Wilcoxon.*

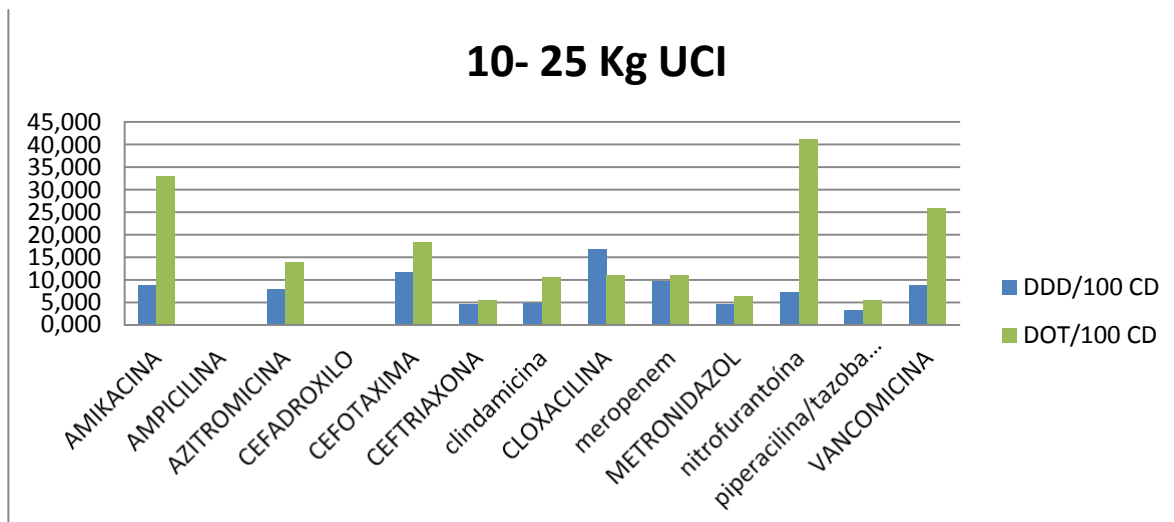
Se puede observar, especialmente en las categorías <10 Kg y 10-25 Kg, que el consumo de antimicrobianos calculado en DDD/100cd es errático y no expresa lo que realmente se utilizó en el servicio clínico. No pasa lo mismo en el último segmento de peso, en donde, de acuerdo a la prueba de Wilcoxon, no existen diferencias significativas entre lo medido por un método y otro.

#### 4. Dosis Diaria Definida vs. Días de Terapia

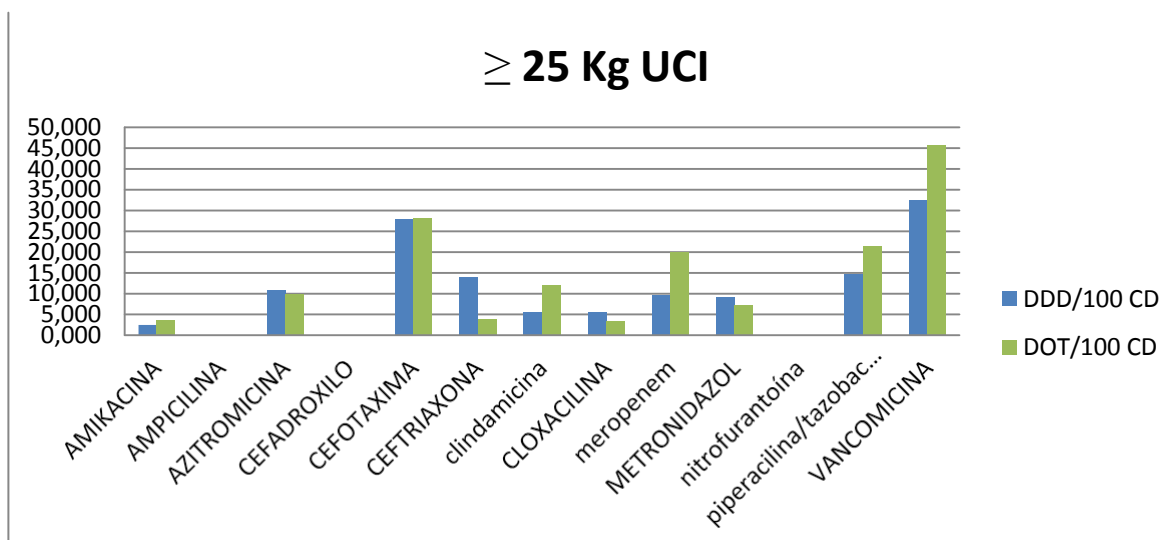
Debido a que la DDD/100cd es una unidad que relaciona el consumo de medicamentos con una dosis (g) y que la DOT/100cd lo hace en días, es imposible hacer una comparación directa de los resultados obtenidos por ambos métodos. De este modo, lo que pretende este apartado es describir el comportamiento y la asociación que pudiese existir entre estas unidades.



**Gráfico 6:** Consumo total semestre enero-junio en DDD/100cd y DOT/100cd para peso <10 Kg en UCI.



**Gráfico 7:** Consumo total semestre enero-junio en DDD/100cd y DOT/100cd para peso 10- 25 Kg en UCI.



**Gráfico 8:** Consumo total semestre enero-junio en DDD/100cd y DOT/100cd para peso  $\geq 25$  Kg en UCI.

De acuerdo a los resultados expuestos en los gráficos 6, 7 y 8 se ve que, por lo general:

- Cuando  $PDD < DDD$ , entonces  $DOT/100cd > DDD/100cd$ .- Este comportamiento es apreciable en la gran mayoría de los antimicrobianos estudiados, como por ejemplo la amikacina (rango  $< 10$  Kg, UCI), donde:

PDD		DDD			DOT/100cd		DDD/100cd
0,09	<	1		→	15,04	>	2,20

Sin embargo, existen casos que se escapan a esta regla, como la cloxacilina (rango <10 Kg, UCI), que a pesar de tener una PDD menor a la DDD recomendada los DOT/100cd son más que las DDD/100cd (7,71 y 5,83 respectivamente).

- *Cuando  $PDD \approx DDD$ , entonces  $DOT/100cd \approx DDD/100cd$ .*- Son pocos los antibióticos que asocian ambas unidades de esta manera; aun así, es posible citar el caso de la ceftriaxona (10- 25 Kg, UCI) o la cefotaxima ( $\geq 25$  Kg, UCI).

	PDD		DDD		DOT/100cd		DDD/100cd
Ceftriaxona	1,97	~	2	→	5,5	~	4,7
Cefotaxima	4	=	4	→	28,1	~	27,8

Metronidazol y meropenem ( $\geq 25$  Kg, UCI) no cumplen dicha asociación.

- *Cuando  $PDD > DDD$ , entonces  $DOT/100cd < DDD/100cd$ .*- Solo cloxacilina (10-25 Kg,  $\geq 25$  Kg UCI), azitromicina ( $\geq 25$  Kg, UCI) y ceftriaxona ( $\geq 25$  Kg, UCI) se situaron en este escenario, y en todos se cumplió la relación mencionada.

## 5. Días de Terapia

A continuación, las tablas 10 y 11 presentan los resultados de consumo de los antimicrobianos más utilizados en UCI y UCIN de acuerdo a la metodología de los días de terapia. Para hacer las cifras comparativas con otros centros asistenciales, las DOT fueron normalizadas a 100 pacientes día. Ya que esta unidad es independiente de la dosis administrada, no fue necesario separar los datos según rangos de peso.

**Tabla 9:** Consumo de antimicrobianos usados en UCI durante el periodo enero-junio 2014.

	DOT/100 camas día						Consumo promedio $\pm$ DS	
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio		
Amikacina ev	9,480	9,483	16,652	8,183	7,830	0,000	8,605 $\pm$	5,3
Ampicilina ev	0,000	2,188	7,137	1,819	10,440	22,331	7,319 $\pm$	8,3
Azitromicina vo	9,480	7,295	0,000	5,456	10,440	4,855	6,254 $\pm$	3,8
Cefadroxilo vo	5,688	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,948 $\pm$	2,3
Cefotaxima ev	22,753	16,778	22,600	27,278	22,619	44,662	26,115 $\pm$	9,7
Ceftriaxona ev	0,000	2,918	2,379	5,456	0,000	0,971	1,954 $\pm$	2,1
Clindamicina ev	0,000	0,000	0,000	3,637	12,180	6,796	3,769 $\pm$	5,0
Cloxacilina ev	1,896	0,000	10,705	2,728	0,000	6,796	3,688 $\pm$	4,2
Meropenem ev	0,00	10,942	0,000	10,911	5,220	3,884	5,160 $\pm$	4,9
Metronidazol ev	9,480	0,000	4,757	11,821	0,000	0,000	4,343 $\pm$	5,3
Nitrofurantoína vo	28,441	8,024	4,758	0,000	0,000	0,000	6,871 $\pm$	11,1
Piperacilina/tazobactam ev	0,000	0,000	27,358	9,093	0,000	8,738	7,532 $\pm$	10,7
Vancomicina ev	11,377	3,647	36,874	28,187	2,610	10,68	15,563 $\pm$	13,9

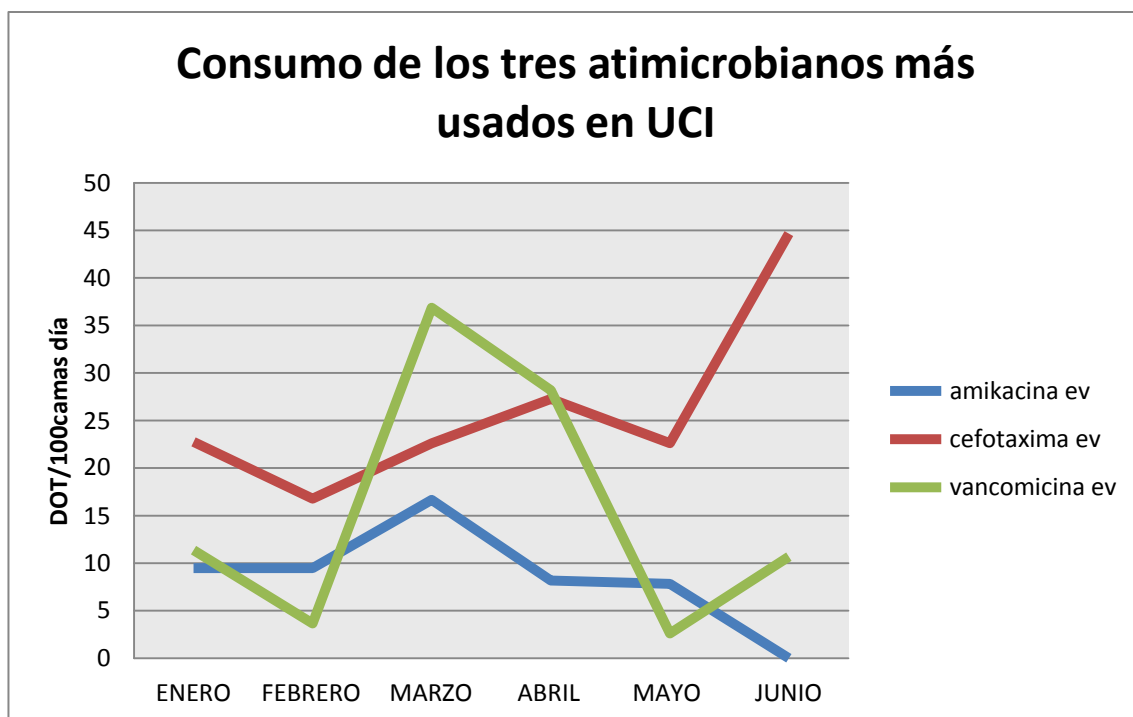
DS: desviación estándar; ev: endovenoso; vo: vía oral

**Tabla 10:** Consumo de antimicrobianos usados en UCIN durante el periodo enero-junio 2014.

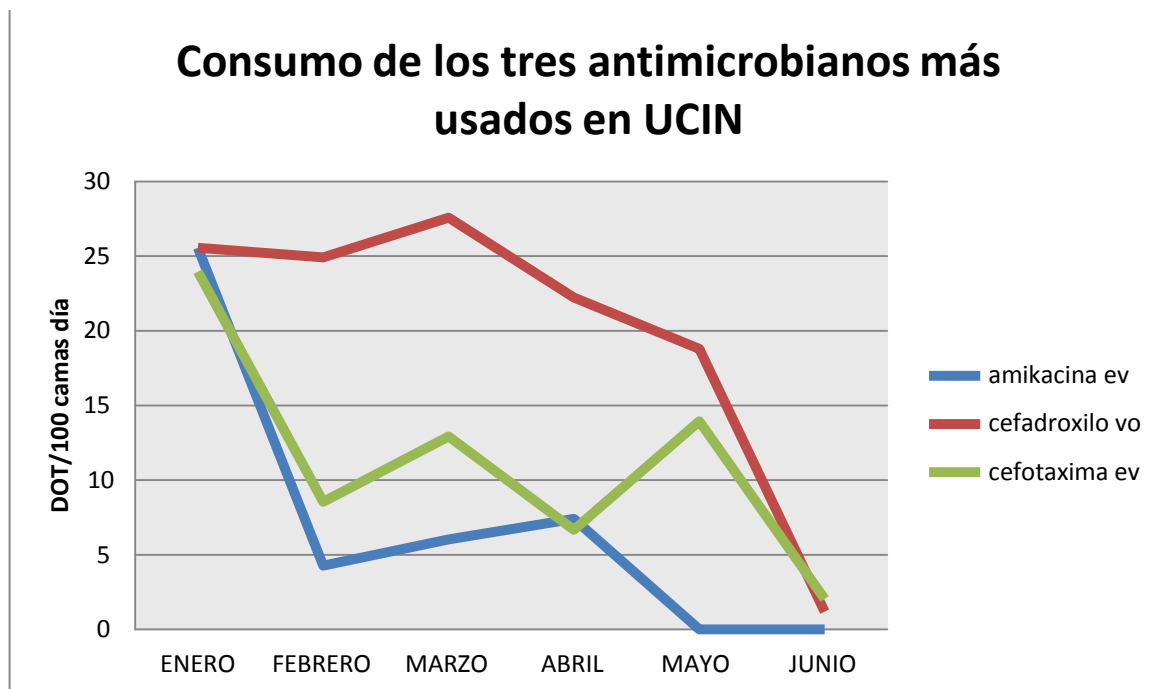
	DOT/100 camas día						Consumo promedio $\pm$ DS	
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio		
Amikacina ev	25,562	4,272	6,031	7,407	0,000	0,000	7,212 $\pm$	9,5
Ampicilina ev	4,793	0,000	1,723	0,741	4,849	1,199	2,218 $\pm$	2,1
Azitromicina vo	0,000	0,000	4,308	0,000	0,000	0,600	0,818 $\pm$	7,1
Cefadroxilo vo	25,562	24,920	27,571	22,222	18,790	1,199	20,044 $\pm$	9,7
Cefotaxima ev	23,965	8,544	12,924	6,667	13,941	2,039	11,347 $\pm$	7,5
Ceftriaxona ev	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000 $\pm$	0,0
Clindamicina ev	0,000	0,000	2,585	2,222	0,000	0,000	0,801 $\pm$	1,2
Cloxacilina ev	3,195	0,712	0,000	15,556	0,000	0,240	3,284 $\pm$	6,1
Meropenem ev	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000 $\pm$	0,0
Metronidazol ev	20,769	4,272	7,754	0,741	0,000	0,000	5,589 $\pm$	8,0
Nitrofurantoína vo	0,000	0,000	2,585	1,481	18,790	1,799	4,109 $\pm$	7,3
Piperacilina/tazobactam ev	0,000	0,000	0,000	4,444	3,031	0,000	1,246 $\pm$	2,0
Vancomicina ev	9,586	3,560	0,000	4,444	0,000	0,000	2,932 $\pm$	3,8

DS: desviación estándar; ev: endovenoso; vo: vía oral

Solo a modo de ejemplo, los gráficos 9 y 10 muestran el consumo en el tiempo de los tres antibióticos más consumidos en UCI y UCIN según los resultados obtenidos usando DOT/100cd. Con el fin de facilitar la interpretación de estos, se debe entender que cuando se dice que el consumo de, por ejemplo, vancomicina en UCI en el mes de marzo fue de 36,87 DOT/100cd (gráfico 9), entonces lo que se quiere decir es que, de los 100 pacientes hospitalizados al día durante ese mes, aproximadamente 37 de ellos utilizaron 1 día el medicamento [59, 60].



**Gráfico 9:** Consumo semestre enero-junio en DOT/100cd para los tres antimicrobianos más utilizados en UCI.



**Gráfico 10:** Consumo semestre enero-junio en DOT/100cd para los tres antimicrobianos más utilizados en UCIN.

## DISCUSIÓN

### 1. Características del estudio

De acuerdo a los resultados obtenidos durante el periodo de investigación, la mayoría de los niños que ingresaron a la unidad de paciente crítico pediátrico del Hospital Dr. Gustavo Fricke fue de género masculino, y la media de edad fue de aproximadamente 3 años. Del total de pacientes estudiados, alrededor de 2 de cada 5 (41,5%) recibió tratamiento antimicrobiano durante su hospitalización, cifra levemente mayor a lo observado en países europeos en donde esta clase de medicamentos alcanza a cubrir alrededor de un 30% de todas las prescripciones hechas en este grupo etario [46]. Aún así, el valor observado en este recinto asistencial se asemeja más a los índices de países desarrollados como Italia o Grecia [52] que a aquellos de escasos recursos, en donde la proporción de menores con indicación de tratamiento antibiótico está incluso por sobre el 60% [61]. Esta diferencia puede ser atribuida a múltiples causas, sin embargo, el éxito de los programas de inmunización promovidos por el gobierno [62] y la baja densidad poblacional de nuestro país [63] resultan una explicación lógica al momento de interpretar los resultados.

Por otro lado, se observó que cada paciente internado en UCI y UCIN recibió en promedio 2,15 antimicrobianos. Este número es mayor al usado en servicios de pediatría o cirugía pediátrica pero está dentro del rango para unidades de cuidados intensivos [46, 64], en donde se reciben pacientes graves y casos de mayor complejidad que, por lo general, involucran un gran y diverso número de fármacos [65]. La cantidad de antibacterianos por paciente parece ser un número prudente si se considera que la politerapia antibiótica es un importante factor de riesgo asociado al desarrollo de resistencia bacteriana e infecciones por *Clostridium difficile* [2].

En cuanto al diagnóstico asociado a la prescripción antimicrobiana, es posible desprender un análisis poco novedoso pero si interesante. Es bien sabido que las enfermedades de las vías respiratorias altas y bajas son la causa común de morbilidad en pediatría [66], por lo

que no resulta inesperado observar en el servicio clínico coherencia con dicha información. Acorde a los resultados obtenidos, tanto en UCI como en UCIN predominan marcadamente los diagnósticos vinculados a infecciones respiratorias bajas donde se destacan principalmente las neumonías bacterianas. Asimismo, diversos estudios han podido apreciar el mismo comportamiento dentro de distintas unidades pediátricas [46, 52, 64]. Lo interesante en este punto surge al momento de ver que, si bien ambas divisiones de la UPC coinciden en concentrar un gran número de infecciones respiratorias, no ocurre lo mismo con el segundo lugar. A diferencia de la UCIN, en donde los diagnósticos urológicos ocupan esa posición, la unidad de cuidados intensivos tiene como segunda causa de uso de tratamiento antibiótico infecciones sistémicas. La respuesta a esta divergencia se encuentra en el tipo de pacientes de ingreso a cada unidad. Tal como lo dice su nombre, a la UCI entran pacientes agudos, graves y con compromiso vital, por lo que es común ver niños con diagnóstico de sepsis o bacteremia. Al contrario, la UCIN recibe pacientes en condiciones menos graves y/o crónicos que llegan a pasar incluso meses hospitalizados. Para ellos, especialmente si cuentan con cateterismo vesical, es primordial estar protegidos contra potenciales infecciones urinarias.

Durante el estudio, fueron indicados 26 antimicrobianos de 7 subcategorías ATC distintas siendo la J01D la más prescrita. Esto se ve influenciado gracias al extenso uso que se hace, tanto en UCI como en UCIN, de cefalosporinas de primera y tercera generación tal como sucede en otros lugares como Argentina y algunas partes de Europa [46, 64]. No pasa lo mismo en países como Dinamarca y Reino Unido, en donde las preferencias se inclinan más hacia antibióticos de espectro más reducido pertenecientes al grupo J01A, lo que incluso podría explicar por qué estos presentan menores índices de resistencia bacteriana [52, 67]. Por otro lado, la prescripción a nivel hospitalario también difiere de lo que ocurre a nivel ambulatorio en donde, por razones obvias, predominan las indicaciones de medicamentos por vía oral preferentemente de las familias de las penicilinas y los macrólidos [68].

## 2. Fuente de los datos

Los estudios de utilización de medicamentos cuantitativos necesitan de una información certera que refleje lo que está siendo dispensado y, en lo posible, lo que se está administrando al paciente. Para ello, y debido a su fácil accesibilidad, generalmente se han usado registros electrónicos de farmacia y/o datos de venta como fuentes de referencia [30]. Con este fin, otros países, como los Estados Unidos, han sabido aprovechar sus adelantos tecnológicos para implementar sistemas de receta electrónica o lectura de códigos de barra que, además, cuentan con la ventaja de entregar información detallada llegando incluso a proporcionar datos individuales a nivel de paciente [69].

Lamentablemente, este nivel de avance aún suena lejano para la realidad nacional sin embargo, a pesar de ello, los sistemas de dispensación de medicamentos de farmacia (como el S.I.H.) han mostrado servir como una exitosa base de datos para evaluar la utilización de medicamentos en adultos [70]. No es posible decir lo mismo en pediatría en donde una serie de limitaciones quedan a la vista. De acuerdo a los resultados de este trabajo, existen importantes discrepancias entre lo realmente administrado y lo indicado por S.I.H. para ciertos fármacos, debido a que:

1. El sistema computacional S.I.H. no registra el uso de medicamentos que estén fuera del arsenal farmacológico del hospital como el caso de la azitromicina. El uso de este fármaco está reservado exclusivamente para el programa de fibrosis quística AUGE [71] y por ende no forma parte del arsenal terapéutico (Anexo nº8), no obstante, el macrólido es igualmente prescrito en la UPC pediátrica. De esta forma queda en manifiesto que el software ocupado por farmacia obviaría el consumo de determinados antimicrobianos imposibilitando establecer una relación entre su uso y la aparición de resistencia bacteriana.
2. El sistema ajusta el stock de los medicamentos que son devueltos a farmacia por servicio y no por paciente. Así, la información desprendida de la dispensación de cada paciente estaría sobrestimando el verdadero consumo de algunos fármacos, como por ejemplo el de cefotaxima.

A pesar de encontrar diversas falencias en el programa S.I.H., no sería justo atribuir toda la culpa de las diferencias mencionadas a este ya que una de las principales causas de tal divergencia recae en uno de los grandes problemas que tiene que afrontar la pediatría día a día: el escaso número de medicamentos con dosificación y formas farmacéuticas adaptadas al uso en niños, obliga a prescribir y dispensar frascos o comprimidos con dosis de adultos. De este modo, muchas veces es utilizado solo una parte del fármaco y el excedente es eliminado. Al no existir registro de aquello en el sistema computacional, este seguirá indicando que esa cantidad de medicamento fue consumida y por lo tanto, nuevamente, se estaría contando con una sobrestimación de la información. Un ejemplo de esto es lo que ocurre con la cefotaxima. Para niños pequeños la dosis recomendada de cefotaxima está entre 100- 200 mg/Kg/día cada 6 u 8 horas [73], así, si para un paciente fuesen indicados 200mg cada 6 horas, la dosis diaria que recibirá será de 800mg. Debido a que la reconstitución del medicamento no es estable más de 12 horas a temperatura ambiente [74], desde farmacia serán dispensados diariamente 2 frasco ampolla de 1 g (única forma farmacéutica disponible en el hospital) por lo que se perderán 1,2 g.

Con estos antecedentes, y considerando que a corto plazo no existen posibilidades de cambiar el sistema S.I.H. por uno que brinde una mejor calidad de información, se vuelve importante contar con la colaboración de un profesional capacitado en el tema para poder reunir e interpretar las cifras recogidas desde el servicio clínico [2, 14, 23, 26]. En este contexto, la comparación de ambas fuentes de datos sirvió como medio para probar que con la ayuda de un farmacéutico clínico se puede acceder a datos específicos y certeros que permitan reflejar con exactitud lo que verdaderamente acontece en cada unidad del hospital.

### **3. Determinación de una Dosis Diaria Prescrita**

Las limitaciones de la metodología ATC/DDD propuesta por la OMS para estudios de utilización de medicamentos han sido ampliamente discutidas en la literatura especializada, recalcando principalmente su inutilidad al momento de abordar estudios a nivel pediátrico [30, 34, 35, 38]. Es por esta razón que, con el fin de obtener resultados que reflejasen verdaderamente la utilización de antibióticos en niños, se decidió evaluar el uso de la PDD como unidad de consumo de medicamentos.

Tal como fue descrito anteriormente, la dosis diaria que se prescribe para un determinado fármaco puede variar entre un centro asistencial y otro [41], lo que deja ver la necesidad de contar con datos específicos para la UPC del HGF, pues las dosis diarias prescritas en otros países no representan necesariamente la realidad de dicha unidad. Por ejemplo, un estudio realizado en 21 países europeos determinó que las dosis diarias utilizadas para gentamicina endovenosa eran de aproximadamente 0,04 g en pacientes con pesos menores a 10 Kg, 0,11 g para aquellos que pesan entre 10 y 25 Kg y de 0,21 g para los que pesan más de 25 Kg [46]; estos valores difieren de las dosis prescritas en UCI y UCIN (0,02 g para niños <10 Kg, 0,14 g para pesos 10- 25 Kg y 0,19 para  $\geq 25$  Kg). Por lo tanto, si se hiciesen estudios de consumo siguiendo lineamientos de otros hospitales se llevaría a concluir resultados erróneos que no grafican el verdadero consumo de los medicamentos usados en el servicio clínico.

Con esta referencia, la utilización de PDD específicas suena como una buena alternativa al uso de las DDD, sin embargo, es importante mencionar que la determinación de estas dependen estrechamente del diagnóstico médico vinculado al uso del antimicrobiano. Así, no es de extrañar que la PDD observada para ceftriaxona tome un valor tan alto (4 g) a pesar que lo recomendado es 50 mg/Kg/día [75], ya que dicho número fue condicionado por el ingreso de más de 3 pacientes bajo el diagnóstico de meningitis o sospecha de meningitis para lo que se aconseja ocupar una dosis de 100 mg/Kg/día [75]. A pesar de esto, cabe destacar que, todos los valores de PDD obtenidos y determinados en este trabajo se encuentran dentro de los rangos de dosis aceptados para usar en pediatría [75].

#### **4. Dosis Diaria Definida en pediatría**

Es necesario volver a recordar la definición que la OMS da para la Dosis Diaria Definida [32] para entender por qué estas no pueden ser aplicadas al paciente pediátrico. De este modo, es fácil entender que las DDD, al estar diseñadas a partir de datos de adultos, no reflejen las dosis utilizadas o recomendadas en pediatría. La tabla nº 8 muestra gráficamente las discrepancias encontradas entre las PDD determinadas para la UPC del HGF y las DDD especificadas por la OMS para cada antimicrobiano usado durante el periodo de estudio. En ella, se nota que, naturalmente, en la gran mayoría de los casos la PDD propuesta para el paciente pediátrico fue menor que la DDD recomendada, justamente lo inverso que se aprecia en adultos en donde las DDD tienden a ser menores a lo realmente utilizado [43, 76]. Por otro lado, se observa que la disparidad entre la dosis recomendada y la dosis prescrita es más marcada mientras más pequeño es el paciente y se va acortando a medida que el menor crece; de todos modos, igualmente queda en evidencia que las DDD no reflejan las dosis ocupadas en pediatría.

La diferencia encontrada entre la dosis difundida por la OMS y la realmente utilizada en pediatría repercute directamente en los resultados obtenidos al momento de evaluar el uso de antibióticos en el servicio clínico, tal como lo muestran los gráficos 3 y 4. De esta manera se deja ver que, en niños, el consumo de antimicrobianos calculado por medio de la metodología ATC/DDD generalmente estaría subestimando lo realmente administrado, representado en PDD/100cd. Así, las diferencias encontradas, especialmente en las categorías <10 Kg y 10- 25 Kg, muestran que las DDD/100cd no reflejarían la cantidad de medicamento realmente utilizada y, por ende, esta no serviría para ser aplicada en estudios de utilización de medicamentos en pediatría. Esta observación concuerda con lo descrito anteriormente en otros estudios [40]. Sin embargo, es imposible ser así de tajante en aquellos situaciones en que la PDD se asemeja a la DDD (gráfico 5), pues se observa que, para estos casos, las discrepancias tienden a desaparecer, haciéndose estadísticamente insignificantes (Tabla 9). Si bien este comportamiento también ha sido descrito en otros trabajos [46], en este caso, los datos que permitieron hacer esta observación son

insuficientes como para generalizar y concluir que la metodología DDD si es válida en pacientes con pesos  $\geq 25$  Kg.

Bajo este contexto, es posible decir que la evaluación de las DDD/100cd y de las PDD/100cd permitió confirmar la existencia de limitaciones en la metodología propuesta por la OMS que condicionan uso en pediatría [30, 34, 35, 38]. De este modo, se puede afirmar que el método ATC/DDD no sirve para ser aplicado en estudios de consumo de medicamentos en pacientes pediátricos, no obstante, las PDD/100cd parecen representar una buena alternativa a estas.

## **5. Días de Terapia**

Otra forma de expresar el consumo de antimicrobianos es a través de los días de terapia que, a diferencia de las dos unidades ya estudiadas, son independientes de la dosis recomendada, prescrita y/o administrada [34]. Esta cualidad permite que los resultados sean obtenidos de una manera más fácil y directa, disminuyendo al máximo el sesgo que producen determinados factores que dependen de la dosis. La influencia de la imprecisión de la base de datos (sistema computacional de dispensación), de la inespecificidad de las DDD de adultos o de la determinación de una PDD específica ya fue evaluada en este trabajo. Por el otro lado, esta autonomía permite que se vea favorecida la comparación tanto a nivel interno como con otros establecimientos de salud. Así, si se proyectasen los resultados obtenidos durante el semestre enero-junio al año 2014, sería posible decir que en comparación a otros hospitales, en el HGF se ocupan casi 2 veces más de cefalosporinas de tercera generación que en servicios pediátricos de Chicago [47] y casi lo mismo de piperacilina-tazobactam que un servicio de medicina de adultos [34]. Estas diferencias pueden ser justificadas, ya que este estudio fue hecho en una unidad de paciente crítico, en donde el consumo de antimicrobianos tiende a ser mayor que en las salas de medicina general [64], razón por la que se asemejaría más a lo consumido en un servicio clínico de adultos que en uno de niños.

Si bien ya se dijo que usar la DDD como unidad de medida de consumo no representa el consumo de antimicrobianos en pediatría, resulta interesante ver cómo esta se relaciona con la DOT ya que, aun a pesar de sus limitaciones, esta unidad continúa siendo aplicada en hospitales y estudios de utilización de medicamentos [64]. De este modo, al analizar los resultados obtenidos, se nota que en niños los datos tienden a relacionarse de la misma forma que lo hacen las DDD y DOT en los adultos [34]:

- Cuando  $PDD < DDD$ , entonces  $DOT/100cd > DDD/100cd$
- Cuando  $PDD \approx DDD$ , entonces  $DOT/100cd \approx DDD/100cd$
- Cuando  $PDD > DDD$ , entonces  $DOT/100cd < DDD/100cd$

Debido a que el método de las PDD/100cd ocupa el promedio de las dosis realmente prescritas al paciente (PDD observada), se asemejaría al segundo caso y, por ende, se entiende por qué estos valores tenderían a acercarse más a los resultados obtenidos por medio de los DOT/100cd.

Es importante destacar que esta unidad de consumo fue posible de implementar solamente gracias a que se contó con la participación activa de un farmacéutico en el servicio clínico. El acceso a fichas clínica y curvas de enfermería permitió disponer de la información detallada, a nivel de paciente, que es fundamental para poder ocupar las DOT y que el sistema S.I.H. de farmacia no proporciona.

## **6. Alcanzando la unidad más adecuada**

Expuestos ya los puntos y evaluando los pro y los contra de cada metodología, es válido poder hacer un juicio de valor y determinar cuál de todas las unidades estudiadas es la que mejor se ajusta a los estudios de utilización de antimicrobianos en pediatría. Así, se entiende que:

- Las DDD/100cd no sirven en pediatría.

- Las PDD/100cd proveen un buen método para determinar las diferencias específicas en el consumo de antimicrobianos considerando las diferencias de cada paciente, lo que permite tener una excelente aproximación al verdadero uso de esta clase de medicamentos en niños. No obstante, la especificidad característica de la unidad imposibilita la comparación con otros centros asistenciales, lo que limita su uso solo como un indicador de uso interno.
- La DOT/100cd se perfila como una unidad fácil de usar, pero que por sobre todo, permite evaluar y comprar el uso de los antibióticos tanto a nivel intra como extrahospitalario. Aún así, la viabilidad de la implementación de esta metodología se ve restringida en el escenario local ya que no se cuentan con los medios como para contar con sistemas computacionales de farmacia más modernos y completos o la participación de un químico farmacéutico en el servicio clínico.

De este modo, se deja ver que la "mejor unidad" va a depender de las características que se le quiera dar al estudio y para qué quiera ser utilizada. En ese contexto, se recomienda que para llevar a cabo estudios de consumo de antimicrobianos en la Unidad de Paciente Crítico Pediátrico del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar, se use la Dosis Diaria Prescrita, pues una unidad que, además de estar al alcance de los recursos disponibles en el hospital, proporcionará información mejor ajustada a la realidad del paciente pediátrico.

Con esto, se da el primer paso para seguir investigando la evolución del consumo de antimicrobianos en niños, y con ello poder vigilar, evaluar y detectar áreas de intervención y/o implementar programas de uso racional de medicamentos que permitan controlar la aparición de resistencia bacteriana dentro de cada hospital.

## **7. Limitaciones del trabajo**

Lamentablemente, el tamaño muestral fue demasiado pequeño como para poder generalizar, a gran escala, las conclusiones desprendidas de este estudio, razón por la que estas son solamente responden a la realidad local. Además, este mismo problema impidió que se pudiera evaluar el consumo de todos los antimicrobianos prescritos durante el periodo de estudio, limitando las observaciones solo a los medicamentos más utilizados.

## CONCLUSIONES

1. La literatura en torno al tema de estudios de utilización de medicamentos en pediatría es escasa, sin embargo, la sistemática búsqueda bibliográfica permitió identificar diversas unidades de consumo de antimicrobianos usadas en niños. A pesar de ello, solamente fueron seleccionadas las DDD, las PDD y los DOT, las tres unidades más utilizadas y aquellas recomendadas para su uso según organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud, el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos.
2. Ya que el sistema de dispensación de medicamentos S.I.H. no proporciona con precisión la información relacionada al uso de antimicrobianos en la Unidad De Paciente Crítico Pediátrico, el seguimiento farmacoterapéutico de cada paciente y la presencia activa de un químico farmacéutico en el servicio clínico, fueron fundamentales para obtener los datos necesarios para ser aplicados al estudio de consumo.
3. Contrastar el uso de antibióticos según el registro computacional de Farmacia con lo realmente administrado en el servicio clínico, permitió acceder a datos específicos y certeros que representasen con exactitud lo que verdaderamente acontece con el paciente crítico pediátrico.
4. La cuantificación del consumo de los antibióticos más usados en la UCI y la UCIN del Hospital Dr. Gustavo Fricke, expresados en DDD/100 camas día, PDD/100 camas día y DOT/100 camas día, sirvió como base para la posterior comparación de las tres metodologías seleccionadas.

5. A través de la evaluación de los resultados obtenidos, se pudieron comparar cuantitativamente y descriptivamente diversas variables que influyen al momento de discernir cuál es la unidad que mejor se adapta a los estudios de consumo en pediatría. De esta manera, tomando en cuenta la realidad de este hospital, las PDD/100 camas día figuran como la alternativa más adecuada y representativa para ser aplicar en el paciente pediátrico. Así, se propone la implementación del método de la Dosis Diaria Prescrita como la mejor herramienta para realizar mediciones y futuros estudios de consumo de antimicrobianos en la UPC pediátrica del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar.
  
6. Se confirma la hipótesis inicial al considerar que el desarrollo de este estudio permitió conocer cuál de las unidades de consumo evaluadas es la que mejor se ajusta a la realización de estudios de utilización de antibióticos dentro de la unidad de paciente crítico pediátrico del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Antimicrobial resistance, global report on surveillance. 2014. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>. Visitado el 3 de julio, 2014.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Disponible en: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf#page=15>. Visitado el 3 de julio, 2014.
3. Torres Manríquez C. La resistencia bacteriana a los antibióticos, siete décadas después de Fleming. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza. Zaragoza, 2012. 48 pp.
4. Infectious Diseases Society of America. 2004. Bad bugs, no drugs: as antibiotic discovery stagnates, a public health crisis brews. Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America.
5. Cohen ML. 2000. Changing patterns of infectious disease. *Nature*. 406: 762-7.
6. Aminov R. 2010. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol*. 134(1): 1-7.
7. Pop-Vicas A, Opal S. 2014. The clinical impact of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the management of septic shock. *Virulence*. 5(1): 206- 212.
8. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL Jr, y cols. 2002. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals. *Public Health Rep*. 2007; 122(2): 160-166.
9. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas sanitarias mundiales 2014. Disponible en: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2014/en/](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2014/en/). Visitado el 25 de junio de 2014.
10. Organización Panamericana de la Salud. Causas principales de mortalidad en las Américas. Disponible en: [http://ais.paho.org/hip/viz/mort\\_causasprincipales\\_lt\\_oms.asp](http://ais.paho.org/hip/viz/mort_causasprincipales_lt_oms.asp). Visitado el 25 de junio de 2014.

11. European Centre for Disease Prevention and Control/ European Medicines Agency Joint Working Group (ECDC/EMA). 2009. The bacterial challenge: time to react. Disponible en: [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909\\_TER\\_The\\_Bacterial\\_Challenge\\_Time\\_to\\_React.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf). Visitado el 3 de julio, 2014.
12. Roberts R, Hota B, Ahmad I, y cols. 2009. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in Chicago Teaching Hospital: Implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis*. 49: 1175-84.
13. Interagency Task Force on Antimicrobial Resistance. A public health action plan to combat antimicrobial resistance. 2012 update. Disponible en: <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/action-plan-2012.pdf>. Visitado el 3 de julio, 2014.
14. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2
15. Fauci A. 2001. Infectious diseases: considerations for the 21st century. *Clin Infect Dis*. 32: 675-85
16. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:S397-S428
17. Spelberg B, Guidos R, Bradley J, y cols. 2008. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Disease Society of America. *CID*. 46: 155-64.
18. Butler M, Blaskovich M, Cooper M. 2013. Antibiotics in the clinical pipeline in 2013. *The Journal of Antibiotics*. 66: 571-591.
19. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. CDER's 2013 novel new drugs. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM381803.pdf>. Visitado el 4 de julio, 2014.
20. Ansari F, Erntell M, Goossens H, Davey P. 2009. The European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clin Infect Dis* 49:1496-1504.

21. Asensio A, Cantón R, Vaqué J, Roselló J. 2002. Utilización de antimicrobianos en los hospitales españoles (EPINE 1990-1999). *Med Clin* 118:731-6.
22. Ingram PR, Seet JM, Budgeon CA, Murray R. 2012. Point-prevalence study of inappropriate antibiotic use at a tertiary Australian hospital. *Internal medicine journal*. 42(6):719–721
23. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, y cols. 2007. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 44(2):159-177.
24. Maorta H, Canut A, Ibáñez B, y cols. 2009. Relación entre la resistencia bacteriana intrahospitalaria y el consumo de antimicrobianos durante un periodo de 13 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 27(8): 441-448.
25. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, y cols. 2010. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 340:c2096.
26. CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. Disponible en: <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html>. Visitado el 8 de julio, 2014.
27. Doron S, Davidson L. 2011. Antimicrobial stewardship. *Mayo Clin Proc*. 86(11):1113-1123.
28. Schechner V, Temkin E, Harbarth S, y cols. 2013. Epidemiological interpretation of studies examining the effect of antibiotic usage on resistance. *Clin Microbiol Reviews*. 26 (2): 289-307.
29. Berrington A. 2010. Antimicrobial prescribing in hospital: be careful what you measure. *J Antimicrob Chemother*. 65: 163-168.
30. Ibrahim O, Polk R. 2014. Antimicrobial use metrics and benchmarking to improve stewardship outcomes. *Infect Dis Clin N Am*. 28: 195-214
31. Aparici JV, Taboada C. 2004. Estudio de la utilización de antibióticos de un hospital comarcal. Años 1998-2002. *Farm Hosp*. 28 (6): 410-418.

32. WHO Collaboration Center for Drug Statistics Methodology. Disponible en: <http://www.whocc.no/>. Visitado el 10 de julio, 2014.
33. Nastch S, Hekster R, de Jong R, Heerdink E.R, y cols. 1998. Application of ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 17:20-24
34. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. 2007. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis* 44:664–670.
35. Hylton L, Pakyz A. 2013. Challenges in measuring antibiotic consumption. *Curr Infect Dis Rep.* 15(6): 559-563.
36. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2010. Estocolmo: ECDC; 2013. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-antibiotic-consumption-ESAC-report-2010-data.pdf>. Visitado el 10 de julio, 2014.
37. Monnet D. 2007. Measuring antimicrobial use: the way forward. *Clin Infect Dis.* 44: 671-3.
38. Grimmsmann T, Himmel W. 2011. Discrepancies between prescribes and defined daily doses: a matter of patient or drug classes? *Eur J Clin Pharmacol.* 67: 847-854.
39. De With, Maier L, Steib-Bauert M, y cols. 2006. Trends in Antibiotic Use at a University Hospital: defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator? *Infection.* 34: 91-94.
40. Bavestrello L, Cabello A, Casanova D. Impacto de medidas regulatorias en la tendencia de consumo comunitario de antibióticos en Chile. *Rev Med Chile.* 2002; 130: 1265- 1272.
41. WHO. Introduction to drug utilization research. 2003. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4876e/s4876e.pdf> . Visitado el 11 de julio, 2014.
42. Truter I, van W. Kotze J. 1996. A drug utilization investigating prescribed daily doses of hypolipidaemic agents. *S Afr Med J.* 86: 1397- 1401.
43. Muller A, Monnet D, Talon D, y cols. 2006. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 61 (5): 585-591.

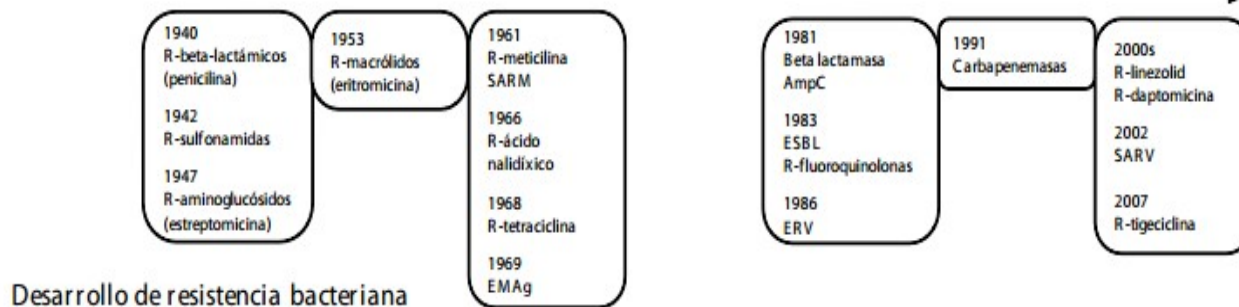
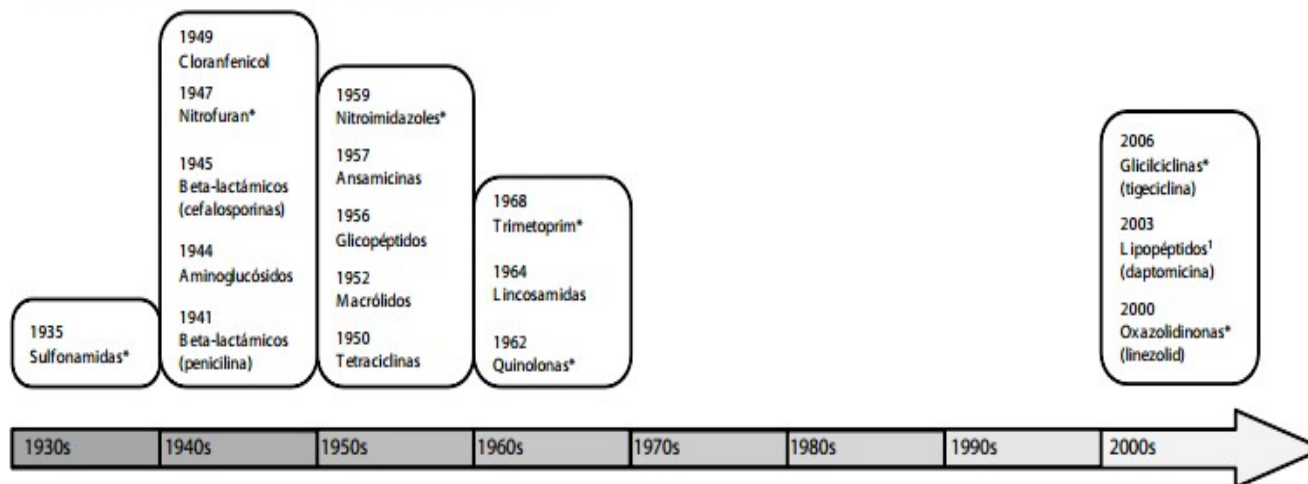
44. Centers for Disease Control and Prevention. Antimicrobial use and resistance (AUR) module. 2014. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/11pscAURcurrent.pdf> . visitado el 11 de julio, 2014.
45. Mertz D. Comparing days of therapy (DOT) and defined daily doses (DDD) as risk factor for antimicrobial resistance in a multi-level model. (2011). Open Access Dissertations and Theases. Paper 5442. Disponible en: <http://digitalcommons.mcmaster.ca/cgi/viewcontent.cgi?article=6435&context=opendissertations>. Visitado el 11 de julio, 2014.
46. Amadeo B, Zarb P, Muller A , y cols. 2010. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries. *J Antimicrob Chemother.* 65: 2247–52
47. Pakyz A, Holly E, Gurgle BS, y cols. 2009. Trends in antibacterial use in hospitalized pediatric patients in United States academic health centers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 30: 600-603.
48. Ghaleb MA, Barber N, Franklin BD. 2006. Systemic review of medication errors in pediatric patients. *Ann Pharmacother.* 40(10):1766–1776.
49. Zeleke A, Chanie T, Woldie M. 2014. Medication prescribing errors and associated factors at the pediatric ward of Dessie Referral Hospital, Northeast Ethiopia. *Int Arch Med.* 7:18.
50. Kozler E, Scolnik D, Macpherson A, y cols. 2002. Variables associated with medication errors in pediatric emergency medicine. *Pediatrics.* 110 (4): 737-42.
51. McCaig LF, Hughes JM. 1995. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA.* 273: 214-9.
52. Porta A, Hsia Y, Doerholt K, y cols. 2012. Comparing neonatal and paediatric antibiotic prescribing between hospitals: a new algorithm to help international benchmarking. *J Antimicrob Chemother* 67:1278–86.
53. Liem TB, Heerdink ER, Egberts ACG, Rademaker CMA. 2010. Quantifying antibiotic use in paediatrics: a proposal for neonatal DDDs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 29:1301–3.

54. Zhang L, Li Y, Zeng L, Wang Z. 2012. Applying "children defined daily dose" to assess appropriate dose in pediatrics. *JEBM*. 5: 2-5.
55. Lass J, Odland V, Irs A, Luster I. 2013. Antibiotic prescription preferences in paediatric outpatient setting in Estonia and Sweden. *SpringerPlus*. 2: 124.
56. Hospital Dr. Gustavo Fricke. Servicio de Salud Viña del Mar Quillota. 2014. Disponible en: <http://www.hospitalfricke.cl/quienes.html>. Visitado el 5 de junio, 2014).
57. Frodkin SK, Srinivasan A. 2014. Implementing a strategy for monitoring inpatient antimicrobial use among hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 58 (3): 401-6.
58. Mendenhall W, Wackerly D, Scheaffer R. *Estadística Matemática con aplicaciones*. Editorial Grupo Editorial Iberoamérica. México. 1990.
59. Mertz, D. "Re: Help requested for applying DOT in a Chilean study". Mensaje para Patricia Klahn. 4 de junio, 2014. Correo electrónico.
60. Pakyz, A. "Re: Help requested for applying DOT in a Chilean study". Mensaje para Patricia Klahn. 5 de junio, 2014. Correo electrónico.
61. Irwin A, Sharland M. 2011. Measuring antibiotic prescribing in hospitalised children in resource-poor countries: a systematic review. *J Paediatr Child Health*. 49 (2013): 185- 192.
62. Ministerio de Salud. Programa nacional de inmunizaciones. Disponible en: <http://vacunas.minsal.cl/>. Visitado el 26 de julio, 2014.
63. World population density map. Publicado bajo la licencia Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 vía Wikimedia Commons. Disponible en: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:World\\_population\\_density\\_map.PNG#mediaviewer/Archivo:World\\_population\\_density\\_map.PNG](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:World_population_density_map.PNG#mediaviewer/Archivo:World_population_density_map.PNG). Visitado el 26 de julio, 2014.
64. Bidone N, Giclio N, Bakir J, y cols. 2008. Prescripción y uso de antibióticos en una unidad de cuidados intensivos pediátricos en la ciudad de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr*. 106(5): 409- 415.
65. Hammes JA, Pfuetzenreiter F, Da Silva F y cols. 2008. Potencial drug interactions prevalence in intensive care units. *Rev Bras Ter Intensiva*. 20: 349-354.

66. López I, Sepúlveda H, Guerra J, Nazar R, Valle P. 2000. Perfil de morbilidad anual de menores de 6 años consultantes. *Rev Chil Pediatr.* 71(4): 321-327.
67. Lusini G, Lapi F, Benocci S y cols. 2009. Antibiotic prescribing in paediatric populations: a comparison between Viareggio, Italy and Funen, Denmark. *Europ J Public Health.* 19 (4): 434-438.
68. Lass J, Odlind V, Irs A, Lutsar I. 2013. Antibiotic prescription preferences in paediatric outpatient setting in Estonia and Sweden. *SpringerPlus.* 2: 124
69. Schwartz D, Evans RS, Camins B y cols. 2011. Deriving measures of intensive care unit antimicrobial use from computerized pharmacy data: methods, validation and overcoming barriers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 32 (5): 472-80.
70. Ávalos D. Evaluación del consumo de antimicrobianos en un hospital de alta complejidad que posee un programa de uso racional de antimicrobianos. Tesis para optar al título de químico farmacéutico. Universidad de Valparaíso. 2011.
71. Ministerio de Salud. Guía Clínica Fibrosis Quística Santiago: Minsal, 2012.
72. Normas de prescripción y dispensación de Antimicrobianos. 2003. Prescripción de Antimicrobianos en el hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar.
73. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric and Neonatal Dosage Handbook.* 18th ed. American Pharmacists Association, editor. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
74. Lizana C, González C, Villena R. Manual de medicamentos endovenosos para paciente crítico pediátrico. Disponible en: <http://www.labchile.cl/ebook/files/mme.pdf>. Visitado el 27 de julio, 2014.
75. Medscape. Drug and diseases. Disponible en: <http://reference.medscape.com>. Visitado el 28 de julio, 2014.
76. De With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern W. 2009. Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. *Infection.* 37 (2): 349-352.

Introducción de nuevos antimicrobianos y emergencia bacteriana [3]

Introducción de nuevas familias de antibióticos



Desarrollo de resistencia bacteriana

## ANEXO N° 2

### Consentimiento Informado

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimado(a) paciente:

Le invitamos a participar en un estudio que se realizará con el objetivo de optar al título de Químico Farmacéutico de la Universidad de Valparaíso por la Srta. Patricia Klahn Acuña, dirigido por Sra. Ángela Cabello M., Químico Farmacéutico del Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar.

El estudio se titula “*Elección y aplicación de una unidad de medida de consumo de antimicrobianos en un servicio clínico de paciente crítico pediátrico*” cuyo objetivo es identificar y aplicar una medida de consumo de antibióticos para el paciente pediátrico.

Su participación es totalmente **voluntaria** y puede elegir ser o no ser parte del estudio, de modo que si se niega a participar seguirá recibiendo la misma atención que hasta ahora. De igual forma, si usted acepta participar, puede retirarse en cualquier momento que estime conveniente, sin problemas ni sanciones.

Durante el estudio se hará uso de antecedentes derivados de la ficha clínica y ficha de enfermería de su hijo(a) relacionados a los tratamientos medicamentosos administrados durante su hospitalización. Sus datos serán identificados por medio de sus iniciales, de manera que toda la información recopilada al respecto será **estrictamente confidencial**. Asimismo, es importante destacar que la participación es gratuita y ninguno de los miembros del equipo en este estudio recibirá dinero ni compensaciones por ello.

#### **Formulario de consentimiento informado:**

Yo, \_\_\_\_\_, RUT \_\_\_\_\_ con fecha \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_, declaro que he leído la información proporcionada, he podido aclarar mis dudas y mis preguntas han sido contestadas satisfactoriamente. Autorizo voluntariamente para que se utilice la información solicitada anteriormente en subrogación de mi hijo(a) \_\_\_\_\_.

---

ACEPTO

#### NOTA.-

- Si el niño tiene capacidad de opinar, debe ser consultado y respetar su rechazo a participar.
- En caso de presentar duda o requerir mayor información puede contactarse con Patricia Klahn al número 91651489 o correo electrónico [patricia.klahna@alumnos.uv.cl](mailto:patricia.klahna@alumnos.uv.cl), o comunicarse directamente con Silvia Bonilla P, Directora (S) Escuela de Química y Farmacia, U. Valparaíso, a través del correo [silvia.bonilla@uv.cl](mailto:silvia.bonilla@uv.cl)

## ANEXO N° 3

### Acta de aprobación Comité de Bioética para la Investigación de la Facultad de Farmacia



CBI – Facultad de Farmacia

#### ACTA DE EVALUACIÓN 01/2014

El Comité de Bioética para la Investigación (CBI) de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso, conformado por Sergio Blaimont, Asesor Jurídico externo y los académicos de esta facultad Rafael Jiménez, María Fernanda Cavieres y Mariane Lutz, declaran haber evaluado el protocolo experimental del proyecto de tesis **“Aplicación de una unidad de medida de consumo de antimicrobianos en un servicio clínico de paciente crítico pediátrico”**, presentado por la alumna regular de la carrera de Química y Farmacia Srta. Patricia Klahn Acuña, dirigido por la QF Angela Cabello y codirigido por el profesor Juan Collao.

Para su evaluación, el CBI revisó los siguientes antecedentes:

1. *Formulario de solicitud para la aprobación de investigación que involucre al ser humano como sujeto de experimentación, uso de muestras humanas o uso de datos personales* – Universidad de Valparaíso.
    - Aspectos revisados: resumen del proyecto, marco teórico, hipótesis, objetivos
    - Materiales y métodos
    - Justificación de la metodología y relevancia del proyecto
  2. *Consentimiento informado*, reformulado por la investigadora de acuerdo a las observaciones hechas por este Comité.
  3. *Otros Anexos:*
    - Encuesta, formulario u otro instrumento de recolección de datos: Ficha de seguimiento farmacoterapéutico (incluye edad, sexo, peso, diagnóstico, nombre genérico para cada antimicrobiano, dosis prescrita, dosis administrada, vía de administración y número de días de terapia)
    - Autorización del médico Jefe de Servicio UPC Pediátrica Hospital Dr. Gustavo Fricke (Dr. Miguel Saavedra Quiroz)
1. En la evaluación bioética del proyecto, el CBI consideró adecuados los siguientes aspectos:
1. **El proyecto evaluará una práctica clínica cuyo propósito será conocido por los tutores de los pacientes participantes en el estudio** (Puntos 1 a 5 del formulario).

El proyecto evaluará una práctica clínica: el consumo de antimicrobianos en pediatría, lo que permitirá comparar los patrones de prescripción identificados con la realidad nacional e internacional.

2. El proyecto considera una metodología adecuada de reclutamiento y selección de pacientes participantes en el estudio (Punto 6 del formulario).

Para cumplir sus objetivos, la investigadora recogerá datos a partir de la revisión diaria de fichas clínicas, fichas de enfermería y visitas a los servicios clínicos UCIP y UCIM del Hospital Gustavo Fricke y aplicará una ficha de seguimiento farmacoterapéutico. De ser necesario, también se dispondrá de la base de datos informática de la farmacia del hospital.

3. El uso de datos personales considerado en el estudio será realizado bajo consentimiento informado de los padres o tutores de los pacientes pediátricos y su obtención no vulnera la dignidad de los pacientes, asegurando confidencialidad (Puntos 12 al 15 del formulario).

Los pacientes considerados en el estudio serán invitados a participar libre y voluntariamente del trabajo a través de un consentimiento informado que, por medio escrito, explicará los objetivos y propósitos de este. La confirmación del paciente deberá estar consentida, autorizada y avalada por la firma de su tutor cuando el paciente llegue a la unidad o, en su defecto, en el momento en que la investigadora lo incluya en su estudio.

4. El proyecto declara que el diseño del estudio considera la inclusión de individuos vulnerables (Punto 16 del formulario).

La protección de los individuos se basa en el Consentimiento Informado, donde la investigadora Patricia Klahn se compromete a no divulgar la información personal de los pacientes mediante la firma del documento.

La metodología planteada responde a los siguientes objetivos:

**Objetivo General:**

Identificar y aplicar una medida de consumo de antibióticos para el paciente pediátrico del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar que estén recibiendo tratamiento antimicrobiano de uso sistémico, con el fin de establecer patrones de prescripción para este grupo etario y compararlos con la realidad nacional e internacional.

**Objetivos específicos:**

Establecer la unidad de consumo de antimicrobianos más apropiada para ser aplicada en niños.

Realizar un seguimiento farmacoterapéutico activo con el fin de recolectar datos de uso y dosificación de antibióticos.

Cuantificar y evaluar el consumo de antimicrobianos en un servicio clínico de paciente pediátrico del Hospital Dr. Gustavo Fricke.

Identificar y definir los patrones de consumo y prescripción de antibióticos de uso en pediatría.

S. Justificación de la metodología y relevancia del proyecto:

De la revisión de las fichas clínicas de los pacientes pediátricos se obtendrán datos de uso de antibióticos. El trabajo destaca la necesidad de realizar vigilancia activa en el servicio clínico y los resultados del proyecto permitirán establecer un patrón de prescripción y propuestas estandarizadas de uso de antibióticos en esta población.

11. En la valoración bioética del proyecto, el Comité no objetó otro aspecto que pudiera estar relacionado con el proyecto.


111. Por lo anterior, el Comité de Bioética para la Investigación de la Facultad de Farmacia APRUEBA el protocolo experimental, tal y cual se señala en el proyecto de tesis de pregrado, por el período de ejecución contemplado en el mismo.

Firman el Acta los miembros del Comité:




Sergio Blaimont

M. Fernanda Cavieres



Rafael Jiménez



Mariane Lutz

Valparaíso, 6 de enero de 2014.

---



## ANEXO N° 5

Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, ejemplos.

$H_0$ : No existe diferencia entre los gramos aportados por sistema computacional de farmacia y los recopilados en el servicio clínico.

Ej. 1. Ampicilina.

		Rangos		
		N	Rango promedio	Suma de rangos
gcomput - greal	Rangos negativos	1 <sup>a</sup>	1,00	1,00
	Rangos positivos	9 <sup>b</sup>	6,00	54,00
	Empates	0 <sup>c</sup>		
	Total	10		

a. gcomput < greal

b. gcomput > greal

c. gcomput = greal

Estadísticos de contraste<sup>b</sup>

	gcomput - greal
Z	-2,703 <sup>a</sup>
Sig. asintót. (bilateral)	,007

a. Basado en los rangos negativos.

b. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Considerando  $\alpha = 0.05$

$p: 0.007 < 0.05 \rightarrow$  Se rechaza  $H_0$ : **existe** una diferencia significativa entre una base de datos y otra.

Ej. 2. Amikacina.

		Rangos		
		N	Rango promedio	Suma de rangos
gcomput - greales	Rangos negativos	3 <sup>a</sup>	5,67	17,00
	Rangos positivos	5 <sup>b</sup>	3,80	19,00
	Empates	1 <sup>c</sup>		
	Total	9		

a. gcomput < greales

b. gcomput > greales

c. gcomput = greales

**Estadísticos de contraste<sup>b</sup>**

	gcomput - greales
Z	-,140 <sup>a</sup>
Sig. asintót. (bilateral)	,889

a. Basado en los rangos negativos.

b. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Considerando  $\alpha = 0.05$

p:  $0.889 > 0.05 \rightarrow$  Se acepta  $H_0$ : **no existe** una diferencia significativa entre una base de datos y otra.

A N E X O N° 6a

Consumo de antimicrobianos en la UCI pediátrica

MENOR 10 KG

medicamento	vía adm	DDD (g)	PDD (g)	enero			febrero			marzo			abril		
				DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD
Amikacina	ev	1	0,09	0,758	8,907	3,792	0,729	8,567	2,918	0,714	8,396	8,326			
Ampicilina	ev	2	0,67				0,744	2,235	2,188	3,667	11,011	7,137	0,546	1,638	1,819
Azitromicina	vo	0,3	0,04				0,525	3,514	2,918						
Cefadroxilo	vo	2	0,06	0,057	1,896	5,688									
Cefotaxima	ev	4	0,94	7,110	30,122	22,753	2,560	10,847	8,754	3,463	14,673	20,221	1,421	6,020	10,911
Ceftriaxona	ev	2	1,00							3,568	7,137	2,379			
Clindamicina	ev	1,8													
Cloxacilina	ev	2	0,96	0,000	0,000	1,896									
Meropenem	ev	2													
Metronidazol	ev	1,5	0,28	5,056	27,471	9,480				0,000	0,000	1,189	0,000	0,000	1,819
Nitrofurantoína	vo	0,2													
Piperacilina/tazobactam	ev	14	0,91							1,529	23,502	9,516			
Vancomicina	ev	2	0,11							0,342	6,162	9,516	0,382	6,881	5,456

medicamento	vía adm	DDD (g)	PDD (g)	mayo			junio			TOTAL		
				DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD
AMIKACINA	ev	1	0,09							2,201	25,870	15,036
AMPICILINA	ev	2	0,67	3,549	10,659	10,440	8,185	24,579	22,331	16,690	50,121	43,915
AZITROMICINA	vo	0,3	0,04	1,015	6,766	6,090	0,485	3,236	4,855	2,025	13,517	13,863
CEFADROXILO	vo	2	0,06							0,057	1,896	5,688
CEFOTAXIMA	ev	4	0,94	4,094	17,348	15,659	6,935	29,384	32,040	25,583	108,394	110,338
CEFTRIAXONA	ev	2	1,00							3,568	7,137	2,379
clindamicina	ev	1,8								0,000	0,000	0,000
CLOXACILINA	ev	2	0,96				5,825	12,136	5,825	5,825	12,136	7,721
meropenem	ev	2								0,000	0,000	0,000
METRONIDAZOL	ev	1,5	0,28							5,056	27,471	12,488
nitrofurantoína	vo	0,2								0,000	0,000	0,000
piperacilina/tazobactam	ev	14	0,91				1,872	28,776	8,738	3,401	52,278	18,254
VANCOMICINA	ev	2	0,11				0,434	7,829	6,796	1,158	20,871	21,768

10- 25 kg

Medicamento	vía adm	DDD (g)	PDD (g)	enero			febrero			marzo			abril		
				DDD/10 0 CD	PDD/100 CD	DOT/10 0 CD	DDD/10 0 CD	PDD/10 0 CD	DOT/10 0 CD	DDD/10 0 CD	PDD/10 0 CD	DOT/10 0 CD	DDD/10 0 CD	PDD/10 0 CD	DOT/10 0 CD
Amikacina	ev	1	0,23	1,138	5,031	5,688	1,824	8,064	6,565	1,784	7,895	8,326	1,819	8,047	4,546
Ampicilina	ev	2	0,60												
Azitromicina	vo	0,3	0,17	6,320	11,491	9,480									
Cefadroxilo	vo	2	0,15												
Cefotaxima	ev	4	2,42				2,735	4,528	2,918	2,379	3,939	2,379	3,069	5,081	6,365
Ceftriaxona	ev	2	1,97										4,546	5,455	5,456
Clindamicina	ev	1,8	0,40										0,667	3,016	3,637
Cloxacilina	ev	2	2,69							9,516	7,075	8,326	7,274	5,408	2,728
Meropenem	ev	2	1,20				9,665	16,109	10,942						
Metronidazol	ev	1,5	0,74										4,546	9,278	6,365
Nitrofurantoína	vo	0,2	0,03	0,000	0,000	28,441	1,824	11,222	8,024	5,353	2,115	4,758			
Piperacilina/tazobactam	ev	14	3,20										3,215	14,065	5,456
Vancomicina	ev	2	0,65	4,551	13,923	11,377	1,605	4,910	3,647				2,710	8,286	10,911

Medicamento	vía adm	DDD (g)	PDD (g)	mayo			junio			TOTAL		
				DDD/100 CM	PDD/100 CM	DOT/100 PD	DDD/100 CM	PDD/100 CM	DOT/100 PD	DDD/100 CM	PDD/100 CM	DOT/100 CD
Amikacina	ev	1	0,23	2,175	9,770	7,830				8,740	38,807	32,955
Ampicilina	ev	2	0,60							0,000	0,000	0,000
Azitromicina	vo	0,3	0,17	1,450	2,636	4,350				7,770	14,128	13,830
Cefadroxilo	vo	2	0,15							0,000	0,000	0,000
Cefotaxima	ev	4	2,42	0,892	1,476	1,740	2,573	4,260	4,855	11,648	19,283	18,257
Ceftriaxona	ev	2	1,97							4,546	5,455	5,456
Clindamicina	ev	1,8	0,40	1,730	7,825	6,960				4,746	8,492	10,597
Cloxacilina	ev	2	2,69							16,790	12,483	11,054
Meropenem	ev	2	1,20							9,665	16,109	10,942
Metronidazol	ev	1,5	0,74							4,546	9,278	6,365
Nitrofurantoína	vo	0,2	0,03							7,177	13,337	41,223
Piperacilina/tazobactam	ev	14	3,20							3,215	14,065	5,456
Vancomicina	ev	2	0,65							8,865	27,120	25,935

mas de 25 kg

Medicamento	vía adm	DDD (g)	PDD (g)	enero			febrero			marzo			abril		
				DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD
Amikacina	ev	1	0,38										2,455	6,461	3,637
Ampicilina	ev	2													
Azitromicina	vo	0,3	0,40				4,863	3,647	4,377				5,986	4,489	5,456
Cefadroxilo	vo	2													
Cefotaxima	ev	4	4,00				5,106	5,106	5,106				9,320	9,320	10,002
Ceftriaxona	ev	2	4,00				12,036	6,018	2,918						
Clindamicina	ev	1,8	0,82												
Cloxacilina	ev	2	2,75							3,568	37,171	2,379			
Meropenem	ev	2	1,83										6,365	6,945	10,911
Metronidazol	ev	1,5	1,13							3,568	4,758	3,568	5,456	7,274	3,637
Nitrofurantoína	vo	0,2													
Piperacilina/tazobactam	ev	14	9,48							13,381	19,762	17,842	1,169	1,726	3,637
Vancomicina	ev	2	1,10							24,687	44,723	27,358	4,887	8,854	11,820

Medicamento	vía adm	DDD (g)	PDD (g)	mavo			junio			TOTAL		
				DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD
Amikacina	ev	1	0,38							2,455	6,461	3,637
Ampicilina	ev	2								0,000	0,000	0,000
Azitromicina	vo	0,3	0,40							10,849	8,137	9,833
Cefadroxilo	vo	2								0,000	0,000	0,000
Cefotaxima	ev	4	4,00	5,655	5,655	5,220	7,767	7,767	7,767	27,848	27,848	28,095
Ceftriaxona	ev	2	4,00				1,942	0,971	0,971	13,978	6,989	3,889
Clindamicina	ev	1,8	0,82	2,745	6,056	5,220	2,832	6,247	6,796	5,577	12,302	12,016
Cloxacilina	ev	2	2,75				1,942	1,050	0,971	5,510	38,221	3,350
Meropenem	ev	2	1,83	1,740	1,898	5,220	1,456	1,589	3,884	9,561	10,432	20,015
Metronidazol	ev	1,5	1,13							9,024	12,032	7,205
Nitrofurantoína	vo	0,2								0,000	0,000	0,000
Piperacilina/tazobactam	ev	14	9,48							14,550	21,488	21,479
Vancomicina	ev	2	1,10	1,196	2,167	2,610	1,709	3,096	3,884	32,479	58,840	45,672

**A N E X O N° 6b**

Consumo de antimicrobianos en la UCIN pediátrica

**MENOR 10 KG**

Medicamento	vía adm	DDD (g)	PDD (g)	enero			febrero			marzo			abril		
				DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD
Amikacina	ev	1	0,09	3,994	46,99	25,562	0,498	5,864	4,272						
Ampicilina	ev	2	0,67	1,214	3,646	4,793				0,517	1,543	1,723			
Azitromicina	vo	0,3	0,04							0,574	4,308	4,308			
Cefadroxilo	vo	2	0,06				0,819	27,294	16,376	1,335	44,516	26,709	1,11111	37,037	22,222
Cefotaxima	ev	4	0,94	7,141	30,261	23,965	1,773	7,512	5,696	0,689	2,933	10,339			
Ceftriaxona	ev	2													
Clindamicina	ev	1,8													
Cloxacilina	ev	2	0,96	3,195	6,657	3,195									
Meropenem	ev	2													
Metronidazol	ev	1,5	0,28	47,929	86,829	20,769	1,424	7,739	1,424	0	0	1,723			
Nitrofurantoína	vo	0,2													
Piperacilina/tazobactam	ev	14	0,91												
Vancomicina	ev	2	0,11	0,551	9,931	9,586	0,135	2,438	3,56						

Medicamento	vía adm	DDD (g)	PDD (g)	mayo			junio			TOTAL		
				DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD
Amikacina	ev	1	0,09							4,492	52,854	29,834
Ampicilina	ev	2	0,67	1,482	4,424	4,849	1,425	4,279	1,199	3,156	9,468	7,715
Azitromicina	vo	0,3	0,04				0,240	1,599	0,24	0,814	5,907	4,548
Cefadroxilo	vo	2	0,06	0,939	31,317	18,79	0,360	11,994	1,199	3,625	120,840	66,506
Cefotaxima	ev	4	0,94	2,196	9,304	13,941	2,015	8,538	2,039	11,619	49,244	42,039
Ceftriaxona	ev	2								0	0	C
Clindamicina	ev	1,8								0	0	C
Cloxacilina	ev	2	0,96				1,439	2,998	0,24	4,634	9,655	3,435
Meropenem	ev	2								0	0	C
Metronidazol	ev	1,5	0,28							49,353	94,568	23,916
Nitrofurantoína	vo	0,2								0	0	C
Piperacilina/tazobactam	ev	14	0,91	0,584	8,992	3,031				0	0	C
Vancomicina	ev	2	0,11							0,686	12,369	13,146

10- 25 kg

Medicamento	vía adm	DDD (g)	PDD (g)	enero			febrero			marzo			abril		
				DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD
Amikacina	ev	1	0,23							0,517	2,248	6,031	1,333	5,797	7,407
Ampicilina	ev	2	0,60										0,16667	0,55556	0,741
Azitromicina	vo	0,3	0,17												
Cefadroxilo	vo	2	0,15	1,917	25,562	25,562	0,641	8,544	8,544	0,06462	0,86159	0,862			
Cefotaxima	ev	4	2,42				2,136	2,848	2,848	0,96929	1,60214	2,585	1,80556	2,98439	6,667
Ceftriaxona	ev	2	1,97												
Clindamicina	ev	1,8	0,40							0,51696	2,3263	2,585	0,33333	1,5	2,222
Cloxacilina	ev	2	2,69										21,481	15,971	15,556
Meropenem	ev	2	1,20												
Metronidazol	ev	1,5	0,74				2,848	0,285	2,848	0,574	1,164	6,031	0	0	0,741
Nitrofurantoína	vo	0,2	0,03							1,292	8,616	2,585	1,111	7,407	1,481
Piperacilina/tazobactam	ev	14	3,20										0,714	3,125	4,444
Vancomicina	ev	2	0,65										0,2963	0,91168	4,444

Medicamento	vía adm	DDD (g)	PDD (g)	mayo			junio			TOTAL		
				DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD
Amikacina	ev	1	0,23							1,850	8,045	13,438
Ampicilina	ev	2	0,60							0,167	0,556	0,741
Azitromicina	vo	0,3	0,17				0,43178	0,785	0,36	0,432	0,785	0,360
Cefadroxilo	vo	2	0,15							2,623	34,968	34,968
Cefotaxima	ev	4	2,42							4,911	7,435	12,100
Ceftriaxona	ev	2	1,97							0	0	0
Clindamicina	ev	1,8	0,40							0,850	3,826	4,807
Cloxacilina	ev	2	2,69							21,481	15,971	15,556
Meropenem	ev	2	1,20							0	0	0
Metronidazol	ev	1,5	0,74							3,422	1,449	9,620
Nitrofurantoína	vo	0,2	0,03	0	0	18,79	2,159	13,084	1,799	4,562	29,107	24,655
Piperacilina/tazobactam	ev	14	3,20							0,714	3,125	4,444
Vancomicina	ev	2	0,65							0,296	0,912	4,444

Más de 25 kg

Medicamento	vía adm	DDD (g)	PDD (g)	enero			febrero			marzo			abril		
				DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD
Amikacina	ev	1	0,38												
Ampicilina	ev	2													
Azitromicina	vo	0,3	0,40												
Cefadroxilo	vo	2													
Cefotaxima	ev	4	4,00												
Ceftriaxona	ev	2	4,00												
Clindamicina	ev	1,8	0,82												
Cloxacilina	ev	2	2,75				0,000	0,000	0,712						
Meropenem	ev	2	1,83												
Metronidazol	ev	1,5	1,13												
Nitrofurantoína	vo	0,2													
Piperacilina/tazobactam	ev	14	9,48												
Vancomicina	ev	2	1,10												

Medicamento	vía adm	DDD (g)	PDD (g)	mayo			junio			TOTAL		
				DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD	DDD/100 CD	PDD/100 CD	DOT/100 CD
Amikacina	ev	1	0,38									
Ampicilina	ev	2										
Azitromicina	vo	0,3	0,40									
Cefadroxilo	vo	2										
Cefotaxima	ev	4	4,00									
Ceftriaxona	ev	2	4,00									
Clindamicina	ev	1,8	0,82									
Cloxacilina	ev	2	2,75							1,424	0,712	0,274
Meropenem	ev	2	1,83									
Metronidazol	ev	1,5	1,13									
Nitrofurantoína	vo	0,2										
Piperacilina/tazobactam	ev	14	9,48									
Vancomicina	ev	2	1,10									

## ANEXO N° 7

## Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

**Menores de 10 Kg**

	DDD/100cd	PDD/100 cd
Amikacina	VAR00001	VAR00002
Ampicilina	VAR00003	VAR00004
Azitromicina	VAR00005	VAR00006
Cefadroxilo	VAR00007	VAR00008
Cefotaxima	VAR00009	VAR00010
Vancomicina	VAR00011	VAR00012

**Rangos**

		N	Rango promedio	Suma de rangos
VAR00002 - VAR00001	Rangos negativos	0 <sup>a</sup>	,00	,00
	Rangos positivos	5 <sup>b</sup>	3,00	15,00
	Empates	0 <sup>c</sup>		
	Total	5		
VAR00004 - VAR00003	Rangos negativos	0 <sup>d</sup>	,00	,00
	Rangos positivos	9 <sup>e</sup>	5,00	45,00
	Empates	0 <sup>f</sup>		
	Total	9		
VAR00006 - VAR00005	Rangos negativos	0 <sup>g</sup>	,00	,00
	Rangos positivos	5 <sup>h</sup>	3,00	15,00
	Empates	0 <sup>i</sup>		
	Total	5		
VAR00008 - VAR00007	Rangos negativos	0 <sup>j</sup>	,00	,00
	Rangos positivos	6 <sup>k</sup>	3,50	21,00
	Empates	0 <sup>l</sup>		
	Total	6		
VAR00010 - VAR00009	Rangos negativos	0 <sup>m</sup>	,00	,00
	Rangos positivos	11 <sup>n</sup>	6,00	66,00
	Empates	0 <sup>o</sup>		
	Total	11		
VAR00012 - VAR00011	Rangos negativos	0 <sup>p</sup>	,00	,00
	Rangos positivos	5 <sup>q</sup>	3,00	15,00
	Empates	0 <sup>r</sup>		
	Total	5		

- a. VAR00002 < VAR00001                      b. VAR00002 > VAR00001  
 c. VAR00002 = VAR00001                      d. VAR00004 < VAR00003  
 e. VAR00004 > VAR00003                      f. VAR00004 = VAR00003  
 g. VAR00006 < VAR00005                      h. VAR00006 > VAR00005  
 i. VAR00006 = VAR00005                      j. VAR00008 < VAR00007  
 k. VAR00008 > VAR00007                      l. VAR00008 = VAR00007  
 m. VAR00010 < VAR00009                      n. VAR00010 > VAR00009  
 o. VAR00010 = VAR00009                      p. VAR00012 < VAR00011  
 q. VAR00012 > VAR00011                      r. VAR00012 = VAR00011

**Estadísticos de contraste<sup>b</sup>**

	VAR00002- VAR00001	VAR00004 - VAR00003	VAR00006 - VAR00005	VAR00008 - VAR00007	VAR00010 - VAR00009	VAR00012- VAR00011
Z	-2,023 <sup>a</sup>	-2,666 <sup>a</sup>	-2,023 <sup>a</sup>	-2,201 <sup>a</sup>	-2,934 <sup>a</sup>	-2,023 <sup>a</sup>
Sig. asintót. (bilateral)	,043	,008	,043	,028	,003	,043

a. Basado en los rangos negativos.

b. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

**Entre 10 y 25 Kg**

	DDD/100cd	PDD/100 cd
Amikacina	VAR00001	VAR00002
Cefotaxima	VAR00003	VAR00004
Clindamicina	VAR00005	VAR00006
Vancomicina	VAR00009	VAR00010

**Mayores a 25 Kg**

	DDD/100cd	PDD/100 cd
Cefotaxima	VAR00011	VAR00012
Vancomicina	VAR00013	VAR00014

## Rangos

		N	Rango promedio	Suma de rangos
VAR00002 - VAR00001	Rangos negativos	0*	,00	,00
	Rangos positivos	7b	4,00	28,00
	Empates	0*		
	Total	7		
VAR00004 - VAR00003	Rangos negativos	0*	,00	,00
	Rangos positivos	8*	4,50	36,00
	Empates	0t		
	Total	8		
VAR00006 - VAR00005	Rangos negativos	0g	,00	,00
	Rangos positivos	4h	2,50	10,00
	Empates	0i		
	Total	4		
VAR00008 - VAR00007	Rangos negativos	1'	1,00	1,00
	Rangos positivos	4k	3,50	14,00
	Empates	0*		
	Total	5		
VAR00010 - VAR00009	Rangos negativos	0n	,00	,00
	Rangos positivos	4"	2,50	10,00
	Empates	0*		
	Total	4		
VAR00012 - VAR00011	Rangos negativos	0*	,00	,00
	Rangos positivos	0q	,00	,00
	Empates	4'		
	Total	4		
VAR00014 - VAR00013	Rangos negativos	0s	,00	,00
	Rangos positivos	4l	2,50	10,00
	Empates	0"		
	Total	4		

- a. VAR00002 < VAR00001  
 b. VAR00002 > VAR00001  
 c. VAR00002 = VAR00001  
 d. VAR00004 < VAR00003  
 e. VAR00004 > VAR00003  
 f. VAR00004 = VAR00003  
 g. VAR00006 < VAR00005  
 h. VAR00006 > VAR00005  
 i. VAR00006 = VAR00005  
 j. VAR00008 < VAR00007  
 k. VAR00008 > VAR00007  
 l. VAR00008 = VAR00007  
 m. VAR00010 < VAR00009  
 n. VAR00010 > VAR00009  
 o. VAR00010 = VAR00009  
 p. VAR00012 < VAR00011  
 q. VAR00012 > VAR00011  
 r. VAR00012 = VAR00011  
 s. VAR00014 < VAR00013  
 t. VAR00014 > VAR00013  
 u. VAR00014 = VAR00013

Estadísticos de contraste<sup>c</sup>

	VAR00002	VAR00004	VAR00006	VAR00008	VAR00010	VAR00012	VAR00014
	VAR00001	VAR00003	VAR00005	VAR00007	VAR00009	VAR00011	VAR00013
Z	-2,366 <sup>a</sup>	-2,521 <sup>a</sup>	-1,826 <sup>a</sup>	-1,753 <sup>a</sup>	-1,826 <sup>a</sup>	,000 <sup>b</sup>	-1,826 <sup>a</sup>
Sig. asintót. (bilateral)	,018	,012	,068	,080	,068	1,000	,068

a. Basado en los rangos negativos.

b. La suma de rangos negativos es igual a la suma de rangos positivos.

c. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

## ANEXO N° 8

Clasificación del arsenal farmacológico de antimicrobianos del Hospital Dr. Gustavo Fricke según su condición de dispensación [72]

Antimicrobianos de dispensación Restringida	Antimicrobianos de dispensación No Restringida
1. Aciclovir 250 mg. (FA)	1. Aciclovir 400 mg. (O)
2. Anfotericina B 50 mg. (FA)	2. Amoxicilina suspensión 500mg/5 mL
3. Amikacina 500 mg. (FA)	3. Amoxicilina 500 mg.(O)
4. Amikacina 100 mg. (FA)	4. Ampicilina 500 mg. (FA)
5. Amoxicilina/sulbactam 1.5 g. (FA)	5. Cloxacilina 500 mg. (FA/O)
6. Amoxicilina/sulbactam 500 mg. (FA)	6. Cefazolina 1g. (FA)
7. Ampicilina/sulbactam 500 mg. (FA)	7. Sulfametoxazol/trimetoprim (O)
8. Sulfametoxazol/trimetoprim (FA)	8. Eritromicina 200mg/5ml 60 mL (FA)
9. Cefepime 1 g. (FA)	9. Eritromicina 500 mg.(O)
10. Cefotaxima 1 g. (FA)	10. Estreptomina 1g. (FA)
11. Ceftazidima 1 g. (FA)	11. Etambutol 200 mg. (O)
12. Ceftriaxone 1 g. (FA)	12. Flucloxacilina 250mg/5mL (FA)
13. Ciprofloxacino 200 mg. (FA)	13. Fluconazol 150 mg. (O)
14. Ciprofloxacino 500 mg.(O)	14. Gentamicina 20 mg/2 mL (FA)
15. Clindamicina 300 mg. (FA)	15. Gentamicina 80 mg/2 mL (FA)
16. Clindamicina 300 mg. (O)	16. Ketoconazol 200 mg. (O)
17. Ertapenem 1 g. (FA)	17. Metronidazol 250 mg. (O)
18. Fluconazol 200 mg. (FA)	18. Penicilina benzatina 1200000 ui. (FA)
19. Ganciclovir 500 mg. (FA)	19. Penicilina sódica 1000000 ui. (FA)
20. Imipenem 500 mg. (FA)	20. Penicilina sódica 2000000 ui. (FA)
21. Meropenem 500 mg.-1 g. (FA)	21. Rifampicina 150 mg. (O)
22. Metronidazol 500 mg. (FA)	22. Pirazinamida 500 mg. (O)
23. Piperacilina-tazobactam 4,5 g. (FA)	23. Isoniazida 100 mg. (O)
24. Vancomicina 1 gr. (FA)	
<b>Con orden de compra:</b>	
1. Colomycin 1.000.000 (FA)	
2. Equinocandinas (FA)	
3. Itraconazol 100 mg. (O)	
4. Moxifloxacino 400 mg. (O/FA)	
5. Tigeciclina 50 mg. (FA)	
6. Variconazol 200 mg. (FA)	

FA= frasco ampolla; O= comprimidos