



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CURSO DE ESPECIALIDAD MÉDICA EN INFECTOLOGÍA

**IMPACTO DE LA IMPLEMENTACIÓN DEL PROGRAMA “USO
APROPIADO DE ANTIBIÓTICOS, VIGILANCIA EN TIEMPO
REAL” EN EL HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA
GONZÁLEZ”, DE ENERO DE 2015 A DICIEMBRE DE 2017**

TESIS QUE PRESENTA:

DR. ALBERTO DÍAZ ROMERO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN
INFECTOLOGÍA

DIRECTOR TESIS:

DRA. ANA PATRICIA RODRÍGUEZ ZULUETA



MÉXICO, DF

AGOSTO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

IMPACTO DE LA IMPLEMENTACIÓN DEL PROGRAMA “USO APROPIADO DE ANTIBIÓTICOS, VIGILANCIA EN TIEMPO REAL” EN EL HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”, DE ENERO DE 2015 A DICIEMBRE DE 2017

DRA. ANA PATRICIA RODRÍGUEZ ZULUETA
PRESIDENTE DE TESIS
HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”

DRA. SYLVIA VERÓNICA VILLAVICENCIO VALENCIA
SUBDIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

DR. ALBERTO DÍAZ ROMERO
MÉDICO RESIDENTE DEL SEGUNDO GRADO INFECTOLOGÍA
AUTOR
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

INDICE

| | |
|--|----|
| 1. Resumen | 4 |
| 2. Introducción | 5 |
| 3. Marco teórico | 7 |
| 4. Planteamiento del problema | 15 |
| 5. Justificación | 18 |
| 6. Pregunta de investigación | 19 |
| 7. Hipótesis | 20 |
| 8. Objetivos | 20 |
| 8.1 Objetivo general | 20 |
| 8.2, Objetivos específicos | 20 |
| 9. Metodología..... | 21 |
| 9.1 Tipo de estudio, | 21 |
| 9.2 Universo de trabajo..... | 21 |
| 9.3 Selección de muestra | |
| 9.3.1 Criterios de selección..... | 21 |
| 9.3.2 Criterios de inclusión..... | 21 |
| 9.3.3 Criterios de eliminación..... | 22 |
| 9.4 Definición de variables | 22 |
| 9.4.1 Descripción de variables | 23 |
| 10. Aspectos estadísticos..... | 28 |
| 11. Aspectos éticos..... | 28 |
| 12. Recursos, financiamiento y factibilidad..... | 28 |
| 13. Resultados..... | 29 |
| 14. Discusión | 38 |
| 15. Conclusiones..... | 41 |
| 16. Referencias..... | 42 |
| Anexo..... | 45 |

1. RESUMEN

ANTECEDENTES

Los ensayos clínicos a nivel mundial demuestran que al menos la mitad de las prescripciones de antimicrobianos no son necesarias. En el ámbito hospitalario la prescripción se calcula que se realiza de forma innecesaria del 20 al 50% de las indicaciones. A nivel mundial los hospitales certificados han incorporado programas de monitoreo y gestión de antimicrobianos para la mejora en la calidad del uso de antimicrobianos.

En el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" desde el pasado enero de 2015 se implementó la aplicación del programa "Uso apropiado de Antimicrobianos" como modelo piloto que utiliza dispositivos móviles para la gestión y vigilancia en "Tiempo Real" mediante aplicaciones de mensajería instantánea.

No se conoce el impacto de este programa medido en términos de consumo de antimicrobianos, reducción de costos, resistencia antimicrobiana y selección de gérmenes multidrogo-resistentes. Aun así, el equipo que lo realiza, compuesto por infectología, epidemiología hospitalaria, farmacia y cada uno de los servicios hospitalarios lo implementa suponiendo mejora en los parámetros antes mencionados.

OBJETIVO GENERAL

Conocer el impacto de la implementación del programa "Uso apropiado de antimicrobianos" de enero de 2015 a diciembre de 2017, en términos de monitoreo de prescripciones, consumo de antimicrobianos (Dosis diaria definida), costos calculados anuales, resistencia antimicrobiana, selección de gérmenes multidrogo-resistentes en hemocultivos.

MATERIAL Y METODOS

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, en el período de enero de 2015 a diciembre de 2017, que incluye los servicios de adultos del Hospital "Dr. Manuel Gea González" en los que se aplica el Programa de gestión. (Urgencias adultos, Hospitalización: Medicina Interna, Cirugía General, Urología, Traumatología y Ortopedia, Ginecología, Unidad de Cuidados Intensivos adultos, etc.).

RESULTADOS

El total de intervenciones registradas en el programa de mensajería instantánea a lo largo del periodo de estudio fue de $n=8004$, obteniéndose $n=1348$ para el 1er año de intervención (2015), duplicándose en los 2 años subsecuentes con un $n=3528$ en 2016 y $n=3128$ en 2017. No lograron ser evaluadas un 6.9% ($n=93$) de las solicitudes en 2015, 10.29% ($n=363$) en 2016 y 6.11% ($n=180$) para el 2017.

El número de Auditorías que autorizaron la prescripción del esquema en 2015 fue del 81.75% ($n=1026$), 67.21% ($n=2371$) para 2016, y 77.04% ($n=2271$) en el 2017. La restricción en el 2015 fue del 18.25% ($n=229$), 25.09% ($n=794$) en 2016 y 22.96% ($n=677$) en 2017.

De los antibióticos restringidos Vancomicina, Meropenem y Ertapenem ocuparon el 82.87% del total de intervenciones, extendiendo y mejorando la distribución de vigilancia al resto de fármacos en 2016 y 2017, observándose incremento hasta del 400% en el monitoreo de piperacilina/tazobactam, ciprofloxacino y clindamicina. La proporción de restricción llegó a ser hasta del 80% para fármacos como clindamicina y ciprofloxacino, seguidos piperacilina/tazobactam con un 37.5%.

Los servicios donde se llevó a cabo la mayoría de las auditorías fueron Urgencias, Medicina Interna y la Unidad de Cuidados Intensivos, abarcando un 81.4% de la vigilancia para el 2015, un 71.97% para 2016 y 70.56% en 2017, monitorizando sólo un 18.6% en 2015 a los servicios quirúrgicos, sin embargo, con mayor inclusión de estos en 2016 con un 28.03% y 29.44% para 2017.

Comparando el año previo al programa (2014) y el consumo durante la aplicación de este, se observó un descenso del 87.8% en el consumo de colistina, 85.7% en clindamicina, 33.46% en piperacilina/tazobactam, 56.19% para ciprofloxacino y 18.6% en Vancomicina.

Se calculó ahorro o déficit para cada año, obteniéndose para colistina un ahorro hasta de \$2.4 millones de pesos, seguido de Ertapenem con \$1.2 millones, no encontrando incremento global de costo para el periodo de estudio, en ninguno de los fármacos restringidos.

El número de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* en hemocultivos disminuyó progresivamente hasta un 80% y el perfil de susceptibilidad tanto para este germen como para *Pseudomonas aeruginosa* en hemocultivos mejoró, disminuyendo las tasas de resistencia para quinolonas, ceftazidima y carbapenémicos.

No se apreció un incremento en la tasa de mortalidad asociada a infecciones nosocomiales.

CONCLUSIONES

La implementación del programa de vigilancia y gestión de antibióticos en "Uso apropiado de antibióticos vigilancia en tiempo real" mejora de manera importante el uso, consumo y gastos generados por la utilización antibióticos, impactando en la disminución de resistencias bacterianas, sin repercutir en la mortalidad asociada a las infecciones intrahospitalarias.

2. INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de los antibióticos en el siglo XX transformó dramáticamente el cuidado de la salud al reducir la morbilidad y mortalidad por infecciones y permitiendo los mayores avances en medicina. Sin embargo, el aumento de organismos con resistencia a nuestro armamentario antibiótico, combinado con el desarrollo lento de nuevos fármacos se ha vuelto una amenaza preocupante. La optimización tanto de los antibióticos existentes como de los nuevos es de importancia crítica para asegurar que continuemos con los beneficios de su uso y proveer el mejor cuidado a los pacientes ^[1].

La organización mundial de la Salud ha incluido al mal uso de antimicrobianos como una de las más grandes amenazas para la salud como especie. En los Estados Unidos se reportan anualmente 2 millones de infectados por organismos multidrogo-resistentes, costando cerca de 8 millones de días hospitalarios y 23 000 muertes; acorde al Centro de control y prevención de Enfermedades (CDC) en los hospitales de Estados Unidos de América los estudios indican que cerca del 50% de las prescripciones son inapropiadas ^[1,2].

La necesidad de programas de gestión y vigilancia de antimicrobianos (Antibiotic Stewardship Programs [ASPs]) dentro del espectro del cuidado de la salud se reconoció como parte crucial del plan Nacional para el combate de la resistencia bacteriana a los antibióticos en marzo de 2015 ^[3]. Este plan hace llamado para la instauración de ASPs en todos los hospitales para el año 2020, así como volverlos participes para el desarrollo de recomendaciones en vías de mejorar cada uno de estos ^[4]. Las expectativas son ambiciosas y buscan la expansión de las actividades de vigilancia a centros de cirugía ambulatoria, centros de diálisis, asilos y hasta de forma ambulatoria

La asociación internacional “Alliance for the Prudent use of Antibiotics” en su capítulo México reportó en el 2014 que existe una falta de acceso a una terapia apropiada antimicrobiana, regulación en el uso humano, animal y de agricultura, falta de vigilancia del uso de antibióticos y su resistencia, falta de actualización en las guías locales de tratamiento, falta de educación continua entre médicos y

prescriptores, así como herramientas y capacidad para el diagnóstico microbiológico [5].

A la fecha, las regulaciones para el uso de antimicrobianos en México se han limitado a la prohibición de venta y distribución de este tipo de fármacos sin prescripción “médica”, así como la obligación de quienes los manufacturan de agregar la leyenda “este Producto requiere de prescripción médica para su venta” [5].

A nivel hospitalario el sistema RHOVE (Red hospitalaria de Vigilancia epidemiológica), reportó en el 2016 una alta prevalencia de microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido, así como de *Pseudomonas spp* resistentes a carbapenémicos y quinolonas, haciendo hincapié en el consumo responsable de antimicrobianos [6].

Sin embargo, en el país no se tiene registro de la implementación como tal de este tipo de programas, y los estudios realizados se han centrado en la descripción desde el punto de vista farmacológico de los antibióticos, y no han evaluado el impacto sobre la resistencia antimicrobiana o mortalidad a pesar de haberse llevado a cabo en hospitales de 2do nivel [7].

3. MARCO TEORICO

A partir del año 2012 se construyeron guías para la implementación de este tipo de programas, que describen una serie de recomendaciones e intervenciones para la instauración en el ámbito hospitalario.

Este tipo de documentos enfatizan la importancia de las acciones médicas, farmacéuticas y de laboratorio como componentes críticos de ASPs; así como la guía de un experto en el manejo de infecciones para el escenario hospitalario [5].

La última actualización realizada en el 2016 de estas guías [8] dicta las siguientes recomendaciones:

- a) Instauración de intervenciones como Pre-autorización o auditoria prospectiva con retroalimentación sobre el uso de antimicrobianos, aplicando una estrategia única o el combinado de ambas.
- b) Uso de materiales educativos y actividades como folletos y lecturas para el personal hospitalario, así como la integración fundamental en la currícula clínica.
- c) Establecimiento de guías y estrategias locales de vigilancia y administración de antimicrobianos.
- d) Aplicación de antibióticos de acuerdo a síndromes clínicos.
- e) Intervenciones para la disminución del uso de antimicrobianos que incrementan el riesgo de infección por *Clostridium difficile*
- f) Estrategias para la revisión rutinaria y mejora de las prescripciones de antibióticos, como, por ejemplo: detención de órdenes o limitación de tiempos de administración.
- g) Incorporación de sistemas computacionales para respaldo de las decisiones clínicas en el momento de la prescripción.
- h) Monitoreo de variables farmacocinéticas de antibióticos intravenosos como aminoglucósidos y vancomicina.
- i) Creación e Implementación de programas para incrementar el uso de antibióticos orales o la transición adecuada de las formas intravenosa a orales.
- j) Seleccionar y crear cascadas individualizadas para el reporte de antibiogramas.

- k) Monitoreo de uso de antibióticos en Días de terapia (DOT) y en dosis diarias definidas (DDD).
- l) Medición de los costos basados en las prescripciones o administración de los fármacos en vez de los de adquisición.
- m) Creación de directrices para poblaciones especiales de pacientes, como neutropénicos, oncológicos, quirúrgicos, así como intervenciones específicas por área como en unidad de cuidados intensivos [8].

• INTERVENCIONES DE PRE-AUTORIZACIÓN Y AUDITORIA PROSPECTIVA CON RETROALIMENTACIÓN

La pre-autorización es una estrategia que mejora el uso de antibióticos mediante el aprobado de ciertos antibióticos previos a la prescripción. La auditoría prospectiva es una intervención que se utiliza posterior a la prescripción antimicrobiana. Cada tipo tiene ventajas y desventajas únicas.

La pre-autorización se ha asociado a una reducción significativa de los antibióticos que se elige restringir y subsecuentemente reducción en costos. [5-8] Los desenlaces de los estudios realizados con pre-autorización han demostrado la disminución en el consumo de estos fármacos, así como de resistencia antimicrobiana, principalmente entre bacterias Gram negativas. [7-9] Así mismo han mostrado que no existe incremento en los efectos adversos o mortalidad. [6-8] White et al [10] reportaron que la instauración de esta intervención disminuyó hasta en 32% ($P > 0.1$) el consumo de los antibióticos e incrementó la susceptibilidad de los aislamientos en Gram negativos, todos estos cambios sin un impacto en la duración de estancia hospitalaria o sobrevida de los pacientes. Por ejemplo, la susceptibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a imipenem se incrementó en los aislamientos recuperados en la unidad de cuidados intensivos (el porcentaje de aislamientos susceptible antes Vs después de la pre-autorización 65% vs 85% $P > 0.1$). Las tasas de sobrevivencia a los 30 días no cambiaron en los pacientes con bacteriemia por Gram negativos (79% vs 75% $P = 0.49$). Además, este tipo de intervenciones han demostrado ser más efectivas que las estrategias de persuasión o educación en

reducir las infecciones por *C. difficile* [CDI], acorde a un metaanálisis de ASPs y CDI [11].

Existen varios factores a considerar cuando se implementa una intervención de pre-autorización, ya que las habilidades del personal que aprueba son importantes. La aprobación por un equipo de ASPs constituido por un farmacólogo clínico y un infectólogo ha demostrado ser más efectiva que la aprobación sólo por residentes de infectología tanto en lo apropiado de los esquemas recomendados (87% vs 47% $P < 0.001$), tasas de curación (64% vs 42% $P = 0.007$), y fallas a tratamiento (15 vs 28% $P = 0.03$). [12]

La comunicación imprecisa del escenario clínico por el prescriptor solicitante al equipo de ASPs incrementa la posibilidad de recomendaciones inapropiadas.

También es importante el considerar los tratamientos alternativos que los prescriptores utilizarán cuando se implementen las restricciones ya que los patrones de uso pueden modificar de igual forma la susceptibilidad bacteriana. Rahal et al [16] implementó la pre-autorización en un hospital para cefalosporinas, lo que redujo la alta incidencia de *Klebsiella* resistente a ceftazidima, sin embargo, incrementó en un 69% la incidencia de *P. aeruginosa* resistente a imipenem.

La pre-autorización requiere de la disponibilidad de la evaluación en tiempo real por el personal que provee las autorizaciones. Las Instituciones que usan la pre-autorización a menudo permiten la administración de los fármacos restringidos durante las noches hasta que la autorización se consiga al siguiente día. Para proveer la disponibilidad de 24 horas y facilitar la comunicación sin impedir el flujo de trabajo habitual, Busing et al [12] desarrollo un sistema de aprobación electrónica que definía indicaciones para los agentes restringidos, demostrando una reducción del consumo e incremento de tasas de susceptibilidad en un periodo de 2 años.

| TABLA 1. COMPARACIÓN DE LAS ESTRATEGIAS: PRE-AUTORIZACIÓN Y AUDITORIA PROSPECTIVA CON RETROALIMENTACIÓN PARA PROGRAMAS DE STEWARDSHIP | |
|--|---|
| Pre-autorización | Auditoria prospectiva y retroalimentación |
| VENTAJAS | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Reduce el iniciar antibióticos de manera innecesaria/inapropiada | <ul style="list-style-type: none"> • Puede incrementar la visibilidad del programa de Stewardship y construir relaciones educativas con los prescriptores |
| <ul style="list-style-type: none"> • Optimiza las opciones terapéuticas empíricas | <ul style="list-style-type: none"> • Dispone de más datos clínicos para dar recomendaciones que pueden extenderse a los prescriptores |
| <ul style="list-style-type: none"> • Promueve la revisión de datos clínicos como cultivos previos antes del inicio de la terapia | <ul style="list-style-type: none"> • Tiene gran flexibilidad en el tiempo para otorgar las recomendaciones |
| <ul style="list-style-type: none"> • Disminuye costos de uso de antibióticos | <ul style="list-style-type: none"> • Puede realizarse en la medida de recursos limitados |
| <ul style="list-style-type: none"> • Provee mecanismos para la rápida respuesta ante la escasez de antibióticos | <ul style="list-style-type: none"> • Provee de beneficios educacionales a los prescriptores |
| <ul style="list-style-type: none"> • Tiene control directo sobre el uso de antibióticos | <ul style="list-style-type: none"> • Se mantiene la autonomía de los prescriptores • Puede responder al des-escalado de antibióticos y la duración del tratamiento. |
| DESVENTAJAS | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Impacta sólo en el uso de los agentes restringidos | <ul style="list-style-type: none"> • El apego a la intervención es voluntario |
| <ul style="list-style-type: none"> • Induce más el uso empírico de antibióticos que la disminución en el uso de ellos. | <ul style="list-style-type: none"> • Conlleva a una labor intensa |
| <ul style="list-style-type: none"> • Se pierde la autonomía del prescriptor | <ul style="list-style-type: none"> • Los prescriptores pueden ser reacios al cambio de tratamiento si la evolución es favorable en el paciente |
| <ul style="list-style-type: none"> • Puede retrasar la administración de tratamiento | <ul style="list-style-type: none"> • La identificación de intervenciones puede requerir información adicional por sistemas computacionales o sistemas de vigilancia electrónicos |
| <ul style="list-style-type: none"> • La efectividad depende de la habilidad de quien funge como autorizador | <ul style="list-style-type: none"> • Puede tomar más tiempo llegar a reducciones en el uso de los antibióticos diana. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Requiere de recursos muy intensos para realizarse en tiempo real | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Puede simplificar el cambio de agentes antimicrobianos y selecciona patrones distintos de resistencia. | |

La efectividad de las intervenciones de auditoria prospectiva depende de la infraestructura de la institución. Un estudio multicéntrico de la adición de este tipo de auditorías a un ASPs ya existente encontró que alrededor del 27.3% de las prescripciones no estaban justificadas, y que los prescriptores habían aceptado recomendaciones para el cambio o la suspensión de antibióticos en 66.7% de estos. En los 2 sitios donde se contó con personal dedicado a la aplicación de esta medida, se demostró reducción significativa del uso de antibióticos, sin embargo, en 3 centros sin la infraestructura adecuada, no se identificó impacto alguno. [18]

La auditoría prospectiva con retroalimentación puede ser una labor muy intensa y la identificación de los pacientes para tal intervención puede ser descomunal y requiere de programas de vigilancia computacionales, sin embargo, donde la revisión diaria o la preautorización no es factible, una intervención de auditoria prospectiva aún puede tener impacto. [19]

Cualquiera que se escoja como medida de Stewardship, debe ser acompañado del respaldo de la administración hospitalaria, localización, recursos y esfuerzos persistentes de personal bien entrenado para la comunicación con los prescriptores.

- **USO DE MATERIALES EDUCATIVOS Y ACTIVIDADES COMO FOLLETOS Y LECTURAS PARA EL PERSONAL HOSPITALARIO, ASÍ COMO LA INTEGRACIÓN FUNDAMENTAL EN LA CURRÍCULA CLÍNICA.**

La educación es una herramienta común en los programas de Stewardship de antibióticos. Las estrategias incluyen reuniones con lecturas didácticas y distribución de panfletos o materiales educativos. No existen estudios comparativos para evaluar qué estrategia educativa es más efectiva.

La distribución de materiales educativos enfocados en el Stewardship de antibióticos puede ser exitoso. Por ejemplo, en una revisión de Cochrane publicada en 2013, ^[20] la distribución de materiales educativos impresos y reuniones educativas se asoció con la mejora en el uso de antibióticos en 5 de 6 estudios. La educación por sí sola, sin embargo, no mostró mejoras significativas en la prescripción antimicrobiana. Esta probablemente sea más efectiva cuando se combina con una estrategia como la aplicación de auditorías prospectivas y retroalimentación.

Las estrategias educativas deberían incluir áreas médicas, farmacéuticas, enfermería, y los estudiantes respectivos de cada área. Una encuesta realizada en estudiantes en E.U.A. ^[21] confirmó que el 90% de los encuestados les gustaría recibir más entrenamiento sobre el uso adecuado de antimicrobianos, ya que los resultados de pruebas aplicadas demostraron tener pocos conocimientos en el tópico.

El Consejo de acreditación para la Educación médica reconoció en el 2015 a los programas de Stewardship como parte de los recursos y materiales para el entrenamiento de cursos de posgrado en el ámbito hospitalario ^[22].

- **INTERVENCIONES PARA LA DISMINUCIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS QUE INCREMENTAN EL RIESGO DE INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE (CDI)**

Los programas de Stewardship de antibióticos han mostrado reducir la incidencia de Infecciones por CDI. Las intervenciones van encaminadas a la restricción de fármacos que incrementan el riesgo de CDI, tales como cefalosporinas, quinolonas y clindamicina. Climo et al ^[23] fueron los primeros en reportar que la restricción de Clindamicina se asociaba con la disminución de los casos de CDI, así como incremento en la susceptibilidad y los costos atribuibles por la reducción en la incidencia de casos de CDI.

La implementación de ASPs se ha asociado con caídas súbitas o lineales estadísticamente significativas en las tasas de CDI nosocomiales ^[24], que se han sostenido hasta por 7 años. De hecho, Valiquette et al ^[25] reportaron que las medidas de control básicas de CDI no reducen las tasas, sin embargo, sin presentan una reducción significativa ($P < 0.07$) cuando las intervenciones de ASPs (restricción de cefalosporinas, clindamicina, macrólidos y fluoroquinolonas) se añaden a esas medidas.

- **ESTRATEGIAS PARA LA REVISIÓN RUTINARIA Y MEJORA DE LAS PRESCRIPCIONES DE ANTIBIÓTICOS, POR EJEMPLO: DETENCIÓN DE ÓRDENES O LIMITACIÓN DE TIEMPOS DE ADMINISTRACIÓN, E INCORPORACIÓN DE SISTEMAS COMPUTACIONALES PARA RESPALDO DE LAS DECISIONES CLÍNICAS EN EL MOMENTO DE LA PRESCRIPCIÓN**

El detener las órdenes de tratamiento es otra medida para la revisión por parte de los médicos del uso de antibióticos. Un caso que ejemplifica tal medida es el uso de vancomicina sólo por cursos preestablecidos de 3 días. Gugliel et al ^[26] reportó que el uso de esta medida se asoció con menor continuación de vancomicina en ausencia de infecciones documentadas por Gram positivos (33/133 [25%] vs 15/142

[11%] $P=0.002$) y menor uso en neutropenia febril (37/133 [28%] vs 22/142 [15%]; $P<0.013$). Un mecanismo de seguridad debe de instaurarse a la par de esta medida dado que pueden darse interrupciones no intencionadas. Estos hallazgos sugieren que la revisión por los prescriptores puede tener un impacto con los recordatorios adecuados. [27]

Existen sistemas computarizados que están diseñados para mejorar el uso de antibióticos proveyendo de recomendaciones terapéuticas a los médicos a la hora de prescribirlos [28, 29], la implementación de estos se ha asociado con la reducción del uso de antibióticos de amplio espectro, reducción de la resistencia antibiótica, y una selección más apropiada, menor cantidad de errores en prescripción, y disminución en la duración de estancia, así como de mortalidad hospitalaria.

Sin embargo, entre las potenciales desventajas se encuentran el tiempo y los recursos financieros para su implementación, mantenimiento y actualización [30,31].

Ejemplos de estos sistemas computaciones incluyen TREAT systems™ o Senti7™, plataformas que operan para conjuntar la información disponible entre los expedientes clínicos de pacientes, reportes de laboratorio clínico, microbiológico y muchos otros que se encuentran disponibles hasta el momento sólo para regiones de Europa y Estados Unidos de América, requieren de una infraestructura hospitalaria específica e integración de recursos físicos y personales extra-hospitalarios a menudo costosos.[32,33]

- **MONITOREO DE USO DE ANTIBIÓTICOS EN DÍAS DE TERAPIA (DOT) Y EN DOSIS DIARIAS DEFINIDAS (DDD).**

Los Días de terapia (DOT) y la dosis diaria definida (DDD) son métodos estandarizados para la medición del uso de antimicrobianos. Ambos son útiles para el monitoreo y comparación en tiempo y espacio hospitalario. Cualquier método puede ser usado para evaluación en general o por unidad. [34]

La dosis diaria definida es una medida estadística creada artificial y arbitrariamente que se usa para fines de investigación en la comparación de la utilización de medicamentos. La definición formal de DDD es “la supuesta dosis promedio de

mantenimiento diario para cualquier medicamento que se usa para su indicación principal en adultos”. [35] Se asigna DDD únicamente para medicamentos a los que ya se ha dado una clave ATC (Clasificación química terapéutica Anatómica). [36]

Los DOT representan los días de terapia antibiótica a los que está sometido un paciente y evitan algunas de las limitaciones de las DDD. Sin embargo, las DOT no están exentas de limitaciones, principalmente las derivadas de los cálculos procedentes de aquellos pacientes que reciben terapia combinada con más de un antibiótico. Todo ello se complica aún más cuando se trata de calcular los diversos indicadores de densidad de uso de antimicrobianos. En este caso se han utilizado diferentes denominadores que incluyen, entre otros, estancias, ingresos, altas, pacientes tratados, lo cual dificulta aún más el objetivo de que puedan efectuarse comparaciones entre los valores obtenidos para estas variables procedentes de diferentes hospitales. [37]

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las políticas de mejora continua, y la preocupación de aparición de Cepas multidrogo-resistentes llevaron al equipo de infectología y epidemiología Hospitalaria del Hospital General “Gea González” a la instauración de estrategias de Gestión y Vigilancia, basadas en guías internacionales.

Medidas como la auditoria prospectiva con retroalimentación que se llevaba a cabo desde al menos el 2009 en los diferentes servicios hospitalarios, así como la implementación de directrices para el tratamiento por síndromes infecciosos, mejoraba a una velocidad menor a la esperada el consumo de antibióticos, resistencia antimicrobiana y otros parámetros que por múltiples factores llevaron a la proposición de implementar estrategias como la restricción antimicrobiana.

La infraestructura hospitalaria impedía la coordinación logística entre los diferentes servicios del hospital para llevar a cabo tal propuesta.

Todo lo anterior descrito llevó a la construcción de un programa piloto a inicios de 2015 llamado “Uso apropiado de antibióticos”.

El programa inició el 5 de enero de 2015, y se encuentra fundamentado en la coordinación de Farmacia intrahospitalaria y el equipo de infectología.

Opera 16 horas al día (07:00 a 23:00 horas) de los 365 días del año, almacenando en todo momento las solicitudes de uso de antibióticos auxiliado de recursos de telefonía y mensajería instantánea.

Los recursos humanos incluyen:

- 3 Infectólogos adscritos en el turno matutino y 1 en el turno vespertino –nocturno.
- 1 a 3 residentes de Infectología distribuidos en los servicios hospitalarios de Urgencias, Medicina Interna, Unidad de cuidados intensivos y Quirúrgicos en general.
- 3 químicos farmacobiólogos con especialidad en vigilancia hospitalaria.

Las reglas de restricción incluyen el uso de colistina, piperacilina/tazobactam, meropenem, imipenem, ertapenem, vancomicina, ciprofloxacino, clindamicina, linezolid, tigeciclina, así como antifúngicos y antivirales de alto costo como caspofungina, anidulafungina, anfotericina B y ganciclovir.

La operación de este proceso se describe a continuación:

1. Paciente adulto hospitalizado en cualquier área del hospital es sujeto de la prescripción de algún esquema de antimicrobianos.
2. Mediante vales electrónicos el personal de enfermería solicita el fármaco a DIMESA (Distribuidora internacional de medicamentos y equipos médicos S.A de C.V.).
3. DIMESA notifica a farmacia intrahospitalaria vía WhatsApp™ sobre la solicitud.
4. Farmacia intrahospitalaria envía un mensaje que incluye Nombre del paciente, ubicación hospitalaria, servicio prescriptor y fármaco por auditar a un grupo de WhatsApp™ llamado “**Uso racional de ATBs**”.
5. El equipo de Infectología en un lapso no mayor a 120 minutos contesta esta solicitud, posterior a valorar al paciente con auditoria prospectiva y retroalimentación, autorizando o restringiendo el fármaco. En todos los casos se comenta el caso con el servicio prescriptor y se asienta por escrito en las indicaciones médicas la resolución de la auditoria y en ciertos casos se consigna con nota médica de seguimiento.
6. En caso de no responderse el mensaje dentro de los 120 minutos subsecuentes a la solicitud, el fármaco se libera por parte de DIMESA para su administración.
7. Durante el turno nocturno no se restringen antimicrobianos, sin embargo, existen directrices para el tratamiento sindromático como lo es en caso de Choque Séptico y/o sospecha de neuroinfección.
8. Durante el horario del programa el equipo de infectología ajusta el tratamiento de la prescripción nocturna con auditoria prospectiva y retroalimentación, de acuerdo a diagnóstico clínico, cultivos, tasas de resistencia antimicrobiana, etc.

En el caso de restricciones el equipo de infectología sugiere el tratamiento alternativo, así como el mejor protocolo diagnóstico para el paciente en cuestión, mismo que se continua en monitoreo diariamente hasta su alta hospitalaria.

Actualmente se reconoce como una herramienta invaluable la coordinación lograda con la operación del programa dentro del Hospital, sin embargo, no se ha

dimensionado su impacto en términos de monitoreo, restricción antibiótica, resistencia bacteriana, ahorro en costos, etc.

Las cifras que por separado se obtienen por los servicios de vigilancia en el hospital, no se han conjuntado para concluir su eficacia, posibles defectos y mejoras en caso de existir.

En nuestro país no hay publicaciones de los sistemas de gestión hospitalaria de antibióticos.

5. JUSTIFICACIÓN

Los ensayos clínicos a nivel mundial demuestran que al menos la mitad de las prescripciones de antimicrobianos no son necesarias. A pesar de las recomendaciones, la mayor parte de médicos realizan prescripciones que caen en el abuso, siendo del 50 al 80% de las infecciones virales quienes reciben estos tratamientos.

En el ámbito hospitalario la prescripción se calcula que se realiza de forma innecesaria del 20 al 50% de las indicaciones. A nivel mundial los hospitales certificados han incorporado programas de monitoreo y gestión de antimicrobianos para la mejora en la calidad del uso de antimicrobianos.

En el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” desde el pasado enero de 2015 se implementó la aplicación del programa “Uso apropiado de Antimicrobianos” como modelo piloto que utiliza dispositivos móviles para la gestión y vigilancia en “Tiempo Real” mediante aplicaciones de mensajería instantánea – con conectividad a Internet, gestión que no se reporta hasta el momento en la literatura médica.

No se conoce el impacto medido en términos de consumo de antimicrobianos, reducción de costos, resistencia antimicrobiana y selección de gérmenes multidrogo-resistentes.

Aun así, el equipo que lo realiza, compuesto por infectología, epidemiología hospitalaria, farmacia y cada uno de los servicios hospitalarios lo implementa suponiendo mejora en los parámetros antes mencionados.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál el impacto de la implementación del programa “Uso apropiado de antimicrobianos” de enero de 2015 a diciembre de 2017, en términos de vigilancia de prescripciones, consumo de antimicrobianos (Dosis diaria definida), costos calculados anuales, resistencia antimicrobiana, selección de gérmenes multidrogo-resistentes y mortalidad relacionada a infecciones nosocomiales.?

7. HIPOTESIS

No aplica por ser un estudio descriptivo

8. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

- ✓ Describir el impacto de la implementación del programa “Uso apropiado de antimicrobianos” de enero de 2015 a diciembre de 2017, en términos de vigilancia de prescripciones, consumo de antimicrobianos (Dosis diaria definida), costos calculados anuales, resistencia antimicrobiana, selección de gérmenes multidrogo-resistentes y mortalidad relacionada a infecciones nosocomiales.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Conocer la cantidad de intervenciones registradas en el registro de telefonía (Auditoria Prospectiva con retroalimentación y Restricción antimicrobiana) durante el periodo de estudio).
 - a) Servicios hospitalarios con mayor cantidad de intervenciones de vigilancia.
 - b) Servicios hospitalarios con mayor cantidad de autorización de prescripciones.
 - c) Servicios hospitalarios con mayor restricción de prescripciones.
2. Conocer el consumo anual en términos de dosis diaria definida (DDD/Egresos) en 2014, y durante el periodo de estudio (2015 a 2017) de los antimicrobianos que se restringen por el programa.
3. Conocer el costo total de los antimicrobianos que resulten en mayor uso, del periodo 2014 a 2017.
4. Conocer las tasas de resistencia antimicrobiana durante el periodo de estudio y el perfil de susceptibilidad para los aislamientos en hemocultivo de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella spp.*
5. Conocer la incidencia anual de infecciones por *Clostridium difficile*.

9. METODOLOGÍA

9.1 Tipo de estudio: Observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

9.2 Universo de trabajo:

Período: enero de 2015 a diciembre de 2017.

Lugar: Servicios de adultos del Hospital “Dr. Manuel Gea González” en los que se aplica el Programa de gestión. (Urgencias adultos, Hospitalización: Medicina Interna, Cirugía General, Cirugía Plástica, Urología, Traumatología y Ortopedia, Unidad de atención al paciente con alto riesgo perioperatorio, Ginecología, Unidad de Cuidados Intensivos adultos).

9.3 Muestra.

Sin cálculo de muestra. Se incluyó a todos los registros de la base de datos del programa “Uso correcto de antibióticos”.

9.3.1 Criterios de selección:

- Registro de auditoria o solicitud de auditoría realizada durante el periodo de estudio, archivada en el documento electrónico generado por la aplicación de mensajería instantánea diariamente.
- Aislamientos en sangre reportados en el periodo de estudio para *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella spp.*
- Casos confirmados de infección por *Clostridium difficile* en el periodo de estudio.

9.3.2 Criterios de Inclusión

- Registro de auditoria o solicitud de auditoria realizado durante el periodo de estudio, que incluya: Nombre de fármaco por auditar, vía de administración, Nombre del paciente y servicio hospitalario de Ubicación.
- Registro de auditoria o solicitud de auditoria para los fármacos que restringe el programa (Colistina, Piperacilina/tazobactam, Meropenem, Imipenem,

Ertapenem, Vancomicina, Ciprofloxacino, Clindamicina, Linezolid, Tigeciclina).

- Aislamientos en sangre reportados en el periodo de estudio para *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella spp.* con respectivo reporte de susceptibilidad.
- Casos confirmados de infección por *Clostridium difficile* en el periodo de estudio.

9.3.3 Criterios de eliminación

- No aplica

9.4 Definición de variables

| Variable | Escala (intervalo, ordinal, nominal) | Escala |
|---|--------------------------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Monitoreo de Prescripción (Auditoria) • Auditorías solicitadas por farmacia • Auditorías sin solicitud • Autorización de prescripción • Restricción de prescripción | Cuantitativa discreta | # intervenciones por año |
| <ul style="list-style-type: none"> • Servicio hospitalario más auditado | Cualitativa nominal | -Cirugía General -Cirugía Plástica -Ginecología Hospitalización: -Medicina Interna -Traumatología y Ortopedia -Unidad de atención al paciente con alto riesgo perioperatorio -Unidad de Cuidados Intensivos adultos -Urgencias adultos -Urología |
| <ul style="list-style-type: none"> • Servicio hospitalario con más autorización de prescripciones | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Servicio hospitalario con más restricción de prescripciones | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Antibiótico más auditado • Antibiótico más auditado y autorizado para prescripción • Antibiótico más auditado y restringido para prescripción | Cualitativa nominal | -Ciprofloxacino -Clindamicina -Colistina -Ertapenem -Linezolid -Meropenem -Piperacilina/tazobactam -Vancomicina -Tigeciclina |
| <ul style="list-style-type: none"> • Dosis diaria definida /100 Altas | Cuantitativa continua | Gramos |

| | | |
|---|-----------------------|-----------------------------|
| • DDD definida por ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) | | |
| • Consumo anual de antibióticos en el Hospital | Cuantitativa continua | Gramos |
| • Costo anual de fármacos restringidos | Cuantitativa discreta | Pesos Mexicanos |
| • Número de aislamientos en hemocultivos por año | Cuantitativa discreta | # casos por año |
| • Susceptibilidad de microorganismo aislado en hemocultivo | Cualitativa nominal | -Susceptible -Resistente |
| • Tasa de mortalidad hospitalaria por año | Cuantitativa discreta | % por año |
| • Caso confirmado de infección por <i>Clostridium difficile</i> | Cuantitativa continua | # casos por año |

9.4.1 Descripción de cada variable:

- **Monitoreo de Prescripción (Auditoria)**

Aplicación de auditoria prospectiva y retroalimentación o Restricción antimicrobiana, con solicitud registrada en el archivo electrónico de mensajería instantánea.

- **Auditorias solicitadas por farmacia**

Solicitud de Auditoria registrada en el archivo electrónico de mensajería instantánea, prescrita por alguno de los servicios hospitalarios.

- **Auditorias sin solicitud**

Auditoria registrada en el archivo electrónico de mensajería instantánea, prescrita por el equipo de vigilancia del Programa (Infectología).

- **Autorización de prescripción**

Auditoria que permite el abasto y aplicación del fármaco solicitado.

- **Restricción de prescripción**

Auditoria que restringe el abasto y aplicación del fármaco solicitado.

- **Servicio hospitalario más auditado**

Servicio hospitalario con mayor registro de auditorías con y sin solicitud

- **Servicio hospitalario con más autorización de prescripciones**

Servicio hospitalario con mayor registro de auditorías que permiten el abasto y aplicación del fármaco en cuestión.

- **Servicio hospitalario con más restricción de prescripciones**

Servicio hospitalario con mayor registro de auditorías que restringen el abasto y aplicación del fármaco en cuestión.

- **Antibiótico más auditado**

Fármaco que se restringe por el programa, con mayor # de solicitudes de auditoria.

- **Antibiótico más auditado y autorizado para prescripción**

Fármaco que se restringe por el programa, con mayor # de solicitudes de auditoria que permiten su abasto y aplicación.

- **Antibiótico más auditado y restringido para prescripción**

Fármaco que se restringe por el programa, con mayor # de solicitudes de auditoria que restringen su abasto y aplicación.

- **Dosis diaria definida /100 Altas**

Fórmula para la obtención de la dosis promedio de mantenimiento por egresos/año para cualquier medicamento que se usa para su indicación principal en adultos. Fórmula:

$$\text{Num DDD}/100 \text{ A} = \frac{\text{Consumo anual en gramos}}{\text{DDD -ATC en gramos}} \times \frac{100}{\text{Altas anuales}}$$

- **DDD definida por ATC (Anatomical Therapeutic Chemical)**

Dosis de fármaco expresa en gramos o unidades que otorga el Sistema de clasificación internacional de fármacos en los estudios de consumo.

- **Consumo anual de antibióticos en el Hospital**

Cantidad de antibiótico expresada en gramos consumida por año en el hospital

- **Costo anual de fármacos restringidos**

Costo obtenido de la multiplicación del precio unitario de cada antibiótico por el consumo en gramos/año en el hospital, Expresado en Pesos mexicanos.

- **Número de aislamientos en hemocultivos por año**

Cantidad de aislamientos reportados en hemocultivos para *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella spp.* en el periodo de estudio.

- **Susceptibilidad de microorganismo aislado en hemocultivo**

Interpretación del antibiograma de cada microorganismo aislado en hemocultivo en el periodo de estudio.

- **Tasa de mortalidad hospitalaria por año**

Tasa de muertes calculada por año, reportada por Epidemiología hospitalaria.

- **Caso confirmado de infección por *Clostridium difficile***

Cuadro de diarrea nosocomial con prueba confirmatoria detectada para toxina AB de *Clostridium difficile*.

9.5 Descripción de procedimientos.

El impacto del programa se medirá en términos de:

A) Vigilancia de prescripciones

1. Conteo por día, mes y año de las intervenciones registradas en el archivo del grupo de WhatsApp™, mediante el formato de captura incluido (Hoja de recolección de datos), de enero 2015 a diciembre 2017.
2. Se obtendrá la cantidad de:
 - a. Auditorias totales
 - b. Auditorias solicitadas por farmacia
 - c. Auditorías realizadas por infectología sin solicitud de farmacia.
 - d. Auditorias autorizadas
 - e. Auditorias restrictivas
 - f. Servicio hospitalario más auditado
 - g. Servicio hospitalario con más autorización de prescripciones
 - h. Servicio hospitalario con más restricción de prescripciones
 - i. Antibiótico más auditado
 - j. Antibiótico más auditado y autorizado para prescripción
 - k. Antibiótico más auditado y restringido para prescripción

B) Consumo de antibióticos restringidos:

1. Se realizará cálculo de dosis diaria definida de cada fármaco restringido por altas/año, en un periodo pre-implementación del programa (año 2014) y durante el periodo de estudio.
 - a. Los códigos ATC – Index 2018 establecidos por la OMS que se utilizaran para el cálculo son:

| CÓDIGO ATC | | DDD (GR) |
|------------|-------------------------|----------|
| J01DH02 | Meropenem | 2 |
| J01DH03 | Ertapenem | 1 |
| J01XA01 | Vancomicina | 2 |
| J01CR05 | Piperacilina/tazobactam | 14 |
| J01XX08 | Linezolid | 1.2 |
| J01XB01 | Colistina | 0.1 |
| J01MA02 | Ciprofloxacino | 0.5 |
| J01FF01 | Clindamicina | 1.8 |
| J01AA12 | Tigeciclina | 0.1 |

Para el caso de colistina se utilizará la conversión (adecuación de la constante) correspondiente de millones de unidades a gramos.

b. Con la fórmula:

$$\text{Num DDD}/100 \text{ A} = \frac{\text{Consumo anual en gramos}}{\text{DDD -ATC en gramos}} \times \frac{100}{\text{Altas anuales}}$$

2. Se realizará cálculo de costo anual del consumo de cada fármaco restringido, en un periodo pre-implementación del programa (año 2014) y durante el periodo de estudio, Expresado en pesos mexicanos y con el costo de adquisición en el 2017.

C) Resistencia antibiótica de gérmenes asociados a infecciones intrahospitalarias:

- a. Se obtendrá la cantidad anual de hemocultivos con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. de enero de 2014 a diciembre de 2017, así como la Susceptibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.
- b. Se obtendrá la cantidad anual de infecciones asociadas a *Clostridium difficile* comprobadas por PCR (técnica realizada en el Instituto Nacional de Ciencias médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” y/o en INER).

D) Mortalidad asociada a infecciones intrahospitalarias.

1. Se describirá la tasa de mortalidad anual del reporte oficial de la institución, otorgado por Epidemiología Hospitalaria en el periodo enero de 2014 a diciembre de 2017.

10. ASPECTOS ESTADÍSTICOS

Estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes, frecuencias y tasas.

11. ASPECTOS ÉTICOS

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

Título Segundo, Capítulo II. De la investigación en comunidades
Artículos 28-33

Título tercero Capítulo II De la investigación farmacológica, Artículos 65-71

12. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Los recursos materiales (registro de telefonía móvil), computadoras, etc., fueron proporcionados por el investigador principal

13. RESULTADOS

A) Vigilancia de prescripciones

El total de intervenciones registradas en el programa de mensajería instantánea a lo largo del periodo de estudio fue de n=8004, obteniéndose n=1348 para el 1er año de intervención (2015), duplicándose en los 2 años subsecuentes con un n=3528 en 2016 y n=3128 en 2017.

La intervención del equipo de infectología por sí solo fue del 41.7% en general, con 39.54% para el 2015, 39.96% en 2016 y 45.62% para 2017.

No lograron ser evaluadas dentro del periodo establecido (2 horas) un 6.9% (n=93) de las solicitudes en 2015, 10.29% (n=363) en 2016 y 6.11% (n=180) para el 2017.

El número de Auditorías que autorizaron la prescripción del esquema: en 2015 fue del 81.75% (n=1026), 67.21% (n=2371) para 2016, y 77.04% (n=2271) en el 2017.

Tabla 1. Vigilancia de Prescripciones (Auditoría prospectiva con retroalimentación y Restricción de fármacos)

| | 2015 | 2016 | 2017 |
|---|--------------------|---------------------|--------------------|
| • Auditorías totales registradas en "Uso racional de ATBs" grupo de WhatsApp™ | 1348 | 3528 | 3128 |
| • Auditorías solicitadas por farmacia | 53.56 % (n=722) | 52.75 % (n=1861) | 54.38% (n=1603) |
| • Auditorías realizadas por infectología sin solicitud de farmacia. | 39.54% (n=533) | 39.96% (n=1304) | 45.62% (n=1345) |
| • Auditorías no completadas en 2 horas | 6.9% (n=93) | 10.29% (n=363) | 6.11% (n=180) |
| • Auditorías autorizadas | 81.75% (n=1026) | 74.91% (n=2371) | 77.04% (n=2271) |
| • Auditorías restrictivas | 18.25% (n=229) | 25.09% (n=794) | 22.96% (n=677) |

La restricción en el 2015 fue del 18.25% (n=229), 25.09% (n=794) en 2016 y 22.96% (n=677) en 2017.

De los antibióticos restringidos en el inicio del programa tanto Vancomicina, Meropenem y Ertapenem ocuparon el 82.87% del total de intervenciones, extendiendo y mejorando la distribución de vigilancia al resto de fármacos, observándose incremento hasta del 400% en el monitoreo de piperacilina/tazobactam, ciprofloxacino y clindamicina.

Tabla 2. Vigilancia de Prescripciones por antibiótico

| | 2015 | 2016 | 2017 |
|---|---|-----------------------------------|--------------------------------|
| • Antibiótico más auditado | Vancomicina 35.54% (n=446) | Vancomicina 26.67% (n=844) | Vancomicina 28.74% (n=696) |
| • Antibiótico más autorizado para prescripción | Ertapenem 85% (n=334/393) | Vancomicina 87.09% (n=735/844) | Linezolid 86.96% (n=60/69) |
| • Antibiótico más restringido para prescripción | Piperacilina/tazobactam 37.5% (n=12/32) | Clindamicina 81.12% (n=116/143) | Clindamicina 59.05% (n=62/105) |

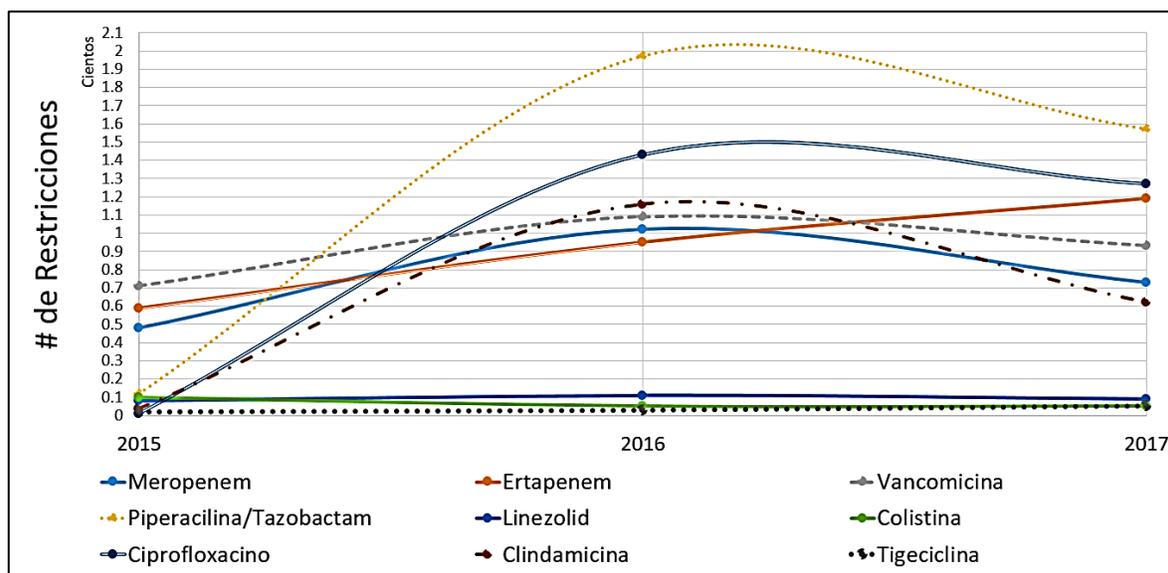


Gráfico 1: Tendencia restrictiva para cada antibiótico en el periodo de estudio.

El registro de la vigilancia para otros antibióticos como linezolid y tigeciclina de igual manera se duplicó, y la proporción de autorizaciones o restricciones de prescripción demostró un incremento en su uso, principalmente por el equipo de infectología.

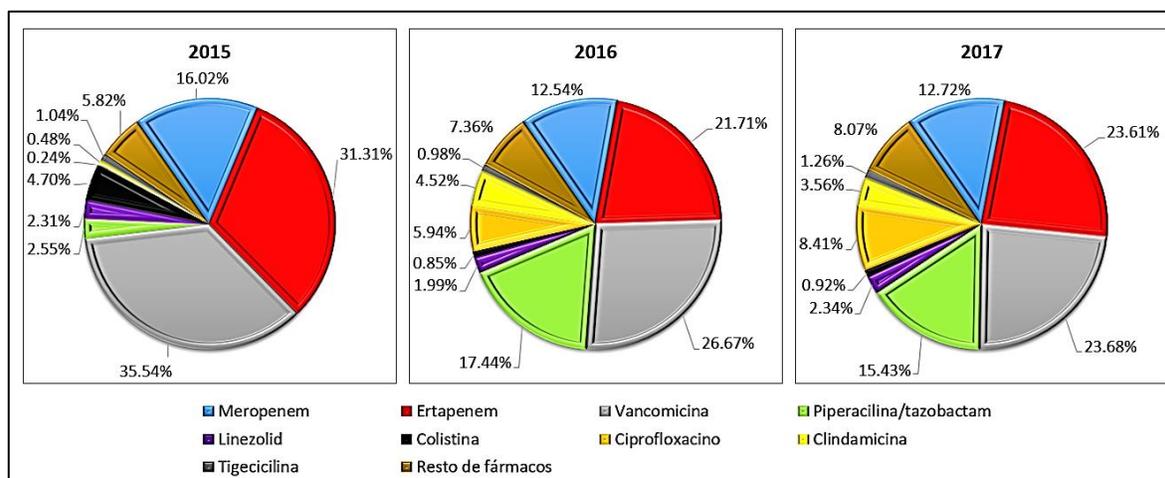


Gráfico 2: Distribución anual de las auditorías que se realizaron por cada fármaco restringido.

Tabla 3. Distribución anual de autorizaciones y restricciones de los antibióticos

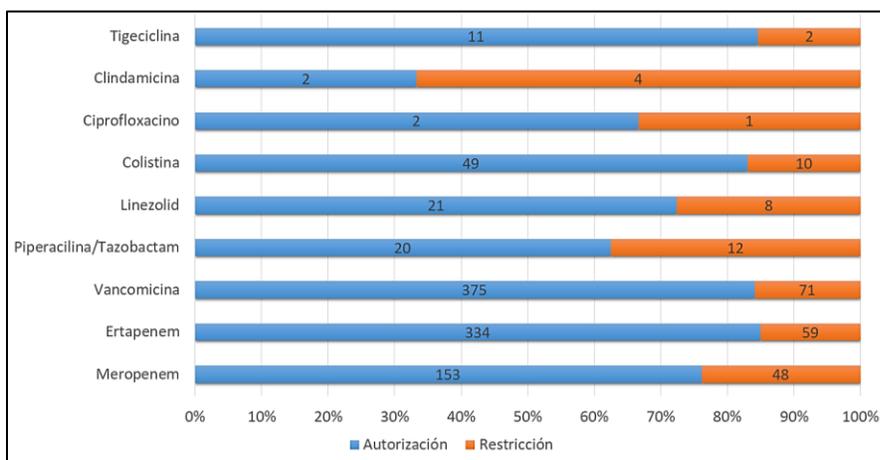
| | 2015 | | 2016 | | 2017 | |
|--|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| | Autorización (n) | Restricción (n) | Autorización (n) | Restricción (n) | Autorización (n) | Restricción (n) |
| • Meropenem | 153 | 48 | 295 | 102 | 302 | 73 |
| • Ertapenem | 334 | 59 | 592 | 95 | 577 | 119 |
| • Vancomicina | 375 | 71 | 735 | 109 | 605 | 93 |
| • Piperacilina/Tazobactam | 20 | 12 | 355 | 197 | 298 | 157 |
| • Linezolid | 21 | 8 | 52 | 11 | 66 | 9 |
| • Colistina | 49 | 10 | 22 | 5 | 22 | 5 |
| • Ciprofloxacino | 2 | 1 | 45 | 143 | 121 | 127 |
| • Clindamicina | 2 | 4 | 27 | 116 | 43 | 62 |
| • Tigeciclina | 11 | 2 | 29 | 3 | 32 | 5 |
| • Otros antibióticos, antifúngicos y antivirales | 73 | | 233 | | 238 | |

n = número de auditorías para cada antibiótico

Como se muestra en los gráficos (3 a 5) a continuación, la proporción de restricción llegó a ser hasta del 80% para fármacos como clindamicina y ciprofloxacino, seguidos piperacilina/tazobactam con un 37.5%.

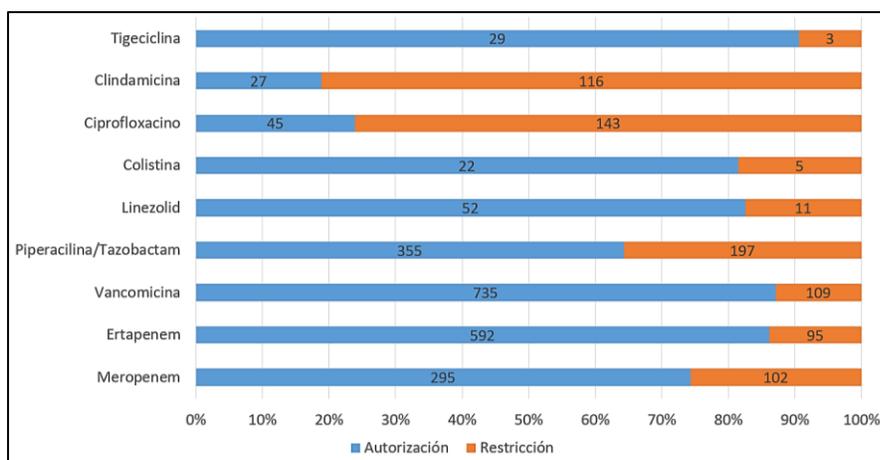
2015

Gráfico 3.



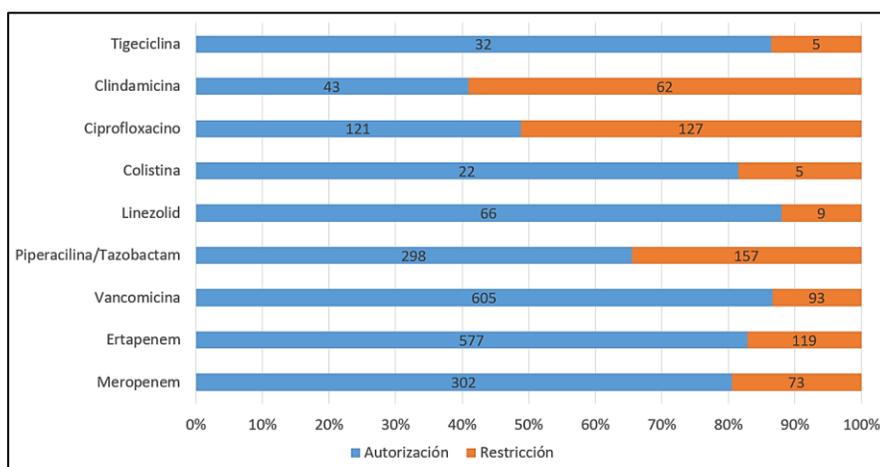
2016

Gráfico 4



2017

Gráfico 5



Los servicios donde se llevó a cabo la mayoría de auditorías fueron Urgencias, Medicina Interna y la Unidad de Cuidados Intensivos, abarcando un 81.4% de la vigilancia para el 2015, un 71.97% para 2016 y 70.56% en 2017, monitorizando sólo un 18.6% en 2015 a los servicios quirúrgicos, sin embargo, con mayor inclusión de estos en 2016 con un 28.03% y 29.44% para 2017.

Tabla 4. Vigilancia de Prescripciones en los servicios hospitalarios

| | 2015 | 2016 | 2017 |
|--|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| • Servicio hospitalario más auditado | Urgencias 35.78% (n=449) | Urgencias 38.26% (n=1211) | Urgencias 36.97% (n=1090) |
| • Servicio hospitalario con más autorización de prescripciones | Urgencias 82.41% (n= 370/449) | Urgencias 77.62% (n=940/1211) | Urgencias 80.64% (n=879) |
| • Servicio hospitalario con más restricción de prescripciones | Unidad de Cuidados Intensivos 22.67% (n=51/225) | Cirugía General 27.59% (n=104/377) | Cirugía General 31.7% (n=129/407) |

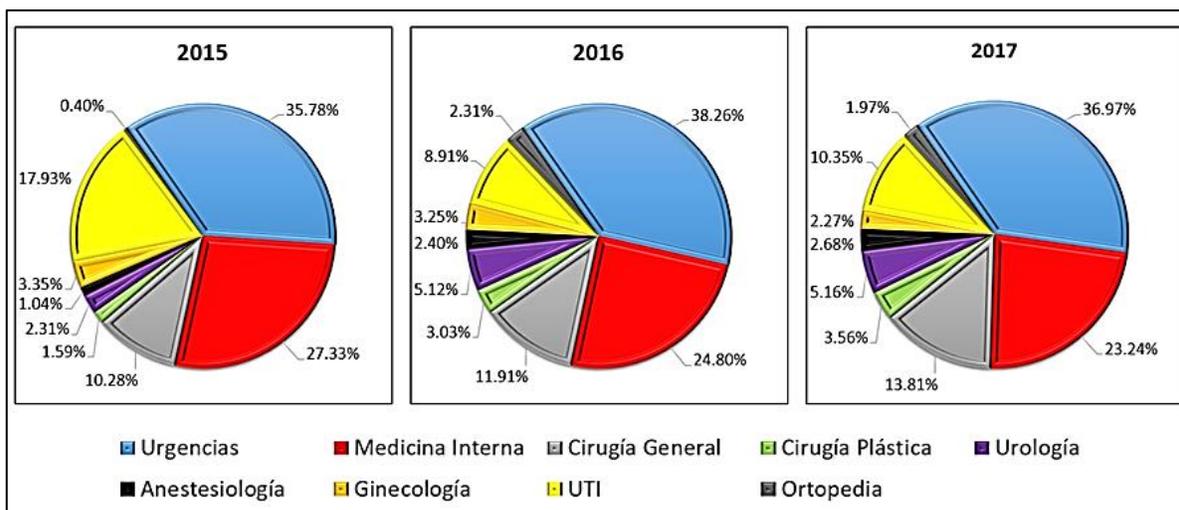


Gráfico 6: Distribución anual de las auditorías que se realizaron por cada servicio hospitalario.

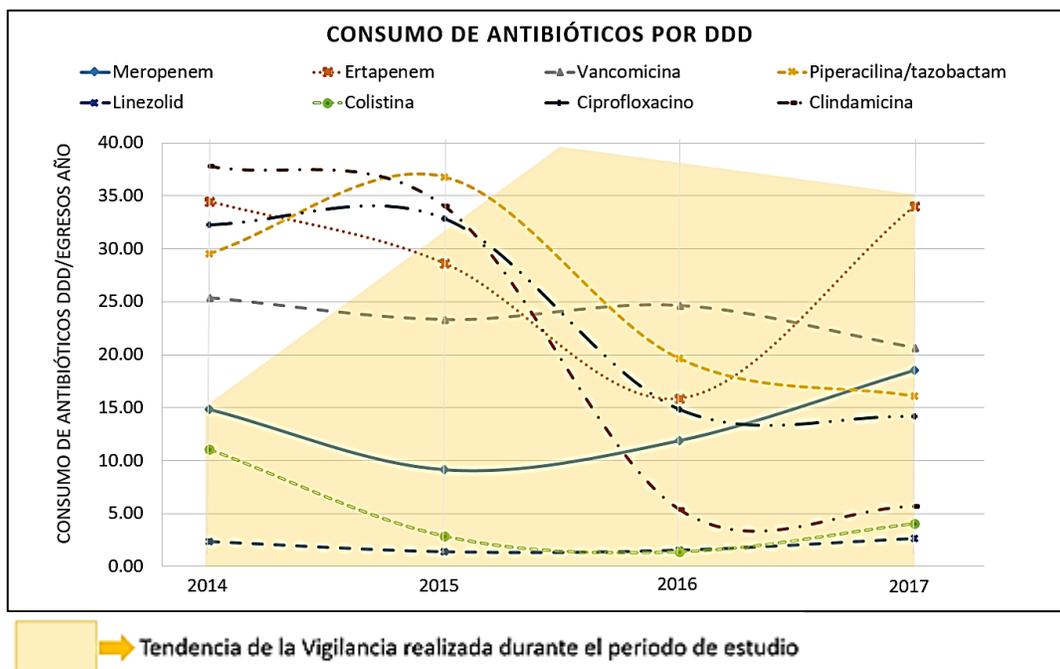
B) Consumo de antibióticos restringidos:

A continuación, se expone el consumo de fármacos expresada en dosis diaria definida/egresos-año.

| Tabla 5. Consumo DDD por egresos /Año | | | | |
|---------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
| Egresos | 12 369 | 11 848 | 12 113 | 11 818 |
| • Meropenem | 14.87 | 9.15 | 11.91 | 18.51 |
| • Ertapenem | 34.49 | 28.65 | 15.88 | 34.04 |
| • Vancomicina | 25.42 | 23.34 | 24.67 | 20.68 |
| • Piperacilina/tazobactam | 29.52 | 36.78 | 19.64 | 16.11 |
| • Linezolid | 2.34 | 1.38 | 1.52 | 2.67 |
| • Colistina | 11.04 | 2.87 | 1.39 | 4.09 |
| • Ciprofloxacino | 32.28 | 32.87 | 14.82 | 14.14 |
| • Clindamicina | 37.79 | 34.03 | 5.38 | 5.69 |

Comparando el año previo al programa y el consumo durante la aplicación del mismo, se observó un descenso del 62.9% al 87.8% en el consumo de colistina, hasta del 85.7% en clindamicina, del 33.46% en piperacilina/tazobactam, 56.19% para ciprofloxacino y 18.6% en Vancomicina.

Gráfico 7: Consumo en DDD de los fármacos restringidos



No así para los carbapenémicos, en donde el consumo mostró una reducción durante el 2015 del 38.4% para Meropenem y del 16.93% en Ertapenem, que se mantuvo en 2016 con 19.9% en Meropenem y 53.9% para Ertapenem, pero prácticamente el mismo consumo durante el 2017, e incremento en el uso de Meropenem hasta del 24.4%

El costo de los fármacos restringidos se obtuvo con los precios de adquisición del 2017, y tomando como parámetro el 2014, se calcularon ahorro o déficit para cada año, obteniéndose para colistina un ahorro hasta de \$2,441,420.00 pesos, seguido de Ertapenem con \$1,219,345.92 pesos.

No se encontró incremento global de costo para el periodo de estudio, en ninguno de los fármacos restringidos

| Tabla.6. Costos, expresado en pesos mexicanos del consumo anual. | | | | |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
| • Meropenem | \$1,569,557.00 | \$925,302.40 | \$1,231,104.60 | \$1,866,823.20 |
| • Ertapenem | \$1,505,130.12 | \$1,197,823.90 | \$678,825.68 | \$1,419,394.86 |
| • Vancomicina | \$363,533.10 | \$319,691.80 | \$345,499.50 | \$282,526.40 |
| • Piperacilina/tazobactam | \$657,120.24 | \$784,194.72 | \$428,016.00 | \$342,702.00 |
| • Linezolid | \$245,918.67 | \$138,886.71 | \$156,725.37 | \$268,004.63 |
| • Colistina | \$1,073,800.00 | \$267,860.00 | \$132,160.00 | \$379,960.00 |
| • Ciprofloxacino | \$103,812.80 | \$101,254.40 | \$46,675.20 | \$43,451.20 |
| • Clindamicina | \$121,710.96 | \$105,001.96 | \$16,969.40 | \$17,507.56 |

| Tabla. 7. Acumulado de ahorro del Periodo de estudio 2015 a 2017 | |
|---|----------------|
| • Meropenem | \$685,440.80 |
| • Ertapenem | \$1,219,345.92 |
| • Vancomicina | \$142,881.60 |
| • Piperacilina/tazobactam | \$416,448.00 |
| • Linezolid | \$174,139.30 |
| • Colistina | \$2,441,420.00 |
| • Ciprofloxacino | \$120,057.60 |
| • Clindamicina | \$225,653.96 |

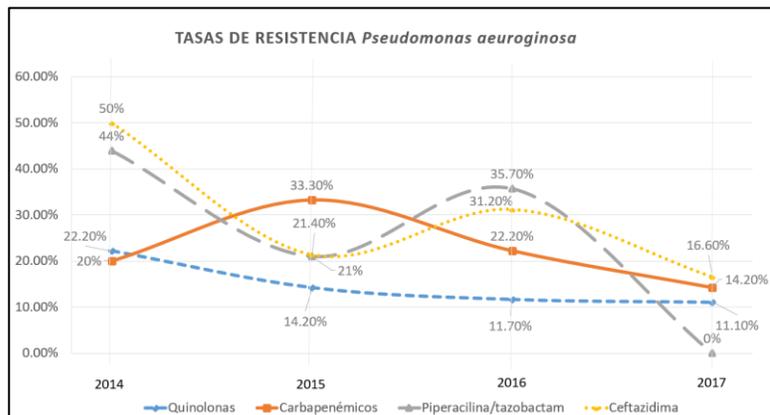
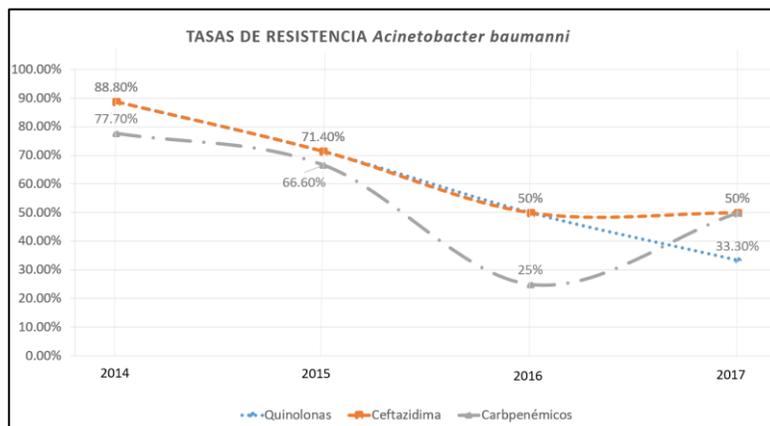
C) Resistencia antibiótica de gérmenes asociados a infecciones intrahospitalarias:

El número de aislamientos en hemocultivos de *Acinetobacter baumannii* disminuyó progresivamente hasta un 80% y el perfil de susceptibilidad mejoró tanto para este germen como los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* en hemocultivos, disminuyendo las tasas de resistencia para quinolonas, ceftazidima y carbapenémicos.

| Tabla 8. Hemocultivos reportados por año | | | | |
|--|------|------|------|------|
| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
| • <i>Acinetobacter baumannii</i> | 15 | 7 | 4 | 3 |
| • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 9 | 14 | 14 | 21 |
| • <i>Candida spp</i> | 16 | 29 | 28 | 24 |

| Casos comprobados por PCR de infección por <i>C. difficile</i> | | | | |
|--|---|----|----|----|
| • <i>Clostridium difficile</i> | 3 | 23 | 73 | 34 |

Tasas de resistencia de hemocultivos:



D) Mortalidad asociada a infecciones intrahospitalarias.

La Tasa de Mortalidad por infecciones asociadas a cuidados de la Salud en el periodo de estudio se reportó 21.7% en 2014, 13.5% en 2015, 8.2% en 2016 y 9.6% en 2017.

14. DISCUSIÓN

Como se muestra en los resultados, la implementación del programa de vigilancia permite conocer de forma detallada el uso de antibióticos dentro del hospital.

La aplicación de mensajería instantánea como dinámica de vigilancia en “tiempo real”, permitió obtener datos específicos para cada uno de los objetivos planteados.

El análisis del registro diario en el primer año de implementación demostró que el uso de auditoría prospectiva con retroalimentación como principal técnica de vigilancia, heredada del periodo previo a la aplicación del programa, representa en más del 80% de las ocasiones una autorización del tratamiento propuesto por los prescriptores.

Se observó un inclusión creciente en este tipo de técnica por parte de infectología, ya que en el 2017 ocupó hasta 45% de indicación de esquemas, y que probablemente este crecimiento sea en la actualidad mayor, dadas las mejoras en el registro de sus intervenciones.

La prescripción restrictiva puede llegar a representar hasta el 25% de las auditorías, que, en términos de uso apropiado, esto representaría que 1 de cada 4 prescripciones dentro del hospital no es correcta, comprobándose lo descrito previamente en la literatura médica previa.

Se observó un agregado constante a la información dentro del registro, tales como ingresos y egresos de pacientes, cambios de cama, disponibilidad de fármacos, presentación de los mismos, fechas próximas de caducidad, síndromes infecciosos que justificaban la administración del fármaco, sugerencias diagnósticas, resultados de cultivos, antibiogramas, si el paciente había sido sometido ya a tratamientos previos, la duración y dosis del mismo; que aunque no son objetivo de esta revisión, da a suponer que la dinámica puede emular a los sistemas de soporte de decisión clínica y expedientes electrónicos

El monitoreo del servicio de urgencias que ocupa hasta el 40% de las auditorías, deriva de la premisa “Tiempo real” que ofrece el programa, otorgándose la

valoración y administración óptima de tratamiento en las primeras horas de estancia hospitalaria. Del mismo modo y en subsecuente orden; los pacientes en los servicios de medicina interna y unidad de cuidados intensivos de adultos que suponen estados graves de enfermedad son los que en su mayoría se benefician de la inmediata valoración.

Las medidas para el control de un brote de infección por *C. difficile* que aconteció durante el 2016 y la continuidad a estas medidas durante el 2017, explican que vancomicina ocupe el lugar como principal causa de auditoria; y la preocupación por la aparición de cepas resistentes a este fármaco, el uso de Linezolid que se mostró en el 2017. De estas medidas de prevención para infección por *C. difficile* se desprende que tanto quinolonas como clindamicina aparezcan como los fármacos de mayor restricción para su prescripción.

Es importante señalar que en el hospital ocurren periodos de desabasto de antimicrobianos (por ejemplo, ertapenem que es sustituido por meropenem) y esto refleja un aumento en su consumo independiente de las estrategias de restricción, por lo cual es fundamental que las áreas administrativas o con decisión de compra de antimicrobianos formen parte del equipo de los sistemas de vigilancia y gestión de antibióticos.

Con respecto del comportamiento observado en los costos por consumo anual, el párrafo anterior explica una de las determinantes del incremento visto para meropenem, no obstante, para Ertapenem se atribuye en gran medida al inicio del programa de administración ambulatoria de antimicrobianos en el hospital.

Claro que el mayor beneficio se aprecia para medicamentos de alto costo como colistina, y su dramático descenso de consumo.

El perfil de susceptibilidad de *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* en hemocultivos, muestra una evidente disminución de la resistencia en: piperacilina/tazobactam y ciprofloxacino que son de los antibióticos que evidenciaron mayor restricción en el periodo de estudio.

La susceptibilidad a meropenem en el caso de *Acinetobacter baumannii* en algunos periodos del estudio no fue posible obtener el dato por lo que no se graficó.

En el caso de *Acinetobacter baumannii* y *Clostridium difficile*, el descenso en el número de casos, si bien puede estar en relación a las políticas de restricción de antibióticos, es innegable el papel de las medidas de prevención de diseminación establecidas por epidemiología y que durante los últimos 3 años se le ha dado seguimiento estrecho.

Cada intervención se revisó por un infectólogo, que en su mayoría quedó plasmada en notas médicas, misma que generó retroalimentación tanto para el prescriptor como para los residentes de infectología, demostrando educación médica continua, mismo que da cabida a pensar que puede ser utilizado como instrumento de evaluación y formación de personal prescriptor.

Finalmente, no se apreció un incremento en la tasa de mortalidad asociada a infecciones nosocomiales, reportada por epidemiología hospitalaria del hospital.

15. CONCLUSIONES

Este es un el primer reporte en el país de la implementación de un programa de vigilancia y gestión de antibióticos en tiempo real que involucra un equipo de farmacia intrahospitalaria e infectología, y que demuestra que el uso, consumo y gastos generados por la utilización antibióticos, mejora de manera importante, con impacto directo en la disminución de resistencias bacterianas y sin repercusión en la mortalidad asociada a las infecciones intrahospitalarias.

16. REFERENCIAS

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance: no action today, no cure tomorrow, 2011.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Atlanta, GA: CDC;2013.
3. The White House. National action plan for combating antibiotic-resistant bacteria, 2015. Available at: https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/docs/national_action_plan_for_combating_antibiotic-resistant_bacteria.pdf
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Core elements of hospital antibiotic stewardship programs, 2014. Available at: <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/pdfs/core-elements.pdf>
5. Status of antibiotic resistance, Alliance for prudent use of antibiotics, Chapter Mexico, access 12th March 12, 2018, <http://apua.org.mexico/>.
6. Fishman N. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:322–7
7. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis* 2007; 44:664–70
8. Fierro Nancy A. Estudio observacional descriptivo de utilización de antibióticos en un Hospital Privado de segundo nivel de atención médica durante el periodo de Julio a diciembre de 2016, Tesis UNAM, 2017
9. Martinez Manuel A, Gestión de antibióticos en un hospital de segundo nivel: Estudio de caso, Tesis UNAM – Instituto nacional de Salud Pública, Cuernavaca Morelos, agosto 2015
10. Ronning, Matt. Coding and Classification in Drug Statistics – From National to Global Application. *Norwegian Journal of Epidemiology*. 2001; 11(1): 37-40.
11. Tamar F. Barlam, Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America, *Clin Infect Dis*. 2016 May 15;62(10): e51-77. doi: 10.1093/cid/ciw118. Epub 2016 Apr 13
12. White AC Jr, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 1997; 25:230–9.
13. Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, et al. Electronic antibiotic stewardship reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:608–16.
14. Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE. Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1983–6.
15. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:1748–54.
16. Gross R, Morgan AS, Kinky DE, Weiner M, Gibson GA, Fishman NO. Impact of a hospital-based antimicrobial management program on clinical and economic outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 33:289–95.
17. Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998; 280:1233–7.

18. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted for 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:699–706.
19. Fridkin SK, Lawton R, Edwards JR, Tenover FC, McGowan JE Jr, Gaynes RP. Monitoring antimicrobial use and resistance: comparison with a national benchmark on reducing vancomycin use and vancomycin-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:702–7.
20. Diaz Granados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. *Am J Infect Control* 2012; 40:526–9.
21. Elligsen M, Walker SA, Pinto R, et al. Audit and feedback to reduce broadspectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:354–61.
22. Newland JG, Stach LM, DeLurgio SA, et al. Impact of a prospective-audit-with feedback antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *J Pediatr Infect Dis* 2012; 1:179–86.
23. Di Pentima MC, Chan S, Hossain J. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *Pediatrics* 2011; 128:1062–70.
24. Cosgrove SE, Seo SK, Bolon MK, et al. Evaluation of postprescription review and feedback as a method of promoting rational antimicrobial use: a multicenter intervention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:374–80
25. LaRocco A Jr. Concurrent antibiotic review programs a role for infectious diseases specialists at small community hospitals. *Clin Infect Dis* 2003; 37:742–3.
26. Davey P, Brown E, Charani E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD003543
27. Abbo LM, Cosgrove SE, Pottinger PS, et al. Medical students' perceptions and knowledge about antimicrobial stewardship: how are we educating our future prescribers? *Clin Infect Dis* 2013; 57:631–8.
28. Climo MW, Israel DS, Wong ES, Williams D, Coudron P, Markowitz SM. Hospital wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile* associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med* 1998; 128(12 pt 1):989–95.
29. Talpaert MJ, Gopal Rao G, Cooper BS, Wade P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:2168–74.
30. Valiquette L, Cossette B, Garant MP, Diab H, Pepin J. Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile*-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. *Clin Infect Dis* 2007; 45(suppl 2): S112–21
31. Accreditation Council for Graduate Medical Education. ACGME invited to White House Forum; commits to antibiotic stewardship efforts, 2015. Available at: <http://www.acgme.org/acgmeweb/tabid/478/About/ACGMECommitstoAntibioticStewardshipEfforts.aspx>.
32. Guglielmo B, Dudas V, Maewal I, et al. Impact of a series of interventions in vancomycin prescribing on use and prevalence of vancomycin-resistant enterococci. *Jt Comm Qual Patient Saf* 2005; 31:469–75
33. Paul M, Andreassen S, Tacconelli E, et al. Improving empirical antibiotic treatment using TREAT, a computerized decision support system: cluster randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:1238–45
34. Yong MK, Buising KL, Cheng AC, Thursky KA. Improved susceptibility of gramnegative bacteria in an intensive care unit following implementation of a computerized antibiotic decision support system. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1062–9

35. Hermsen ED, VanSchooneveld TC, Sayles H, Rupp ME. Implementation of a clinical decision support system for antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:412–5.
36. Patel J, Esterly JS, Scheetz MH, Bolon MK, Postelnick MJ. Effective use of a clinical decision-support system to advance antimicrobial stewardship. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69:1543–4
37. Kuster SP, Ruet C, Ledergerber B, Hintermann, Deplazes C, Neuber L, et al. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection*. 2008; 36:549–59.

ANEXO
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Documento que incluye

- a) 22 fármacos (13 antibióticos, 2 antivirales y 5 antifúngicos)
- b) 9 apartados para cada servicio hospitalario

| día | Antibiótico X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|---------------|----|----|----|------|----|-------|----|-----|----|------|----|------|----|-----|----|------|----|-------------|----|---|---|---|
| | Urg | | MI | | CxGx | | CxPls | | Uro | | Antb | | Gine | | UTI | | Ortp | | Total - día | | | | |
| | si | no | si | no | si | no | si | no | si | no | si | no | si | no | si | no | si | no | si | no | | | |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 | |
| 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 11 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 13 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 14 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 16 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 17 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 18 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 19 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 21 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 22 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 23 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 24 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 25 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 26 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 27 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 28 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 29 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 30 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| 31 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| Subtotal | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total mensual | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| día | no | Cefepime | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|----|----------|----|----|----|------|----|-------|----|-----|----|------|----|------|----|-----|----|------|----|-------------|----|---|---|---|---|
| | | Urg | | MI | | CxGx | | CxPls | | Uro | | Ants | | Gine | | UTI | | Ortp | | Total - día | | | | | |
| | | si | no | si | no | si | no | si | no | si | no | si | no | si | no | si | no | si | no | si | no | | | | |
| 31 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 | |
| | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 |
| Subtotal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Total mensual | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

↓

↓

↓

Celda de Auditoria restrictiva

Celda de Autorización de prescripción **POR** solicitud de farmacia

Celda de Autorización de prescripción **SIN** solicitud de farmacia