



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**ANÁLISIS DEL CONSUMO Y COSTOS DE
ANTIMICÓTICOS Y ANTIVIRALES EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ DURANTE
EL PERIODO 2012-2019.**

P R E S E N T A:

Ana Mayra Pérez Morales

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**



DIRECTOR: Dr. Alfonso Reyes López
ASESORA: Dra. Martha Asunción Sánchez Rodríguez
ASESORA: Q.F.B. Ixel Venecia González Herrera

CIUDAD DE MÉXICO

OCTUBRE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

A la UNAM por permitirme cumplir mi deseo de poder realizar una carrera, en un gran campus como lo es la FES Zaragoza y brindarme el conocimiento necesario para poder mejorar como persona.

Al Hospital Infantil de México Federico Gómez por permitirme hacer mi servicio social y por brindarme la información necesaria para realizar la tesis.

Al doctor Alfonso Reyes López por permitirme realizar mi servicio social con él, por abrirme el panorama a nuevos conocimientos, observar las cosas desde nuevas perspectivas, por su tiempo dedicado y por la paciencia que me ha tenido todo este tiempo.

A la doctora Olga Magdala Morales Ríos porque gracias a ella estoy donde estoy, por confiar en mí y darme la oportunidad de descubrir nuevos conocimientos.

Al doctor Rodolfo Jiménez, por brindarme un poquito de su vasto conocimiento, por la ayuda, la asesoría y también por el tiempo dedicado.

A la doctora Martha Asunción Sánchez Rodríguez y a la Q.F.B. Ixel Venecia González Herrera por asesorarme en esta etapa final, darme la retroalimentación que necesitaba, por su apoyo y tiempo dedicado.

A mis hermanas Jaqueline y Jazmín porque me apoyaron cuando lo necesité, me brindaron un poco de su tiempo cuando estaba estresada, por decirme las palabras que muchas veces necesitaban decirme, pero no quería escuchar y por estar en los peores momentos que tuve.

A mi mamá por estar siempre a mi lado, aunque fuera una persona difícil y siempre darme los mejores consejos y que junto a mi papá hicieron todo lo que pudieron para que no me faltara nada durante mi trayectoria escolar

A mi perrita que me acompañó en las noches de desvelo (la soledad no se sintió estando contigo, mis pies siempre estuvieron calientes en las noches de frío), la lealtad que me has brindado me da fuerzas para seguir adelante, siempre te estaré agradecida.

A mi mejor amiga Ismerai por siempre ser un apoyo siempre durante toda la carrera, a pesar de que no estudiamos lo mismo, siempre me levantaste y me impulsaste a continuar, todos tus consejos los llevo siempre conmigo, te agradezco el que me hayas sabido escuchar y aconsejar cuando lo necesitaba.

A mi equipo perfecto, Eva y Geral por siempre estar conmigo, porque sin su apoyo no habría llegado tan lejos, creo que uno no puede terminar la carrera estando solo, siempre necesita el apoyo de alguien(es) que le estén echando porras, que te levanten cuando ya no tengas fuerzas para continuar; es por ello que pensar en terminar la carrera sin su apoyo me es difícil pensarlo, gracias por todo.

A mi compañera y gran amiga Berenice por impulsarme a salirme de mi zona de confort, por motivarme a tomar en esta a forma de titulación y por su apoyo durante la carrera.

Al equipo de Industrial, en donde encontré a las mejores personas que pude conocer; gracias porque siempre conté con su apoyo y porque nunca me faltaron momentos de alegría.

A mis amigos de CCH, los amiguis por siempre, pues ellos también fueron un gran pilar en mi vida y sin el apoyo de ellos hubiera sido complicado continuar.

A todas las vidas de los animalitos que se tuvieron y que seguirán sacrificando para que podamos tener un mejor aprendizaje, sus vidas durante mi estancia escolar siempre fueron tratadas con respeto, minimizando el sufrimiento innecesario.

A mis compañeros “Los de la verde”, en especial, a Dulce y Frida, así como a la Dra. Liliana Vargas de la Unidad de Epidemiología Clínica dentro del Hospital Infantil de México Federico Gómez que han sido un apoyo y motivación para culminar este proyecto, creo que esta etapa final fue una de las más difíciles, porque es como dice el dicho “tan cerca y a la vez tan lejos” y ustedes estuvieron ahí motivándome y echándome porras.

Y, por último, pero no menos importante, a mí, porque al final de todo, las decisiones se toman individualmente, el esfuerzo y la dedicación que se ponen no solo en esta etapa, si no en todos los aspectos de la vida, es completamente personal y depende de uno mismo el decidir mejorando o conformare con lo que tienes.

Índice

AGRADECIMIENTOS.....	i
ABREVIATURAS y SIMBOLOGÍA.....	1
1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. MARCO TEÓRICO.....	4
3.1 USO RACIONAL.....	4
3.2 RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.....	6
3.3 CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS.....	6
3.3.1 MÉTRICAS PARA EL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS.....	12
3.3.1.1 Dosis Diaria Definida (DDD).....	12
3.3.1.2 Días de Terapia (DOT).....	13
3.3.1.3 Duración de tratamiento (LOT).....	14
3.3.1.4 Costo de la terapia (COT).....	15
3.3.1.5 GRAMOS DE ANTIMICROBIANOS.....	16
3.4 ASPECTOS ECONÓMICOS.....	16
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
5. OBJETIVOS.....	22
5.1 OBJETIVO GENERAL.....	22
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
6. METODOLOGÍA.....	23
6.1 MÉTODO.....	24
6.1.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL MÉTODO.....	24
6.1.1.1 LIMPIEZA DE LA BASE DE DATOS.....	24
6.1.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	25
6.1.2.1 SERIES TEMPORALES.....	25
6.1.2.2 MODELO BOX & JENKINS.....	26
6.1.2.3 PRONÓSTICOS.....	26
7. RESULTADOS.....	26
7.1 CONSUMO DE ANTIMICÓTICOS DE USO SISTEMICO.....	27
7.1.1 Resultados de ABDO consumido en todo el hospital.....	27

7.1.2	Resultados de las ABL consumidas en todo el hospital.....	30
7.1.3	Resultados de caspofungina consumida en todo el hospital.....	33
7.1.4	Resultados de fluconazol consumido en todo el hospital	36
7.1.5	Resultados de voriconazol consumido en todo el hospital	39
7.2	CONSUMO DE ANTIVIRALES A NIVEL AGREGADO.....	43
7.3	RESULTADOS DEL CONSUMO COMPLETO DE ANTIMICÓTICOS Y ANTIVIRALES EN EL HIMFG	44
7.4	COSTO DE ANTIMICÓTICOS	44
7.4.1	RESULTADOS DEL COSTO DE ANTIMICÓTICOS DE USO SISTEMICO A NIVEL AGREGADO	45
7.4.2	RESULTADOS DEL COSTO DE ANTIVIRALES DE USO SISTEMICO A NIVEL AGREGADO	45
7.4.3	RESULTADOS DEL COSTO DE ANTIMICÓTICOS Y ANTIVIRALES EN TODO EL HOSPITAL	46
8	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	46
8.1	CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS.....	46
8.2	COSTOS DE ANTIMICROBIANOS.....	51
8.3	Métricas empleadas para medir el consumo y el costo.	53
8.3.1	DOT	53
8.3.2	COT	54
9.	CONCLUSIÓN	55
10.	PERSPECTIVAS	55
11.	REFERENCIAS	55
	Apéndice 1. Resultados de las series temporales para cada uno de los antimicóticos y antivirales por servicio clínico.....	62
	Apéndice 2. Cartel presentado en la reunión anual de investigación el HIMFG.....	76

ABREVIATURAS y SIMBOLOGÍA

ABDO → Anfotericina B deoxicolato.

ABL → Anfotericinas B lipídicas, incluye Anfotericina B liposomal y Anfotericina B complejo lipídico.

AC → Correlograma de autocorrelación simple

ASP → Programa De Resistencia Antimicrobiana (por sus siglas en inglés Antimicrobial Stewardship Program)

CMV → Citomegalovirus

COT → Costo de terapia (por sus siglas en inglés Cost of Therapy)

DDD → Dosis Diaria Definida

DOT → Días de terapia (por sus siglas en inglés Days of Therapy)

ESAC → Vigilancia Europea del Consumo de Antimicrobianos (por sus siglas en inglés European Surveillance of Antimicrobial Consumption)

HIMFG → Hospital Infantil de México Federico Gómez

IFI → Infecciones Fúngicas Invasoras

IV → Vía intravenosa / vía sistémica.

LOT → Duración de la Terapia (por sus siglas en inglés Length Of Therapy)

OMS → Organización Mundial de la Salud

PAC → Correlograma de autocorrelación parcial (por sus siglas en inglés partial autocorrelation)

PROA → Programa de Optimización de Antimicrobianos

UTIP → Unidad De Terapia Intensiva Pediátrica

VIH → Virus de Inmunodeficiencia Humana

α → Constante de atenuación del promedio de los datos

β → Constante de atenuación de la estimación de tendencia

1. RESUMEN

El manejo de los antimicrobianos en el hospital es de suma importancia, ya que son los fármacos que ayudan a combatir infecciones asociadas al cuidado de la salud dentro de los hospitales, sin embargo, un mal uso de estos podría generar resistencia, lo que podría significar mayor dosis prescrita, más días de tratamiento y por ende mayores costos.

En el presente trabajo se evaluó el consumo con la métrica “días de terapia” (DOT) y costo con la métrica “costo de terapia” (COT) para los antimicóticos y antivirales de uso sistémico del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) en el periodo 2012-2019; haciendo un análisis secundario a partir de bases de datos de los pacientes que consumieron alguno de estos antimicrobianos. Se analizaron un total de 29,234 observaciones de los distintos antimicóticos y antivirales en el periodo 2012-2019; del total de observaciones, 19,325 correspondieron a antimicóticos y 9,909 a antivirales, se obtuvo el consumo mensual en cada departamento por antimicótico o antiviral y posteriormente se hizo el análisis del consumo y costo mediante series temporales, en cada serie se obtuvo su modelo ARIMA, las pruebas de ruido blanco y se hizo el pronóstico para el 2020.

Se encontró que el antimicótico más consumido fueron las anfotericinas B lipídicas (anfotericina B complejo lipídico y anfotericina liposomal), seguido del Fluconazol; los departamentos que más consumen antimicóticos IV son Terapia Intensiva, Terapia Quirúrgica y Urgencias. En cuanto a los antivirales intravenosos se encontró que el mayor consumo reportado es aciclovir y los departamentos que más consumen antivirales IV son Urgencias e Infectología.

Por otro lado, en el COT los antimicóticos que generaron mayor costo al hospital fueron las anfotericinas B lipídicas, seguido de anfotericina B deoxicolato (ABDO) y el departamento que mayor costo generó fue el de Terapia Quirúrgica, seguido de Urgencias. En los antivirales fue el aciclovir y el departamento con mayor costo fue Hemato-Oncología seguido de Nefrología.

Dentro de estos dos grupos de antimicrobianos el que más consumo y costo reportó fue el de los antimicóticos. Asimismo, comparando los procedimientos se observó que la métrica que mejor resultados reporta es la DOT.

En conclusión, los antimicóticos más utilizados de acuerdo con la métrica DOT fueron las anfotericinas B lipídicas, y el aciclovir como antiviral; y estos fármacos son los que mayor costo generan. Los departamentos que mayor costo generan es la Terapia Quirúrgica para los antimicóticos y Hemato-Oncología para los antivirales.

2. INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos son fármacos que pueden destruir o inhibir el crecimiento de un microorganismo patógeno, estos fármacos son considerados indispensables para la prevención y tratamiento de infecciones dentro de los hospitales y su prescripción debe de ser la óptima para cubrir con el tratamiento del paciente; sin embargo, se estima que hasta un 50% del uso que se les da es inapropiado, provocando como consecuencia que su consumo aumente de manera considerable logrando así, que la estancia del paciente dentro del hospital sea más costosa y con una gran probabilidad desarrollar resistencia antimicrobiana.

Asimismo, dentro del uso de antimicrobianos los antibióticos son los más estudiados, ya que han sido foco de variada investigación en el mundo, tal es el caso, que cuando se comienza a realizar una búsqueda relacionada al consumo de éstos, la mayoría de información está relacionada con ellos, siendo poca la información publicada que resume la situación actual relacionada con el consumo y costo de antimicóticos y antivirales.

Además, hay que mencionar que cuando se habla de las medidas para el consumo hospitalario de antimicrobianos se involucran diferentes tipos de métricas, las cuales no aplican a todo tipo pacientes, es decir, no se pueden utilizar las mismas métricas para adultos y jóvenes, que para niños o bebés. En este sentido, el procedimiento más aceptado en la actualidad a nivel pediátrico son los Días de Tratamiento (DOT), puesto que ésta no se ve afectada por la dosis prescrita con base en el peso o la edad, ni la cantidad de veces que se administra un antimicrobiano por día. Ahora bien, en cuanto a la métrica usada para el costo de los antimicrobianos, la elección puede ser el Costo de la Terapia (COT) y esta es quizás la métrica más fácil de adquirir para la mayoría de los hospitales.

Igualmente, las estadísticas que se realizan para medir el consumo de los medicamentos antimicrobianos dentro de los hospitales permiten evaluar comparativamente las instituciones, ya sea entre uno o varios países, así como establecer directrices para la prescripción y la vigilancia del uso de estos fármacos, estas medidas se conocen como Programas de Optimización de Antimicrobianos (ASP/PROA) y se han implementado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) y cuyo objetivo es tener un consumo más racionalizado y disminuir la resistencia de microorganismos.

Finalmente, se eligió hacer el análisis a través de series temporales ya que esta metodología permitió observar el comportamiento de consumo y costo a lo largo del periodo estudiado, así como la metodología de Box & Jenkins debido a que esta tiene en cuenta las posibles tendencias y cambios abruptos en un pasado cercano.

Por todo lo anterior es que el objetivo principal de esta investigación fue evaluar el consumo de los antimicóticos y antivirales y el costo que se presenta dentro del HIMFG durante el periodo 2012-2019.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 USO RACIONAL

Para el tratamiento óptimo de enfermedades es indispensable contar con opciones terapéuticas lo más adecuadas en cada situación; por un lado está la búsqueda del antimicótico “ideal”, es decir, que tenga amplio espectro y eficacia clínica, bajas tasas de resistencia, menos efectos adversos e interacciones medicamentosas; disponibilidad en el mercado y un costo accesible.(1) Y por otro lado, en los antivirales se busca que sean eficaces para neonatos, trasplantados e inmunodeficientes, en los que las infecciones virales pueden ser graves, incluso mortales, o causar graves secuelas; además de que deben suministrarse lo antes posible para aumentar la eficacia.(2)

En el cuadro 1 se presentan los usos más comunes que se les da a los antimicóticos y antivirales sistémicos que se prescriben dentro del hospital, así como su costo en el periodo estudiado.

Cuadro 1: Principales usos de los antimicóticos y antivirales sistémicos prescritos en el HIMFG		
Usos/Espectro de acción	Efectos secundarios	Costo¹- Precio Unitario (PU)
Anfotericina B deoxicolato (ABDO) (3)		
Tiene buena actividad in vitro contra la mayoría de las especies de <i>Candida spp</i> , <i>Aspergillus spp</i> y otros hongos filamentosos	Fiebre, escalofríos y dolores generalizados. La toxicidad renal es menos frecuente, y suele ser leve, transitoria y reversible al suspender la droga	Año PU ²
		2012 4.76
		2013 5.1
		2014 5.1
		2015 5.1
		2016 5.4
		2017 ³ ---
2018 5.4		
2019 5.94		
Anfotericina B Complejo lipídico (3)		
Tiene buena actividad in vitro contra la mayoría de las especies de <i>Candida spp</i> , <i>Aspergillus spp</i> y otros hongos filamentosos Se recomienda la prescripción cuando hay una progresión de la enfermedad fúngica durante el tratamiento con ABDO, en pacientes con compromiso renal y en pacientes intolerantes a anfotericina B deoxicolato con efectos adversos graves.	En pediatría no hay clara evidencia de superioridad de las formulaciones lipídicas frente a anfotericina desoxicolato.	Año PU ²
		2012 36.9
		2013 36.9
		2014 36.9
		2015 36.9
		2016 41
		2017 41
2018 41		
2019 49.9		
Caspofungina (3)		
Está recomendada para el tratamiento primario de candidiasis, tratamiento de salvataje en aspergilosis invasiva (en casos refractarios o intolerancia a otros antimicóticos) y como tratamiento	Es un fármaco seguro, con una incidencia global de efectos adversos reportada menor al 15%, entre los cuales se describen irritación en el sitio de infusión, fiebre, cefalea,	Año PU ²
		2012 1.43
		2013 1.44
		2014 1.24
		2015 1.24
2016 63		

empírico en neutropenias febriles prolongadas	elevación transitoria de transaminasas.	2017 63 2018 63 2019 63
Usos/Espectro de acción	Efectos secundarios	Costo¹- Precio Unitario (PU)
Fluconazol (3)		
Profilaxis antifúngica en pacientes de riesgo. La actividad depende de la concentración. Tiene buena actividad contra la mayoría de las especies de Candida	Los efectos adversos importantes son raros; los más comunes son gastrointestinales (7%): náuseas, vómitos, diarrea; raramente se ha observado aumento de enzimas hepáticas (menor al 1%).	Año PU ² 2012 0.33 2013 0.33 2014 0.33 2015 0.33 2016 0.33 2017 0.33 2018 0.33 2019 0.33
Voriconazol (3)		
Es el tratamiento de elección en las aspergilosis invasivas, tratamiento de rescate en infecciones por <i>Pseudoallescheria boydii</i> y su forma asexual, <i>Scedosporium apiospermum</i> , y <i>Fusarium spp.</i> ; en pacientes que no toleran o son refractarios a otros antimicóticos	Los más comunes son los visuales, los cuales son reversibles al suspender el fármaco y se presentan hasta en un tercio de los pacientes tratados	Año PU ² 2012 5.84 2013 4.1 2014 4.1 2015 4.1 2016 4.99 2017 4.99 2018 4.99 2019 4.99
Aciclovir (2)		
Empleados para tratar principalmente el virus del Herpes Simple tipo 1 y tipo 2 y el virus de la varicela Zoster	Insuficiencia renal reversible por cristalización tubular del fármaco, por lo que debe infundirse lentamente, evitar asociar nefrotóxicos y mantener una adecuada hidratación.	Año PU ² 2012 0.16 2013 0.04 2014 0.04 2015 0.05 2016 0.32 2017 0.32 2018 0.32 2019 0.43
Ganciclovir (2)		
Empleados para tratar el virus del Herpes Simple tipo 1 y tipo 2, el virus de la varicela Zoster. Retinitis, colitis, esofagitis, gastroenteritis y neumonías por CMV o inmunodeficientes. Profilaxis en receptores de órganos con gran riesgo de desarrollar la infección. En trasplante de médula ósea en combinación con gammaglobulina CMV específica.	Neutropenia (38%), trombocitopenia (19%), anemia, fiebre, exantema cutáneo (2%). Es potencialmente teratogénico y carcinógeno. Su administración junto con imipenem puede provocar convulsiones generalizadas. En pacientes trasplantados de médula ósea produce microangiopatía trombótica.	Año PU ² 2012 1.63 2013 1.67 2014 1.6 2015 1.6 2016 1.78 2017 1.78 2018 1.78 2019 2.94

¹ Costos obtenidos en las bases del HIMFG.

² El precio es unitario (PU) y es en pesos mexicanos por miligramo (MXN/mg).

³ En el año 2017 hubo desabasto de ABDO, por ello no hay registro de costo ese año.

3.2 RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

De manera similar como ocurre con los antibióticos, el uso frecuente de antimicóticos comunes se ha asociado con una mayor resistencia, (4) por otro lado, los antivirales al tener un espectro más limitado no hay estudios que relacionen la resistencia con el consumo, no obstante, esto no significa que no haya resistencia. La razón por la que se menciona la resistencia antimicrobiana es debido a que el consumo es uno de los principales detonantes de dicha resistencia, y cuando un antimicrobiano no tiene la misma eficacia se aumentan las dosis, o bien, se prolonga el tiempo de tratamiento, esto también se ve reflejado en los costos, puesto que a mayor consumo mayor costo. Lo anterior se aplica cuando el antimicrobiano aún tiene efecto en el microorganismo, sin embargo, cuando ya no se presenta algún efecto, se emplea un nuevo antimicrobiano de mayor espectro y por ende son fármacos son más costosos.

En México, aunque aún no se han cuantificado los casos de resistencia micótica en hospitales de atención general y de especialidades, se ha observado un incremento importante en el número de pacientes con micosis que no responden a los tratamientos(5); además, es la cuarta causa de muerte por infecciones nosocomiales, siendo la candidiasis como infección fúngica invasora (IFI) de mayor incidencia. (6,7) Además, se ha encontrado que el uso del fluconazol como profilaxis ha provocado que especies de *Candida* albicans sean resistentes, por mencionar un ejemplo. (3)

Por otro lado, considerando que los antivirales presentan un espectro limitado para un tipo de familia de virus (a diferencia de los antibióticos o antimicóticos, que presentan un mayor espectro) no presentan la misma demanda, sin embargo, esto no significa que no presenten resistencia, en realidad, constituye un problema creciente debido a la elevada tasa de mutación de los virus y la larga duración del tratamiento en algunos pacientes (8), especialmente individuos inmunodeprimidos o inmunosuprimidos, principal tipo de pacientes tratados en el HIMFG.

Finalmente, como ya se ha mencionado anteriormente, la resistencia antimicrobiana aumenta el costo de la atención sanitaria por la mayor duración de la estancia hospitalaria y por la necesidad de una atención médica más intensiva. (9)

3.3 CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS

Todo consumo requiere de una demanda y esta, a su vez, responde a una necesidad. Un sistema médico que aspire a ser eficiente debe tratar de satisfacer tanto las necesidades como las demandas, lo que significa que la demanda debe entenderse y debe coincidir con las necesidades reales en la medida de lo posible. Entendiéndose por consumo como la necesidad del paciente para cubrir su enfermedad, es decir, el medicamento, la estancia hospitalaria, pruebas diagnósticas, la atención médica, etc.

Ahora bien, la Organización Mundial de Salud (OMS) define al consumo como estimaciones de datos agregados, principalmente derivados de bases de datos de importación, ventas o reembolsos. Los datos agregados sobre el consumo de antimicrobianos a menudo son recopilados con fines administrativos, suelen ser de fácil acceso y pueden servir como un sustituto del uso real de los antimicrobianos, para la cual, la recopilación de datos suele ser más laboriosa. (10) Y al uso como los datos tomados de pacientes individuales. Los datos se compilan a nivel del paciente, lo que permite un conjunto más completo de la recopilación, por ejemplo, información sobre la prescripción, esquemas de tratamiento y características del paciente; en general, la colección de los datos sobre el uso requiere de más recursos, pero proporciona información adicional sobre las prácticas de prescripción, lo cual es importante para orientar las actividades de administración de antimicrobianos. Cabe mencionar que estas dos, son complementarios, es decir, que no se pueden reemplazar. (10) Finalmente, para propósitos de este trabajo se entiende por consumo como el conjunto de datos del uso real de antimicóticos y antivirales de un paciente en un servicio y periodo determinado.

De acuerdo con el “Reporte de la OMS sobre la vigilancia del consumo de antibióticos: implementación temprana 2016-2018”, los datos se recopilan a nivel de medicamento (patentados y genéricos) y comprenden de variada información sobre el fármaco, entre ellas la vía de administración, la concentración por unidad, por mencionar algunas; además la recolección de datos se realiza a través de bases de datos en Excel. A su vez los antimicrobianos que marca como necesarios en el reporte son los antibióticos de uso sistémico, antibióticos del tracto intestinal y derivados del nitroimidazol, y como reporte opcional a los antimicóticos de uso sistémico, antimicóticos dermatológicos, antivirales de uso sistémico, antimico-bacterianos para el tratamiento de la tuberculosis y antipalúdicos. (10)

Actualmente estudios que reporten datos sistemáticos y confiables sobre el uso y consumo de antimicóticos son limitados en la población adulta, (11) y aún más escasos en población pediátrica; sin embargo, hay organizaciones que monitorean el consumo de éstos, tal es el caso del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades, en donde hace una recopilación de los antimicrobianos consumidos por año de países pertenecientes a la Unión Europea, éstos datos se pueden consultar en el reporte anual epidemiológico. (12)

Además, cabe mencionar que este reporte maneja diferentes tipos de antimicrobianos de uso sistémico, si bien se enfoca principalmente en antibióticos, también tiene datos que muestran el consumo de antimicóticos (Figura 1), en donde se refleja el consumo por país de los principales antimicóticos usados en el sector hospitalario, lamentablemente, estos datos son del consumo general y no hay distinción del consumo en adultos y en niños. Así mismo, muestra el consumo de antivirales de uso sistémico (Figura 2), sin embargo, éstos fueron agrupados conforme a sus principales acciones terapéuticas, y debido a que no se consumen en gran cantidad, el consumo en este caso es para ambos sectores, es decir, el sector ambulatorio y el sector hospitalario; al igual que los antimicóticos no hay distinción en consumo general y consumo pediátrico. (12) También, se muestra una tendencia del

consumo de consumo de antivirales de uso sistémico en el sector hospitalario y sector ambulatorio (Figura 3).

Ahora bien, en el continente americano, dado que la información no esta tan organizada como en la Unión Europea, se tomaron ejemplos de análisis de antimicóticos que se han realizado en Estados Unidos (Figura 4), donde se muestra la tendencia del consumo que este tipo de fármacos ha tenido en 300 a 383 hospitales en Estados Unidos en el periodo 2006-2012; en donde se muestran las tendencias del consumo por estados en dicho país (Figura 5). (13)

Como ya se ha mencionado, son muy raros los reportes en la población pediátrica; a sabiendas que el uso y consumo han aumentado en los últimos 20 años. Por ejemplo, un estudio hizo una comparación en los años 2000–2001 y 2010–2011 de un solo un hospital de pediatría en ginecología y obstetricia de Canadá en donde se reportó un aumento de 2.97 veces en el número total de días del consumo de antimicóticos. (14)

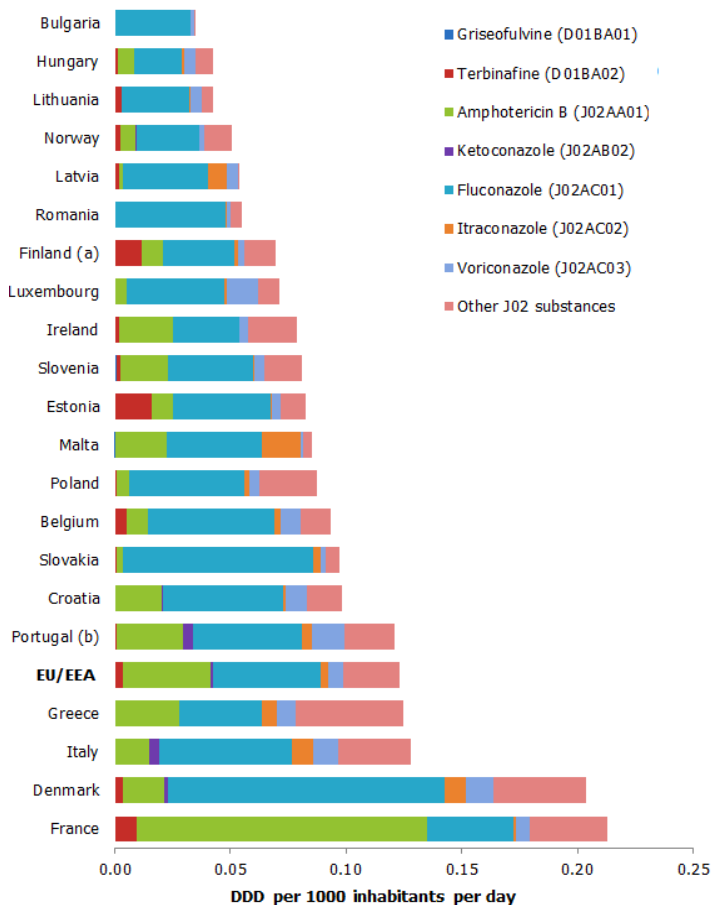


Figura 1: Consumo de antimicóticos (grupo ATC J02) y antimicóticos dermatológicos (grupo ATC D01B) para uso sistémico en el sector hospitalario, en países de la unión europea en el 2019, expresado como DDD por 1 000 habitantes por día. Tomado de: ECDC, 2019 (12)

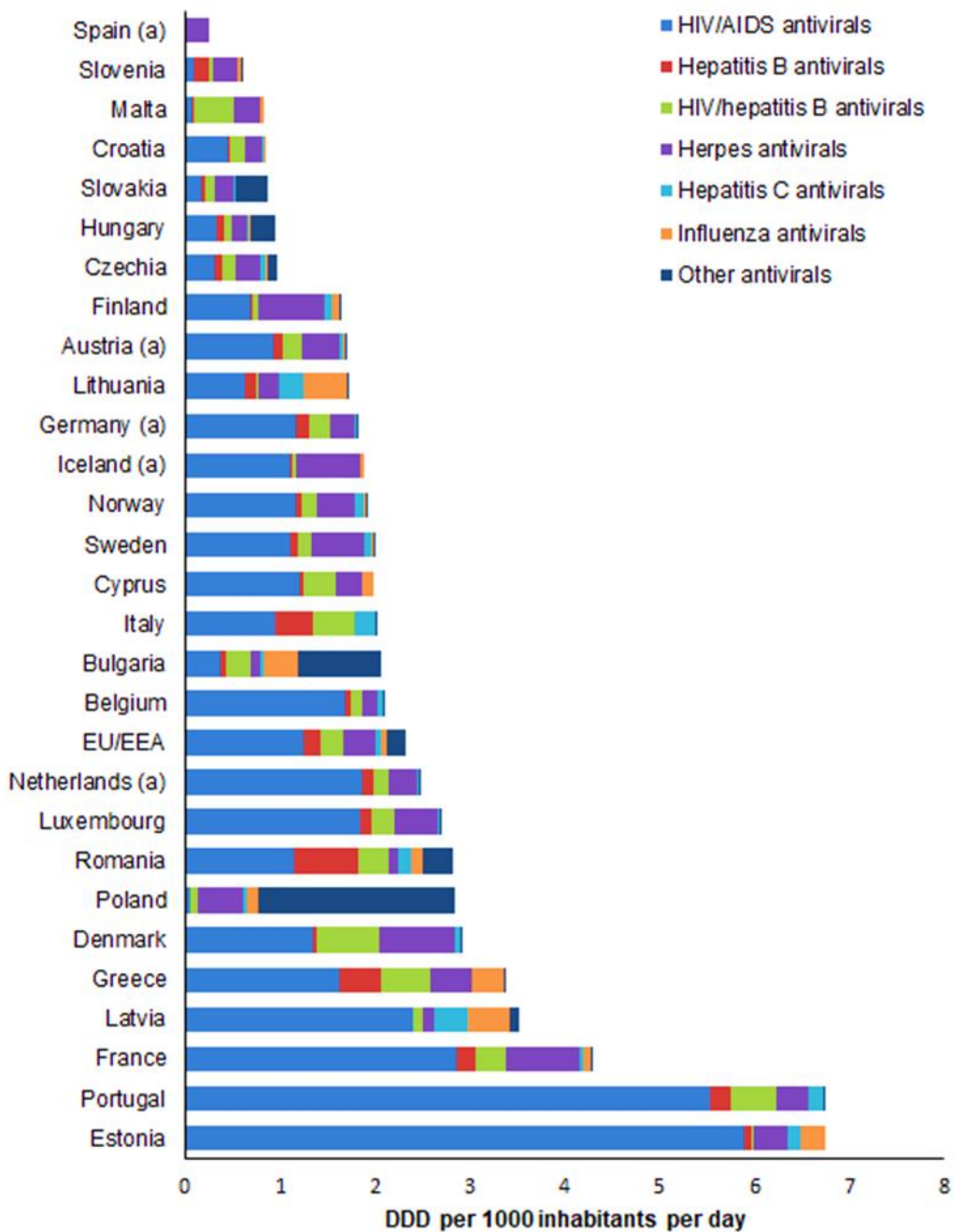


Figura 2 Consumo de antivirales de uso sistémico (grupo ATC J05) en ambos sectores (ambulatorio y sector hospitalario), agrupados dentro de las categorías para sus indicaciones terapéuticas principales, en países de la unión europea en el 2019, expresado como DDD /1,000 habitantes por día. Tomado de: ECDC, 2019 (12)

Country	2015	2016	2017	2018	2019	Trends in antimicrobial consumption, 2015–2019	CAGR Compound annual growth rate (%)	Trend
Spain	0.19†	0.21	0.22	0.24	0.25		6.8%	
Slovenia	0.67	0.59	0.60	0.52	0.58		-3.6%	
Malta	1.02	0.28	0.42	0.49	0.84		-4.7%	
Croatia	0.59	0.67	0.74	0.80	0.85		9.6%	↑
Slovakia	1.99	1.90	0.82	0.83	0.88		-18.5%	
Hungary	0.82	0.77	0.84	0.88	0.95		3.9%	↑
Czechia	0.77				0.96*		N/A	
Finland	1.31	1.40	1.45	1.65	1.63		5.5%	↑
Austria	1.35*	1.67*	1.84*	1.72*	1.69*		5.8%	↑
Lithuania	0.90	0.63	0.67	0.96	1.73		17.7%	↑
Germany	1.79*	1.75*	1.75*	1.72*	1.81*		0.3%	↑
Iceland	1.28*	1.02*	0.92*	1.72*	1.88*		10.1%	
Norway	1.47	1.58	1.65	1.75	1.90		6.7%	↑
Sweden	1.75	1.78	1.76	1.87	1.98		3.1%	↑
Cyprus	1.33	1.16	1.66	1.79	1.98		10.4%	↑
Italy	2.34	2.42	2.57	2.21	2.00		-3.9%	↓
Bulgaria	1.36	1.50	1.79	2.03	2.06		10.9%	↑
Belgium	1.69	1.99	2.07	2.16	2.09		5.5%	↑
EU/EEA	1.87	2.11	1.92	2.22	2.33		5.7%	
Netherlands	2.26	2.26	2.22	2.33	2.45		2.0%	↑
Luxembourg	2.42	2.41	2.55	2.59	2.69		2.7%	↑
Romania	2.22	2.84	2.27	2.65	2.82		6.2%	
Poland	2.19	3.65	3.24	2.58	2.85		6.7%	
Denmark	2.26	2.51	2.60	2.82	2.91		6.5%	↑
Greece	4.03	6.08		1.74	3.36		N/A	
Latvia	2.00	2.44	2.47	2.75	3.52		15.1%	↑
France	3.89	3.66	3.59	3.96	4.28		2.4%	
Portugal	5.47	7.40	6.91	6.11	6.73		5.3%	
Estonia	4.67	5.50	6.29	6.76	6.75		9.7%	↑

Figura 3 Tendencias del consumo de antivirales de uso sistémico en la Unión europea de consumo del sector hospitalario y sector comunitario Tomado de: ECDC, 2019 (12)

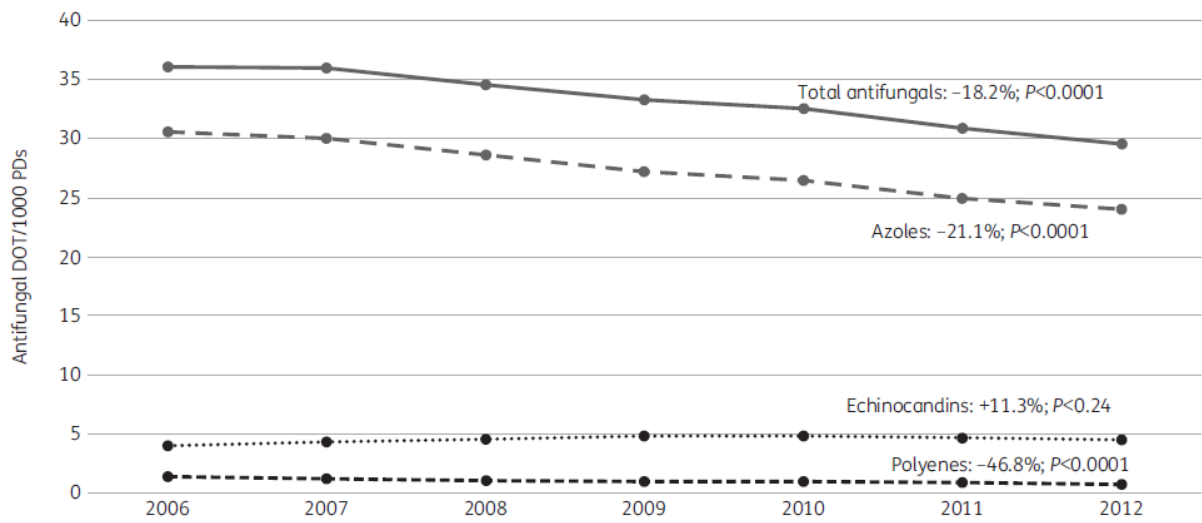


Figura 4 Tendencias estimadas en el uso de antimicóticos medidas por DOT / 1000 días paciente, Estados Unidos, 2006–2012. Tomado de: Vallabhaneni et al., 2018 (13)

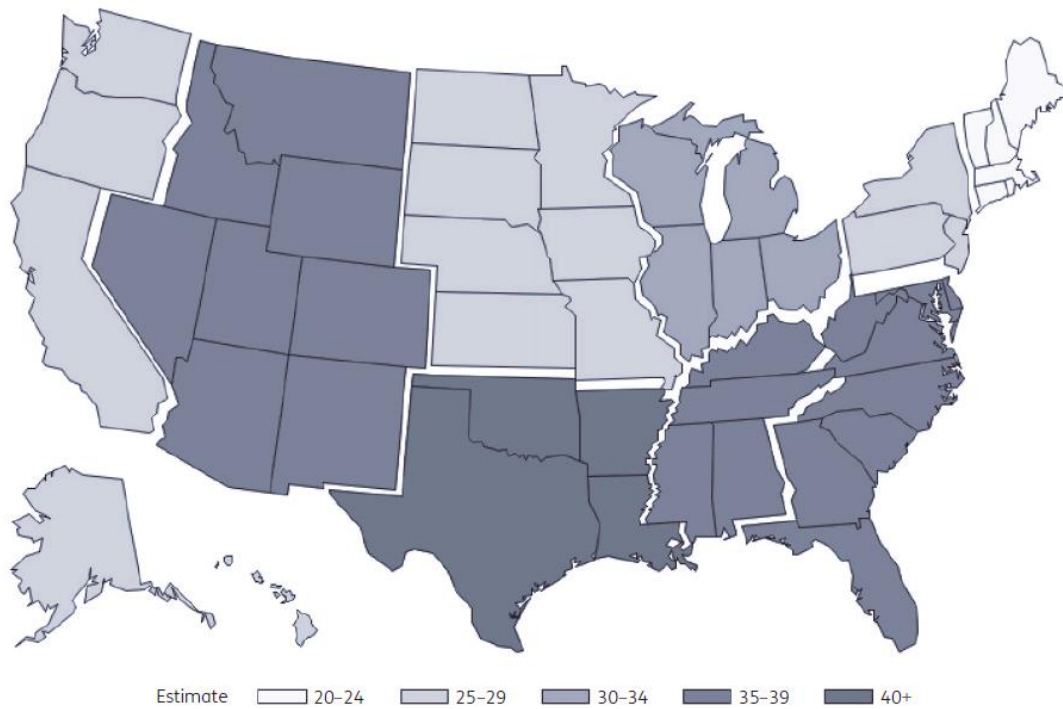


Fig.5 Consumo de antimicóticos medidos en DOT / 1000 días paciente del censo en los Estados Unidos, 2006–2012. Tomado de: Vallabhaneni et al., 2018 (13)

Por otro lado, los antivirales tienden a utilizarse para el tratamiento de infecciones establecidas cuando las vacunas ya no son eficaces, (15) esto hace que los registros que se tengan del consumo sean aún más limitados entre países y medicamentos individuales,

y el registro que se tiene se basa, en su mayoría, en datos de mercado o ventas utilizando diferentes denominadores para expresar el consumo; por ejemplo, en el 2005 los datos sobre el consumo de antivirales se recopilaron por primera vez dentro del proyecto de Vigilancia Europea del Consumo de Antimicrobianos (ESAC, por sus siglas en inglés) y en 2008 participaron 16 países de Europa para reportar los antivirales de uso sistémico para la prevención y/o tratamiento de la influenza, previo a la pandemia de Influenza AH1N1, en este reporte se encontró que Francia fue el país que con mayor consumo y Croacia fue el de menor consumo; además, los antivirales contra el VIH/SIDA representaron más del 50% del uso total de antivirales en la mayoría de los países. (16)

Por último, el consumo de antimicrobianos es un resultado comúnmente medido por el Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA), el cual es el conjunto de acciones enfocadas a un uso óptimo de antimicrobianos, incorporando conceptos como indicación correcta, dosis correcta, ruta de administración y duración correcta. (17) Una medición estandarizada del consumo permite la evaluación comparativa, proporcionando la información necesaria para realizar comparaciones internas y realizar intervenciones específicas, así como realizar comparaciones externas con instituciones similares.

3.3.1 MÉTRICAS PARA EL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS

El PROA abarca muchas de las estrategias diseñadas para optimizar el uso de antibióticos en un entorno determinado, es decir, para evitar la falta de tratamiento de la infección y reducir al mínimo el uso excesivo de antimicrobianos que podrían generar resistencia posteriormente(17); sin embargo, puesto que los antimicóticos y los antivirales no se consumen en la misma proporción que los antibióticos, tienen medidas de consumo más limitadas.

Las medidas de consumo se refieren a métricas que reflejan una cantidad agregada o promedio de antimicrobianos que se consumen a nivel de paciente, una unidad o servicio hospitalario, o bien, una institución completa. (18) Se debe agregar que, estas métricas generalmente se normalizan por denominadores, es decir, por cada 1000 días-paciente, con el fin de tener en cuenta los volúmenes de los pacientes durante diferentes períodos de tiempo y en diferentes hospitales, aunque también se han informado la dosis promedio y la cantidad total de terapia (18,19)

Hay que mencionar que hay métricas, como, por ejemplo, gramos de antibióticos, medidas de consumo de enfermedades específicas, tendencias de resistencia de antibióticos, días libres de antimicrobianos; que son más específicas para antibióticos (18,20), es por ello por lo que a continuación se describen únicamente las métricas que se pueden utilizar para antimicóticos y antivirales.

3.3.1.1 Dosis Diaria Definida (DDD)

La medida más aceptada es la DDD, una métrica que fue desarrollada en la década de 1970; es la dosis media de mantenimiento diario de un fármaco utilizado para su principal indicación en adultos. En términos simples, un DDD es la cantidad de fármaco que un paciente típico puede recibir en cualquier día con fines terapéuticos. (17,18,20,21)

Su cálculo se realiza con la siguiente fórmula:

$$DDD = \frac{\text{Gramos de un agente consumido en un periodo}}{DDD * \text{Total de días paciente del periodo}} * 1000$$

Dónde:

DDD: es un valor marcado por la OMS

Total de días paciente del periodo: son los días de estancia hospitalaria en un periodo determinado

1000: es una cantidad estándar que hace referencia a los días.

VENTAJAS

- Sencillez de cálculo.
- Uso muy extendido que facilita comparaciones temporales en una unidad o centro y con otros centros asistenciales (benchmarking).
- Permite evaluar el impacto de variaciones debidas a cambios en los patrones de uso (ej. dosis de carga).
- Proporciona un método de medición para tener punto de referencia tanto al interior como entre instituciones, estandarizando con base en los días-paciente. Se debe tener precaución al hacer comparaciones entre servicios e instituciones con diferentes mezclas de casos.
- Puede calcularse en ausencia de registros informáticos dentro de la farmacia. Y puede realizarse mediante el uso de datos de compras.

DESVENTAJAS

- No es útil para poblaciones con dosificaciones especiales (población pediátrica, insuficiencia renal, etc.).
- Las dosis reales con frecuencia difieren de las DDD (sobrestima el consumo cuando se utilizan dosis mayores y lo subestima con dosis bajas).
- Se requiere el denominador de días paciente para estandarizar las DDD para la evaluación comparativa entre instituciones o servicios; esta información debe estar disponible para la institución o servicio.
- Potencial confusión con datos históricos si el DDD es cambiado por la OMS.

3.3.1.2 Días de Terapia (DOT)

Es el número de días que un paciente recibe un determinado antimicrobiano, independientemente de la cantidad y dosis utilizada; es decir, es cualquier dosis de antimicrobiano que es recibido durante un período de 24 horas. (17,18,20,21)

Su cálculo se realiza con la siguiente fórmula:

$$DOT = \frac{\text{Días de antimicrobiano}}{\text{Total de días paciente del periodo}} * 1000$$

Donde

Días de antimicrobiano: es el total de días de tratamiento de un agente consumido durante un periodo de tiempo

Total de días paciente del periodo son los días de estancia hospitalaria en un periodo determinado

1000 son los días, es una cantidad estándar.

VENTAJAS

- Minimiza el impacto de la variabilidad de dosis empleadas (discrepancia entre DDD).
- Útil para medir consumo en pacientes pediátricos, ya sean neonatos o niños, además de poblaciones con insuficiencia renal.
- NO se ve afectado por cambios en dosificación o valores DDD de la OMS.

DESVENTAJAS

- Una limitación que la DOT comparte con DDD es que la terapia combinada produce un mayor DOT independientemente del espectro de actividad, por ejemplo, un paciente que recibe dos antimicrobianos por 7 días aporta 14 DOT.
- No considera variaciones debidas a cambios en los patrones de uso (ej. dosis de carga).
- Precisa de una mayor inversión de tiempo para su cálculo que las DDD.
- Se requiere el denominador de días de pacientes para estandarizar los DOT para la evaluación comparativa entre instituciones o servicios; esta información debe estar disponible para la institución o servicio.
- Requiere registros de farmacia computarizados para obtener los datos.

3.3.1.3 Duración de tratamiento (LOT)

Es una métrica que se centra en la duración de la terapia antimicrobiana por vía sistémica y no cuenta la cantidad de antimicrobianos prescritos en los días; también puede ser conocido como "días de exposición". (17,18,20)

Su cálculo se realiza con la siguiente fórmula:

$$LOT = \frac{\text{Duración del uso del antimicrobiano}}{\text{Total de días paciente del periodo}} * 1000$$

Donde

1000 es una cantidad estándar, la cual representa los días.

VENTAJAS

- Proporciona un método de medida para tener punto de referencia tanto dentro como entre instituciones, siempre y cuando se hayan normalizado los días del paciente; es por ello que se debe tener precaución al hacer comparaciones entre servicios e instituciones con diferentes mezclas de casos.

- Proporciona una respuesta más precisa a la evaluación del tratamiento y duración en comparación con los DOT.
- La proporción de DOT / LOT puede ser útil como un indicador de referencia para la frecuencia de la terapia de combinación de antimicrobianos frente a la monoterapia; es decir, si la razón es igual a 1 significa que es monoterapia, y si es mayor a 1 significa terapia combinada.

DESVENTAJAS

- Dificultad para medir la duración del tratamiento con cada antibiótico en instituciones de salud que no cuentan con sistemas de información capaces de proporcionar estos datos.
- No se puede utilizar para comparar el uso de diferentes medicamentos.
- La relación DOT / LOT no proporciona una indicación del porcentaje de pacientes a los que se les prescribe una combinación terapia.

3.3.1.4 Costo de la terapia (COT)

Quizás la métrica más fácil de adquirir para la mayoría de los hospitales es el COT. Muchos proveedores se muestran reacios a informar el costo porque (en la mayoría de las jurisdicciones sanitarias) los costos de adquisición de antimicrobianos varían de institución a institución, y también varían con el tiempo. Además, son marcadamente afectados por la caducidad de las patentes de los antimicrobianos, dado que cada vez hay más competencia y no siempre se puede renovar la patente, dando como resultado que haya cada vez más antimicrobianos genéricos, por lo tanto, más accesibles para la población en general (19,20).

Para obtener el COT se emplea la siguiente fórmula:

$$COT = Am * DT * PU$$

Donde

Am: es la dosis total del antimicrobiano empleado durante el tratamiento

DT: son los días de tratamiento

PU: es el precio unitario del antimicrobiano

VENTAJAS

- Relativamente fácil de medir.
- Aborda el espectro del antimicrobiano.
- El ahorro de costos es un resultado de los PROA, las reducciones en COT son útiles para que se informe en los PROA.

DESVENTAJAS

- Tener un registro adecuado.

- Los medicamentos más nuevos tienden a ser de espectro más amplio, por lo tanto, son más costosos.
- Hay diferencias en los acuerdos de compra entre instituciones y la variabilidad en los costos de un país a otro.

3.3.1.5 Gramos de antimicrobianos

Son los gramos de antimicrobiano adquiridos (comprados), dispensado o administrado sobre un período de tiempo definido. (18,20)

VENTAJAS

- Relativamente fácil de medir.
- Si se ajustan los gramos/ días-paciente para hacer comparación entre instituciones, se podría observar cual es el servicio que consume más antimicrobianos.
- Los gramos de uso no se ven afectados por cambios en el precio de los antimicrobianos con el tiempo.
- Solo proporciona una aproximación del uso de antimicrobianos.

DESVENTAJAS

- No está claro si ofrece más información que los DDD o DOT.
- No hay una clara relación si los gramos administrados tienen una mejor relación en cuanto a la resistencia de antimicrobiano y otros efectos adversos del uso de antimicrobianos, con respecto a otras métricas.

3.4 ASPECTOS ECONÓMICOS

Hoy en día la OMS ha declarado la resistencia a los antimicrobianos como una de las 10 principales amenazas a la salud pública; el impacto que económico que tiene la resistencia antimicrobiana es considerable dado que la prolongación de las enfermedades se podría traducir en estancias hospitalarias prolongadas, así como la necesidad del uso de antimicrobianos más caros, lo que podría poner en dificultades financieras a las personas afectadas. Sin antimicrobianos eficaces, los resultados de la medicina actual en el tratamiento de infecciones, se verían comprometidos en mayor grado. (9)

Como ya se ha mencionado anteriormente, los aspectos económicos están relacionados tanto con el consumo como con la resistencia a los antimicrobianos y son hechos que no pueden aislarse, en este apartado se enfocarán a “los costos” como una de las consecuencias indirectas de la resistencia, debido a que se podría relacionar como el costo agregado para cada elemento asociado con la infección con un organismo resistente, comparado con el costo del mismo elemento si está asociado con una infección causada por un microorganismo susceptible.(22) Además el aumento de la resistencia antimicrobiana tiene importantes repercusiones económicas, puesto que los fármacos de segunda y tercera línea son, respectivamente, 3 y 18 veces más caros que los de primera línea.(23) Así mismo otros de los efectos indirectos que tiene la resistencia antimicrobiana entre otros, es que limitan a los riesgos para la salud, reducen la efectividad, comprenden un aumento de los costos de tratamiento y atención sanitaria, además de mermar las economías de ámbito nacional y mundial. Se estima que las consecuencias para la salud y los costos

económicos de la resistencia a los antimicrobianos suponen 10 millones de muertes al año y una disminución de entre el 2 % y el 3,5 % del producto interno bruto (PIB) mundial, esto es, 100 billones de USD para el 2050, no obstante, las verdaderas consecuencias de la resistencia a los antimicrobianos siguen siendo imprevisibles. (24)

Al mismo tiempo, la relación con el consumo es debido a que la situación epidemiológica actual demanda de una mayor cantidad y proporción de medicamentos; en este contexto, la aparición de fármacos nuevos cada vez más eficaces y seguros irán desplazando a los que se utilizan actualmente, pero estos tendrán un mayor costo. (25) Además, hay que mencionar, que los tratamientos con antimicóticos son más largos (comparados con los antibióticos, que se administran durante uno a diez días, hecho que reduce el incentivo económico para el desarrollo de nuevos fármacos (2)); por ejemplo, una candidiasis podría generar una estadía hospitalaria de 5 a 17 días, requiriendo un mayor cuidado de la salud, llegando a costar hasta \$ 45 000 dólares, donde no necesariamente se presenta resistencia. (26) Por otro lado, los antivirales son tratamientos que duran meses, por ejemplo, en Canadá, la enfermedad por citomegalovirus (CMV), se ha asociado con un aumento de 2,5 veces en los costos del trasplante renal de los pacientes afectados, comparados con aquellos que no presentan la enfermedad. (27)

En la actualidad, los recursos que pueden ser destinados al costo farmacéutico son limitados, por lo que es necesario racionalizar su consumo y priorizar en la asignación de estos recursos a las opciones que presenten mayores ventajas económicas. Esto ha sido objeto de estudio de la fármaco-economía, la cual se encarga de la descripción y el análisis de los costos de la terapia de fármacos aplicada a los sistemas de salud y a la sociedad. En forma más específica, involucra la identificación, cálculo y comparación de los costos, riesgos y beneficios de programas, servicios o terapias y la determinación de las alternativas que produzcan el mejor resultado de salud acorde a los recursos invertidos. (28,29)

La OMS ha promovido el uso racional de medicamentos desde 1980 y ha recomendado que este aspecto sea integrado en las políticas nacionales de medicamento. En el año 2001, la OMS dio a conocer la Estrategia Global Para Contener La Resistencia Antimicrobiana.(30) Pese a lo mencionado anteriormente, fue hasta el año 2005 que los datos sobre el consumo de antivirales se recopilaron por primera vez dentro del proyecto de Vigilancia Europea Del Consumo De Antimicrobianos (ESAC, por sus siglas en inglés). (16) En cuanto a los antimicóticos, no se tiene registro de cuando se empezaron a reportar.

Ahora bien, en el “Informe de la OMS sobre vigilancia del consumo de antibióticos 2016-2018, una Implementación temprana” se presenta como opcional el reporte de vigilancia que se debe realizar a los antimicóticos y antivirales, enfocándose más en el reporte de los antibióticos. (10) Por otro lado en México, en junio del 2018 se aprobó el acuerdo por el que se declara la obligatoriedad de la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos en donde se exige que se establezcan sistemas de vigilancia rutinarios para monitorear el consumo de antimicrobianos en ambientes hospitalarios y comunitarios.(31) Con lo mencionado anteriormente se espera que el consumo de antimicrobianos sea más controlado, ya sea para nivel general o nivel pediátrico, esto no

solo beneficiará a que el consumo se reduzca, sino que evitará que se genere de manera acelerada la resistencia de los antimicrobianos.

Se han llevado a cabo algunos estudios en diferentes partes del mundo acerca del consumo de antimicóticos y antivirales los cuales se resumen en el cuadro 2 a nivel pediátrico. Dentro de la búsqueda se eligieron aquellos que se asemejaron más al estudio que se planteó realizar, ya que sirvieron también como una guía para poder observar cómo es que se calculaban y reportaban tanto el consumo, como el costo de los antimicóticos y los antivirales.

Con base en esto es que se diseñó la presente investigación.

Cuadro 2: Evidencias reportadas a lo largo del tiempo acerca de la investigación del consumo de los antimicóticos y antivirales de interés a nivel hospitalario.

TENDENCIAS DEL CONSUMO Y PRECIO PROMEDIO PONDERADO SOBRE LOS COSTOS DE LOS MEDICAMENTOS ANTI-INFECCIOSOS EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO (32)

Año de publicación y país de origen	Población de estudio	Grupo antimicrobiano de	Métrica usada	Resultados	Conclusiones
2010, México	Niños	Antibióticos, antimicóticos, antivirales y antimico-bacterianos	Consumo: DDD/1000 días paciente Costo: PPP (Precio Ponderado) y costo total	El subgrupo con mayor consumo y costo fue el de antibacterianos, y el de mayor PPP el de los antivirales. Se identificó que el consumo y los PPP influyeron significativamente en los costos totales. El cambio por cada unidad de consumo y de PPP produjo un incremento de \$190,893.8 USD y de \$3,050.4 USD respectivamente	El aumento porcentual progresivo del costo de los antiinfecciosos en comparación con el total de grupos terapéuticos del hospital fue consecuencia del consumo y de los PPP.

EVALUACIÓN DE LA INDICACIÓN, CONSUMO Y COSTOS DE ANTIMICÓTICOS EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE CHILE(33)

2018, Chile	Niños	Antimicóticos	Consumo: DOT/100 días paciente Costo: El obtenido de farmacia para el costo de los antimicóticos	El costo total de los medicamentos antimicóticos fue de \$ 714,413 USD. El mayor consumo fue en las indicaciones relacionadas con IFI con un DOT probado de 10.54 días, con anfotericina B liposomal y voriconazol IV, los fármacos de mayor consumo con un DOT probable de anfotericina B liposomal de 3,15 y voriconazol DOT probado IV de 3,01.	El consumo de antimicóticos genera altos costos, un 12% del presupuesto total de farmacia del hospital. El costo se asoció principalmente a indicaciones en IFI probadas, voriconazol y anfotericina B liposomal son los de mayor consumo, sumando a su alto costo y días prolongados de tx generan un gran impacto en el presupuesto.
-------------	-------	---------------	---	--	--

CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EN UN HOSPITAL TERCIARIO INFANTIL DE FINLANDIA (2003-2013)(34)					
Año de publicación y país de origen	Población de estudio	Grupo antimicrobiano de	Métrica usada	Resultados	Conclusiones
2016, Finlandia	Niños	Antimicóticos, antibióticos y antivirales.	Consumo: DDD Costo: No evaluado	Durante 2003-2013, el uso de penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos aumentó en un 28%, 46% y 110%, respectivamente. El consumo de aminoglucósidos y vancomicina disminuyó en un 61% y un 41%, respectivamente. El uso de anfotericina B disminuyó en un 39%, mientras que aumentó el uso de nuevos azoles y equinocandinas.	El mayor uso de carbapenémicos fue el hallazgo más significativo del estudio. El consumo anual de antibacterianos fue relativamente estable y los nuevos antibacterianos se empezaron a utilizar de forma conservadora. A diferencia de los antibacterianos, los nuevos antimicóticos se adoptaron rápidamente a pesar de la escasa evidencia sobre la seguridad en los niños.
VIGILANCIA EUROPEA DEL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS (ESAC): ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO EN EUROPA (16)					
Año de publicación y país de origen	Población de estudio	Grupo antimicrobiano de	Métrica usada	Resultados	Conclusiones
2011, Europa	Niños y adultos ambulatorios	Antivirales	Consumo: DID ¹ / 1000 habitantes por día Costo: No evaluado	En Europa, 12 países proporcionaron datos totales y 4 de pacientes ambulatorios; en donde el uso total de antivirales sistémicos varió un factor de 10.95 entre el país con el mayor (3.53 DID en Francia) y el país con el uso más bajo (0.32 DID en Croacia) y más del 50% de antivirales reportados fue para tratar el VIH/SIDA	Hay una amplia variación en cuanto a la utilización de antivirales en Europa; la variación está determinada principalmente por el uso de antivirales contra el VIH / SIDA y los datos de ESAC facilitan la auditoría en la prescripción de antivirales y la evaluación de la implementación de lineamientos y políticas públicas de salud.

TENDENCIAS DEL USO DE ANTIMICÓTICOS EN HOSPITALES EN ESTADOS UNIDOS EN EL PERIODO 2006-2012.(13)

2018, Estados Unidos	Niños y adultos hospitalizados	Antimicóticos	Consumo: DOT/1000 paciente días	<p>En general, el 2,7% de todos los pacientes hospitalizados y el 7,7% de los que están en la unidad de cuidados intensivos (UCI) recibieron antimicóticos. El estimado DOT/1000 días paciente para cualquier antimicótico fue 35,0 para todos los pacientes hospitalizados y 73,7 para los pacientes de la UCI. Los azoles representaron el 80% de todo el uso de los antimicóticos (28,5/1000 días paciente), seguido de equinocandinas (5,0/1000 días paciente). Los azoles y polienos disminuyeron entre 2006 y 2012, mientras que las equinocandinas aumentaron un 11% durante 2006-10 y disminuyó después de 2011.</p>	<p>Los antimicóticos se utilizaron con mayor frecuencia en UCI y el fluconazol representó la mayor cantidad, sin embargo, la proporción de uso de antimicóticos disminuyó. Además, este estudio proporcionó la primera estimación nacional del uso de antimicóticos en pacientes hospitalizados en EE. UU. A pesar de que los antimicóticos tienen un bajo uso en general, el costo es alto y el uso excesivo podría conducir a efectos adversos para el paciente y al desarrollo de resistencias.</p>
----------------------	--------------------------------	---------------	---------------------------------	--	--

1.DID: Dosis en habitantes por día, fue calculada como DDD.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El consumo de los antimicrobianos dentro de un hospital es un tema relevante, ya que el uso irracional puede generar resistencia antimicrobiana, la cual a su vez impacta en un mayor consumo, así como puede estar asociada a una mayor estancia hospitalaria, dicho de otra manera, más días de tratamiento, aumento de la dosis prescrita, uso de antimicrobianos de mayor espectro o todas las mencionadas anteriormente. Además, impacta en los costos debido a que implica un gasto agregado para cada elemento que ha generado la resistencia con respecto a uno que no presenta.

Actualmente, los programas ASP son los encargados de medir el consumo de antimicrobianos estos son implementados principalmente en los hospitales, con el fin de tener un uso racional de éstos y posteriormente hacer comparaciones intrahospitalarias por servicio y entre otros hospitales, sin embargo, la gran mayoría de los estudios publicados han enfocado en los antibióticos, por lo que las investigaciones que analicen el consumo y costo de antimicóticos y antivirales en el sector hospitalario son muy pocos y, son aún más escasos los que analizan a población pediátrica.

Por otro lado, la medición del consumo ha estado sujeta a las recomendaciones por parte de los organismos internacionales como la OMS, que han sugerido diferentes métricas tales como la Dosis Diaria Definida (DDD), Días de Tratamiento (DOT), gramos de antimicrobiano, entre otras. Sin embargo, en la población pediátrica no se pueden aplicar todas las métricas, sugiriéndose específicamente la utilización de DOT para consumo y COT para el costo.

Por todo lo mencionado anteriormente, es que surge la necesidad de hacer una evaluación tanto del consumo de antimicóticos y antivirales y el costo que representó para el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) en el periodo del 2012 al 2019 utilizando las métricas para población pediátrica.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar el consumo y el costo de los antimicóticos y antivirales de uso sistémico en el HIMFG durante el periodo 2012-2019.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar el consumo y costo de antimicóticos y antivirales entre los servicios del HIMFG.
- Describir y analizar la evolución del consumo de antimicóticos y antivirales durante el período 2012-2019.
- Evaluar el consumo de antimicóticos y antivirales utilizando las métricas para población pediátrica mediante la métrica DOT.
- Cuantificar los costos derivados del consumo de antimicóticos y antivirales en el HIMFG mediante la métrica COT.

6. METODOLOGÍA

POBLACIÓN DE ESTUDIO: Bases de datos del HIMFG con información relativa al consumo con antimicóticos y antivirales de uso sistémico en un período del 2012 al 2019, de diferentes departamentos.

DISEÑO DE ESTUDIO: Retrospectivo, longitudinal y observacional. Análisis secundario a partir de bases de datos hospitalarios.

VARIABLES POR EXPLICAR: Consumo y costo

VARIABLES EXPLICATIVAS: Departamento y tiempo

Operacionalización de las variables			
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Consumo	Cantidad total usada de antimicóticos y antivirales utilizados por cada paciente y a nivel agregado para un periodo específico.	Medido con la fórmula DOT ($DOT = \text{días de tratamiento} / \text{días de estancia} * 1000$), a los antimicóticos de uso sistémico (ABDO [anfotericina B deoxicolato], ABL [anfotericina B complejo lipídico y anfotericina liposomal], fluconazol y voriconazol) y a los antivirales de uso sistémico (aciclovir y ganciclovir) así como para todos los servicios en donde fue usado uno de estos fármacos, a nivel agregado, es decir, el consumo en general de los departamentos que consumió antimicóticos o antivirales, para los fármacos antimicóticos y antivirales en todo el hospital y para el consumo completo de estos grupos de antimicrobianos en todo el hospital.	Cuantitativa continua
Costo	Valor económico del uso de antimicóticos y antivirales por cada paciente y a nivel agregado para un periodo específico.	Medido con la fórmula COT ($COT = \text{Días de tratamiento} * \text{dosis total del tratamiento} * \text{precio unitario}$), para los servicios a nivel agregado, es decir, el consumo de antimicóticos o antivirales por departamento; así como para los fármacos antimicóticos y antivirales a nivel agregado y para el consumo completo de estos grupos de antimicrobianos en todo el hospital.	Cuantitativa continua
Departamento	Servicio clínico donde es atendido el paciente en el hospital previo a su egreso.	Departamentos de Cardiología, Cirugía cardiovascular, Cirugía general, Gastroenterología, Hemato-Oncología, Infectología, Medicina interna, Nefrología, Neonatología, Pediatría mixta, Reumatología, Terapia quirúrgica, UTIP y Urgencias porque eran los que tenían datos necesarios para realizar el análisis.	Cualitativa nominal
Tiempo	Magnitud con la que se mide la duración de exposición al antimicótico o antiviral en un departamento específico.	Medido mensualmente en los departamentos que consumieron algún antimicótico o antiviral intravenoso, en el período 2012-2019.	Cuantitativa continua

6.1 MÉTODO

En este trabajo se hizo la evaluación del consumo y costo mediante las series temporales, ya que permiten hacer pronósticos con base en el comportamiento histórico, además de que tiene en cuenta la posible relación existente entre observaciones consecutivas. Así mismo, el modelo Box & Jenkins permite hacer un análisis del comportamiento temporal de una variable, en este caso fue el consumo (DOT) y el costo (COT) con respecto de sus valores anteriores, tendencias y cambios abruptos en un pasado cercano (35).

6.1.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL MÉTODO

Las bases de datos fueron proporcionadas por el Departamento de Infectología; del periodo del 2012-2015, las cuales fueron realizadas por el mismo departamento y del periodo 2016-2019 fueron bases de SAFE, ambas bases estaban en Excel.

Se analizaron un total de 29 234 datos de consumo mensual de los distintos antimicóticos y antivirales en cada uno de los servicios del hospital para el periodo estudiado (2012-2019). Del total de observaciones, 19325 correspondieron a antimicóticos y 9909 a antivirales; de los cuales se eliminaron 3790 datos (1644 fueron de antimicóticos y 2146 fueron de antivirales), debido a que no cumplieron con los requisitos del proyecto.

6.1.1.1 LIMPIEZA DE LA BASE DE DATOS

Las bases tenían 3 tipos de antimicrobianos: antibióticos, antimicóticos y antivirales; el primer filtro que se hizo fue eliminar a los antibióticos, ya que no son parte del estudio y posteriormente, se separaron antimicóticos de antivirales.

El segundo filtro fue la eliminación de variables que no era tan relevantes, como la fecha de ingreso al hospital y diagnóstico para el periodo 2012-2015, quedando únicamente con el nombre del paciente, el número de registro, departamento donde se llevó a cabo el tratamiento, fármaco, dosis prescrita, inicio y termino del tratamiento. Por otro lado, en las bases de SAFE, fue un poco más fácil hacer el filtro, ya que venían en tablas dinámicas, solo se seleccionaron los criterios mencionados anteriormente, anexando el precio unitario. Una vez teniendo los datos se formaron nuevas bases por antimicrobiano (antimicótico y antiviral), dentro de estas nuevas bases se hicieron diferentes hojas por año.

Una vez formadas las nuevas bases, se hizo la revisión dato por dato, en donde el primer paso fue observar que el nombre del paciente y número de registro coincidieran, una vez pasado este filtro, se revisó el tipo de antimicótico o antiviral, para esto, los antimicóticos o antivirales se organizaron en orden alfabético, después, se revisó la dosis que se prescribió junto con la fecha del tratamiento, esto fue con el fin de ver si no había discrepancias en los datos y si las había se eliminaron esos datos, las principales discrepancias encontradas fueron fechas incongruentes en el tratamiento, los datos no tenían fecha de término de tratamiento y las dosis de tratamiento eran incongruentes con el tratamiento que se estaba llevando en un momento y un paciente determinado.

A continuación, se ordenaron los datos por fecha. Para el periodo 2012-2015, las fechas eran de inicio y término del tratamiento, por lo que se tuvieron que separar los datos para que estuvieran por día y así poder determinar el consumo mensual. Lo siguiente fue anexar

una columna que correspondiera al mes en que se recibió el tratamiento, después se procedió a eliminar las variables: nombre del paciente y número de registro, puesto que ya no tenían relevancia en el estudio. A partir de este momento las bases 2012-2019 ya tienen el mismo formato.

Una vez obtenida esta información, se ordenaron los datos por mes, departamento y antimicóticos / antiviral para después realizar la suma de la dosis y los días de tratamiento anual, mensual por servicio por antimicótico o antiviral, por ejemplo, 2012-enero-Cirugía general- "X" días de tratamiento y "Y" dosis consumida, después se anexó una columna con el precio unitario de cada fármaco en ese periodo.

En seguida, se juntaron todos los años por antimicótico o antiviral, para formar una nueva base, quedando con la siguiente información: año, mes, departamento, antimicótico o antiviral, días de tratamiento, dosis (mg), precio unitario (para el periodo 2012-2015 se solicitó al departamento de compras).

Se solicitaron los días de estancia hospitalaria por departamento de enero del 2012 a diciembre del 2019.

Finalmente se hizo el cálculo de DOT ($DOT = \text{días de tratamiento} / \text{días de estancia} * 1000$) y COT ($COT = \text{días de tratamiento} * \text{dosis} * \text{precio unitario}$) para posteriormente hacer la importación a Stata.

Todos los procedimientos estadísticos se realizaron con el programa Stata versión 13.

6.1.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recolectados de las 2 variables para medir el consumo de antimicóticos y antivirales: DOT y COT de forma mensual para el periodo 2012-2019, se analizaron mediante la técnica general, conocida como análisis de series temporales.

6.1.2.1 SERIES TEMPORALES

En primera instancia, lo que se hizo fue una recodificación de las variables: mes; se generó la variable tiempo (mmm/aaaa), departamento y antimicótico o antiviral pasaron de ser variables alfabéticas a numéricas para que pudiera reconocerlas el programa. Posteriormente se hizo una tabulación de antimicótico/antiviral vs departamento, para obtener los valores numéricos que correspondían a cada fármaco y cada departamento.

Se generaron las series temporales de DOT para el consumo por servicio por antimicótico/antiviral, haciendo la evaluación de forma mensual. Dado que en las series temporales COT no fue posible identificar los niveles y tendencias no se realizaron las series temporales en este paso. Posteriormente se hizo un colapso, es decir, la sumatoria por fármaco y departamento que utilizó algún antimicótico/antiviral. Luego se hicieron series temporales DOT para el consumo y COT para los costos. Finalmente, se hizo un colapso por antimicrobianos, es decir el consumo total de antimicóticos/antivirales en todo el hospital, y nuevamente se hicieron las series temporales.

Una vez obtenidos los gráficos de las series temporales se sacaron los modelos de autocorrelación muestral y autocorrelación parcial para cada serie obtenida. Con esta nueva información se obtuvieron los modelos de media móvil integrada autorregresiva (ARIMA, por sus siglas en inglés) de cada serie temporal.

Los datos faltantes se obtuvieron mediante una interpolación.

6.1.2.2 MODELO BOX & JENKINS

El modelo de Box & Jenkins proporciona un método práctico para construir modelos ARIMA basado en el análisis del comportamiento temporal de una variable en función con sus valores anteriores, tendencias y cambios abruptos en el pasado cercano (35).

La construcción de los modelos ARIMA, se realizó en un ciclo interactivo de 3 etapas:

1. Identificación del modelo: en este paso se identificó la clase particular del modelo ARIMA; se obtuvieron las autocorrelaciones muestrales (AC) y parciales (PAC) para identificar el comportamiento, ya sea autorregresivo (AR) (cuando el AC muestra una tendencia exponencial decreciente y el PAC muestra escasos coeficientes significativos estadísticamente), de media móvil (MA) (con un comportamiento recíproco al de AR), o bien, mixto (ARIMA). considerándose los primeros 5 puntos de izquierda a derecha, para determinar el modelo.
2. Estimación del modelo (construcción): Se estimaron los parámetros del modelo identificado en la etapa anterior, y se realizaron las pruebas de hipótesis correspondientes, así como la estimación de los intervalos de confianza. Además, se calcularon los criterios de información de Akaike (AIC) y Bayesiano (BIC) para evaluar la bondad de ajuste de los modelos.
3. Diagnóstico de los modelos: Esto se realizó evaluando la significancia estadística de los coeficientes, y mediante el análisis de los residuos a los cuales se les aplicó la prueba Portmanteau para identificar evidencia de que los residuales exhiben ruido blanco.

6.1.2.3 PRONÓSTICOS

Una vez identificados los modelos ARIMA más adecuados para cada una de las series temporales correspondientes a las métricas (DOT y COT) se obtuvieron los pronósticos óptimos de cada una de las series temporales de antimicóticos y antivirales durante el período de estudio y para los siguientes 12 meses, es decir, de enero a diciembre del 2020, mediante el método Holt Winters.

7. RESULTADOS

Las figuras que se muestran a continuación son algunas de las series de tiempo univariadas que exhibieron características apropiadas para su análisis descriptivo, es decir, aquellas series donde fue posible identificar los niveles y tendencias sin datos faltantes en algún punto del tiempo, reflejo de la escasa información disponible. Asimismo, se muestran cuadros de resultados resaltando únicamente la información relevante obtenida al realizar todas las pruebas.

Se evaluó el consumo de antimicóticos y antivirales mediante la métrica DOT, así como el costo mediante el COT, sin embargo, para esta última no se pudieron obtener buenos resultados de todas las series temporales, por lo que únicamente se reportan las series que presentaron mejores resultados.

Este apartado ha quedado estructurado de tal forma que facilite la comprensión de los comportamientos encontrados en cada una de las series.

7.1 CONSUMO DE ANTIMICÓTICOS DE USO SISTEMICO

7.1.1 Resultados de ABDO consumido en todo el hospital

En primera instancia, la figura 6 se muestra el uso de ABDO, donde se puede observar una disminución del consumo, pasando de valores alrededor de 47 DOT en el año 2013 hasta llegar a valores menores a 10 DOT hacia el año 2019; asimismo se puede ver reflejado el periodo donde hubo un desabasto de este fármaco, el cual fue entre el 2016 y 2018 y, debido a ello hay un lapso grande en donde casi no se presentó consumo. Los correlogramas (Figura 6.1), se utilizaron para obtener el modelo ARIMA, tomando en cuenta a aquellos que salen de los límites de confianza (zona gris), sin embargo, únicamente se tomaron en consideración a los primeros 5 rezagos, para AC son significativos el primero, segundo y quinto rezago mientras que para PAC fue el primero y quinto retardo. El mejor ajuste para esta serie fue un modelo ARIMA [1,0,0]; una vez obtenido el modelo se hizo la prueba Portmanteau (Cuadro 3) la cual resultó no significativa ($p=0.3338$) y la prueba de ruido blanco (Figura 6.2) y, en donde se observó que los valores se encontraron más hacia el límite inferior; sin embargo, éstos aún quedaron dentro de los intervalos de confianza, es decir, se comprobó que se trataba de un proceso de ruido blanco completamente aleatorio. Finalmente, con esta información se realizó el pronóstico (Figura 6.3) con un α y β de 0.7 y 0.2, respectivamente, mostrando que el pronóstico estimado (representado con la línea roja) para el consumo de ABDO IV aumentará para el año 2020.

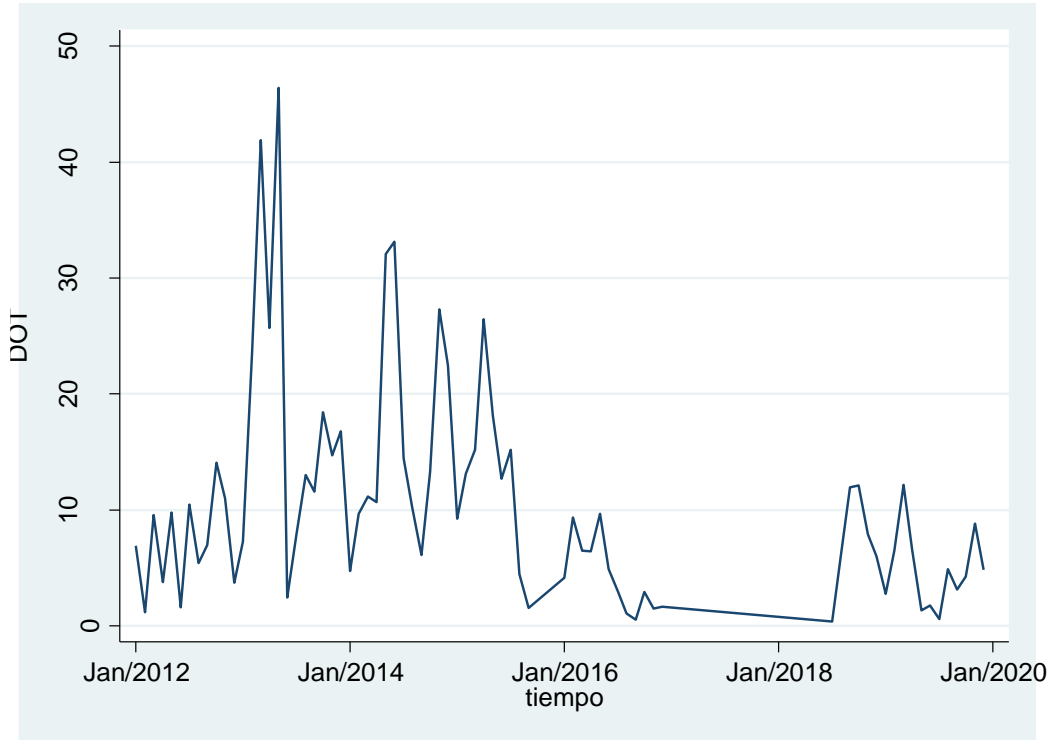


Figura 6 Serie temporal que muestra el consumo total de ABDO de uso sistémico mediante la métrica DOT usada dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

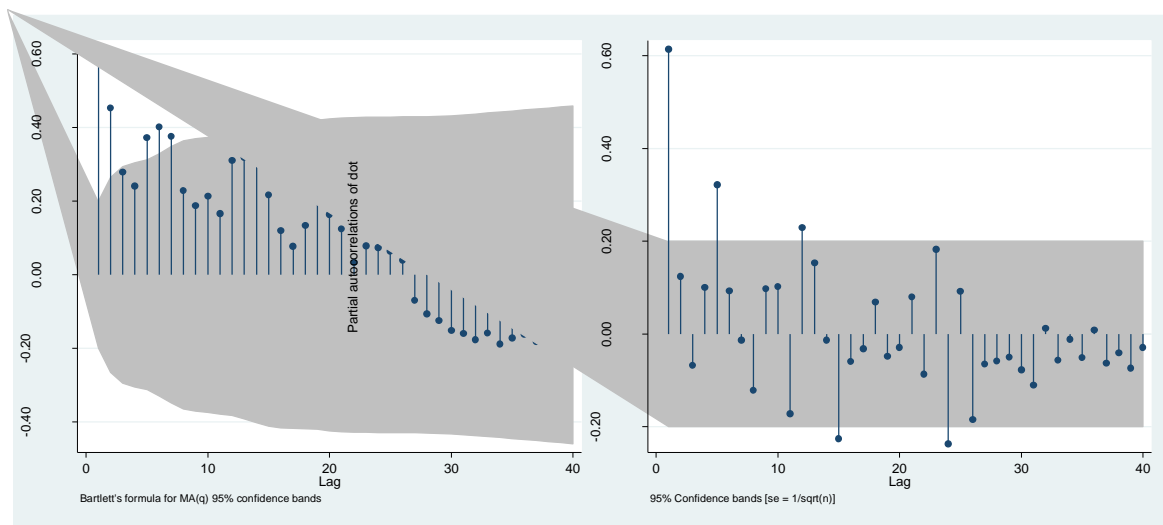


Figura 6.1 Funciones de autocorrelación muestral y autocorrelación parcial de ABDO (DOT) dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

Cuadro 3: Modelo de ARIMA encontrado del consumo ABDO de uso sistémico usado en el HIMFG						
Parámetro	Coefficiente	Valor P	Intervalo de confianza		Pruebas de residuales Portmanteau	
ABDO DOT [1,0,0]					Q	P>χ^2
cons	8.309594	0.008	2.132856	14.48633	43.2626	0.3338
Ar(1)	.6084133	0.0001	.4874196	.729407		
sigma	7.109611	0.0001	6.453349	7.765872		

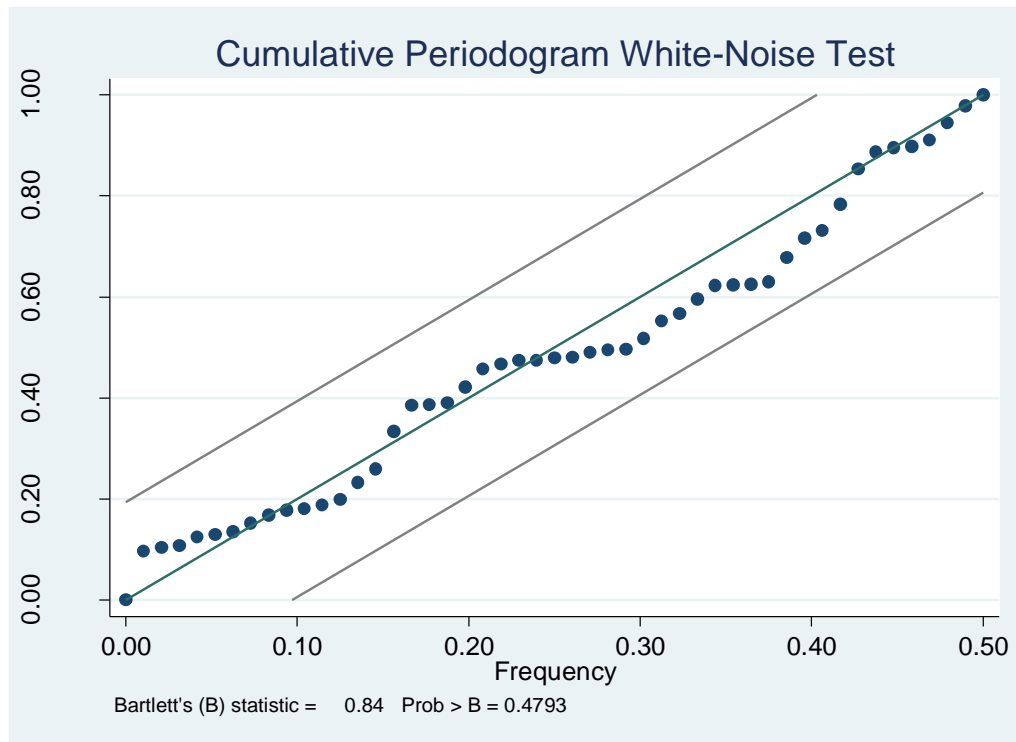


Figura 6.2 Periodograma acumulativo para la prueba de ruido blanco

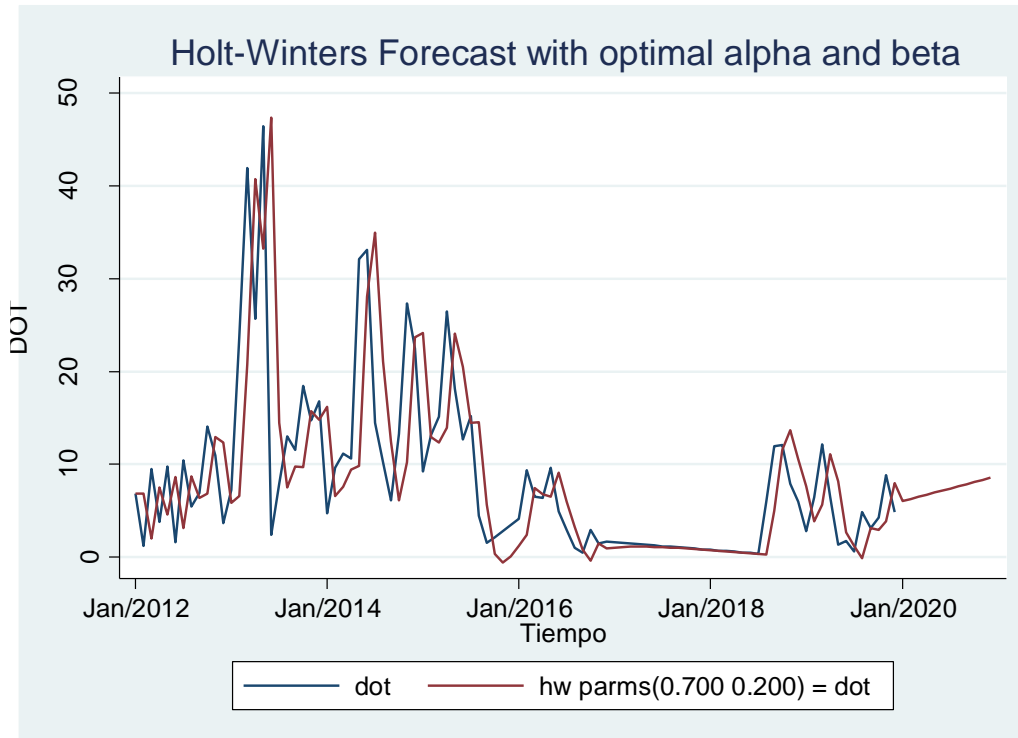


Figura 6.3 Consumo esperado 12 meses después de la última evaluación, obtenido mediante el método Holt-Winters.

7.1.2 Resultados de las ABL consumidas en todo el hospital

Continuando con ABL (figura 7) se pudo observar una ligera tendencia de incremento, la cual fue desde el 2012 alcanzando el punto máximo en el año 2017, manteniéndose el consumo elevado hasta el 2018, comparado con los otros años; por otro lado, hasta el segundo trimestre del 2019 se observó nuevamente un incremento en los valores de DOT, cabe aclarar que los valores DOT de las ABL son bajas puesto que no pasan de valores de 40 DOT, además de que la mayoría de los valores estuvo entre 10 y 20 DOT. Para los correlogramas (Figura 7.1), únicamente se tomaron en consideración a los primeros 5 rezagos, para AC fueron significativos el primero y segundo rezago mientras que para PAC fue el primer rezago. La prueba Portmanteau (Cuadro 4) resultó no significativa ($p=0.4176$) y en la prueba de ruido blanco (Figura 7.2), se observó que estos quedaron dentro de los intervalos de confianza. Finalmente, con esta información se realizó el pronóstico (Figura 7.3) con un α y β de 0.7 y 0.2, respectivamente, mostrando que el pronóstico estimado (representado con la línea roja) para el consumo de ABL IV disminuirá para el año 2020.

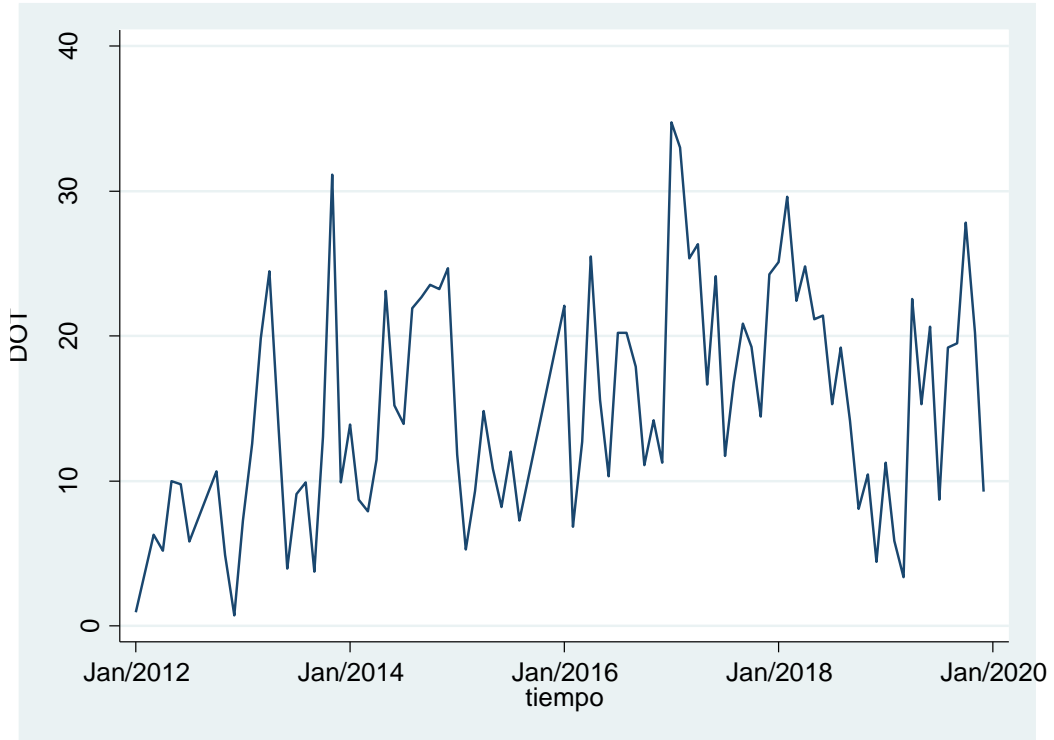


Figura 7 Serie temporal que muestra el consumo total de las ABL de uso sistémico mediante la métrica DOT, usada dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

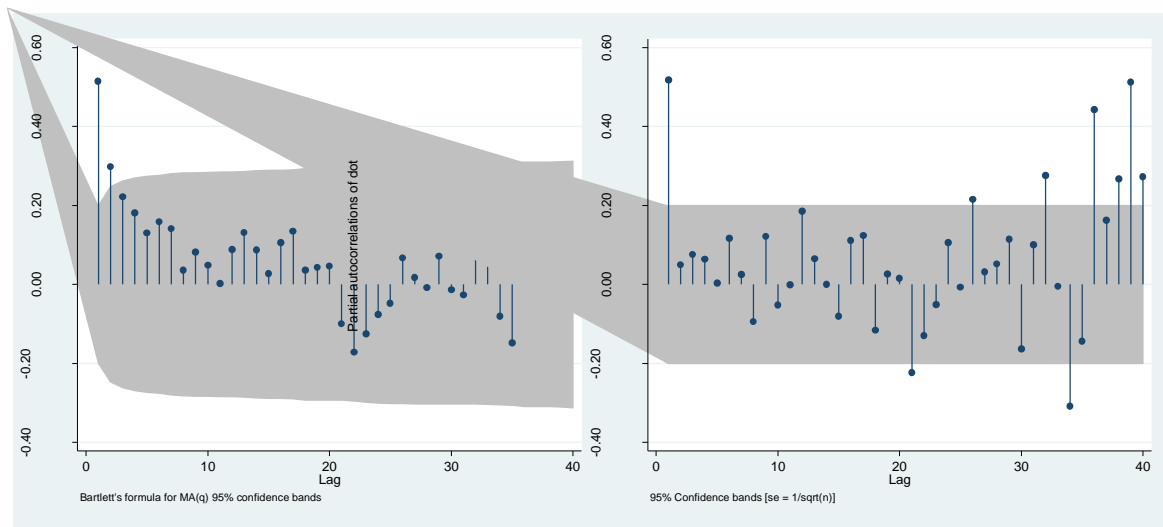


Figura 7.1 Funciones de autocorrelación muestral y autocorrelación parcial de las ABL(DOT) dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

Cuadro 4: Modelo de ARIMA encontrado del consumo ABL de uso sistémico usado en el HIMFG						
Parámetro	Coefficiente	Valor P	Intervalo de confianza		Pruebas de residuales Portmanteau	
Anfotericinas B lipídicas- DOT [0,0,1]					Q	P>χ^2
cons	14.73444	0.0001	11.91438	17.55449	41.2073	0.4176
Ma (1)	.5316475	0.0001	.3393562	.7239389		
sigma	6.477265	0.0001	5.557642	7.396889		

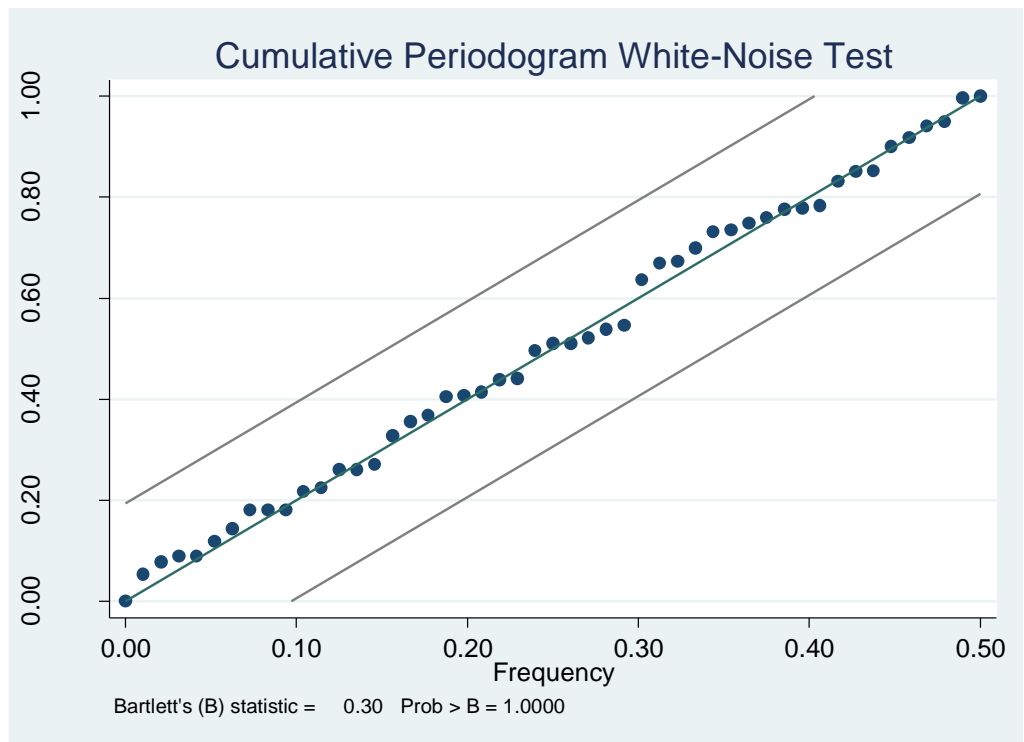


Figura 7.2 Periodograma acumulativo para la prueba de ruido blanco

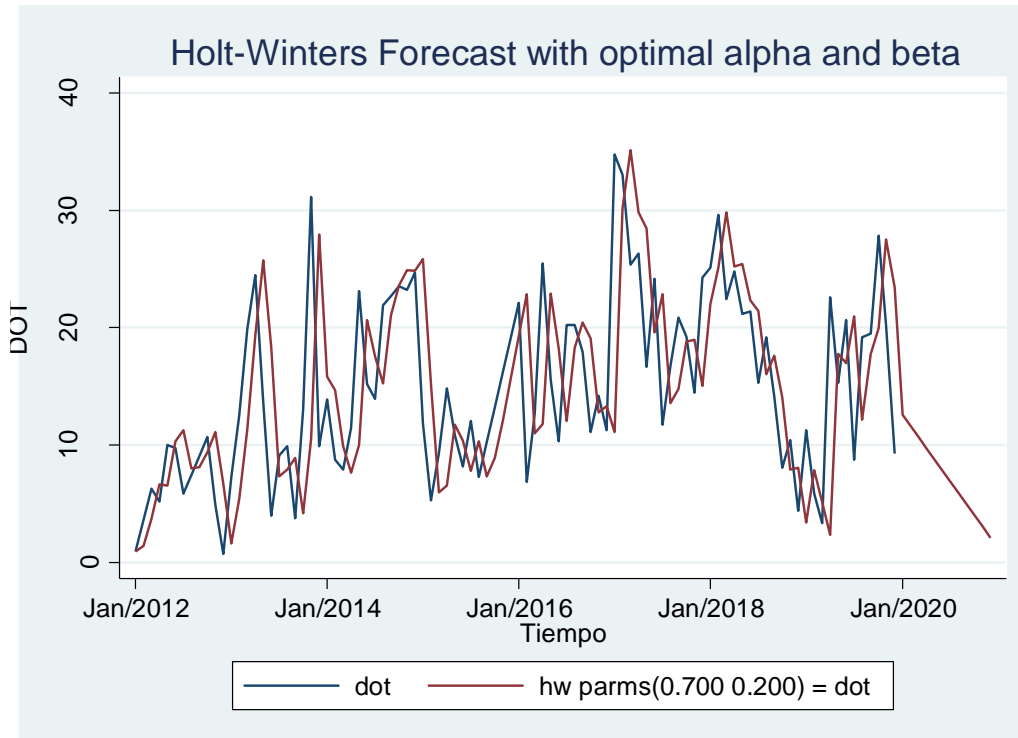


Figura 7.3 Consumo esperado 12 meses después de la última evaluación, obtenido mediante el método Holt-Winters.

7.1.3 Resultados de caspofungina consumida en todo el hospital

Ahora bien, en el caso de caspofungina (Figura 8) se observó un aumento el consumo en los últimos años, donde el periodo de mayor consumo fue en el 2017-2018, ya que el punto máximo fue de 15 DOT en el año 2017, posteriormente, en el 2019 hay una disminución, donde hay valores menores a 5 DOT; cabe mencionar que los DOT de caspofungina de usos sistémico son bajos puesto que 15 DOT es el mayor valor registrado en la serie temporal. Para los correlogramas (Figura 8.1), tomando en consideración a los primeros 5 rezagos, tanto para AC como para PAC, es el primer rezago significativo dado que este es el que sale de los límites de confianza. El modelo ARIMA [1,0,1] fue el que mejor se ajustó en esta serie temporal; una vez obtenido el modelo se hizo la prueba Portmanteau (Cuadro 5) la cual resultó significativa ($P > 0.05$, $p = 0.4075$) y la prueba de ruido blanco (Figura 8.2), en donde se observó que estos quedaron dentro de los intervalos de confianza, es decir, se comprobó que se trataba de un proceso de ruido blanco completamente aleatorio. Finalmente, con esta información se realizó el pronóstico (Figura 8.3) con un α y β de 0.7 y 0.2, respectivamente, el pronóstico estimado (representado con la línea roja) mostró que el consumo de caspofungina IV en el HIMFG aumentará para el año 2020.

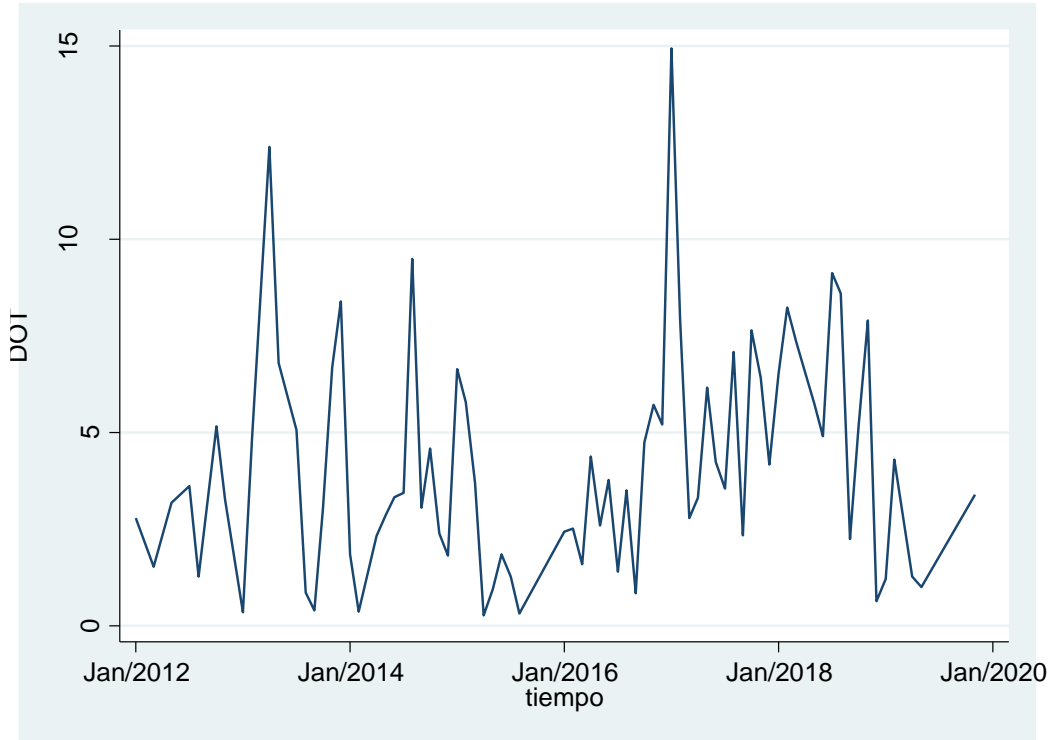


Figura 8 Serie temporal que muestra el consumo total de caspofungina de uso sistémico mediante la métrica DOT, usada dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

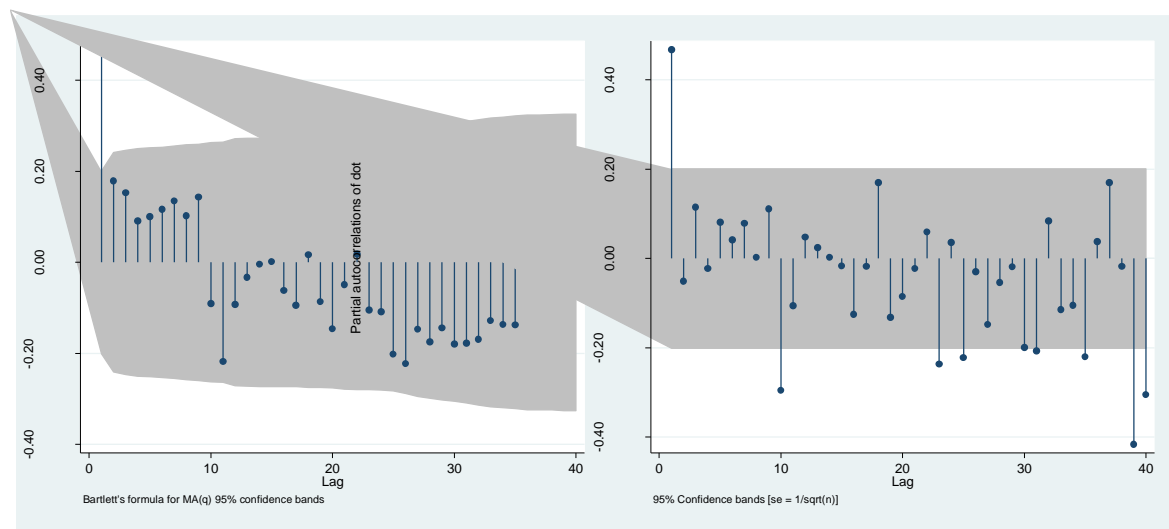


Figura 8.1 Funciones de autocorrelación muestral y autocorrelación parcial de caspofungina (DOT) dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

Cuadro 5: Modelo de ARIMA encontrado del consumo de caspofungina de uso sistémico usado en el HIMFG						
Parámetro	Coefficiente	Valor P	Intervalo de confianza		Pruebas de residuales Portmanteau	
Caspofungina DOT [1,0,1]					Q	P>χ^2
cons	3.855972	0.0001	2.674712	5.037232	41.4433	0.4075
Ar(1)	.4639216	0.0001	.2619674	.6658758		
Ma (1)	2.449017	0.0001	2.177423	2.720611		
sigma	10.63	0.0001	2.154302	3.128033		

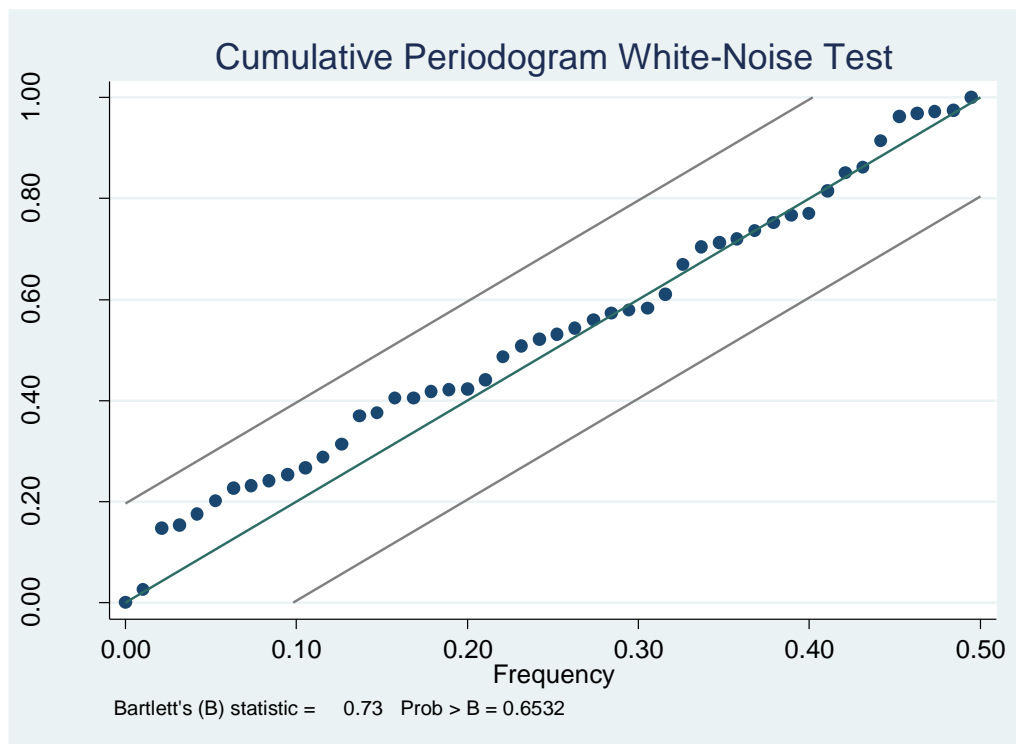


Figura 8.2 Periodograma acumulativo para la prueba de ruido blanco

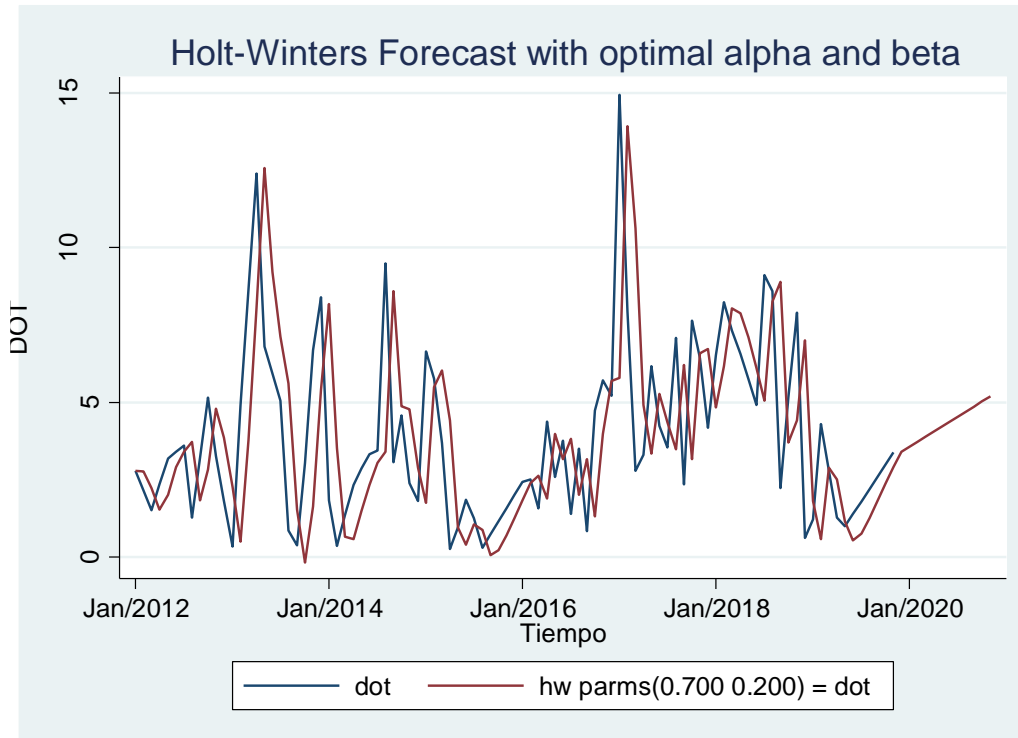


Figura 8.3 Consumo esperado 12 meses después de la última evaluación, obtenido mediante el método Holt-Winters.

7.1.4 Resultados de fluconazol consumido en todo el hospital

Pasando al fluconazol (Figura 9), se observó un consumo bastante regular e incluso pareciera constante, ya que a partir del año 2016 la mayoría de los valores oscilaron entre 10 y 20 DOT; además cabe mencionar que los DOT bajas, las cuales no superan 30 DOT, salvo por el pico aislado presentado en el año 2013 de más de 30 DOT. Los correlogramas (Figura 9.1), tanto para AC como para PAC, mostraron que el primer rezago es significativo dado que sale de los límites de confianza. La prueba Portmanteau (Cuadro 6) resultó no significativa ($p=0.7923$) y en la prueba de ruido blanco (Figura 9.2), se observó que los datos quedaron dentro de los intervalos de confianza, es decir, se comprobó que se trataba de un proceso de ruido blanco completamente aleatorio. El pronóstico estimado (representado con la línea roja), mostró que el consumo de fluconazol IV disminuirá para el año 2020 (Figura 9.3).

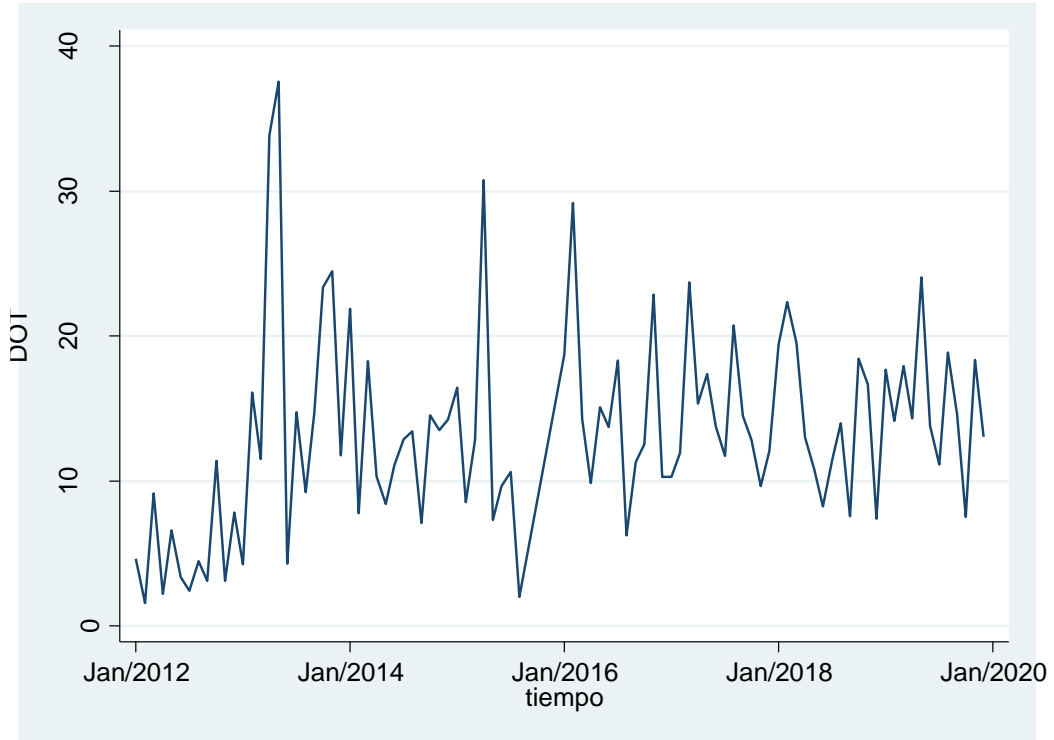


Figura 9 Serie temporal que muestra el consumo total de fluconazol de uso sistémico mediante la métrica DOT, usada dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

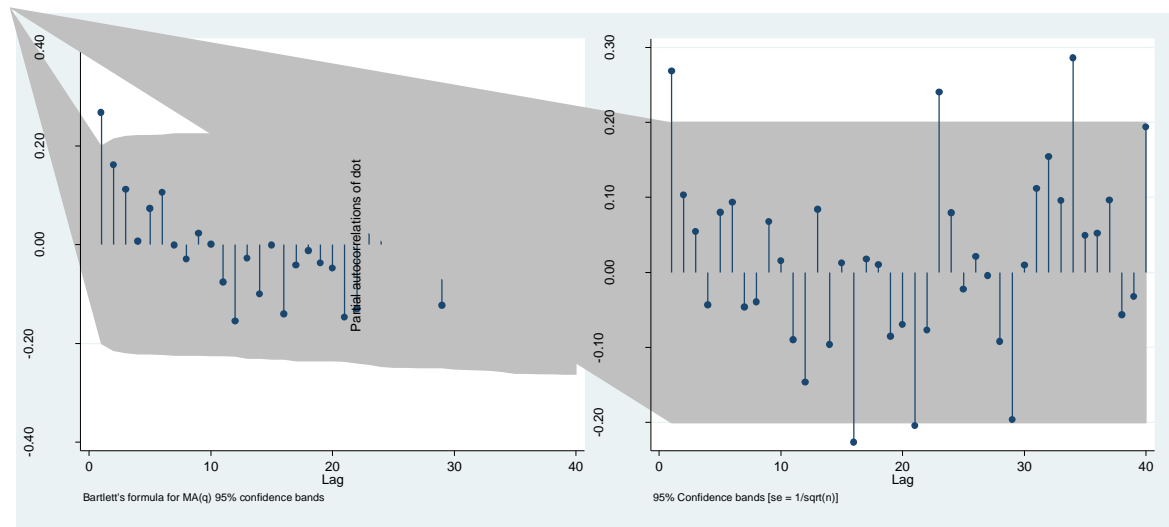


Figura 9.1 Funciones de autocorrelación muestral y autocorrelación parcial de fluconazol (DOT) dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

Cuadro 6: Modelo de ARIMA encontrado del consumo de fluconazol de uso sistémico usado en el HIMFG						
Parámetro	Coefficiente	Valor P	Intervalo de confianza		Pruebas de residuales Portmanteau	
Fluconazol DOT [1,0,0]					Q	P> χ^2
cons	13.18281	0.0001	11.14178	15.22383	32.556 1	0.7923
Ar(1)	.2699398	0.0001	.132009	.4078706		
sigma	6.542304	0.0001	5.704382	7.380227		

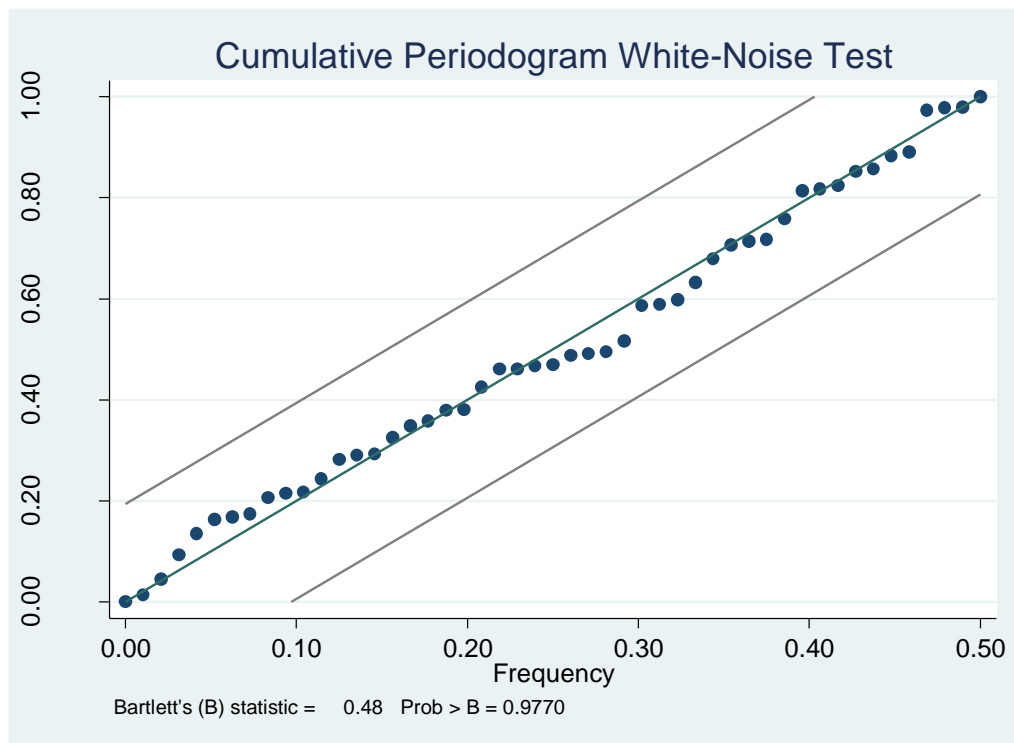


Figura 9.2 Periodograma acumulativo para la prueba de ruido blanco

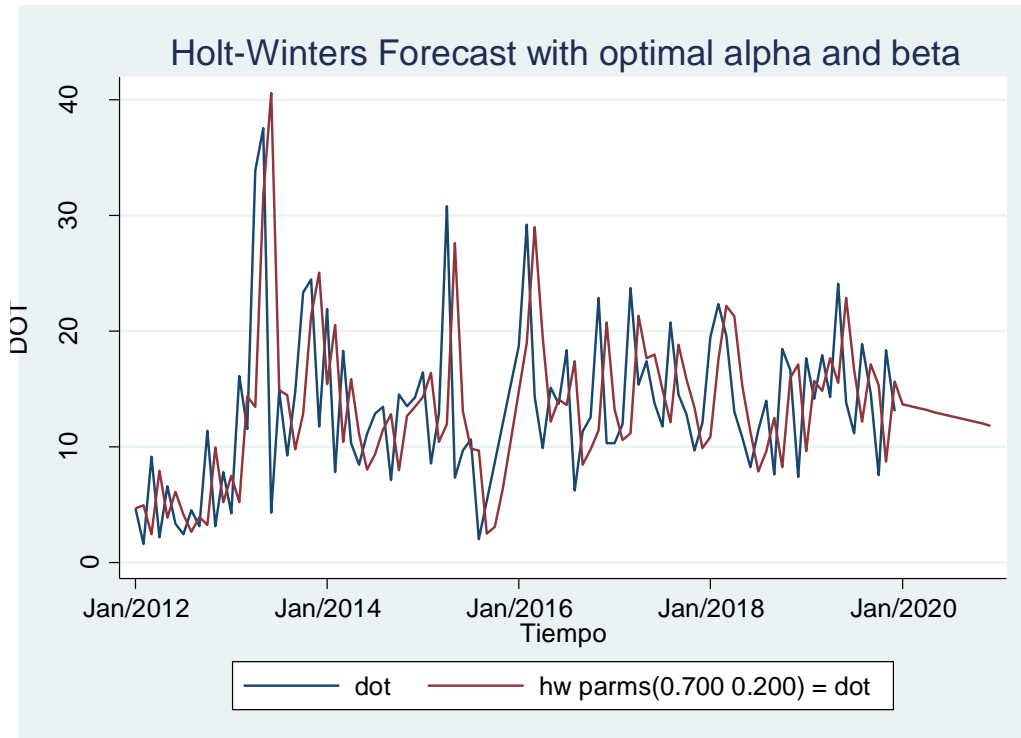


Figura 9.3 Consumo esperado 12 meses después de la última evaluación, obtenido mediante el método Holt-Winters.

7.1.5 Resultados de voriconazol consumido en todo el hospital

Finalmente, para el voriconazol en la serie temporal DOT (Figura 10) se pudo observar un consumo bastante regular, con DOT bajas, las cuales no superan los 25 DOT, en general se observó que el consumo osciló entre los 5-20 DOT, además este fue el segundo antimicótico con menor uso, el primero fue caspofungina, puesto son los que presentan menores valores de DOT. En los correlogramas (Figura 10.1), únicamente se tomaron en consideración a los primeros 5 rezagos, para AC los primeros 2 rezagos son significativos, mientras que para PAC el primer rezago es el significativo dado que estos son los que salen de los límites de confianza. El modelo ARIMA [1,0,0] fue el que mejor se ajustó en esta serie temporal; la prueba Portmanteau (Cuadro 7) resultó no significativa ($p=0.3296$) y en la prueba de ruido blanco (Figura 10.2), se observó que los valores quedaron dentro de los intervalos de confianza. El pronóstico estimado (Figura 10.3, representado con la línea roja), mostró que el consumo de voriconazol IV aumentará para el año 2020.

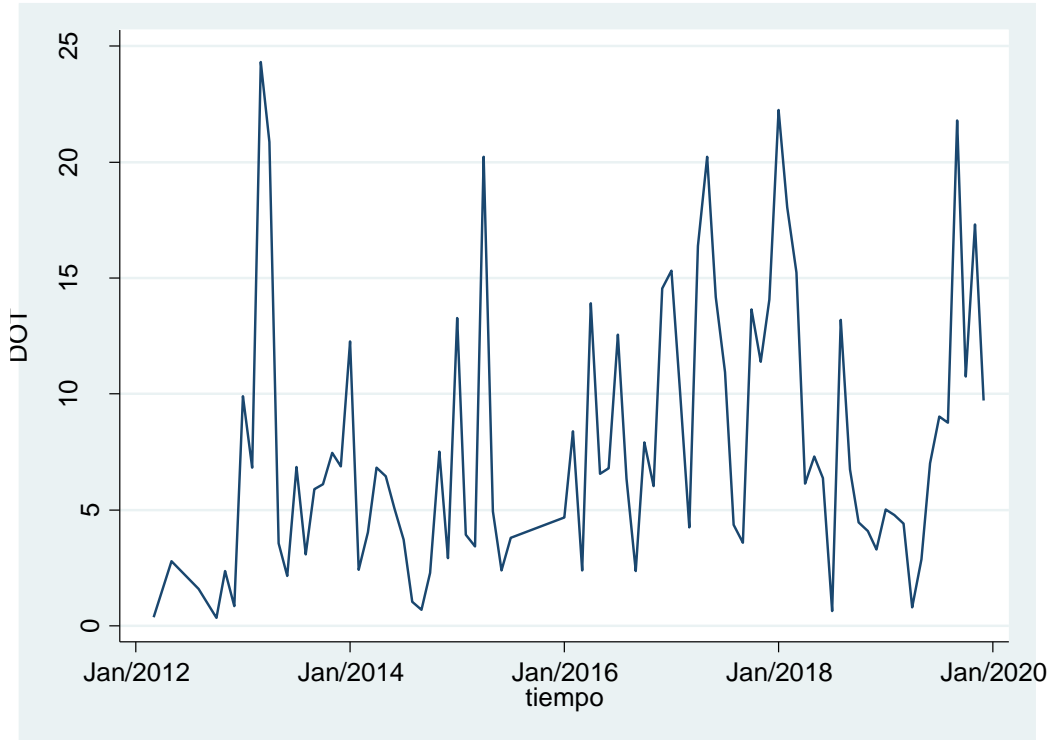


Figura 10 Serie temporal que muestra el consumo total de voriconazol de uso sistémico mediante la métrica DOT, usada dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

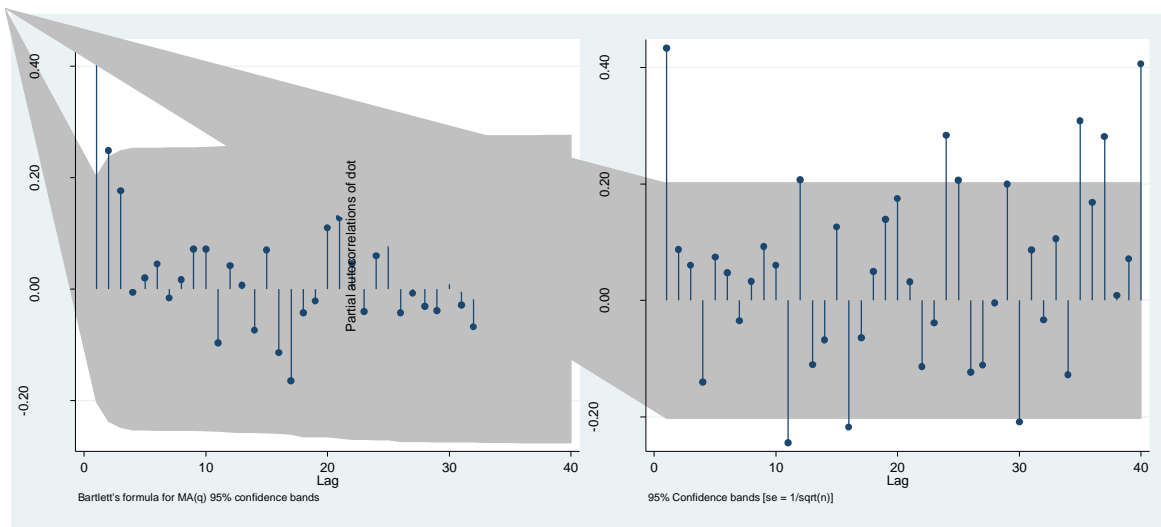


Figura 10.1 Funciones de autocorrelación muestral y autocorrelación parcial de voriconazol (DOT) dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

Cuadro 7: Modelo de ARIMA encontrado del consumo de voriconazol de uso sistémico usado en el HIMFG						
Parámetro	Coefficiente	Valor P	Intervalo de confianza		Pruebas de residuales Portmanteau	
Voriconazol DOT [1,0,0]					Q	P>χ^2
cons	7.285274	0.0001	4.741534	9.829013	43.3725	0.3296
Ar (1)	.4354865	0.0001	.2470009	.623972		
sigma	5.1184452	0.0001	4.309243	5.927661		

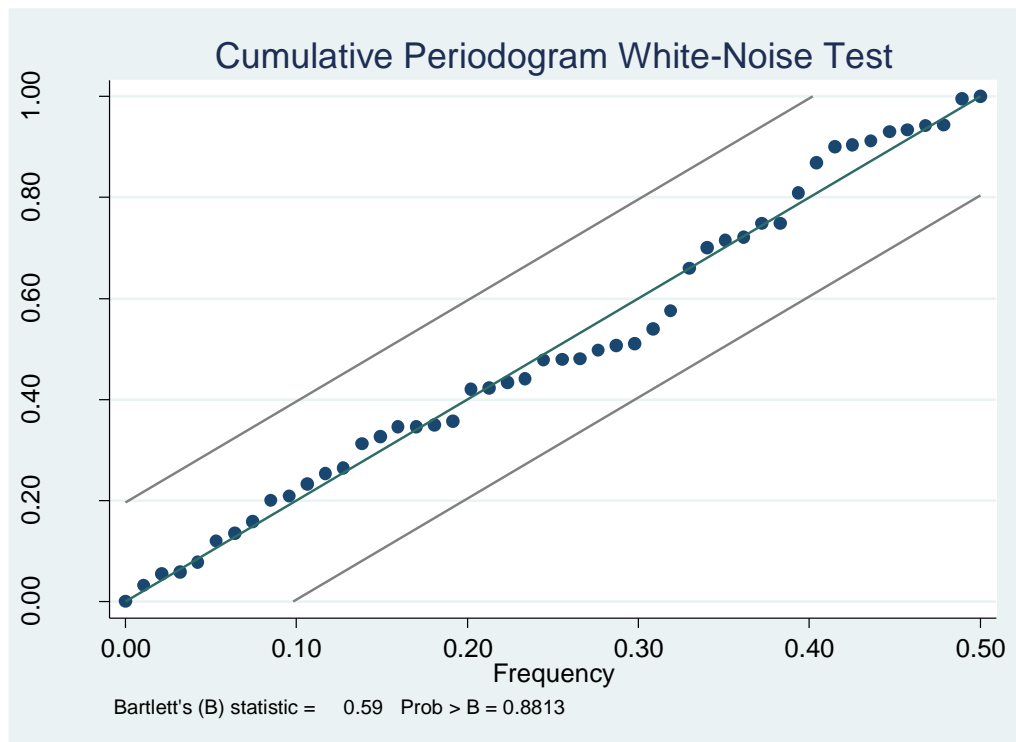


Figura 10.2 Periodograma acumulativo para la prueba de ruido blanco

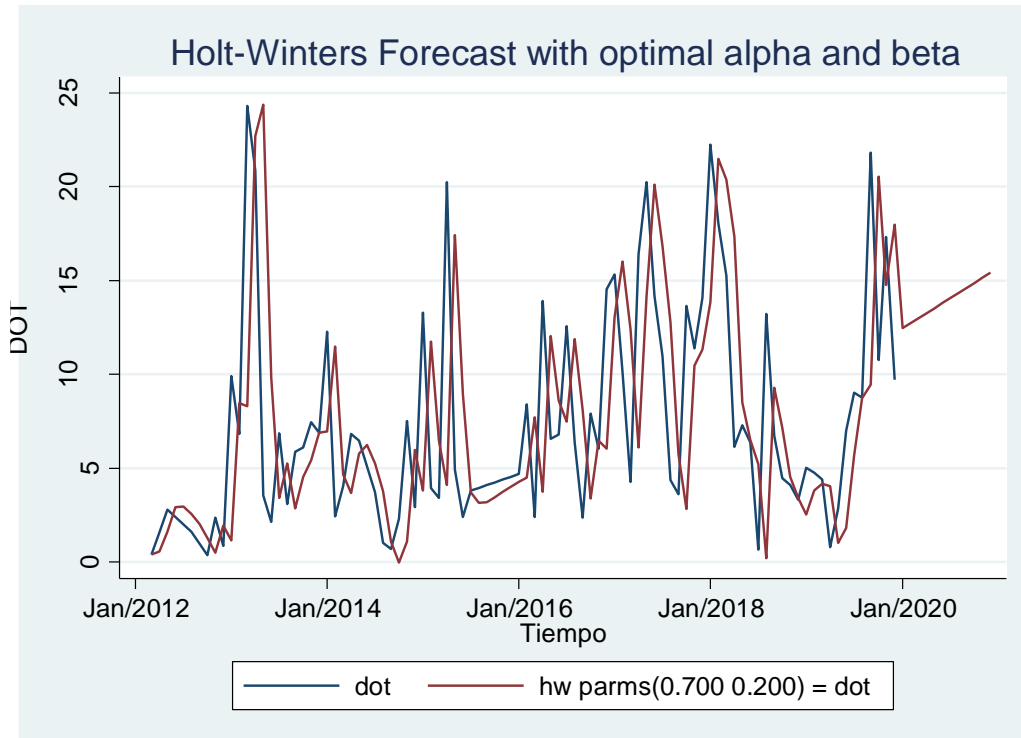


Figura 10.3 Consumo esperado 12 meses después de la última evaluación, obtenido mediante el método Holt-Winters.

A continuación, se mostrarán los resultados obtenidos resumidos en cuadros, aclarando que para obtenerlos se realizó el mismo procedimiento.

Los resultados obtenidos en los departamentos que tuvieron algún consumo de antimicóticos (cuadro 8) mostró que, en los departamentos de Cirugía General, Nefrología, Neonatología, Terapia Quirúrgica y Urgencias tuvieron una disminución en el consumo del periodo 2012-2019, además se espera que el consumo de éstos disminuya también en el año 2020. Ahora bien, en cuanto al departamento de Hemato-Oncología, Infectología y Terapia Intensiva tuvieron un aumento en el consumo del periodo 2012-2019 y se espera que para el 2020 aumente el consumo en Infectología, y en Hemato-Oncología y Terapia Intensiva se mantenga constante y disminuya, respectivamente. Finalizando con los departamentos de Gastroenterología y Medicina Interna, que presentaron un consumo esporádico en el periodo 2012-2019 y para el año 2020 se espera que haya un aumento en Gastroenterología y disminuya en Medicina Interna.

Otro aspecto que hay que resaltar es que todos departamentos fueron estadísticamente no significativos ($p > 0.05$) y con esto logró comprobarse que son eventos aleatorios e independientes del tiempo.

Cuadro 8: Resultados de antimicóticos de uso sistémico consumido por departamento						
Departamento ¹	DOT ²	Consumo 2012-2019	Rezagos*		Valor p [†]	Pronóstico 2020
			AC	PAC		
Cirugía general [1,0,1]	14.5160 (7.8049, 21.2271)	Disminuye	1° y 2°	1° y 2°	0.7886	Disminuirá
Gastroenterología [1,0,0]	50.6357 (32.5735, 68.6979)	Esporádico	1°	1°	0.9007	Aumentará
Hemato-Oncología [1,0,1]	88.4420 (50.2980, 126.5861)	Aumenta	1° a 3°	1° a 3°	0.4835	Constante
Infectología [1,0,0]	75.7025 (7.6789, 143.726)	Aumenta	1°	1°	0.9266	Aumentará
Medicina Interna [1,0,0]	35.1888 (24.4151, 45.9625)	Esporádico	1°	1°	0.8958	Disminuirá
Nefrología [1,0,0]	31.8229 (21.1480, 42.4978)	Disminuye	1°	1°	0.9868	Constante
Neonatología [1,0,0]	33.7378 (18.5148, 48.9607)	Disminuye	1° y 2°	1° y 5°	0.1079	Disminuirá
Terapia Quirúrgica [1,0,1]	139.4987 (92.5708, 186.4266)	Disminuye	5°	5°	0.5264	Disminuirá
Terapia Intensiva [1,0,1]	176.023 (22.3047, 329.7314)	Aumenta	1° a 3°	1° a 3°	0.5590	Disminuirá
Urgencias [1,0,0]	111.0433 (-23.3296, 245.4161)	Disminuye	1° a 5°	1°, 4° y 5°	0.0544	Disminuirá

¹Cada departamento reportado junto con su modelo ARIMA, ²El valor DOT reportado es la media junto con sus intervalos de confianza *Rezago significativo, †Prueba Portmanteau,

7.2 CONSUMO DE ANTIVIRALES A NIVEL AGREGADO

En el caso de los antivirales dado que su espectro es más reducido, el hospital solo maneja dos que son de uso sistémico (cuadro 9), el aciclovir y el ganciclovir, en ambos casos aumentó el consumo en el periodo 2012-2019 y se espera que para el 2020 siga en aumento este consumo; los valores DOT son bajos en ambos (DOT<16). Asimismo, de los departamentos analizados el único que presentó un aumento en el consumo en el periodo 2012-2019 fue Hemato-Oncología; en Infectología, cabe resaltar que el análisis se realizó a partir del 2016 debido a las brechas de datos en el periodo 2012-2015, el consumo se mantuvo constante y en Nefrología y Urgencias disminuyó el consumo; sin embargo, únicamente en Urgencias se espera que el consumo siga disminuyendo y en los otros departamentos se espera que el consumo aumente para el año 2020.

Para finalizar, todos los departamentos analizados fueron estadísticamente no significativos ($p > 0.05$), es decir, se comprobó que se trataba de eventos completamente aleatorios y sin dependencia con el tiempo, es decir, no hubo estacionariedad o algún patrón en las series temporales.

Cuadro 9: Resultados de antivirales de uso sistémico consumido por departamento							
Departamento ¹	DOT ²		Consumo 2012-2019	Rezagos*		Valor p [†]	Pronóstico 2020
				AC	PAC		
Aciclovir [1,0,0]	15.3154	(12.4164, 18.2145)	Aumenta	1°	1°	0.9906	Aumentará
Ganciclovir [1,0,0]	4.77604	(2.2272, 7.2936)	Aumenta	1°	1° y 5°	0.9955	Aumentará
Hemato-Oncología [1,0,1]	34.0418	(14.2675, 53.8261)	Aumenta	1° a 5°	1° y 2°	0.9746	Aumentará
Infectología ³ [0,0,2]	68.15021	(42.73353, 93.56689)	Constante	---	---	0.6108	Aumentará
Nefrología [1,0,0]	42.7301	(18.7201, 66.7400)	Disminuye	1° a 3°	1° y 3°	0.3389	Aumentará
Urgencias [1,0,1]	69.7737	(-4.7306, 144.2780)	Disminuye	1° a 4°	1° a 3°	0.9050	Disminuirá

¹Cada antiviral y departamento reportado junto con su modelo ARIMA, ²El valor DOT reportado es la media junto son sus intervalos de confianza, ³El análisis de infectología comenzó a partir del año 2016 *Rezago significativo, †Prueba Portmanteau

7.3 RESULTADOS DEL CONSUMO COMPLETO DE ANTIMICÓTICOS Y ANTIVIRALES EN EL HIMFG

Observando los consumos de manera más general (Cuadro 10), se observó que el grupo de los antimicóticos se mantuvo constante, mientras que los antivirales aumentaron el consumo de estos 2, se espera que los antivirales aumenten el consumo en el 2020, mientras que para los antimicóticos se espera que haya una disminución de estos. Ambos fueron estadísticamente no significativos (valor P > 0.05). Asimismo, ambos consumos son relativamente bajos ya que ninguno supero los 50 DOT.

Cuadro 10: Resultados de antimicrobianos de uso sistémico consumido durante el periodo 2012-2019							
Departamento ¹	DOT ²		Consumo 2012-2019	Rezagos*		Valor p [†]	Pronóstico 2020
				AC	PAC		
Antimicóticos [1,0,0]	45.5820	(37.2333, 53.9308)	Constante	1° y 2°	1°	0.4606	Disminuirá
Antivirales [1,0,1]	18.7113	(10.1033, 27.3192)	Aumenta	1° a 3°	1° y 2°	0.7449	Aumentará

¹Cada antimicrobiano reportado junto con su modelo ARIMA, ²El valor DOT reportado es la media junto son sus intervalos de confianza *Rezago significativo, †Prueba Portmanteau

7.4 COSTO DE ANTIMICÓTICOS

Es necesario recalcar que la relación entre DOT y costo de antimicrobiano, no pueden ser eventos aislados ya que están directamente ligadas, esto es porque el costo se ve influenciado conforme a los días de tratamiento, es decir, mayores días de estancia resultan en mayor costo para el hospital, sin embargo, no es el único factor a considerar, por ejemplo, también hay que considerar la dosis prescrita y la licitación con la que se compran los antimicóticos y antivirales de uso sistémico, es por lo anterior que estos gráficos no son tan visibles como lo es la métrica DOT.

7.4.1 RESULTADOS DEL COSTO DE ANTIMICÓTICOS DE USO SISTEMICO A NIVEL AGREGADO

A continuación, el cuadro 11 muestra que únicamente el voriconazol fue el que aumentó su costo en el periodo 2012-2019, no obstante, es el que menor costo generó al HIMFG, asimismo se espera que para el 2020 éste disminuya. Por otro lado, ABDO, ABL, caspofungina y fluconazol disminuyeron su consumo en el periodo 2012-2019, sin embargo, solo ABL disminuirá el costo y se espera que los demás aumenten para el 2020. En cuanto a los departamentos, todos disminuyeron el costo generado y se pronosticó que siga disminuyendo para el 2020. También se pudo observar que el departamento de Terapia Quirúrgica es el que mayor costo generó.

Cuadro 11: Resultados del costo generado por antimicóticos de uso sistémico						
Departamento ¹	COT ²	Consumo 2012-2019	Rezagos*		Valor p [†]	Pronóstico 2020
			AC	PAC		
ABDO [1,0,0]	1.29e+08 (-1.08e+08, 4.38e+08)	Disminuye	1° a 5°	1° y 3°	0.9118	Aumentará
ABL [1,0,0]	2.62e+08 (-3.54e+08, 8.78e+08)	Disminuye	1° a 5°	1°	0.1980	Disminuirá
Caspofungina [1,0,0]	6.61e+07 (-1.12e+08, 2.44e+08)	Disminuye	1°,2° y 5°	1°,4° y 5°	0.7223	Aumentará
Fluconazol [1,0,1]	7907770 (-5.00e+07, 6.58e+07)	Disminuye	1° a 5°	1° a 3°	0.9965	Aumentará
Voriconazol [1,0,0]	2828349 (987475.3, 4669223)	Aumenta	1°	1°	0.9552	Disminuirá
Hemato-Oncología [1,0,1]	4.67e+07 (-6.27e+07, 1.56e+08)	Disminuye	1° a 5°	1°, 3° y 4°	0.2444	Disminuirá
Terapia Quirúrgica [3,0,0]	1.11e+08 (-1.58e+08, 3.80e+08)	Disminuye	3°	3°	0.6565	Disminuirá
Urgencias [1,0,1]	1.09e+08 (-3.41e+08, 5.58e+08)	Disminuye	1° a 5°	1° y 3°	0.9950	Disminuirá

¹Cada antimicótico y departamento reportado junto con su modelo ARIMA, ²El valor COT reportado es la media junto son sus intervalos de confianza *Rezago significativo, †Prueba Portmanteau

7.4.2 RESULTADOS DEL COSTO DE ANTIVIRALES DE USO SISTEMICO A NIVEL AGREGADO

Pasando a los antivirales (Cuadro 12), en los 2 antivirales de uso sistémico que emplea el hospital hubo un incremento en el costo durante el periodo 2012-2019 y se espera que en el 2020 siga en aumento. Por otro lado, en los departamentos analizados únicamente en Nefrología disminuyó el costo, sin embargo, se espera que en el 2020 aumente. En cuanto a Hemato-Oncología y Urgencias el costo aumentó en el periodo estudiado y se espera que aumenten los costos en Hemato-Oncología, mientras que en Urgencias se espera una disminución. Finalmente, en Infectología el análisis comenzó en el año 2016 debido a la ausencia de datos en el periodo 2012-2015, el costo reportado se mantuvo constante y se espera que para el 2020 aumente.

Cuadro 12: Resultados del costo generado por antivirales de uso sistémico						
Departamento ¹	COT ²	Costo 2012-2019	Rezagos*		Valor p [†]	Pronóstico 2020
			AC	PAC		
Aciclovir [1,0,1]	1004942 (-2140120, 41500005)	Aumenta	1° a 5°	1° y 3° a 5°	0.9730	Aumentará
Ganciclovir [1,0,1]	671786.7 (101020, 1242553)	Aumenta	---	---	0.9978	Aumentará
Hemato-Oncología [1,0,1]	880200.1 (-2122004, 3882405)	Aumenta	1° a 5°	1° y 3° a 5°	0.6037	Aumentará
Infectología³ [0,0,3]	157195.1 (-33663.72, 347654)	Constante	---	1° y 3°	0.9977	Aumentará
Nefrología [1,0,0]	303231.3 (-281432.9, 887895.5)	Disminuye	1°	1°	0.9672	Aumentará
Urgencias [0,0,2]	56181.28 (-3676.811, 116039.4)	Aumenta	2°	2° a 5°	0.9630	Disminuirá

¹Cada antiviral y departamento reportado junto con su modelo ARIMA, ²El valor COT reportado es la media junto con sus intervalos de confianza ³El análisis de infectología comenzó en el 2016 *Rezago significativo, †Prueba Portmanteau

7.4.3 RESULTADOS DEL COSTO DE ANTIMICÓTICOS Y ANTIVIRALES EN TODO EL HOSPITAL

En la actualidad el tratar las enfermedades antimicóticas o antivirales podrían no parecer muy costosas, sin embargo, la realidad no es así; a continuación, se muestran los costos generados por estos dos antimicrobianos (cuadro 13), el costo provocado por los antimicóticos es mucho más elevado comparado con los antivirales, no obstante, en el periodo de estudio los antimicóticos fueron los que disminuyeron en costo y se espera que esta disminución continúe en el 2020; por otro lado, los antivirales a pesar de que el costo no fue tan elevado, éstos aumentaron el costo en el periodo 2012-2019 y se espera que siga aumentando para el 2020.

Cuadro 13: Resultados del costo generado por antimicóticos y antivirales de uso sistémico						
Antimicrobiano ¹	COT ²	Consumo 2012-2019	Rezagos		Valor p [†]	Pronóstico 2020
			AC	PAC		
Antimicóticos [1,0,0]	4.47e+08 (-1,19e+09, 2.09e+09)	Disminuye	1° a 5°	1°	0.5647	Disminuirá
Antivirales [1,0,1]	1811288 (-375942.8, 3998519)	Aumenta	1° y 3° a 5°	1° y 5°	0.8851	Aumentará

¹Cada antimicrobiano reportado junto con su modelo ARIMA, ²El valor COT reportado es la media junto con sus intervalos de confianza ³El análisis de infectología comenzó en el 2016 *Rezago significativo, †Prueba Portmanteau

8 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

8.1 CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS

Es importante conocer el consumo de algún tipo de medicamento en un hospital como los antimicóticos y antivirales, antimicrobianos poco estudiados en población general, más aún en población pediátrica, por lo que se espera que este trabajo pueda ayudar a futuras

generaciones a darse una idea de cómo deben realizar el consumo de estos antimicrobianos en este grupo etario.

En este trabajo se eligió hacer la evaluación del consumo y costo mediante las series temporales, ya que permiten hacer pronósticos con base en el comportamiento histórico, además de que tiene en cuenta la posible relación existente entre observaciones consecutivas. Así mismo, el modelo Box & Jenkins permite hacer un análisis del comportamiento temporal de una variable, en este caso fue el consumo (DOT) y el costo (COT) con respecto de sus valores anteriores, tendencias y cambios abruptos en un pasado cercano (35).

Actualmente, estudios que reporten revisiones sistemáticas y confiables sobre el consumo de antimicóticos son limitados en la población adulta y, desafortunadamente, son muy raros en la población pediátrica. Un estudio multicéntrico pediátrico de prevalencia puntual reportó un aumento en el consumo al demostrar que se había utilizado una dosis subterapéutica en el 47% de los casos (14); un segundo estudio, presentó el problema emergente con respecto a las IFI, el cual es la resistencia a los antimicóticos, especialmente las especies pertenecientes a *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* y *Pneumocystis* se encuentran entre los patógenos fúngicos que muestran tasas notables de resistencia antifúngica., encontrando que los hongos más resistentes conducen a terapias más agresivas y combinaciones de antimicóticos, que a su vez conducen a hongos más resistentes (36).

Una investigación previa realizada en Europa demostró que los antimicóticos se inician como terapia empírica en más del 60% de los casos lo que podría conducir a reacciones adversas tóxicas, efectos asociados a terapias innecesarias y por consiguiente mayores costos en la terapia (37,38). En México, un estudio realizado a 4 centros de atención a pacientes adultos sin seguro social en 2015 mostró que la principal indicación de la terapia antifúngica fue empírica (59%), la mayoría de ellos para tratar posibles IFI en individuos no neutropénicos; mientras que la indicación para tratar IF probada o probable fue del 41% (37).

En el presente trabajo se encontró que las ABL (anfotericina B complejo lipídico y anfotericina liposomal) son los antimicóticos con mayor prescripción dentro del hospital, sin embargo, la literatura mostró que, si bien las anfotericinas lipídicas se encuentran entre los antimicóticos más consumidos, no es el más consumido (37,39). La anfotericina B complejo lipídico se prescribe cuando hay una progresión de la enfermedad fúngica durante el tratamiento con ABDO en pacientes con compromiso renal y en pacientes intolerantes a ABDO con efectos adversos graves (3), y por otro lado, la anfotericina liposomal es usada principalmente en el tratamiento de micosis sistémicas graves, tratamiento empírico de las micosis en pacientes con neutropenia grave, a consecuencia de patologías hematológicas malignas o por el uso de fármacos citotóxicos o inmunosupresores, leishmaniasis visceral en inmunocompetentes e inmunodeprimidos, profilaxis de la infección fúngica invasiva, en inmunodeprimidos (40). El consumo de estos antimicóticos aumentó, muy posiblemente por el desabasto de ABDO que se dio en el 2016-2017, sin embargo, en 2019 nuevamente disminuyó el consumo de éstas, lo anterior podría estar relacionado a dos cosas: por un

lado a que hubo una disminución considerable de sospechas de IFI, o bien, que actualmente se prefiere el uso de caspofungina, debido a que el umbral de seguridad es mayor y en este momento no hay evidencia documentada de la toxicidad que se presenta en la población pediátrica. Asimismo, cabe mencionar que la que tiene un mayor consumo es la anfotericina B complejo lipídico y que la anfotericina liposomal se comenzó a utilizar a partir del segundo semestre del 2019.

El segundo antimicótico con mayor consumo fue el fluconazol; no obstante, estudios observacionales, muestran que este es el antimicótico con mayor consumo (37,39) ya que es usado como profilaxis antifúngica en pacientes de riesgo. En general, la actividad depende de la concentración, teniendo buena actividad contra la mayoría de las especies de *Candida spp* (3), este es el antimicótico prescrito con mayor frecuencia como terapia inicial antimicótica (4,39). El consumo del fluconazol ha ido disminuyendo muy poco, debido a que su uso principal en el HIMFG es para tratar posibles IFI contra la mayoría de las especies de *Candida spp*.

El siguiente antimicótico con mayor consumo fue ABDO, tiene una buena actividad *in vitro* contra la mayoría de las especies de *Candida spp*, *Aspergillus spp* y otros hongos filamentosos (3), también se utiliza como profilaxis en una infección fúngica invasiva por vía nebulizada en inmunodeprimidos (40) El consumo de este antimicótico en el periodo de 2016-2017 dejó de estar disponible en todo el país, razón por la que fue nulo en este periodo. Este hecho provocó un cambio en el patrón del manejo antifúngico, teniendo como consecuencia la inclusión de la Anfotericina B complejo lipídico (37) Actualmente ya no se prefiere tanto su prescripción debido a la toxicidad potencial que presenta (3,40).

En cuarto lugar, se encuentra el voriconazol, es el tratamiento de elección en las aspergilosis invasivas, tratamiento de rescate en infecciones por *Pseudoallescheria boydii* y su forma asexual, *Scedosporium apiospermum*, y *Fusarium spp*. y en pacientes que no toleran o son refractarios a otros antimicóticos (3). Puesto que el consumo de voriconazol en el HIMFG está directamente relacionado con la incidencia con la que se presenten IFI relacionadas con *Aspergillus spp*, el consumo también podría reflejar la incidencia de aspergilosis pulmonar invasiva, debido a esto su uso es más limitado y por ello es de los que menor consumo presentó.

Finalmente, se encuentra la caspofungina, fue la primer equinocandina autorizada para su uso en pacientes pediátricos (3 meses de edad y mayores) en Estados Unidos para el tratamiento de candidiasis invasiva, aspergilosis invasiva o como terapia empírica para presuntas infecciones fúngicas (41), actualmente está recomendado para el tratamiento primario de candidiasis, tratamiento de salvataje en aspergilosis invasiva (en casos refractarios o intolerancia a otros antimicóticos) y como tratamiento empírico en neutropenias febriles prolongadas. (3) En la literatura, las equinocandinas junto con el fluconazol son los 2 antimicóticos más prescritos como terapia inicial (4,37), no obstante, en el caso del HIMFG, es el antimicótico con menor consumo. Claramente fue aumentando en los últimos años, esto posiblemente también se encuentre relacionado con al desabasto de ABDO y con el hecho de que se está prefiriendo la prescripción de caspofungina en vez de anfotericinas dado que aún no hay información documentada del riesgo de toxicidad que

podiera presentar; además, el HIMFG prescribe caspofungina únicamente en casos de confinamientos dirigidos, sin embargo, en las guías de diagnóstico y tratamiento de neutropenia y fiebre, sugiere que se prescriba cuando hay fiebre prolongada (42), por lo mencionado anteriormente se espera que en un futuro aumente su consumo.

Debido a la escasa información que refleja el consumo por departamento de los antimicóticos, no fue posible hacer una comparación óptima ya que se evaluaba el consumo general de los antimicrobianos consumidos y no era específico de antimicóticos (43–45); no obstante, de los 10 departamentos analizados, se pudo observar que el departamento con mayor valor en DOT fue Terapia Intensiva (DOT > 170), en la literatura se pudo observar que este es de los departamentos que presentó DOT más altas (44,45), asimismo, cabe aclarar que en este departamento generalmente hay escasez de datos clínicos para guiar la práctica clínica, y de especialistas pediátricos, por lo que el conocimiento empírico no siempre resulta en un mejor consumo (46). En el caso del HIMFG en el 2018 hubo una disminución significativa en el consumo, posiblemente sea el reflejo de una mejor gestión en el manejo de estos fármacos.

El segundo departamento con mayor consumo fue Terapia Quirúrgica (DOT > 135) en cuyo caso el uso de antimicóticos depende completamente de las incidencias con que se presente una IFI; por otro lado, el departamento con menor consumo fue Cirugía General (DOT < 15), el cual en la literatura se ha reportado como uno de los servicios con mayor consumo (43–45), el uso de antimicóticos ha ido disminuyendo, debido tal vez a que se prescribió con mayor responsabilidad, o bien, porque hay una menor incidencia de IFI en este departamento.

Revisando los otros departamentos con consumo de antimicóticos se encontró que Urgencias es el tercero con mayor consumo (DOT > 110), no obstante, este fue disminuyendo dada la alta eficiencia para tratar a los pacientes y evitar que tengan alguna complicación debido a la presencia de IFI (47), esto es tanto para los pacientes que llegan a este servicio con algún tratamiento antimicótico, o bien, el inicio de un tratamiento antimicótico en este departamento.

Por otro lado, el departamento de Hemato-Oncología, si bien en la literatura se menciona que es de los departamentos con mayor consumo de antimicrobianos (43–45) hay que considerar que en estos estudios engloban todo el consumo de los antimicrobianos, siendo el de los antibióticos el de mayor consumo y como resultado no necesariamente se puede ver reflejado el consumo de antimicóticos, no obstante, en el caso particular del HIMFG ha ido aumentando el consumo de antimicóticos de uso sistémico, dado que estos en su mayoría se usan como profilaxis, además de que este departamento tiene a una población susceptible a IFI.

Algo semejante ocurre con el departamento de Infectología, los resultados mostrados en la literatura pueden no representar el consumo de antimicóticos en este departamento (43–45) si bien sus DOT no son relativamente altas (DOT < 80), el consumo ha ido en aumento, posiblemente influenciado por varias situaciones, al ser un departamento pequeño, cuenta con apenas 8 camas (48) impacta de manera directa en los días de estancia, esto como

consecuencia, también afecta a la métrica de consumo DOT ya que hay una sobrestimación de la métrica, así como, el hecho de que en Infectología se atiende prácticamente de todo, es decir, su atención es de manera inconsistente (49), así como su prescripción puede ser mucha o poca, de la misma manera que sucede en otros departamentos, los pacientes pueden llegar con un tratamiento previo de antimicóticos y éste servicio continúa con dicho tratamiento, cabe mencionar que esto no significa que el paciente una vez saliendo de este departamento ya no consuma más de este antimicrobiano, puede que continúe el tratamiento en otro servicio.

El consumo de antimicóticos en Gastroenterología, Medicina Interna y Nefrología es completamente esporádico, dado que se atienden a pacientes con enfermedades crónicas, su prescripción se puede deber a las incidencias de IFI, en gran medida debido a las infecciones causadas por *Candida spp* es por ello, que los valores DOT son relativamente bajos (DOT<55).

Por otro lado, las infecciones virales en pacientes pediátricos pueden ir desde las más simples como lo es el resfriado común hasta la extremadamente rara, pero mortal, como lo es la meningitis por herpes simple, y aunque no se puede hacer mucho para prevenir o tratar los resfriados, los antivirales pueden acortar la duración de algunas enfermedades virales (50). Hoy en día, el desarrollo de fármacos antivirales eficaces es muy importante, sobre todo para tratar a neonatos, trasplantados e inmunodeficientes, donde las infecciones virales pueden ser graves, incluso mortales, o causar graves secuelas; es por ello, que el tratamiento donde se prescribe un antiviral, en pacientes de riesgo, debe establecerse lo antes posible para aumentar su eficacia. (2)

La información publicada que resume el uso de antivirales es muy limitada, se restringe principalmente a un solo país y/o a un solo medicamento, además de que la información está basada en los datos de mercado o los datos de ventas utilizando diferentes denominadores para expresar el uso (16). Dentro de los antimicrobianos, los antivirales tienen un espectro más pequeño y sus aplicaciones dentro del hospital es para tratar infecciones virales dirigidas, es por ello que en los programas ASP/PROA tienen poca información con respecto a este grupo (43,44,51,52) y dado que el HIMFG solo maneja dos que son vía sistémica, el consumo se limita a los siguientes casos:

El consumo de aciclovir depende de las incidencias con las que se presenten infecciones virales, puesto que se emplea para tratar principalmente el virus del Herpes Simple tipo 1 y tipo 2 y el virus de la varicela Zoster (2,50,53); el consumo de este antiviral fue aumentando en el periodo estudiado y se espera que este aumento continúe hasta el 2020, no obstante, los DOT obtenidos fueron más bajos (DOT<20), comparados con los obtenidos en los fármacos antimicóticos.

Por otro lado, el ganciclovir es activo contra todos los Virus del Herpes Humano. Es prescrito principalmente para tratar retinitis, colitis, esofagitis, gastroenteritis y neumonías por CMV o inmunodeficientes; también como profilaxis en receptores de órganos con gran riesgo de desarrollar una infección por CMV y en trasplante de médula ósea en combinación con gammaglobulina CMV específica, sin embargo, es activo sólo contra virus en fase de

replicación y no en contra virus latentes (2,54), por todo lo mencionado con anterioridad, es que en el HIMFG se prescribe especialmente cuando hay una sospecha documentada por reactivación de CMV, posiblemente el consumo DOT de este antiviral también refleje las posibles reactivaciones documentadas de este virus y como es que fue tratando en el hospital; cabe mencionar que el consumo de ganciclovir aumentó y se espera que siga aumentando para el 2020, no obstante, en la literatura se encontró un monitoreo realizado en un hospital pediátrico en Finlandia (2003-2013), en este estudio el consumo de ganciclovir disminuyó (52), sin embargo, cabe resaltar que la métrica empleada fueron DDD y no DOT.

Al igual que como en los antimicóticos, no hay evidencia documentada del consumo de los antivirales por departamento, no fue posible hacer una comparación óptima ya que se evaluaba el consumo general de los antimicrobianos consumidos y no era específico de antivirales (45,55). En este sentido, de los 4 departamentos analizados, se pudo observar que Urgencias fue el que presentó mayores valores en DOT (69.7737), las infecciones virales en este departamento se tratan de manera a rápida para evitar complicaciones futuras, el consumo de antivirales de uso sistémico está relacionado principalmente con la incidencia de infecciones graves por herpes simple o varicela zoster, o bien, en pacientes inmunocomprometidos. El siguiente departamento con mayor valor DOT es Infectología (68.1502), como ya se había mencionado anteriormente, al ser un departamento pequeño y utilizar esta métrica, puede haber una sobreestimación de la métrica, además hay que aclarar que el análisis en este departamento se realizó en el periodo 2016-2019 debido a la inconsistencia de los datos del 2012-2015; se espera que este aumente en el 2020. Por otro lado, el departamento de Nefrología (DOT<45) al realizar muchos trasplantes renales (56), la población atendida es más susceptible a infecciones virales, sin embargo, el consumo de antivirales de uso sistémico ha disminuido a en el periodo estudiado, el consumo de ganciclovir predomina sobre el aciclovir en este departamento, ya que éste es el que presenta más casos de reactivación por CMV, y en algunos casos se utiliza como profilaxis. Para finalizar, en el departamento de Hemato-Oncología (DOT<35) el consumo de antivirales de vía sistémica en este departamento pudiera estar directamente relacionado con las incidencias documentadas de las siguientes enfermedades virales: herpes simple tipo I, tipo II y varicela, o bien, CMV(2,50,53,57).

En términos generales el consumo de antimicóticos es más elevado que el de los antivirales, al igual que en diferentes hospitales en donde se hizo la evaluación de los programas ASP/PROA, o bien, el monitoreo del consumo interno de antimicrobianos, los antimicrobianos que presentan un mayor consumo son los antibióticos y enseguida se encuentran los antimicóticos y finalmente los antivirales (44,45,52).

8.2 COSTOS DE ANTIMICROBIANOS

En México, los hospitales compran determinados medicamentos antimicóticos a precios preestablecidos durante las licitaciones públicas (37), tal es el caso del HIMFG.

Los costos generados por el consumo de los antimicóticos de vía sistémica, tanto para los fármacos administrados como para los departamentos que utilizan antimicóticos, en general han ido disminuyendo, el periodo de mayor consumo fue en 2012-2015. Cabe resaltar que

la licitación con SAFE comenzó en el año 2016, por lo que las bases de datos del periodo 2012-2015 fueron hechas por el departamento de infectología y muy posiblemente el resultado reflejado sea por la mala captura de datos que se tuvo en este periodo, ya que el COT depende de varios factores, entre ellos la dosis consumida y días de tratamiento, o bien, pudo haber una mejora en el manejo de los antimicóticos.

El análisis de las anfotericinas reveló que de los 3 tipos de anfotericina usados en el hospital, la que tiene el precio más bajo es la anfotericina B deoxicolato; un estudio que evaluó el costo global generado por una terapia antifúngica en 2016 (50mg/día), reportó que el costo de la anfotericina B deoxicolato tuvo un precio que osciló desde <1\$ US (en Zambia) hasta \$18 US (en Canadá) y el precio de la anfotericina liposomal fue de \$158.45 US (en Canadá) (58); revisando literatura más reciente, se encontró y reportó que el costo de la terapia con anfotericina B en México estaba en \$18.65 US, en agosto del 2019 (59). Por otro lado, el precio de una terapia usando fluconazol (750-800mg/día) osciló entre \$0.13 US (en Etiopia) y \$30.52 US (en Australia) (58), mientras que el registro más reciente mostró que en México el costo de la terapia con fluconazol varió desde los \$13.80 US hasta los \$101.12 US (60). Cabe aclarar que este artículo se hizo en 2016 y los resultados reportados son datos de ventas en su mayoría, por lo que puede no reflejar el costo generado por el consumo intrahospitalario, además de que se tomaron en cuenta todas las presentaciones de estos antimicóticos.

Ahora bien, en el cuadro 1 se pudo observar el incremento que tuvieron los antimicóticos, siendo la caspofungina el que tuvo el cambio más drástico, pasando de \$1.43 pesos por mg a \$63 pesos por mg; un estudio evaluó el costo-beneficio del tratamiento de caspofungina, con otras 2 equinocandinas y fluconazol en población adulta en 2014, en este estudio se logró calcular el costo de un tratamiento para una candidemia de 14 días aproximadamente, donde el costo de tratamiento con caspofungina fue desde € 6.231, comparado con el de fluconazol que fue de € 2.088⁵ (61), en este mismo, se observó que el costo-beneficio no es el mejor para caspofungina, si bien tiene eficacia, su precio es elevado. Actualmente, no hay información que cuantifique el costo de la terapia con caspofungina.

Finalmente, el voriconazol si bien es el antimicótico que menos costo generó, un estudio reportó el costo-beneficio del tratamiento con voriconazol comparado con fluconazol para pacientes que reciben trasplantes de células hematopoyéticas, en este encontraron que los costos del tratamiento para una IFI no tuvieron diferencias significativas a 12 meses, no obstante, en las profilaxis con voriconazol sí hubo una diferencia en el costo (62).

Al contrario que los antimicóticos el costo generado por el consumo de los antivirales, muestra una mayor tendencia en el periodo 2016-2019, esto pudiera estar relacionado con una mayor incidencia con la que se presentaron las enfermedades virales, como herpes simple tipo 1, tipo 2, varicela y CMV (2,50,54,57) o bien, ser un resultado reflejado de las 2 diferentes bases: las capturadas por el departamento de infectología (periodo 2012-2015) y las bases construidas por un centro de mezclas, SAFE (periodo 2016-2019).

En ambos antivirales el costo fue aumentando, siendo el aciclovir el que mayor costo generó (\$ 1 004 942 pesos MXN). Un estudio realizado en EE.UU. reportó que el costo total de la

atención médica para tratar herpes simple en neonatos fue de \$21 650 dólares EE.UU. (2003-2005) a \$27 843 dólares EE.UU. en (2012–2014), considerando 15 y 20 días de tratamiento, respectivamente (63); asimismo hay que considerar que en este artículo es del 2014 y no hicieron algún registro de dosis consumidas, únicamente consideraron los datos obtenidos de la Muestra Nacional de Pacientes Hospitalizados (NIS, por sus siglas en inglés) y del Proyecto de costo y la utilización de la atención médica (HCUP, por sus siglas en inglés).

Por otro lado, el ganciclovir generó un costo promedio de \$671 786.7 pesos MXN y teniendo en cuenta que el único uso que se le da a este antiviral en el HIMFG es para tratar CMV, se encontró un estudio que comparó el costo de la atención médica en los primeros 6 años de vida, en 2 grupos de pacientes con y sin CMV, en este estudio descriptivo se encontró que el costo sanitario por niño con CMV fue de € 6113 y en niños sin CMV fue de € 3546, habiendo una diferencia de € 2568 (64). Hay que resaltar que en este estudio descriptivo se realizó desde una perspectiva asistencial, es decir, no consideró el costo de los medicamentos, solo consideró la asistencia médica para reportar los resultados.

Finalmente, comparando el gasto “global” de los antimicóticos y de los antivirales es mayor en los antivirales, esto se puede estar influenciado por los días de tratamiento hospitalario (ver tabla 10), en donde se puede ver que los días de tratamiento son 45 y 18 respectivamente, por la dosis o ambas, así como también, por el precio que se maneja en la licitación (18,19).

8.3 MÉTRICAS EMPLEADAS PARA MEDIR EL CONSUMO Y EL COSTO.

En esta sección se discutirán las ventajas y desventajas que se observaron al hacer los cálculos correspondientes en cada métrica, así como la utilidad que tuvo cada métrica para la evaluación del consumo y costo.

8.3.1 DOT

El DOT es el número de días que un paciente recibe un determinado antimicrobiano, independientemente de la cantidad de dosis utilizada, durante un período de 24 horas. (17,18,20,21) Si bien esta métrica es la más aceptada para evaluar el consumo a nivel pediátrico, se encontraron algunas ventajas y desventajas al utilizar esta métrica.

En ventajas se encontró que no se ve afectada de la cantidad de dosis o de las dosificaciones/bolos prescritos, por ejemplo, a un paciente podían prescribirle “x” dosis por “n” veces en 1 día, lo único que se necesita en esta métrica es haber recibido por lo menos una vez el antimicrobiano, en este caso, antimicótico o antiviral. No se ve afectada por la diferencia de edad, es decir, aplicó de la misma manera para neonatos y para los adolescentes. Además, esta métrica proporciona resultados de series temporales muy buenos gráficamente, comparado con el COT.

En desventajas se encontró que para realizar el cálculo se requieren los días de estancia hospitalaria y obtener esta información fue un poco difícil porque el trámite es muy prolongado; además de que los días de tratamiento en el periodo 2012-2015 tuvieron muchos problemas de captura, se deben de contar con buenas bases de datos; asimismo,

al realizar el análisis a nivel agregado en el caso de los fármacos, ya sea que fueran antimicóticos o antivirales se requirió hacer nuevamente el cálculo del DOT dado que al hacer la estandarización a 1000 días paciente si no se hacía nuevamente el cálculo se hubieran caído en una sobreestimación de la métrica.

En EE.UU. esta métrica es una alternativa de DDD, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades utiliza esta métrica para reportar el consumo; un estudio retrospectivo que comparó los resultados de DDD y DOT de antibióticos en 130 hospitales para adultos, encontró que los resultados fueron discordantes entre las métricas para varios antibióticos de uso frecuente, probablemente debido a las limitaciones del método DDD por ejemplo, menciona que la OMS establece un valor de DDD para la mayoría de los antibióticos y no siempre en la práctica clínica es el usado(19). Otro beneficio es que no depende de los valores DDD establecidos por la OMS y por ello no le afecta si estos valores cambian.(65)

8.3.2 COT

Fue la métrica más fácil de adquirir y lo es así para la mayoría de los hospitales, pues es el importe por la cantidad de dosis prescrita en un tiempo determinado, generalmente este dato se adquiere desde farmacia. (18,19)

Si bien es una métrica muy fácil de medir, hay que tomar varias cosas en cuenta, por ejemplo, debe haber un buen registro por parte de farmacia, dado que el precio unitario es el que se utiliza para el cálculo la dosis prescrita, lo que impacta directamente en los resultados, se deben considerar las unidades de ambas para que el cálculo sea el correcto, además como ya se ha mencionado en México, los hospitales compran determinados medicamentos a precios preestablecidos durante las licitaciones públicas (37), el precio no tendría que variar por determinado tiempo, en el HIMFG las licitaciones son por 3 años, por lo que esta variable es relativamente constante.

Al realizar series temporales, se encontraron algunas deficiencias, por ejemplo: hay que tener una buena base de datos debido a que la dosis impacta directamente en esta métrica, si no se registran los datos adecuadamente la diferencia escalar sería muy grande, tal como pasó en algunos de los gráficos de esta métrica en donde pasaba de un costo elevado (periodo 2012-2015) a una disminución que aparentemente tendía a cero (periodo 2016-2019), también, debe tenerse en cuenta las unidades de la dosis y el precio, por ejemplo, si la dosis está en mg, el precio unitario también tendría que ser por mg.

Si bien esta métrica relaciona tanto el consumo como el costo, no hay estudios que reporten esta métrica para reportar un costo, utilizan métricas como precio promedio ponderado (32), reportes de costos de mercadeo por país (58–60), costos de terapias donde solo consideran la atención médica (54) y reportes donde hacen estudios comparativos entre la eficacia y el costo de la terapia (61,62).

9. CONCLUSIÓN

Se logró hacer la evaluación del consumo y costos de los antimicóticos y antivirales de uso sistémico, se obtuvo el consumo mediante la métrica DOT y se lograron cuantificar los costos con la métrica COT en el periodo especificado.

Los departamentos que más consumieron antimicóticos fueron Terapia Intensiva, Terapia Quirúrgica y Urgencias y para antivirales fueron Urgencias e Infectología y en el caso de los antimicóticos los más usados fueron fluconazol y ABL, no obstante, en un futuro se espera que caspofungina aumente el consumo debido a que lo recomiendan en las guías de pediátricas de neutropenia; así mismo, en el caso de los antivirales el más usado es el aciclovir dado que tiene un mayor espectro de acción comparado con el ganciclovir, el cual solo se emplea para tratar sospechas documentadas de CMV.

El antimicótico que mayor costo generó al hospital fue ABL y el de menos costo fue voriconazol, asimismo, dentro de los departamentos que presentaron algún costo con antimicóticos se encontró que el que mayor costo produjo fue la Terapia quirúrgica y el departamento que menos costo tuvo fue Hemato-Oncología. Por otro lado, en los antivirales el aciclovir fue el más costoso, en cuanto a los departamentos el de mayor costo fue Hemato-Oncología y el de menor costo fue Urgencias.

10. PERSPECTIVAS

El presente trabajo tiene como finalidad servir como un punto de referencia para realizar el cálculo del consumo y costos de antimicóticos y antivirales a nivel pediátrico, así también como incentivar a otras instituciones para que realicen el análisis no solo de antibióticos, sino también de antimicóticos y de antivirales.

Por otro lado, se propone un uso diferente a la metodología de series temporales, no solo en el área económica, sino también en la salud para observar el comportamiento del consumo de antimicrobianos, poder describirlos y así, poder hacer predicciones o pronósticos basados en el comportamiento histórico del evento.

Seguir con el mismo análisis presentado en este trabajo de antimicóticos y antivirales de los años posteriores y seguirlo de manera prospectiva en el HIMFG, para un estudio futuro poder analizar si eventos como la pandemia de COVID afectaron el consumo de antimicóticos y antivirales.

En el caso particular de voriconazol, analizar si hay alguna relación del consumo con la incidencia de aspergilosis pulmonar presentada en el HIMFG. Asimismo,

11. REFERENCIAS

1. Bonifaz A. Micología médica básica. 4th ed. Ciudad de México: McGraw-HILL Interamericana Editores; 2012. 583 p.
2. de José MI, Pérez A. Fármacos antivirales en pediatría. An Pediatr Contin. 2008;6(6):353-60.

3. Epelbaum C. Antimicóticos en pediatría: estado actual. *Med Infant.* 2014; 163-169.
4. Stultz JS, Kohinke R, Pakyz AL. Variability in antifungal utilization among neonatal, pediatric, and adult inpatients in academic medical centers throughout the United States of America. *BMC Infect Dis.* 2018; 18(1): 501.
5. Manzano-Gayosso P, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández R, López-Martínez F. La resistencia a los antimicóticos: un problema emergente en México. *Gac Méd Méx.* Vol. 144, 2008; 23-26.
6. Jiménez Juárez R. Panorama Nacional de Resistencia Antimicótica [internet]. Disponible en: <http://himfg.com.mx/descargas/documentos/epidemiologia/IN2013/Mar23abril13/Panorama%20nacional%20de%20la%20resistencia%20antimicotica.pdf>. [Acceso el 20 de marzo del 2020].
7. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: results for *Candida* species from 1997-2016. *Open Forum Infect Dis.* 2019; 6: S79–94.
8. Rosenthal MP. *Microbiología médica.* 7th ed. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 1689–1699.
9. OMS. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antimicrobianos>. [Acceso el 6 enero 2020].
10. WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption [internet]. 2016. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who-report-on-surveillance-of-antibiotic-consumption>. [Acceso el 15 enero 2020].
11. Whitney L, Al-Ghusein H, Glass S, Koh M, Klammer M, Ball J, et al. Effectiveness of an antifungal stewardship programme at a London teaching hospital 2010-16. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74(1): 234–41.
12. ECDC. Antimicrobial consumption in the EU and EEA: Annual Epidemiological Report 2019 [internet]. 2019. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-in-the-EU-Annual-Epidemiological-Report-2019.pdf> . [Acceso el 15 enero 2020].
13. Vallabhaneni S, Baggs J, Tsay S, Srinivasan AR, Jernigan JA, Jackson BR. Trends in antifungal use in US hospitals, 2006–12. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(10): 2867–75.
14. Çağlar I, Devrim I, Özdemir H, Şahbudak Z, et.al. Antifungal consumption, indications and selection of antifungal drugs in paediatric tertiary hospitals in Turkey: Results from the first national point prevalence survey. *J Global Antimicrob Resist.* 2018; 15: 232–8.

15. Brooks GF, Morse SA, Carroll KC, Mietzner TA, Butel JS. Microbiología médica. 25th ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana; 2011.
16. Adriaenssens N, Coenen S, Kroes ACM, Versporten A, Vankerckhoven V, Muller A, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): systemic antiviral use in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66: 1897–905.
17. Villegas MV, Esparza G, Zurita J. Comité de Antimicrobianos PROA y Resistencia-Asociación Panamericana de Infectología (API). Guía para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario [Internet]. 2016 Disponible en: https://www.apiinfectologia.org/sdm_downloads/manual-proa/. [Acceso el 13 de octubre del 2019].
18. Morris AM. Antimicrobial Stewardship Programs: appropriate measures and metrics to study their impact. *Current Treat Options Infect Dis.* 2014; 6(2): 101–12.
19. Bennett N, Schulz L, Boyd S, Newland JG. Understanding inpatient antimicrobial stewardship metrics. *Am J-Health-Syst Pharm.* 2018; 75(4): 230–8.
20. Public Health Ontario. Antimicrobial Stewardship Programs (ASPs) metrics examples [Internet]. Disponible en: <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/A/2017/asp-metrics-examples.pdf?la=en>. [Acceso el 9 de diciembre del 2020].
21. Beganovic M, Laplante KL. Communicating with facility leadership; metrics for successful Antimicrobial Stewardship Programs (ASP) in acute care and long-term care facilities [Internet]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. [Acceso el 9 de diciembre del 2020].
22. McGowan JE. Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(2): 286–92.
23. OMS. Antibiotic resistance [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>. [Acceso el 24 de noviembre del 2019].
24. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. El Plan de acción de la FAO sobre la resistencia a los antimicrobianos 2016-2020 [Internet]. 2016. Disponible en: <http://www.fao.org/3/b-i5996s.pdf>. [Acceso el 24 de noviembre del 2019].
25. Sistema Federal Sanitario. Hacia una política farmacéutica integral para México [Internet]. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/304663/HaciaPoliticaFarmaceutica.pdf>. [Acceso el 24 de noviembre del 2019].
26. World Health Organization. First meeting of the WHO antifungal expert group on identifying priority fungal pathogens: meeting report. 2020; <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1279936/retrieve>. [Acceso el 23 de marzo del 2020].

27. Contreras K, Vargas MJ, García P, González CA, Rodríguez P, Castañeda-Cardona C, et al. Costo-efectividad de dos esquemas de prevención de la infección por citomegalovirus en pacientes con trasplante renal y riesgo intermedio en Colombia. *Biomedica*. 2018; 38(1): 77–85.
28. Soto Álvarez J. Estudios de farmacoeconomía: ¿Por qué, ¿cómo, cuándo y para qué? *MEDIFAM*. 2001; 11(3): 147–55.
29. Palma Aguirre JA. Farmacoeconomía. Un concepto nuevo de una práctica antigua. *Gac Méd Méx*. 1998;134(5). 621-624
30. Dreser A, Wirtz V J, Corbett KK, Echániz G. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Salud Publica Mex*. 2008; 50 (supl 4): S480–7.
31. Diario Oficial de la Federación. Acuerdo por el que se declara la obligatoriedad de la Estrategia Nacional de Acción contra la resistencia a los antimicrobianos. 5 de junio 2018 Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5525043&fecha=05/06/2018.
32. Jasso-Gutiérrez L, Morales-Ríos O, Mejía-Aranguré JM. Tendency of the consumption and weighted average price over the cost of anti-infective drugs in a pediatric hospital. *Bol Med Hosp Infant Méx*. 2010; 67(4): 344–51.
33. Barraza M, Barnafi N, Ortiz G, Torres JP, Coria P, Catalán P, et al. Evaluación de la indicación, consumo y costos de antimicóticos en un hospital pediátrico de Chile. *Rev Chil Infectol*. 2018;35(4):351–7.
34. Laine N, Hoppu K, Airaksinen M, Saxen H. Antimicrobial consumption in a tertiary children's hospital in Finland (2003-2013). *Eur J Hosp Pharm*. 2016;23(5):266–71.
35. López-Lozano JM, Monnet DL, Yagü A, Burgos A, Gonzalo N, Campillos P, et al. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;14(1):21-31.
36. Arastehfar A, Gabaldón T, Garcia-Rubio R, Jenks JD, Hoenigl M, Salzer HJF, et al. Drug-resistant fungi: an emerging challenge threatening our limited antifungal Armamentarium. *Antibiotics*. 2020;9(12):1–29.
37. Corzo-León DE, Perales-Martínez D, Martin-Onraet A, Rivera-Martínez N, Camacho-Ortiz A, Villanueva-Lozano H. Monetary costs and hospital burden associated with the management of invasive fungal infections in Mexico: a multicenter study. *Braz J Infect Dis*. 2018;22(5):360–70.
38. Muñoz P, Valerio M, Vena A, Bouza E. Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications. *Mycoses*. 2015;58 Suppl 2(S2):14–25.
39. Lestner JM, Versporten A, Doerholt K, Warris A, Roilides E, Sharland M, et al. Systemic antifungal prescribing in neonates and children: Outcomes from the antibiotic

resistance and prescribing in European children (ARPEC) study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(2):782–9.

40. Asociación Española de Pediatría. Anfotericina B. Uso clínico. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/anfotericina>. [Acceso el 20 de marzo del 2022].

41. Niu CH, Xu H, Gao LL, Nie YM, Xing LP, Yu LP, et al. Population pharmacokinetics of caspofungin and dosing optimization in children with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Pharmacol.* 2020; 11:184.

42. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero ML. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. *Rev Chil Infectol.* 2018;35 (1):62–71.

43. Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK. Handshake stewardship: A highly effective rounding-based antimicrobial optimization service. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(10):1104–10.

44. MacBrayne CE, Williams MC, Levek C, Child J, Pearce K, Birkholz M, et al. Sustainability of handshake stewardship: Extending a hand is effective years later. *Clin Infect Dis.* 2020;70(11):2325–32.

45. Dalton BR, MacTavish SJ, Bresee LC, Rajapakse N, Vanderkooi O, Vayalumkal J, et al. Antimicrobial use over a four-year period using days of therapy measurement at a Canadian pediatric acute care hospital. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2015;26(5):253.

46. Branstetter JW, Barker L, Yarbrough A, Ross S, Stultz JS. Challenges of antibiotic stewardship in the pediatric and neonatal intensive care units. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2021;26(7):659–68.

47. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Departamento de Urgencias [Internet]. Disponible en: <http://himfg.com.mx/interna/dirmedica/subamed/urgencias.php>. [Acceso el 30 de marzo de 2022].

48. Hospital infantil de México Federico Gómez. Anuario estadístico del HIMFG-2019. Disponible en: <http://himfg.com.mx/interior/bioestadistica.html>. [Acceso el 23 de marzo de 2021].

49. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Departamento de Infectología [Internet]. Disponible en: <http://himfg.com.mx/interna/dirmedica/subamed/infecto.php>. [Acceso el 30 de marzo de 2022].

50. Margo KL, Saughnessy AF. Antiviral drugs in healthy children. *Am Fam Physician.* 1998;57(5):1073–7.

51. Goldman JL, Ross RK, Lee BR, Newland JG, Hersh AL, Kronman MP, et al. Variability in antifungal and antiviral use in hospitalized children. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38(6):743–6.

52. Laine N, Hoppu K, Airaksinen M, Saxen H. Antimicrobial consumption in a tertiary children's hospital in Finland (2003-2013). *Eur J Hosp Pharm*. 2016;23(5):266–71.
53. Children's National Hospital. Pediatric viral infections [Internet]. Disponible en: <https://childrensnational.org/visit/conditions-and-treatments/skin-disorders/viral-infections>. [Acceso el 30 de marzo de 2022].
54. Children's Health Queensland Hospital and Health Service. CHQ-GDL-01005-Treatment Guideline for Infants with Congenital CMV Disease (cCMV)-2 [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.childrens.health.qld.gov.au/wp-content/uploads/PDF/ams/gdl-01005.pdf>. [Acceso el 19 de abril de 2022].
55. Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK. Handshake stewardship: A highly effective rounding-based antimicrobial optimization service. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(10):1104–10.
56. Dirección médica: Departamento de Nefrología HIMFG [Internet]. Disponible en: <http://himfg.com.mx/interna/dirmedica/subamed/nefro.php>. [Acceso el 31 de diciembre de 2021].
57. Children's National Hospital. Children's National Hospital. Pediatric Herpes Zoster (Shingles) - Conditions and Treatments [Internet]. Disponible en: <https://childrensnational.org/visit/conditions-and-treatments/skin-disorders/herpes-zoster-shingles>. [Acceso el 19 de abril de 2022].
58. Kneale M, Bartholomew JS, Davies E, Denning DW. Global access to antifungal therapy and its variable cost. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(12):3599–606.
59. Global action for antifungal infection. Drugs maps: Amphotericin B [Internet]. Disponible en: <https://antifungalsavailability.org/Maps/Map/amphotericin-b>. [Acceso el 19 de abril de 2022].
60. Global action for antifungal infection. Drugs maps: fluconazole [Internet]. Disponible en: <https://antifungalsavailability.org/maps/map/fluconazole>. [Acceso el 19 de abril de 2022].
61. Grau S, Pozo JC, Romá E, Salavert M, Barrueta JA, Peral C, et al. Cost-effectiveness of three echinocandins and fluconazole in the treatment of candidemia and/or invasive candidiasis in nonneutropenic adult patients. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015; 7:527–35.
62. Mauskopf J, Chirila C, Graham J, Gersten ID, Leather H, Maziarz RT, et al. Cost-effectiveness analysis of voriconazole compared with fluconazole for prevention of invasive fungal infection in patients receiving allogeneic hematopoietic cell transplants. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(17):1518.
63. Donda K, Sharma M, Amponsah JK, Bhatt P, Okaikoi M, Chaudhari R, et al. Trends in the incidence, mortality, and cost of neonatal herpes simplex virus hospitalizations in the United States from 2003 to 2014. *J Perinatol*. 2019; 39(5):697–707.

64. Korndewal MJ, Weltevrede M, van den Akker-Van Marle ME, Oudesluys-Murphy AM, de Melker HE, Vossen ACTM. Healthcare costs attributable to congenital cytomegalovirus infection. Arch Dis Child. 2018;103(5):452–7.
65. WHO. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. 2021 Disponible en: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J01&showdescription=no. [Acceso el 26 de abril 2022].

Apéndice 1. Resultados de las series temporales para cada uno de los antimicóticos y antivirales por servicio clínico

Fig.A1 Serie temporal que muestra el consumo DOT de ABDO (Anfotericina B deoxicolato) en el departamento de cardiología dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

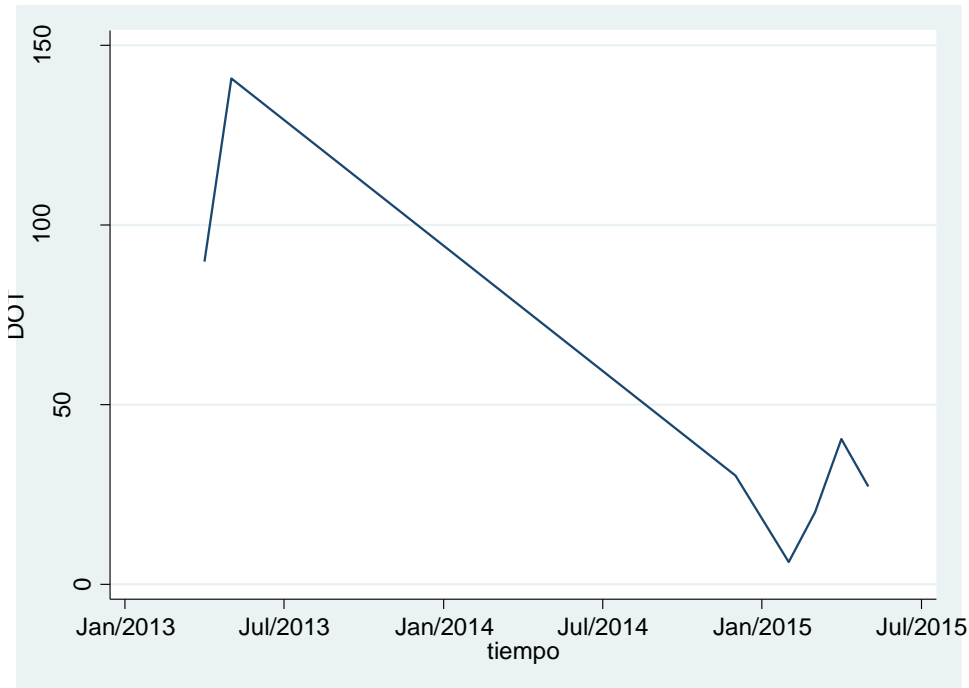


Fig.A2 Serie temporal que muestra el consumo de las ABL (se evaluó anfotericina B complejo lipídico y anfotericina B liposomal, DOT) en el departamento de cardiología dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

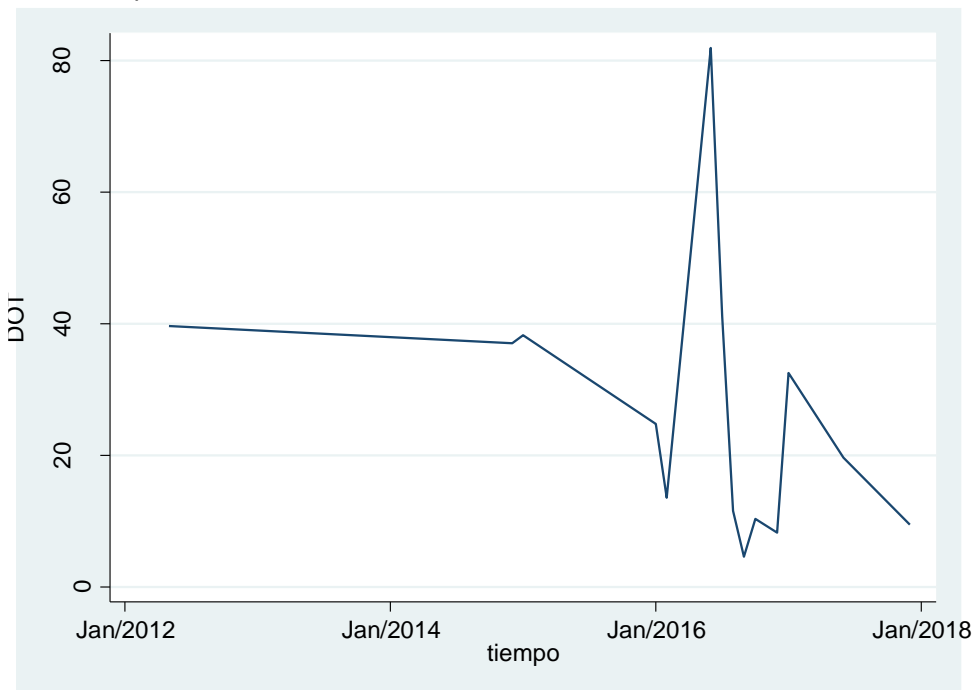


Fig.A3 Serie temporal que muestra el consumo de caspofungina (DOT) en el departamento de cardiología dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

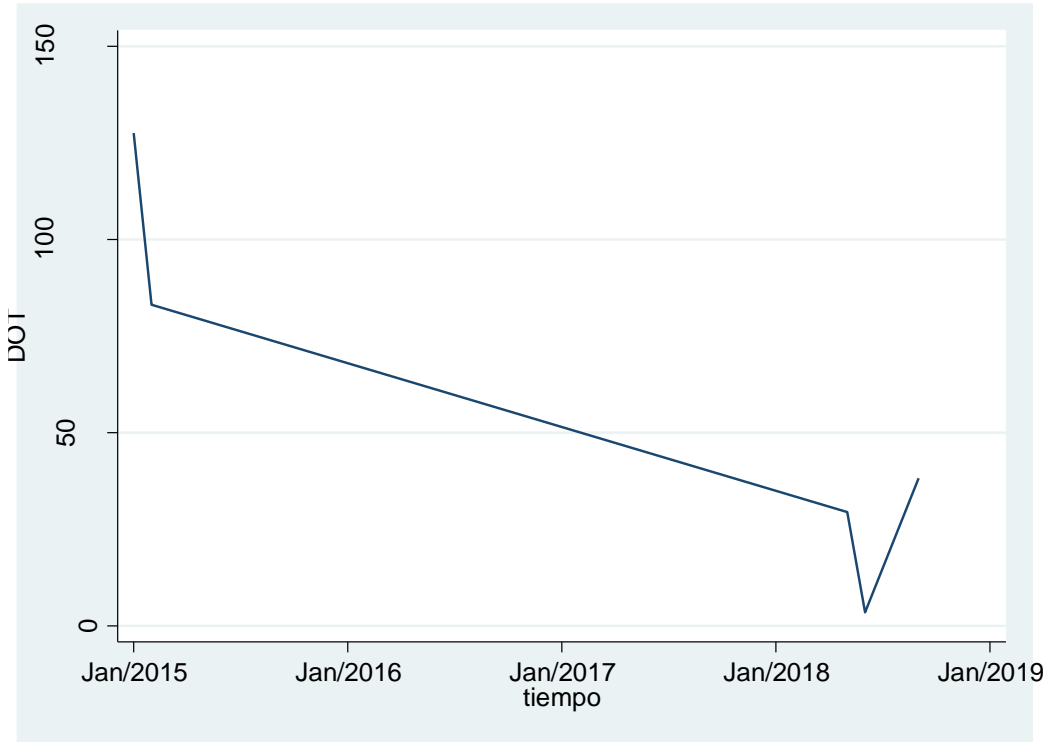


Fig.A4 Serie temporal que muestra el consumo de fluconazol (DOT) en el departamento de cardiología dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

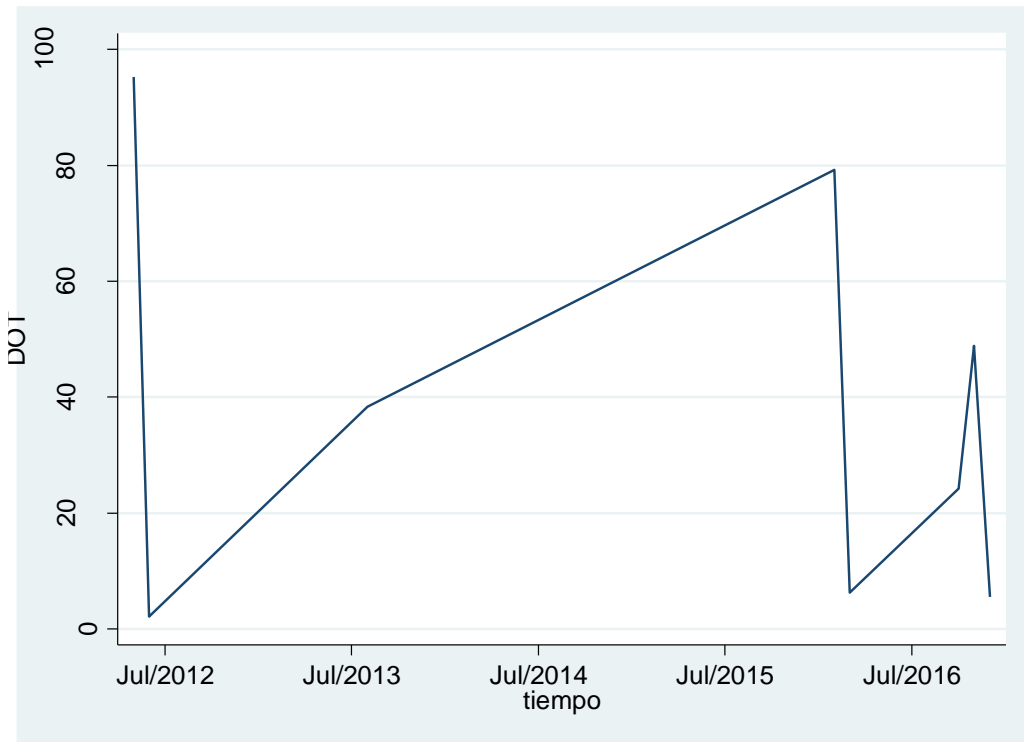


Fig.A5 Muestra el consumo de voriconazol (DOT) en el departamento de cardiología dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

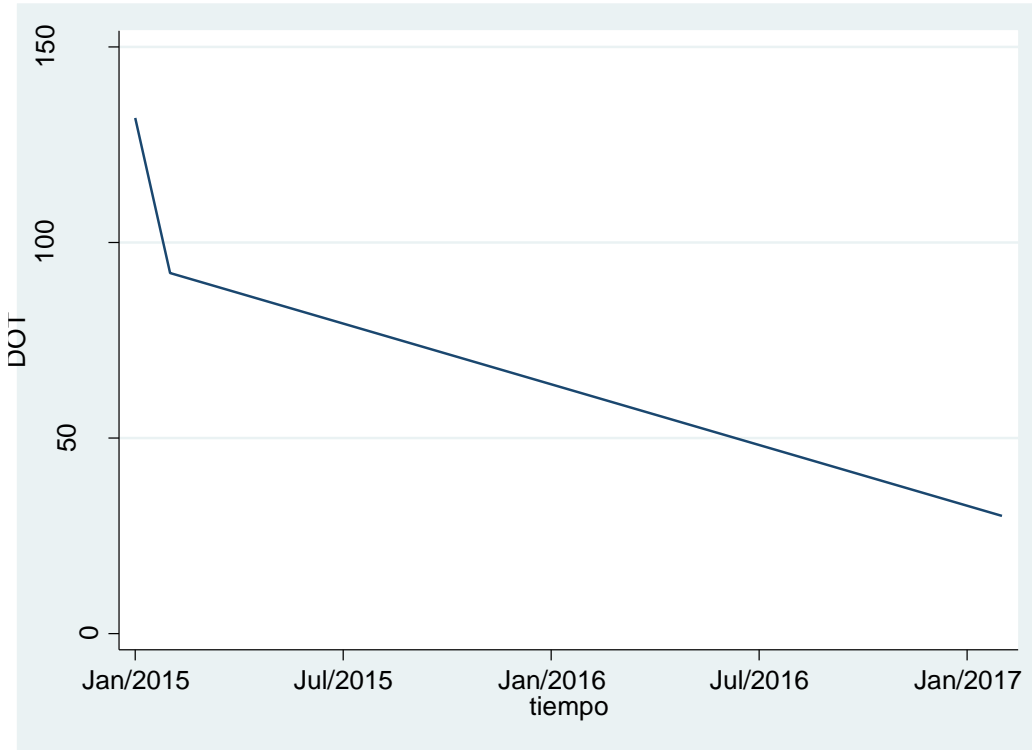


Fig.A6 Serie temporal que muestra el consumo de las ABL(DOT) en el departamento de cirugía cardiovascular dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

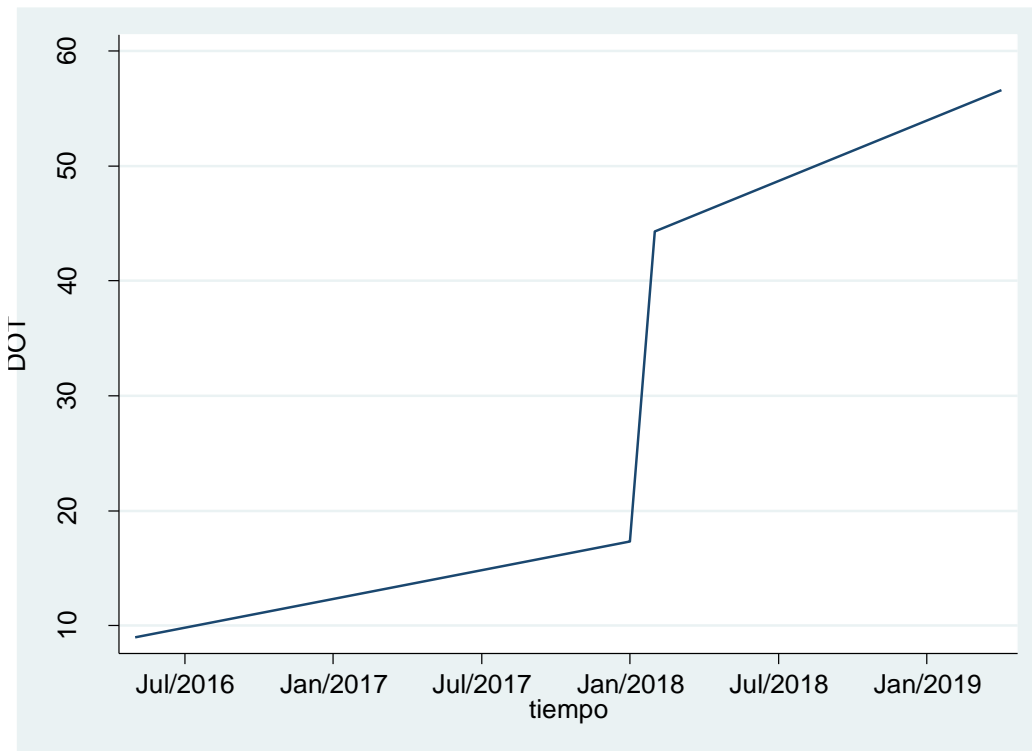


Fig.A7 Serie temporal que muestra el consumo de caspofungina (DOT) en el departamento de cirugía cardiovascular dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

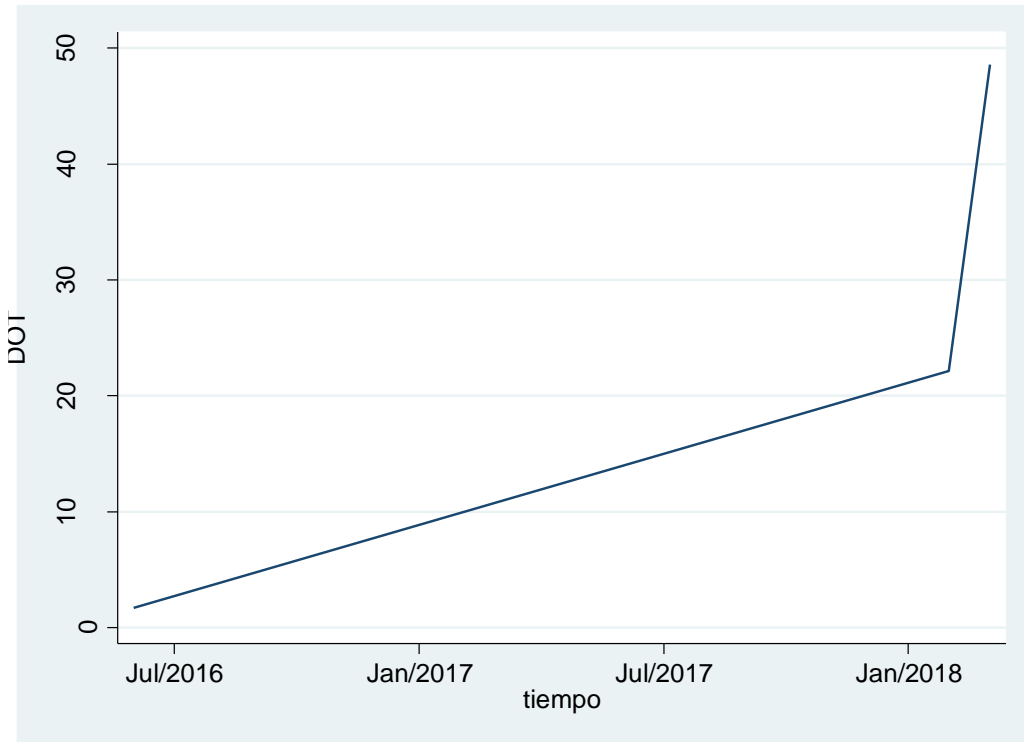


Figura A8 Serie temporal que muestra el consumo de ABDO (DOT) en el departamento de cirugía general dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

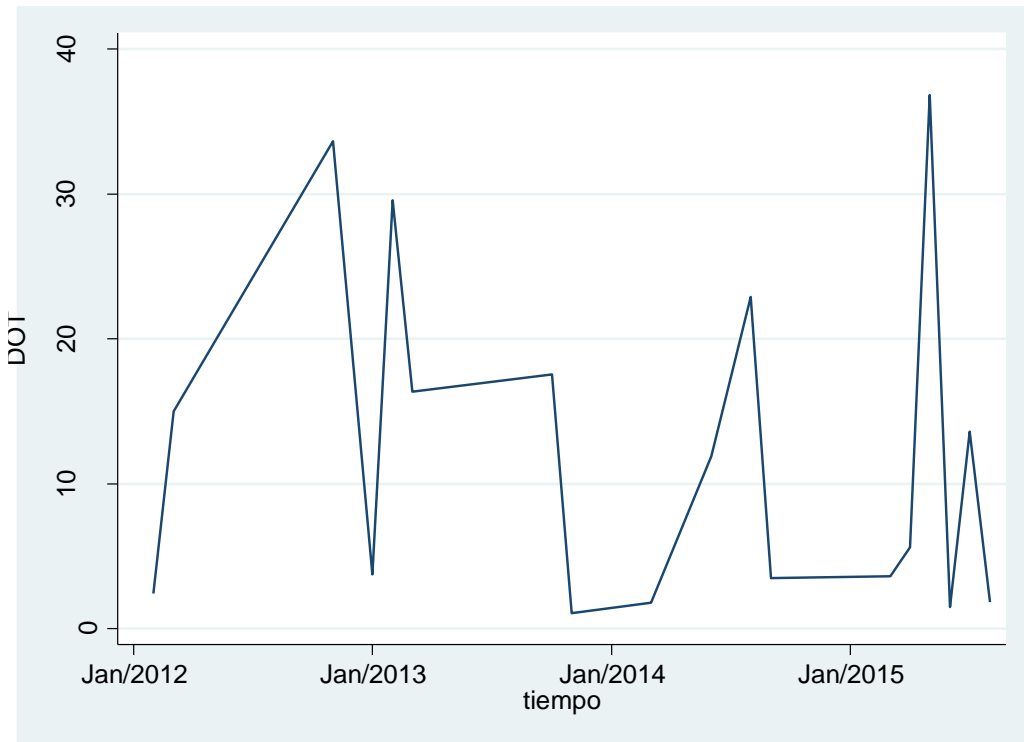


Fig.A9 Serie temporal que muestra el consumo de caspofungina (DOT) en el departamento de cirugía general dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

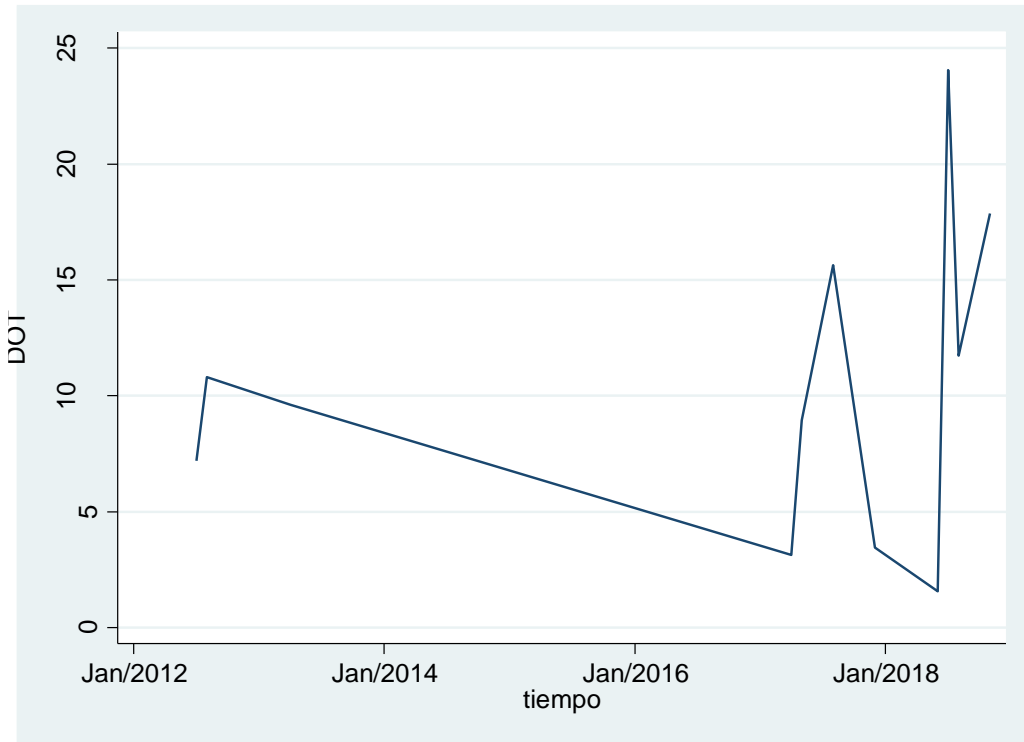


Figura A10 Serie temporal que muestra el consumo de ABDO (DOT) en el departamento de gastroenterología dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

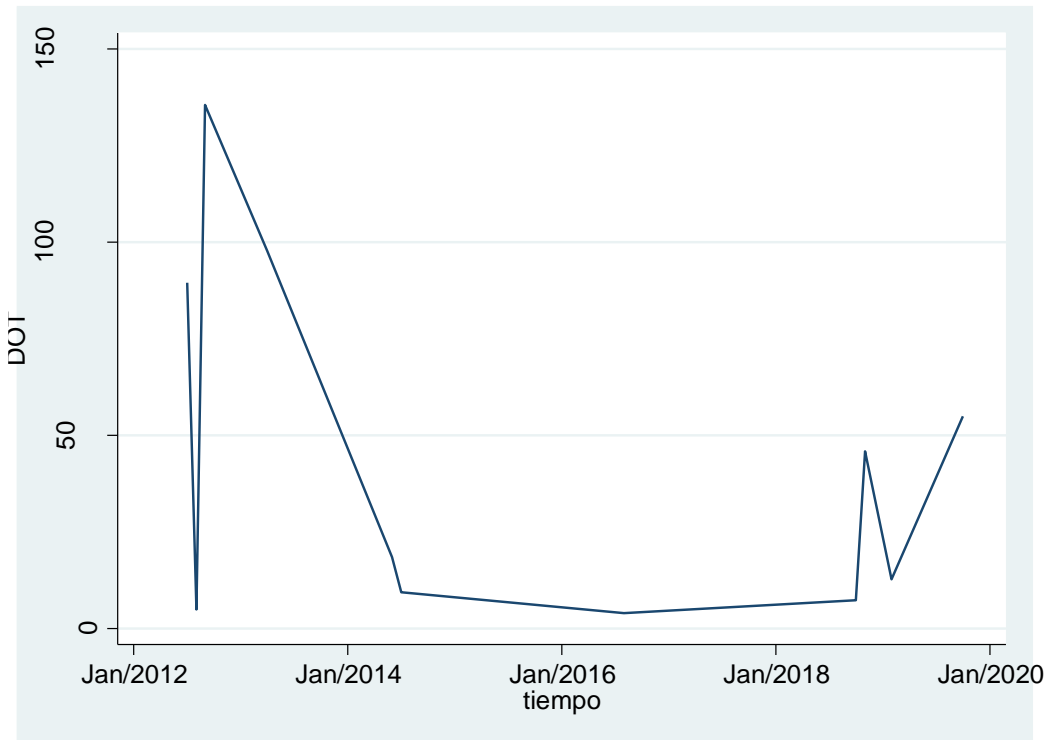


Fig.A11 Serie temporal que muestra el consumo de las ABL(DOT) en el departamento de gastroenterología dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

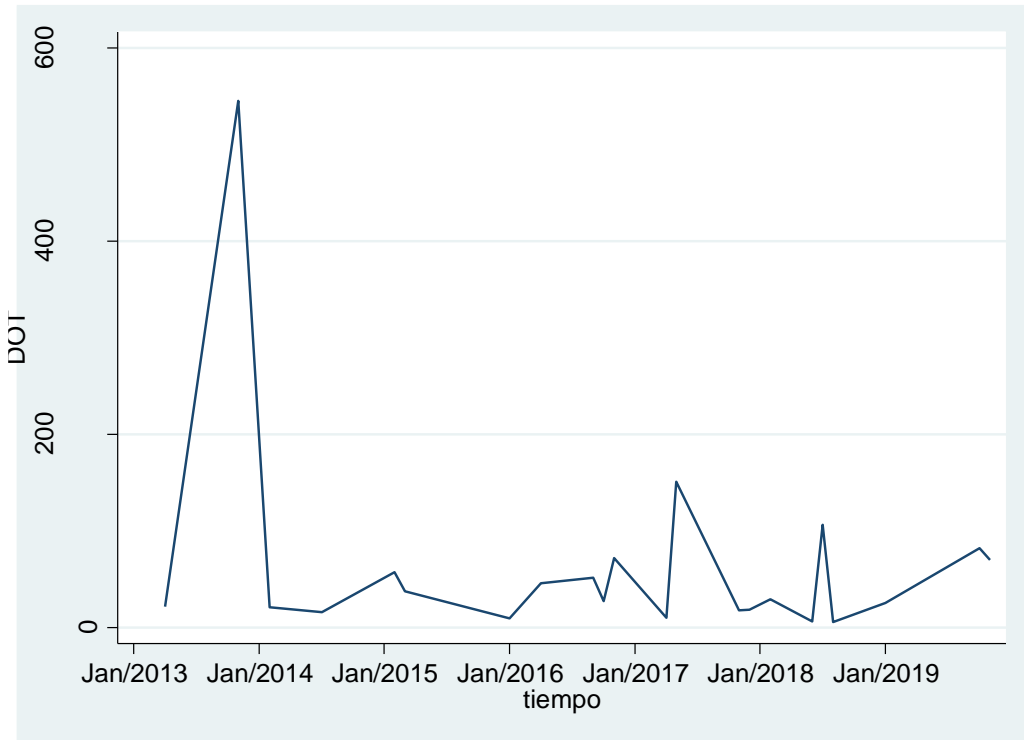


Fig.A12 Serie temporal que muestra el consumo de fluconazol (DOT) en el departamento de gastroenterología dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

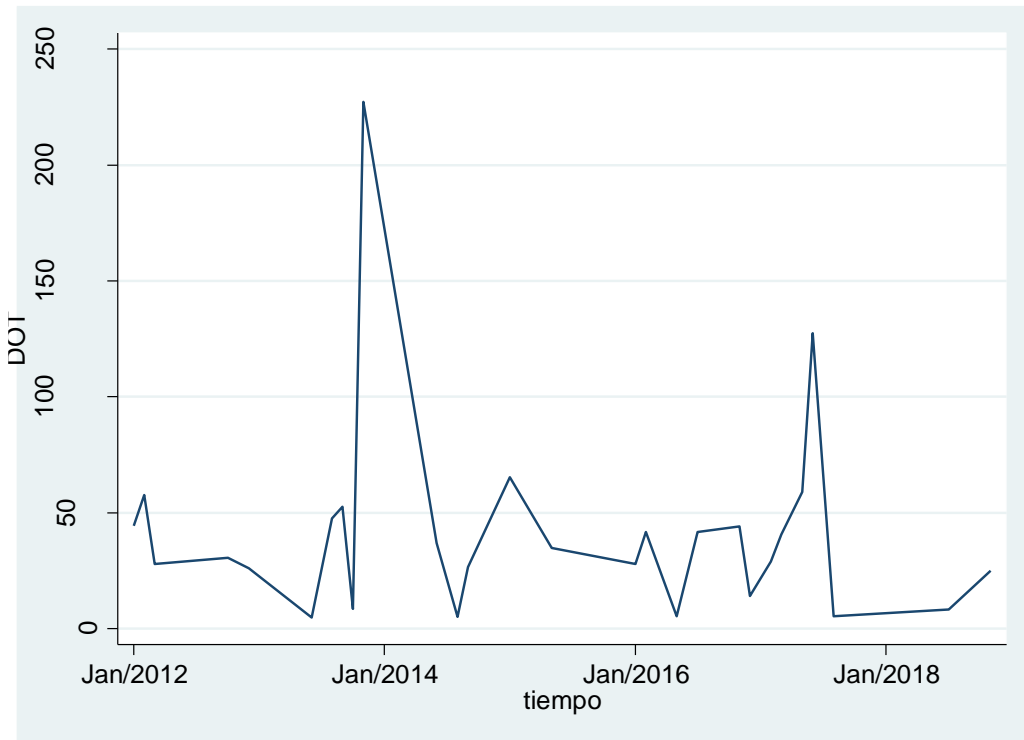


Fig.A13 Serie temporal que muestra el consumo ABDO (DOT) en el departamento de infectología dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

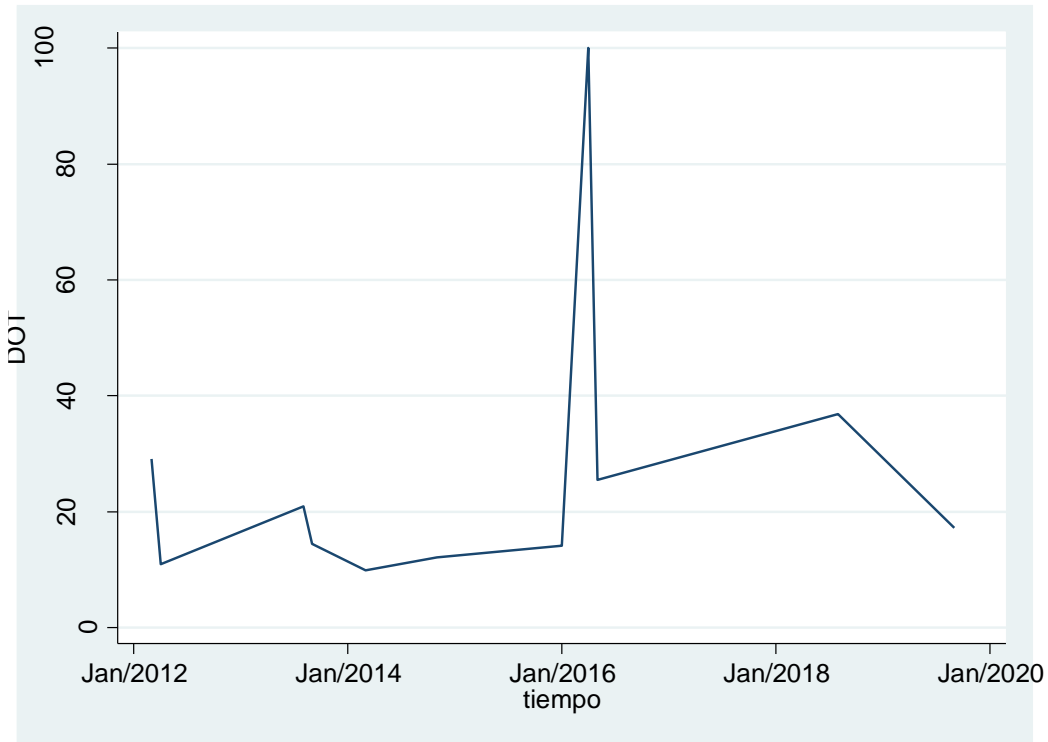


Fig.A14 Serie temporal que muestra el consumo de caspofungina (DOT) en el departamento de infectología dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

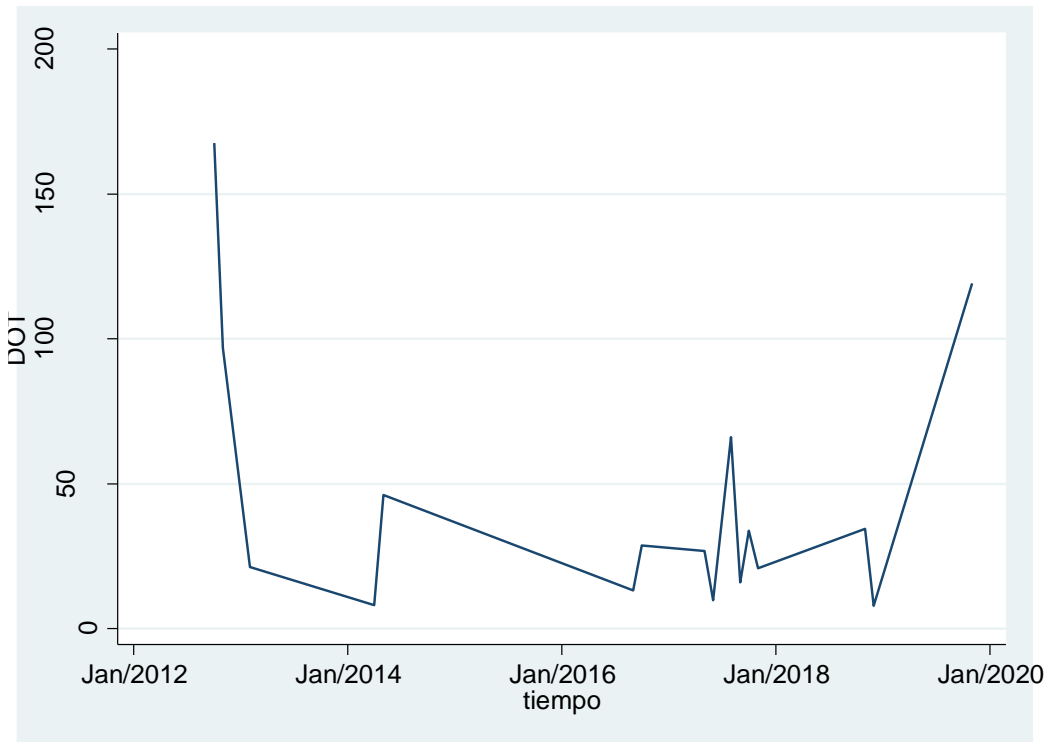


Fig.A15 Serie temporal que muestra el consumo de fluconazol (DOT) en el departamento de infectología dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

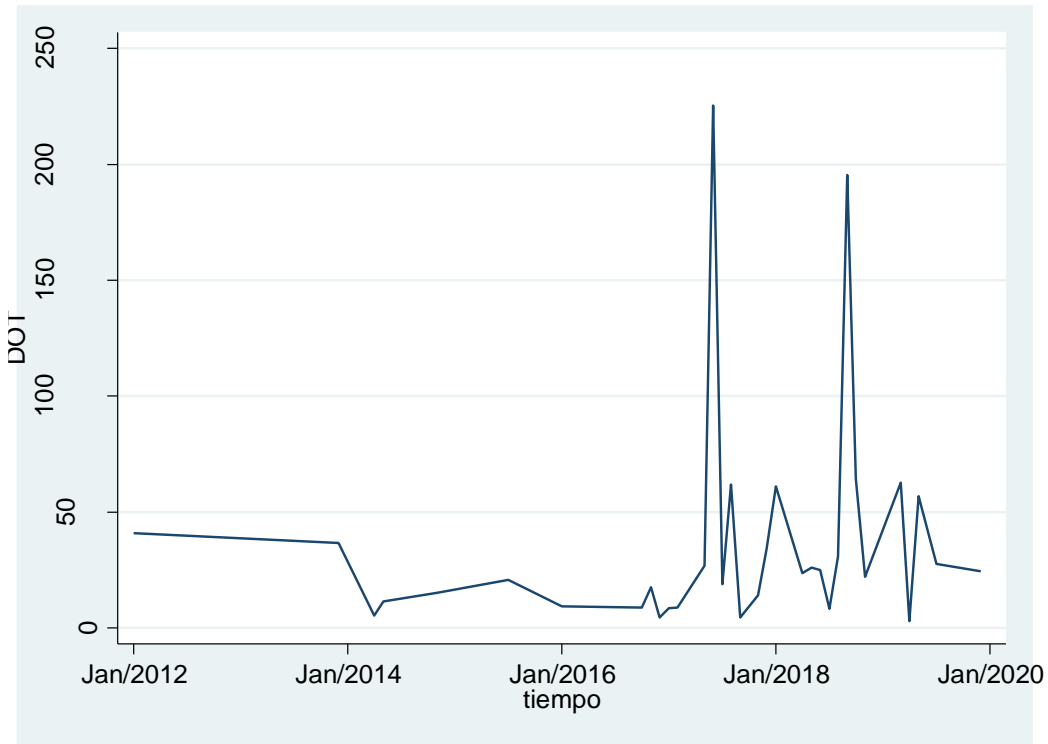


Fig.A16 Serie temporal que muestra el consumo de voriconazol (DOT) en el departamento de infectología dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

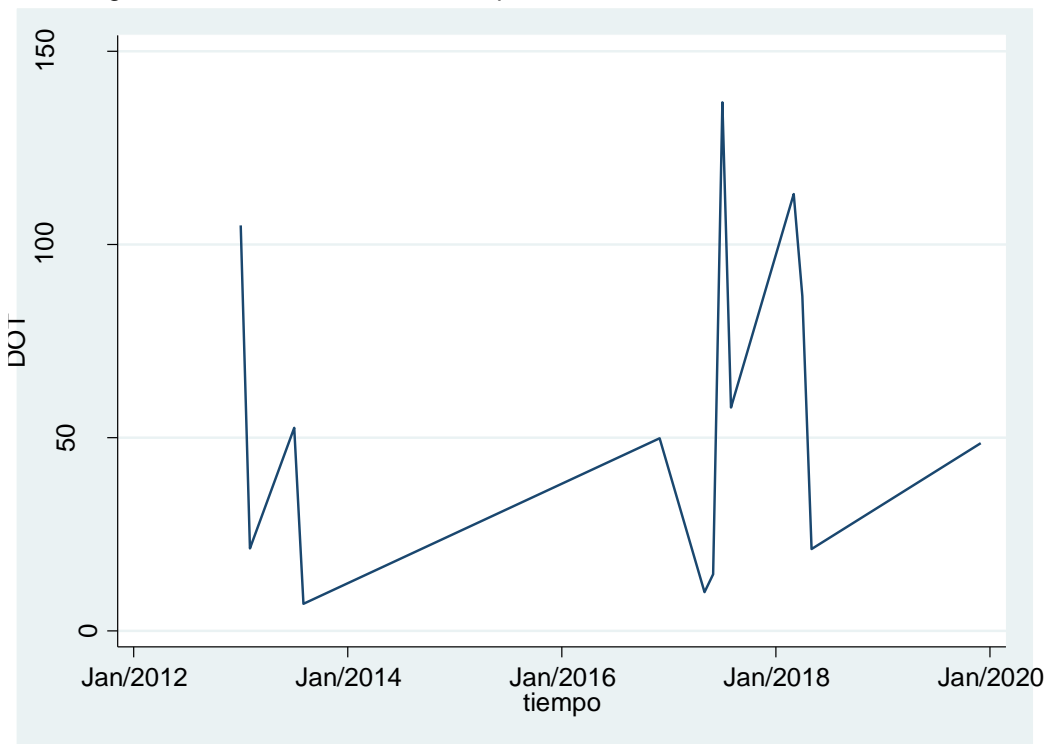


Fig.A17 Serie temporal que muestra el consumo de ABDO (DOT) en el departamento de medicina interna dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

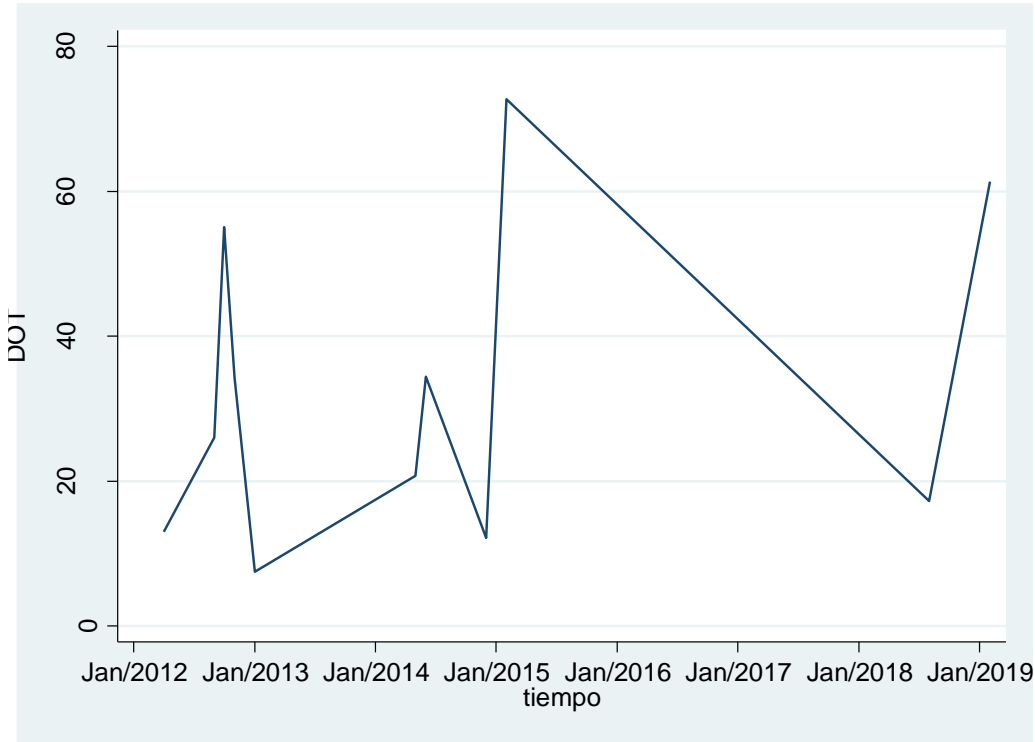


Fig.A18 Serie temporal que muestra el consumo de caspofungina (DOT) en el departamento de medicina interna dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

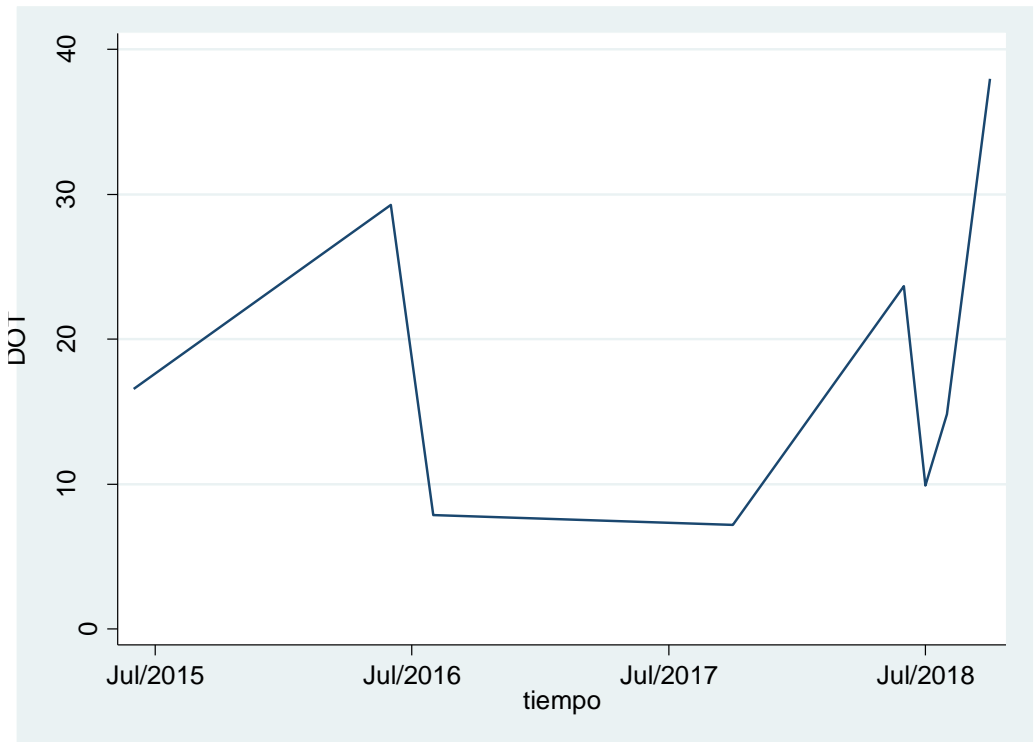


Fig.A19 Serie temporal que muestra el consumo de ABDO (DOT) en el departamento de nefrología dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

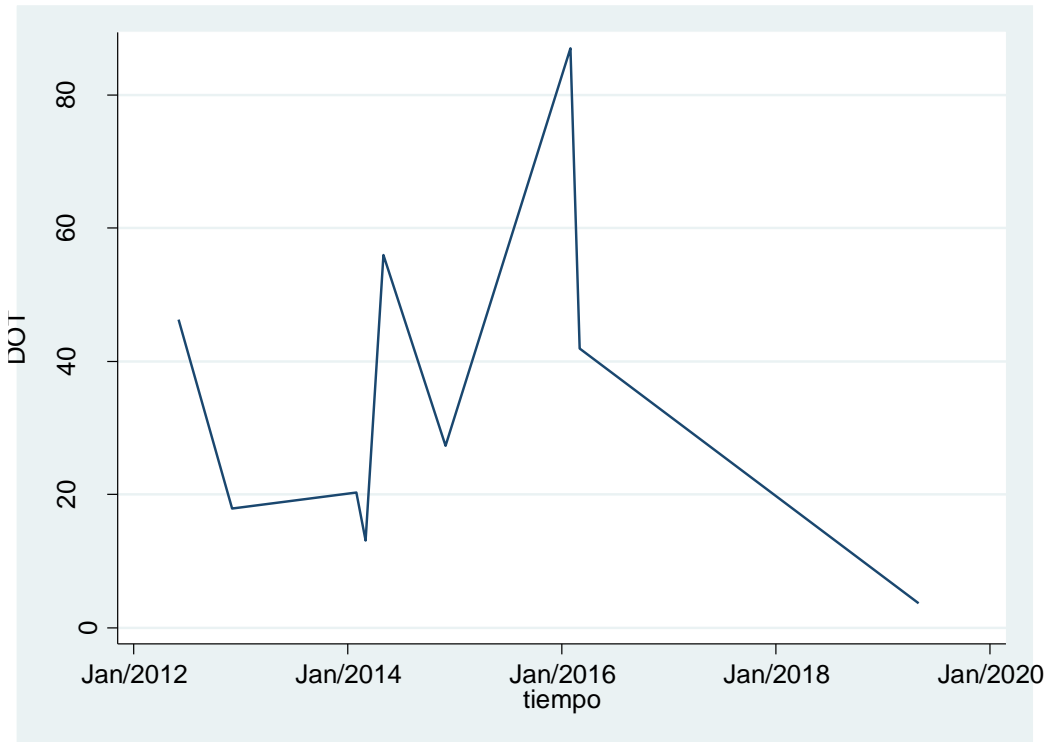


Fig.A20 Serie temporal que muestra el consumo de las ABL(DOT) en el departamento de nefrología dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

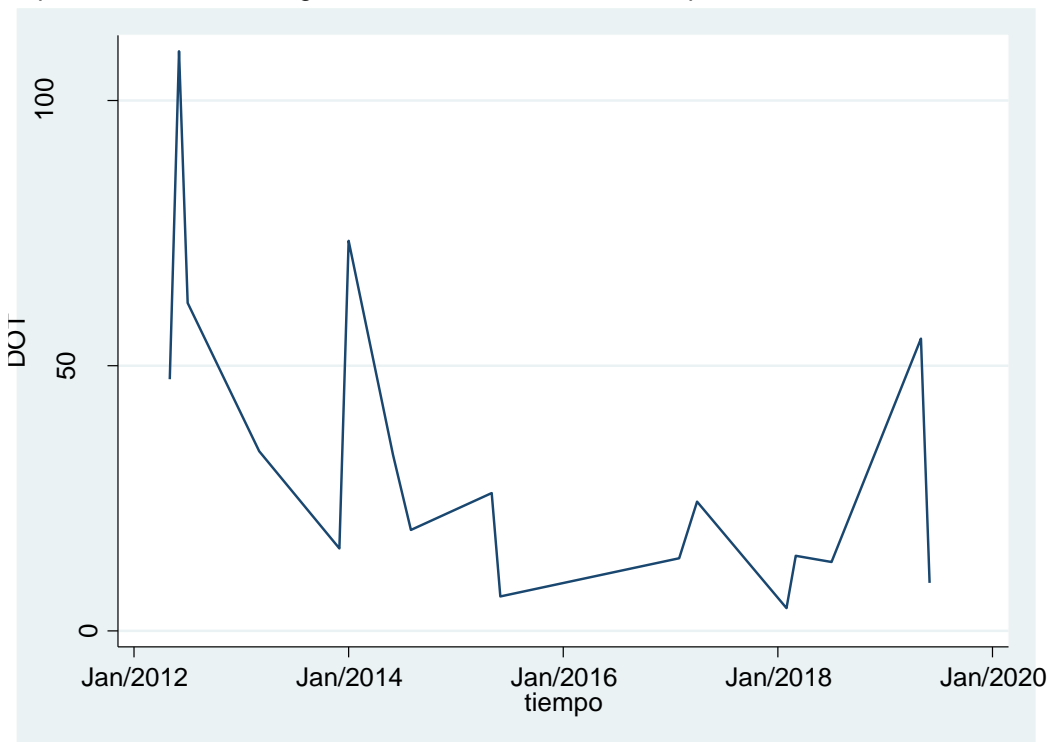


Fig.21 Serie temporal que muestra el consumo de fluconazol (DOT) en el departamento de nefrología dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

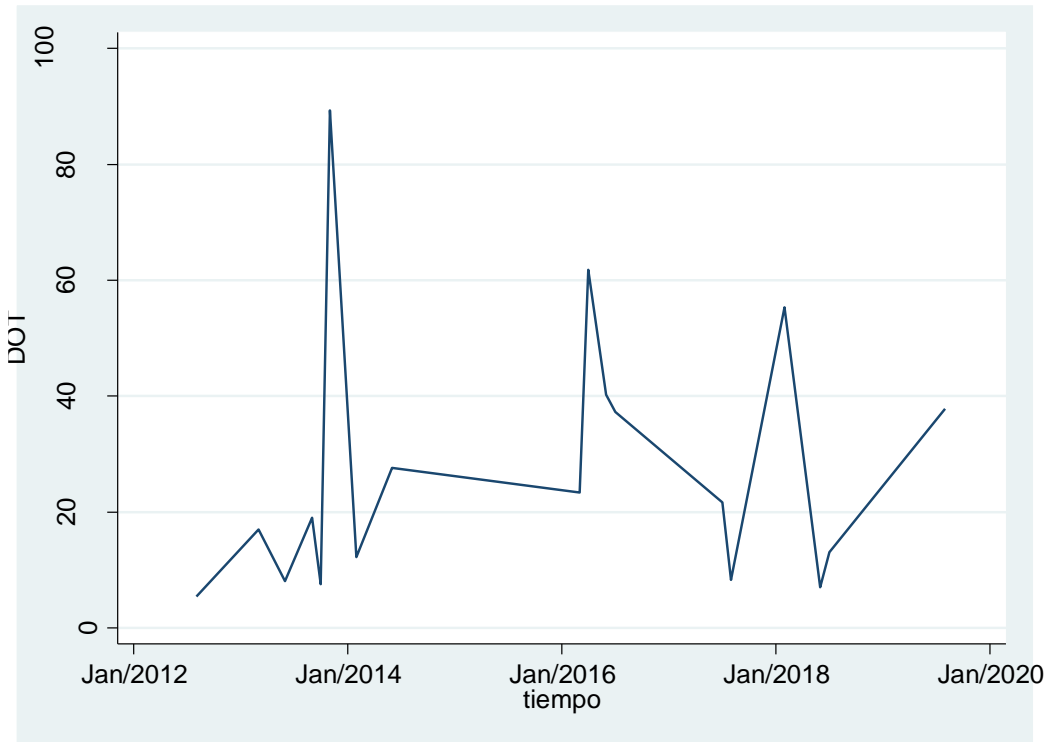


Fig.A22 Serie temporal que muestra el consumo de las ABL(DOT) en el departamento de neonatología dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

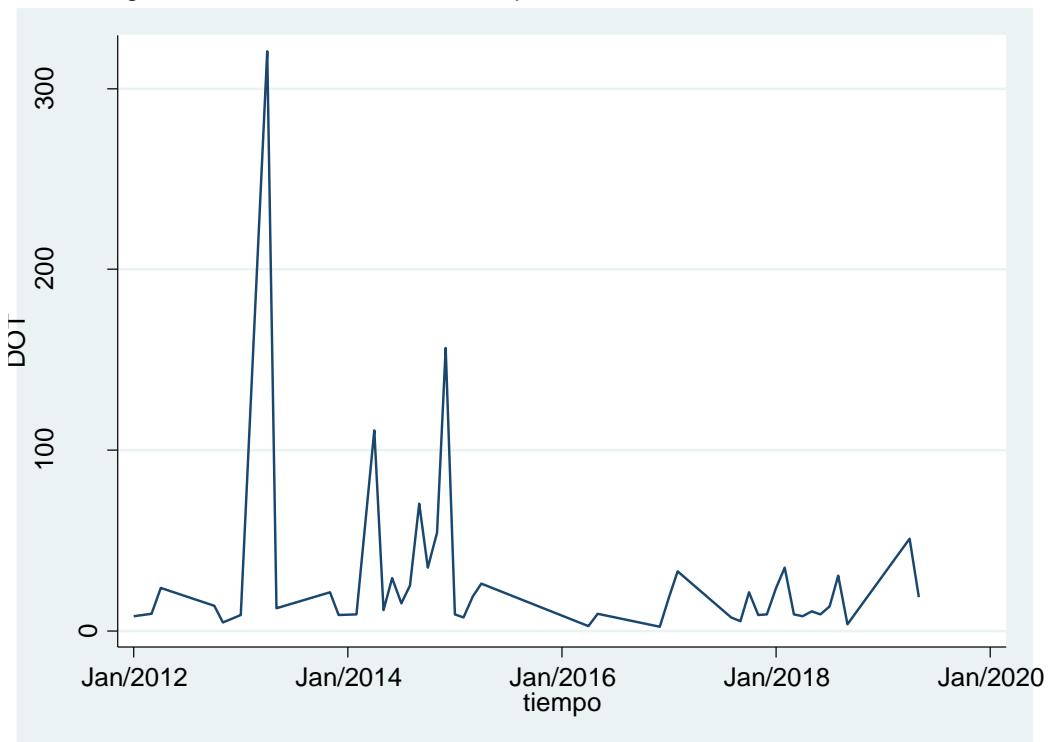


Figura A25 Serie temporal que muestra el consumo de voriconazol (DOT) en el departamento de urgencias dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

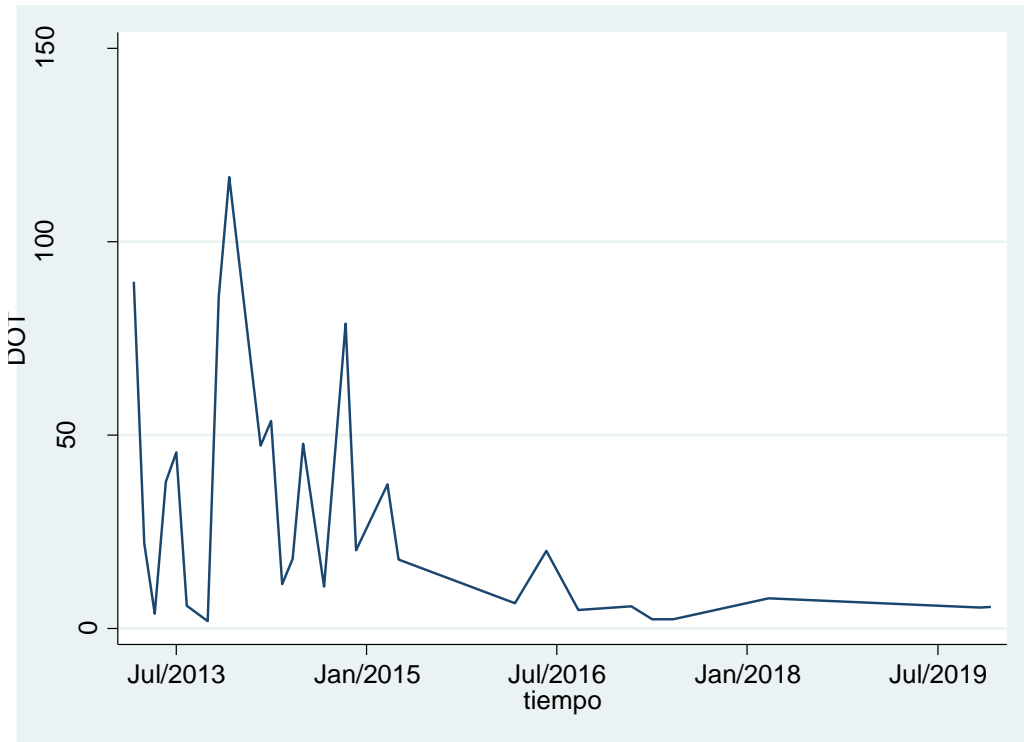


Figura A26 Serie temporal que muestra el consumo de ganciclovir (DOT) en el departamento de infectología dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.

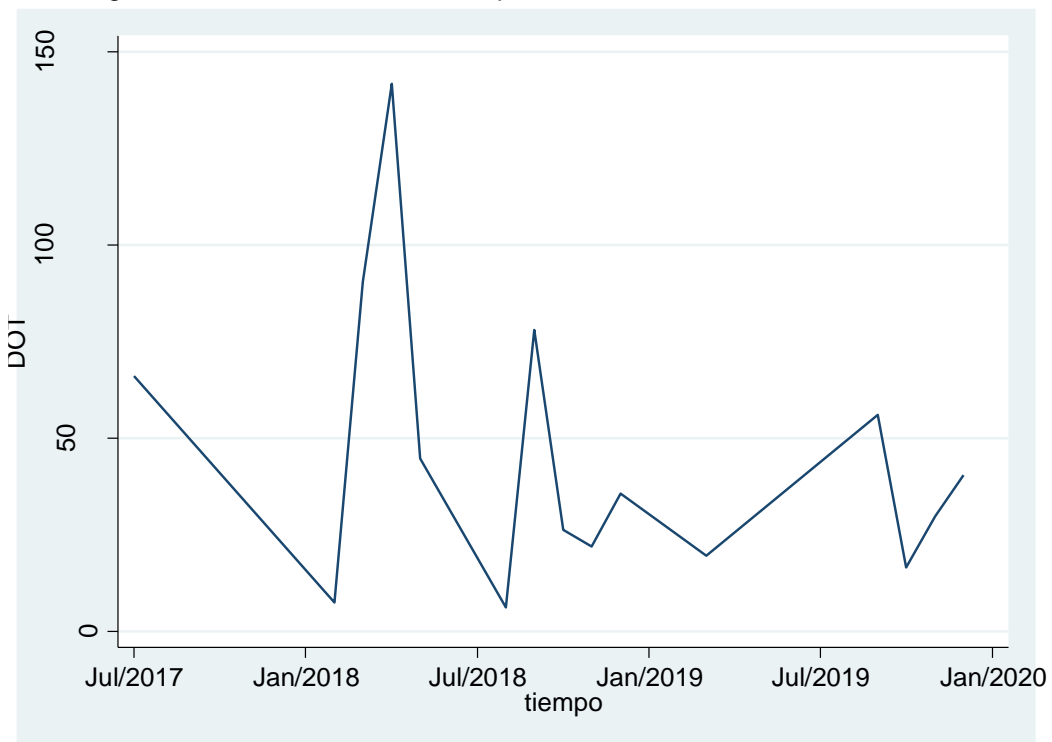
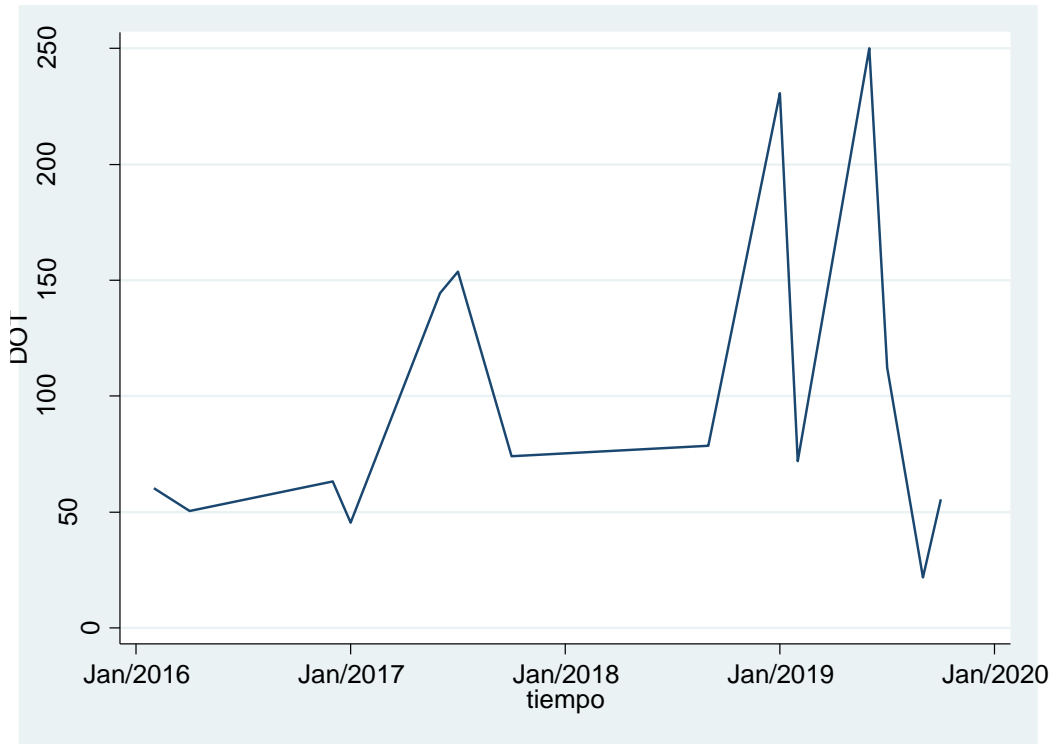


Fig.A27 Serie temporal que muestra el consumo de aciclovir (DOT) en el departamento de reumatología dentro del HIMFG durante el periodo del 2012-2019.



Apéndice 2. Cartel presentado en la reunión anual de investigación el HIMFG 2022



EVALUACIÓN DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS A TRAVÉS DE SERIES TEMPORALES EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL.



Autores: Rodolfo Jiménez-Juárez(3), Ana Mayra Pérez-Morales (1), Alfonso Reyes-López(2), Olga Magdala Morales-Ríos(4), Erika Janet Islas-Ortega (5), Patricia Clark Peralta(1), Jessica Liliana Vargas-Neri(1) y Grupo de Colaboración ASP-HIM(§).

- (1) Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG)
 (2) Centro de Estudios Económicos y Sociales en Salud del Hospital Infantil de México Federico Gómez
 (3) Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México
 (4) Unidad Habilitada de Apoyo al Predictamen, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México
 (5) Servicios Farmacéuticos del Hospital Infantil de México Federico Gómez
 (§) La lista completa de los miembros se encuentra al final de este cartel

INTRODUCCIÓN

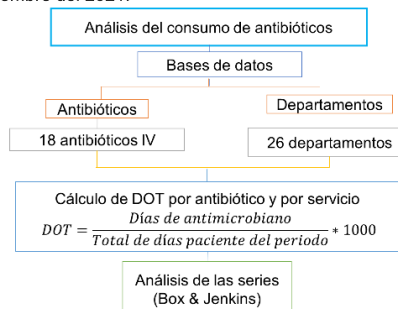
Las medidas de consumo se refieren a métricas que reflejan una cantidad agregada o promedio de antimicrobianos consumidos a nivel de paciente, una unidad o servicio hospitalario, o bien, una institución completa¹; dentro de estas métricas, los días de terapia (DOT) es la métrica ideal para los pacientes pediátricos, se refiere a cualquier dosis de antimicrobiano recibido dentro de 24 horas¹⁻⁴. Las series temporales son un método estadístico que permite evaluar el comportamiento del consumo a través del tiempo, además de proporcionar pronósticos con base en el historial de antimicrobianos utilizados⁵.

OBJETIVO

Evaluar el consumo de antibióticos administrados por vía intravenosa (IV) en un periodo de 6 años.

METODOLOGÍA

Análisis secundario de bases de datos de antibióticos del centro de mezclas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), en el periodo de enero 2016 a diciembre del 2021.



Consideraciones éticas: protocolo HIM/2020/010 SSA.1639.

RESULTADOS

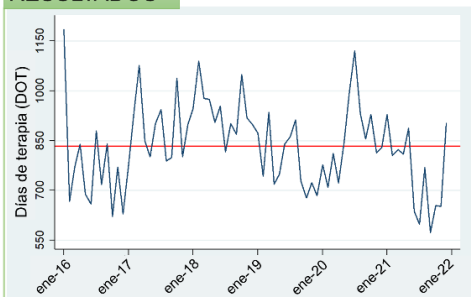


Fig. 1: Consumo Global de todos los antibióticos consumidos en el HIMFG.

Financiamiento: Grant académico independiente por parte de Pfizer-IDSA (No. 55159619)

§ El Grupo de Colaboración ASP-HIM (los participantes están ordenados por departamento):

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica: Patricia Clark Peralta, Jessica Liliana Vargas Neri, Alma Lidia Almiray Soto, Ana Mayra Pérez Morales, Frida Isabel Osnaya Valencia, Dulce Blanco Vega, Vanessa Martínez Lara, José Fernando Pérez Franco, Bertha Edith Reyes Pérez, Jocelyn Jacobo Mendoza. Unidad habilitada de apoyo al predictamen: Olga Magdala Morales Ríos. Centro de Estudios Económicos y Sociales en Salud: Alfonso Reyes López. Departamento de Infectología: Rodolfo Jiménez Juárez, Martha Avilés Robles, Karla Ojeda Diezbarroso, Margarita Nava Frias, Almudena Laris González, José Luis Romero Zamora, Víctor López. Departamento de Epidemiología Hospitalaria: Fernando Ortega Riosvelasco, Roberto Moreno Miranda, Ana Estela Gamito Arroyo, Víctor Eduardo López Moreno, Sadid Angel Estrada Chacón, Margarita Torres García, Mansel Medina Palcaestre. Servicio de Calidad: Heriberto Gómez Gayrán, Graciela Martínez Ramírez. Dirección de Planificación: Miriam G. Herrera Segura. Dirección de Enseñanza: Sarbelio Moreno Espinoza. Dirección Médica: Mónica Villa Guillén. Departamento de Enfermería: Angélica María Hernández Tapia, María Luz Flores. Subdirección de salud integral del paciente: Daniela de la Rosa Zamboni. Servicios Farmacéuticos: Erika Janet Islas Ortega, José Rivero Corona, Gerardo Gabriel Vargas Esquivel. Departamento de Laboratorio Clínico: Israel Parra Ortega, María del Carmen Castellanos Cruz, Raúl Ramírez Malagón.

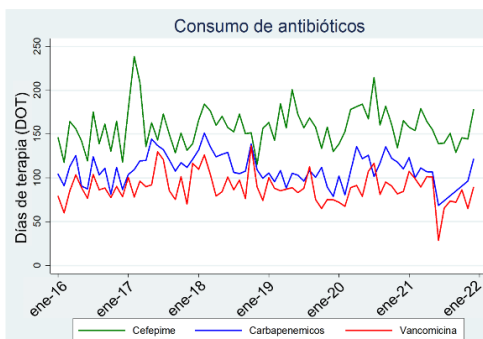


Fig. 2 Antibióticos con mayor consumo

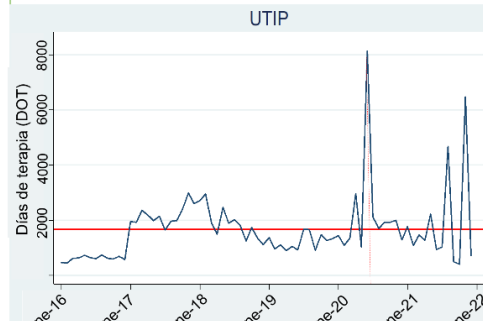


Fig. 3: Consumo de antibióticos en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP)

CONCLUSIONES

- Se encontró que todos los antibióticos analizados, no presentaron una dependencia con respecto al tiempo.
- El consumo de los antibióticos en ciertos departamentos presentaron un cambio en la tendencia como cirugía general y el servicio de UTIP.

REFERENCIAS

- Morris AM. Antimicrobial Stewardship Programs: appropriate measures and metrics to study their impact. *Current Treat Options Infect Dis*. 2014; 6(2): 101-12.
- Villegas MV, Esparza G, Zurita J. Comité de Antimicrobianos PROA y Resistencia-Asociación Panamericana de Infectología (API). Guía para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario. 2016.
- Public Health Ontario. Antimicrobial Stewardship Programs (ASPs) metrics examples.
- Beganovic M, Laplante KL. Communicating with facility leadership: metrics for successful Antimicrobial Stewardship Programs (ASP) in acute care and long-term care facilities.
- López-Lozano JM, Monnet DL, Yagü A, Burgos A, Gonzalo N, Campillos P, et al. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;14(1):21-31.
- ATC/DDD 2022