

Contribución del químico farmacéutico en los programas de gerenciamiento de antimicrobianos: estudio de cohortes ambispectivo

Pharmacist's contribution on antimicrobial stewardship program: ambispective cohort study

Héctor Holguín^{1,2}, Pedro Amariles², William Ospina¹, Miguel Pinzón¹ y Johan Granados^{2,3}

¹Clínica Medellín S.A. Colombia.

²Grupo de investigación Promoción y Prevención Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Colombia.

³Grupo Investigación Clínica HPTU. Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Proyecto financiado con recursos de la Clínica Medellín S.A. (Colombia) y el Grupo de Investigación Promoción y Prevención Farmacéutica de la Universidad de Antioquia, Colombia.

Conflictos de interés: los autores no manifiestan potencial conflicto de interés alguno.

Recibido: 20 de julio de 2020 / Aceptado: 22 de junio de 2021

Resumen

Introducción: El programa de gerenciamiento de antimicrobianos (PGAn) promueve el uso racional de los antimicrobianos, garantizando que cada paciente reciba el fármaco correcto, por el tiempo correcto, por la vía y a la dosis correcta. **Objetivo:** Establecer la asociación de los resultados de un PGAn liderado por un químico farmacéutico, en términos de consumo de antimicrobianos, duración del tratamiento y costos, en una institución prestadora de salud de alta complejidad. **Materiales y Método:** Estudio de cohortes ambispectivo. En la cohorte expuesta, (entorno de un PGAn), un químico farmacéutico con entrenamiento en enfermedades infecciosas evaluó e intervino la indicación, dosis, duración del tratamiento y espectro bacteriano del antimicrobiano. La cohorte no expuesta fue una población retrospectiva similar (pareada) a la cohorte expuesta, pero sin la evaluación de su terapia antimicrobiana. **Resultados:** Se identificaron 258 pacientes en la cohorte expuesta y 247 en la cohorte no expuesta al PGAn. Se observó una disminución en el consumo de antimicrobianos (119.831 vs 137.678 DDD/100 pacientes-día, $p < 0,001$) y una disminución de 34,1% en los costos asociados a la antibioterapia de la cohorte expuesta, en comparación con la cohorte no expuesta al PGAn. **Conclusión:** El PGAn liderado por un químico farmacéutico se asocia a mejores resultados en términos de consumo y menores costos de la terapia antimicrobiana.

Palabras clave: programa de gerenciamiento de antimicrobianos; químico farmacéutico; resistencia bacteriana; servicio farmacia hospitalaria; atención farmacéutica.

Abstract

Background: Antimicrobial stewardship program (AMSP) promotes the rational use of the antimicrobial, ensuring that each patient receives the correct antibiotic, by the correct time and at the correct dose. **Aim:** To establish the association of the results of an AMSP led by a pharmaceutical chemist, in terms of antibiotic consumption, duration of treatment and costs in a tertiary healthcare setting. **Method:** Ambispective cohort study. In the exposed cohort, in the environment of a AMSP, a pharmacist with training in infectious diseases evaluated and intervened the indication, dosage, duration of treatment and bacterial spectrum of the antimicrobial. The no-exposed cohort corresponded to a retrospective population that was similar (paired) to the exposed cohort, but that did not receive an evaluation of its antimicrobial therapy. **Result:** 258 patients were identified in the exposed cohort and 247 in the cohort not exposed to the AMSP. Decrease in the consumption of antibiotics was observed (119,831 vs 137,678 DDD/100 patients-day, $p < 0.001$) and a decrease in 34.1% of the costs associated with antibiotic therapy of the exposed cohort, in comparison with the cohort not exposed to the AMSP. **Conclusion:** AMSP led by a pharmacist have better outcomes in terms of consumption and lower costs associated with antibiotic therapy.

Keywords: antimicrobial stewardship program; pharmacist; drug resistance; bacterial; pharmacy service; hospital; pharmaceutical services.

Correspondencia a:

Héctor Holguín Yepes
hector_holguin30@hotmail.com

Introducción

En los últimos años, se ha presentado un aumento exponencial de la resistencia a los antimicrobianos, debido a la respuesta evolutiva, favorecida por la presión selectiva que ejercen sobre los microorganismos (asociado al uso irracional de los mismos) y la capacidad de ellos de adaptarse a nuevos ambientes, lo que conlleva a la selección de microorganismos resistentes. La infección por microorganismos multiresistentes, o incluso panresistentes, tiene mayor índice de mortalidad, resultados clínicos adversos (siendo uno de ellos la prolongación de la estancia hospitalaria) y mayores costos asociados al sistema de salud, en comparación con un paciente con el mismo microorganismo sin resistencia.

El Programa de Gerenciamiento de Antimicrobianos (PGAn) es un modelo de atención que se caracteriza por promover un diagnóstico correcto de las enfermedades infecciosas y la selección del antimicrobiano más adecuado a las condiciones clínicas del paciente y la epidemiología local, garantizando así que cada paciente reciba el antimicrobiano correcto, por el tiempo correcto y a la dosis correcta⁷, presentando un efecto positivo sobre el paciente. La práctica del químico farmacéutico clínico en enfermedades infecciosas ha sido una actividad creciente en los últimos años y es tendencia mundial en los PGAn¹² y es clave para el desarrollo del programa. A pesar de la experiencia mundial sobre la implementación de PGAn liderados por farmacéuticos, en el contexto colombiano no se dispone de evidencia científica de los resultados de los programas de uso racional de antimicrobianos.

Objetivo

Establecer la asociación de los resultados de un programa de gerenciamiento de antimicrobianos liderado por un químico farmacéutico, en términos de consumo de antimicrobiano, duración del tratamiento y costos en una institución prestadora de salud de alta complejidad.

Materiales y Método

Se realizó un estudio observacional de cohortes ambispectiva, a partir de la población ingresada a la Clínica Medellín S.A. (clínica privada de alta complejidad, con 230 camas), entre agosto de 2016 y diciembre de 2017. Se compararon los pacientes ingresados a un PGAn (formalmente constituido desde el Comité de Infecciones de la clínica) con una cohorte histórica no expuesta al PGAn (Figura 1). Para ello, se consideraron las siguientes definiciones:

- *Cohorte expuesta*: población cuya terapia antimicrobiana fue evaluada en el PGAn entre agosto de 2016 y diciembre de 2017.

- *Cohorte no expuesta*: población retrospectiva (julio de 2016 hacia atrás en el tiempo) pareada a la cohorte expuesta (vecino más cercano), pero sin evaluación de su terapia antimicrobiana, dentro del PGAn.
- *Factor protector*: evaluación de la terapia antimicrobiana por parte del farmacéutico, en el entorno del PGAn.

En la cohorte expuesta al PGAn, un químico farmacéutico con entrenamiento en enfermedades infecciosas identificó los pacientes que cumplieron criterios de inclusión y exclusión en el período de tiempo del estudio, evaluó la antibioticoterapia de los pacientes incluidos utilizando la metodología SOAP (S: Subjetivo, O: Objetivo, A: Análisis, P: Plan), valorando la indicación del antimicrobiano, dosis, duración del tratamiento, espectro bacteriano, al igual que el cambio a antibioticoterapia oral y reacciones adversas medicamentosas. Para ello, en los casos en los que estuvo disponible, se utilizó la información del microorganismo aislado y su patrón de sensibilidad. Las intervenciones farmacéuticas propuestas fueron valoradas en conjunto con el médico infectólogo del PGAn, quien determinó la pertinencia de éstas y en los casos necesarios, realizó la modificación de la antibioticoterapia, incluyendo también un registro en la historia clínica de las acciones tomadas. La curación clínica y/o microbiológica se determinó cuando el médico tratante determinara que la infección estaba curada o que microbiológicamente se pudiera establecer.

Para la selección de la cohorte expuesta al PGAn se consideraron los siguientes criterios de inclusión: paciente mayor de 18 años; pacientes que dentro de su farmacoterapia tuvieran prescrito como mínimo un antimicrobiano considerado de amplio espectro [piperacilina/tazobactam, ceftriaxona, ceftazidima, cefepime, ceftarolina, carba-penémicos, ciprofloxacina, vancomicina, polimixina B (colistina), linezolid, daptomicina, tigeciclina]. Los criterios de exclusión considerados para la cohorte no

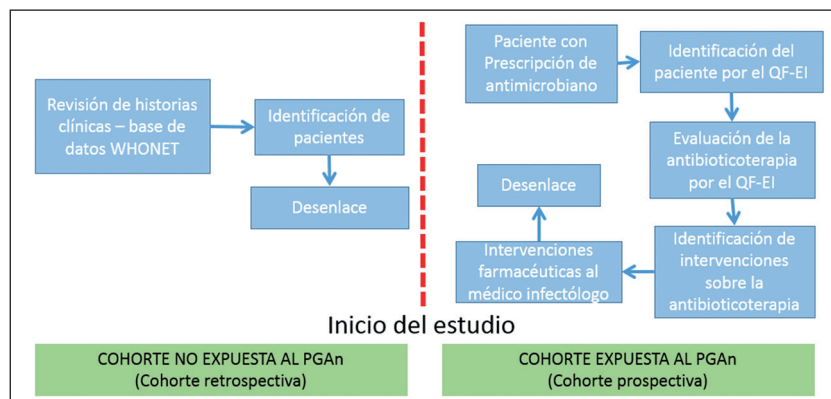


Figura 1. Identificación de los pacientes de las cohortes expuesta y no expuesta. QF: químico farmacéutico.

expuesta fueron: pacientes sin la primera evaluación por parte de la especialidad médica tratante; pacientes recibiendo oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO); pacientes con muerte en las 24 h de ingreso por causas no infecciosas; pacientes con fibrosis quística; administración de antimicrobianos vía subcutánea, intraperitoneal o intratecal; pacientes internados en el servicio de cirugía y hemodinámica (unidad cardiovascular), ya que estos son considerados servicios de transición y/o corta estancia.

Análisis estadístico

Para evaluar el consumo de antimicrobianos se estimaron 257 pacientes para la cohorte expuesta y 257 para la cohorte no expuesta, para un total de 514 pacientes (diferencia de medias: 0,10 de dosis diaria definida -DDD-/100 pacientes-día; desviación estándar común de 0,455; razón de tamaños muestrales 1, nivel de confianza 90% y potencia 80%).

Los datos obtenidos se exportaron al programa estadístico SPSS versión 23, en el cual se realizó un análisis bivariado de la variable dependiente, junto con aquellas variables socio-demográficas y clínicas (nivel de confianza del 95%). Los análisis bivariados en las variables cualitativas se realizaron a partir de los resultados de tablas de 2 x 2 a través de la prueba χ^2 o test exacto de Fisher cuando las frecuencias esperadas fueron menores de 5 en 25% o más de las frecuencias observadas. En las variables cuantitativas se realizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para determinar su distribución y aplicar el test U de Mann-Whitney en las comparaciones de las variables entre los dos grupos (expuestos y no expuestos) si no es normal y prueba t si es normal.

Los costos se estimaron a partir de la base de datos del Sistema de Información de Precios de Medicamentos “SISMED” del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia del año 2017, ponderando cada uno de los antimicrobianos y considerando una inflación para el año 2018 de 3,35% y una TRM (tasa de cambio representativa del mercado) para el dólar americano de \$2.883,35 pesos colombianos.

Se tuvieron en cuenta los lineamientos de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia y la aprobación del Comité de Ética de la Clínica Medellín S.A.

Resultados

Identificación de las cohortes

En la cohorte expuesta, 260 pacientes cumplieron criterios de inclusión, de los cuales se excluyeron dos pacientes que utilizaban antimicrobianos vía peritoneal, conformando finalmente 258 pacientes esta cohorte expuesta. Con respecto a la cohorte no expuesta, 247 pacientes fueron identificados.

Comparación sociodemográfica de la cohorte expuesta y la cohorte no expuesta

Se realizó una comparación estadística de las variables cualitativas sociodemográficas y clínicas de las cohortes expuesta y no expuesta (Tabla 2), estableciendo diferencias estadísticamente significativas en la especialidad tratante ($p = 0,007$) y en el desenlace clínico ($p = 0,000$): un mayor número de pacientes que presentaron curación clínica y/o microbiológica en la cohorte expuesta y un mayor número de pacientes que fallecieron en la cohorte no expuesta (Tabla 1). Las variables género, tipo de afiliación, especialidad tratante, estancia previa en UCI y hospitalización en los últimos tres meses no presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

El análisis comparativo de las variables cuantitativas sociodemográficas y clínicas de las cohortes expuesta y no expuesta (Tabla 2), estableció que hay diferencias estadísticamente significativas en el estadio renal ($p = 0,001$). Las variables peso y creatinemia no presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

Con respecto a las comorbilidades en ambas cohortes, se encontró que, en valor neto, ambas cohortes tienen una carga de comorbilidades relativamente similar, pero con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$).

Evaluación de la variación del consumo de antimicrobianos de la cohorte expuesta con respecto a la cohorte no expuesta

Respecto a la comparación del consumo de antimicrobianos de la cohorte expuesta y la cohorte no expuesta (Tabla 3), expresado en DDD/100-pacientes-día, se observó una disminución estadísticamente significativa en el consumo global de antimicrobianos ($p < 0,001$). Además, se encontró disminuciones estadísticamente significativas en el consumo de ceftriaxona ($p = 0,010$), ciprofloxacina ($p = 0,001$), ertapenem ($p = 0,022$) y meropenem ($p = 0,001$), siendo el consumo de estos antimicrobianos, superior en la cohorte no expuesta.

Tabla 1. Comparación estadística del desenlace clínico de la cohorte expuesta y la cohorte no expuesta

Variable (n)	Pacientes expuestos (n)	Pacientes no expuestos (n)	p
Curación clínica y/o microbiológica	153	118	< 0,001
Tratamiento domiciliario	67	80	
Fallecimiento	12	33	
Tratamiento oral	21	15	
Otros desenlaces	5	1	

Tabla 2. Comparación estadística de las variables cualitativas sociodemográficas de la cohorte expuesta y la cohorte no expuesta

Variable (n)		Pacientes expuestos (n)	Pacientes no expuestos (n)	p
Género	Hombre	140	134	0,534
	Mujer	118	113	
Tipo de afiliación	Contributiva (365)	184	181	0,188
	Subsidiada (106)	61	45	
	Póliza (6)	4	2	
	Prepagada (15)	6	9	
	Particular (1)	0	1	
	Otro (12)	3	9	
Antropométrico	Peso (Kg)	258	247	0,130
Especialidad tratante	Cardiología (4)	4	0	0,007
	Cirugía cardiovascular (1)	0	1	
	Cirugía general (78)	45	33	
	Cirugía oncológica (1)	1	0	
	Cirugía plástica (7)	2	5	
	Cirugía vascular (7)	4	3	
	Endocrinología (1)	1	0	
	Ginecología (4)	3	1	
	Hematología (1)	0	1	
	Hemato-oncología (8)	7	1	
	Infectología (17)	4	13	
	Medicina Interna (230)	103	127	
	Neumología (61)	32	29	
	Neurocirugía (8)	5	3	
	Neurología (3)	0	3	
	Ortopedia (20)	13	7	
	Urgentología (1)	0	1	
Urología (53)	34	19		
Estancia previa en UCI	No (445)	232	213	0,217
	Si (60)	26	34	
Estadio renal (Cockcroft-Gault)	(≤15) Falla renal	9	24	0,001
	[≥90] Normal	71	46	
	[15-29] Grave	25	30	
	[30-59] Moderado	50	73	
	[60-89] Leve	102	66	
Hospitalización previa en los últimos 3 meses	No (354)	179	175	0,771
	Si (151)	79	72	

Variación de la duración del tratamiento antimicrobiano de la cohorte expuesta con respecto a la cohorte no expuesta

Comparando el tiempo de duración del tratamiento antimicrobiano entre las cohortes expuesta y no expuesta (Tabla 4), se encontró una duración mayor en el grupo no expuesto, estadísticamente significativa ($p = 0,001$).

Los antimicrobianos que presentaron disminución, en la duración del tratamiento, fueron meropenem ($p = 0,001$), ciprofloxacina ($p = 0,002$) y ertapenem ($p = 0,023$). La duración de los tratamientos con imipenem/cilastatina, doripenem y ampicilina/sulbactam disminuyeron en la cohorte expuesta, en comparación con la cohorte no expuesta, pero sin significación estadística.

Tabla 3. Comparación estadística del consumo de antimicrobianos en la cohorte expuesta y la cohorte no expuesta

Antimicrobiano	Pacientes expuestos			Pacientes no expuestos			p
	DDD/100 pacientes/día	Mediana	RIC	DDD/100 pacientes/día	Mediana	RIC	
General	119,831	0,250	0,273	137,678	0,285	0,276	< 0,001
Amikacina	0,035	0,017	-	-	-	-	-
Ampicilina/sulbactam	0,991	0,103	0,137	13,291	0,476	0,206	0,002
Aztreonam	0,297	0,054	0,070	2,453	0,083	0,113	0,112
Cefazolina	4,617	0,099	0,688	2,805	0,148	0,762	0,259
Cefepime	14,589	0,323	0,566	14,990	0,714	0,987	0,139
Ceftazidima	-	-	-	0,667	-	-	-
Ceftriaxona	9,214	0,193	0,242	9,289	0,381	0,339	0,010
Ciprofloxacina	22,689	0,253	0,278	30,837	0,355	0,228	0,001
Clindamicina	-	-	-	0,296	-	-	-
Daptomicina	1,243	-	-	1,112	-	-	-
Doripenem	1,739	0,869	-	3,959	1,975	-	-
Ertapenem	0,108	0,053	-	3,081	0,222	0,095	0,022
Imipenem/cilastatina	2,889	0,303	0,264	1,048	0,273	0,131	0,570
Linezolid	4,346	0,276	0,570	1,810	0,444	0,206	0,953
Meropenem	19,151	0,268	0,338	22,040	0,428	0,333	0,001
Piperacilina/tazobactam	27,364	0,290	0,199	24,759	0,285	0,081	0,192
Polimixina B	0,262	-	-	-	-	-	-
Tigeciclina	1,643	0,821	-	0,445	-	-	-
Vancomicina	8,403	0,178	0,236	4,795	0,222	0,134	0,555

RIC: Rango intercuartílico.

Evaluación de la variación de los costos asociados al tratamiento antimicrobiano de la cohorte expuesta con respecto a la cohorte no expuesta

Se estableció que el grupo expuesto al PGAn presentaba menores costos asociados a la antibioticoterapia con un total de USD 76.653,23 en comparación con los costos asociados de la antibioticoterapia en la cohorte no expuesta al PGAn, cuyos costos fueron de USD 116.362,43 representando una disminución de 34,1%.

Discusión

Resultados de la implementación de PGAn en Latinoamérica y Colombia

Durante la revisión del tema, no se identificó estudio similar alguno en Latinoamérica, considerando este estudio como el primero que presenta los resultados de un PGAn liderado por un químico farmacéutico, en Latinoamérica y específicamente en Colombia.

El seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con uso de antimicrobianos de amplio espectro

Con respecto al grupo no expuesto, las cohortes presentaron diferencias estadísticamente significativas en el índice de masa corporal ($p = 0,007$), siendo mayor en el grupo de los expuestos (mediana (RIC) 25,24^{7,27} vs 24,02^{6,57}), lo cual no tiene relevancia clínica en este estudio, debido a que la dosificación de los antimicrobianos se ajusta principalmente por el peso del paciente y en esta variable se determinó ausencia de diferencia estadísticamente significativa entre ambas cohortes ($p = 0,130$); y en el estadio renal, debido a que en la cohorte no expuesta se observó un mayor número de pacientes con alteración de la función renal, aspecto que afecta significativamente el consumo de antimicrobianos. Para este caso se evidenciaría con un menor consumo de antimicrobianos en el grupo no expuesto, dado que la mayoría de los antimicrobianos de este estudio son de aclaramiento renal y requerirían ajuste (disminución) de dosis.

Con respecto a las variables clínicas, entre ambas cohortes sólo se presentó diferencias estadísticamente significativas en la variable de desenlace clínico ($p = 0,000$), presentado principalmente por un mayor número de pacientes que presentaron curación clínica y/o microbiológica en la cohorte expuesta y un mayor número de pacientes que fallecieron en la cohorte no expuesta. En un análisis exploratorio (*post hoc*), a través de una regresión logística, se estableció que 14% de los fallecimientos son explicados por el estadio renal del paciente al momento de ser incluido al PGAn (8%), el género (3%) y la no inclusión del paciente en el PGAn (3%) de los fallecimientos. Estos resultados exploratorios difieren de los reportados en otros estudios, donde se logró establecer que, con posterioridad a la implementación de un PGAn, la mortalidad no difiere entre las cohortes evaluadas¹⁴. Sin embargo, ninguno de estos estudios tiene un diseño estadístico ni muestral que permitan establecer asociación entre el desarrollo de los PGAn y la mortalidad.

Comparación del consumo de antimicrobianos de la cohorte expuesta con la cohorte no expuesta

Se realizó una comparación del consumo de antimicrobiano, expresado en DDD/100 pacientes-día en la cohorte expuesta y la cohorte no expuesta, encontrando disminución estadísticamente significativa en el consumo global de antimicrobianos ($p < 0,001$), con disminuciones estadísticamente significativas en el consumo de ceftriaxona ($p = 0,010$), ciprofloxacina ($p = 0,001$), ertapenem ($p = 0,022$) y meropenem ($p = 0,001$). Durante el período de estudio no se presentaron brotes epidemiológicos o variaciones significativas en la incidencia de microorganismos multirresistentes que pudiesen explicar las variaciones en el consumo entre ambos grupos. Las variaciones en el consumo de los demás antimicrobianos no fueron estadísticamente significativas. Estos resultados son similares a los encontrados en diferentes estudios que pretendían evaluar el resultado de la implementación de PGAn:

- Sistanizad y cols., evaluaron la implementación de un PGAn en una unidad de cuidados intensivos. Lograron una reducción de 60% en el uso de carbapenémicos, aumentando con ello la sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a imipenem.
- Storey y cols.¹⁴, concluyeron que la participación del químico farmacéutico en un PGAn logró optimizar la terapia antimicrobiana disminuyendo en 22% las DDD/100-ingresos y una reducción de 16% en 1.000 pacientes-día ($p = 0,013$);
- Apisarnthanarak y cols.¹⁵, encontraron que la participación del farmacéutico en el PGAn logró disminuir el uso inapropiado de antimicrobianos ($p < 0,001$) y los días de estancia hospitalaria de los pacientes con enfermedades infecciosas ($p < 0,001$), sin diferencias

Tabla 4. Comparación estadística de la duración del tratamiento en la cohorte expuesta y la cohorte no expuesta

Grupo		n (RIC)	Mediana	p
General	No expuesto	319	7 (3)	0,001
	Expuesto	332	7 (7)	
Meropenem	No expuesto	45	10 (7)	0,001
	Expuesto	60	3,5 (7,75)	
Vancomicina	No expuesto	27	7 (8)	0,804
	Expuesto	29	5 (7)	
Imipenem/cilastatina	No expuesto	4	11,5 (5,5)	0,808
	Expuesto	8	9,5 (7)	
Ciprofloxacina	No expuesto	45	7 (3)	0,002
	Expuesto	60	5,5 (4,75)	
Piperacilina/tazobactam	No expuesto	88	7 (3)	0,883
	Expuesto	91	7 (5)	
Ceftriaxona	No expuesto	21	10 (7)	0,078
	Expuesto	24	7 (4,75)	
Cefepime	No expuesto	17	7 (8)	0,383
	Expuesto	22	7 (7)	
Doripenem	No expuesto	2	22 (NR)	0,221
	Expuesto	2	12 (NR)	
Ertapenem	No expuesto	12	7 (3)	0,023
	Expuesto	2	1,5 (NR)	
Linezolid	No expuesto	5	14 (6,5)	1,000
	Expuesto	9	10 (10,5)	
Ampicilina/sulbactam	No expuesto	21	10 (6)	0,589
	Expuesto	6	12 (8,25)	
Cefazolina	No expuesto	7	7 (12)	0,746
	Expuesto	7	10 (7)	

RIC: Rango intercuartílico.

estadísticamente significativas en mortalidad en el grupo intervención en comparación con el grupo control.

- Por su parte, Vettese y cols., evaluaron la inclusión del farmacéutico en el PGAn en la variación del consumo de carbapenémicos, fluoroquinolonas y vancomicina, encontrando variaciones cualitativamente similares al presente estudio, con respecto al uso de ertapenem (-38%) y carbapenémicos antipseudomónicos (-57%), pero observaron incrementos en el consumo de piperacilina/tazobactam (+4%), ciprofloxacina IV (5%) y ciprofloxacina oral (+65%).

- Taggart y cols., evaluaron los resultados de un PGAn en una UCI, encontrando una disminución global de 28% en el consumo de los antimicrobianos objetivo ($p = 0,0009$) y específicamente, en el consumo de antimicrobianos antipseudomónicos (44%, $p = 0,0001$) y quinolonas (80%, $p = 0,0001$).
- Leung y cols.¹⁷ utilizaron la auditoría prospectiva y retroalimentación como principal intervención dentro de un PGAn encontrando una disminución en el uso de antimicrobianos antipseudomónicos en 38,9% (63,16 a 38,59 DDD por 100 pacientes/día).

Las diferencias encontradas en los resultados de los diferentes estudios pueden explicarse por la epidemiología del sitio donde se realizó el estudio, las guías clínicas de tratamiento de cada institución, el objetivo del estudio (en algunos se enfocaron en ciertos antimicrobianos) y la experiencia de cada uno de los miembros que componen el PGAn. Las variaciones en el consumo de determinados antimicrobianos debe interpretarse con cautela considerando las variables anteriormente expuestas, con el fin de no subestimar o sobreestimar los resultados de un PGAn, principalmente cuando se hacen comparaciones entre los diferentes estudios. En este contexto, es importante resaltar que, en intervenciones orientadas a disminuir el espectro bacteriano, se disminuiría el consumo del antimicrobiano intervenido, pero podría presentarse un aumento en el consumo del antimicrobiano con el cual se ajustó el espectro bacteriano, aspecto que debe ser considerado en la evaluación de un PGAn.

Comparación de la duración del tratamiento antimicrobiano de ambas cohortes

Comparando el tiempo de duración del tratamiento antimicrobiano entre la cohorte expuesta y la cohorte no expuesta, se encontró una duración mayor en el grupo no expuesto, estadísticamente significativa ($p = 0,000$). Este resultado debe ser interpretado con cautela, debido a que el tamaño de muestra no se estimó para esta variable, por lo cual, este resultado sería exploratorio. Los antimicrobianos que presentaron disminución en la duración del tratamiento fueron meropenem ($p = 0,000$), ciprofloxacina ($p = 0,002$) y ertapenem ($p = 0,023$). En estudios con resultados similares, Apisarnthanarak y cols.¹⁵, determinaron que la implementación de un PGAn logró reducir la duración del tratamiento antimicrobiano ($p < 0,001$). Vettese y cols.¹⁴, establecieron que la duración del tratamiento disminuyó durante el estudio realizado en 6,4% en comparación con el grupo no expuesto. En este sentido, los resultados positivos, en la duración del tratamiento antimicrobiano en los PGAn, dependen en cierto grado de la participación del químico farmacéutico. En este contexto, Cappelletty y cols., evaluaron el comportamiento del tratamiento antimicrobiano cuando el químico farmacéutico se ausentó

del PGAn, encontrando que la duración de tratamientos con imipenem/cilastatina, linezolid y micafungina, antimicrobianos objetivo de este estudio, aumentaron en 0,7; 4 y 3,2 días, respectivamente. Caso contrario a los resultados de nuestro estudio, Lin y cols.¹⁶, evaluaron la implementación de un PGAn con un seguimiento de tres años, donde los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la duración del tratamiento antimicrobiano.

Costos asociados a la antibioticoterapia de la cohorte expuesta con la cohorte no expuesta

Se determinó en el período de estudio, que la exposición de una cohorte al PGAn disminuyó en 34,1% los costos asociados al tratamiento antimicrobiano, en comparación con una cohorte no expuesta al PGAn, considerando sólo el costo del antimicrobiano. Estos resultados han sido evidenciados por Vettese y cols.¹⁴, quienes establecieron que la exposición de una cohorte a un PGAn logró disminuir los costos en 37%, representando un ahorro anual de USD 328.248. Smith y cols., lograron ahorros de USD 1.621.730 en 12 meses de seguimiento en el entorno de un PGAn. Similarmente, en un hospital japonés de 426 camas, Fukuda y cols., disminuyeron los costos de la antibioticoterapia posterior a la implementación de un PGAn en 25% ($p = 0,0005$) en un grupo de pacientes con antibioticoterapia de amplio espectro por infecciones causadas por microorganismos multirresistentes. En un hospital de 415 camas, en un seguimiento de tres años, Lin y cols.¹⁶, lograron disminuir los gastos de operación en 43,4%, con un ahorro estimado en el período de estudio de USD 2.500.000. Leung y cols.¹⁷, en tres meses de intervención lograron disminuir los costos de la antibioticoterapia en 36,2%. Storey y cols.¹¹, lograron disminuir en 25% los costos de la adquisición de antimicrobianos posteriores a la implementación de un PGAn. El estudio realizado por Standiford y cols., determinó una reducción de 45,8% en una cohorte expuesta por tres años a un PGAn, disminuciones del gasto desde la perspectiva del prestador de USD 44.181 a USD 23.933 por 1.000 pacientes-día, considerando que este resultado fue asociado a las actividades del PGAn, puesto que una vez se suspendió el PGAn, los costos posterior a dos años de suspensión se incrementaron en 32,3%, que fue equivalente a USD 31.653 pacientes por 1.000 pacientes-día.

Limitaciones

- El total de pacientes incluidos en la cohorte no expuesta fue inferior al tamaño muestral estimado, específicamente en 4,3%; por ello, se podría tener un menor consumo de antimicrobianos en la cohorte no expuesta y, por tanto, afectaría la comparación con la cohorte expuesta.

- La cohorte no expuesta al PGAn corresponde a una población histórica, por lo cual no se puede determinar exactamente el criterio del antimicrobiano utilizado para hacer comparaciones más precisas.
- El tamaño de muestra se calculó para el consumo de antimicrobianos y los costos del tratamiento, por lo cual, los resultados asociados a la duración del tratamiento son extrapolados.

A pesar de estas limitaciones, este trabajo presenta resultados novedosos en el contexto de Colombia rela-

cionado con la contribución de un PGAn, liderado por un profesional farmacéutico, en variables asociadas al uso racional de antimicrobianos.

Conclusiones

El PGAn liderado por un químico farmacéutico se asocia a mejores resultados en términos de consumo y menores costos de la terapia antimicrobiana en una institución prestadora de salud de alta complejidad.

Referencias bibliográficas

- World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- United States Government. National action plan for combating antibiotic-resistant bacteria. Marzo 2015. [Internet]. WHO. [cited 2016 Sep 17]. Available from: https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/docs/national_action_plan_for_combating_antibiotic-resistant_bacteria.pdf.
- Kraker Mea, Davey P G, Grundmann H, on behalf of the Burden Study Group. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *Plos Med*. 2011; 8 (10): e1001104. doi: 10.1371/journal.pmed.1001104.
- Tacconelli. Antimicrobial use: risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings. *Curr Opin Infect Dis*. 2009; 22 (4): 352-8. doi: 10.1097/QCO.0b013e32832d52e0.
- Barlam T, Cosgrove S, Abbo L MacDougall C, Schuetz A N, Septimus E J, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016 May 15; 62 (10): e51-77. doi: 10.1093/cid/ciw118
- Van Dijk C, Vlieghe E, Cox J A. Antibiotic stewardship interventions in hospitals in low- and middle-income countries: a systematic review. *Bull World Health Org*. 2018; 96: 266. doi: 10.2471/BLT.17.203448.
- Bessesen M T, Ma A, Clegg D, Fugit R V, Pepe A, Goetz M B, Graber C J. Antimicrobial Stewardship Programs: comparison of a program with infectious diseases pharmacist support to a program with a geographic pharmacist staffing model. *Hosp Pharm*. 2015; 50 (6): 477-83. doi: 10.1310/hpj5006-477.
- Hamblin S, Rumbaugh K, Miller R. Prevention of adverse drug events and cost savings associated with PharmD interventions in an academic Level I trauma center: an evidence-based approach. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012; 73 (6): 1484-90. doi: 10.1097/TA.0b013e318267cd80.
- Broom A, Broom J, Kirby E, Plage S, Adams J. What role do pharmacists play in mediating antibiotic use in hospitals? A qualitative study. *BMJ Open*. 2015; 5 (11): e008326. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008326.
- Silva-Castro M, Tuneu I, Valls L, Faus M. Systematic review of the implementation and evaluation of pharmaceutical care in hospitalised patients. Systematic review. *Farm Hosp* 2010; 34 (3): 106-24. doi: 10.1016/j.farma.2009.09.007.
- Storey D F, Pate P G, Nguyen A, Chang F. Implementation of an antimicrobial stewardship program on the medical-surgical service of a 100-bed community hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2012; 1(1): 32. doi: 10.1186/2047-2994-1-32.
- Apisarnthanarak A, Lapcharoen P, Vanichkul P, Srisaeng-Ngoen T, Mundy L M. Design and analysis of a pharmacist-enhanced antimicrobial stewardship program in Thailand. *Am J Infect Control*. 2015; (15): 534-9. doi: 10.1016/j.ajic.2015.05.011.
- Sistanizad M, Kouček M Ě, Miri M, Goharani R, Solouki M, Ayazkhoo L, et al. Carbapenem restriction and its effect on bacterial resistance in an intensive care unit of a teaching hospital. *Iran J Pharm Res*. 2013 Summer; 12 (3): 503-9. PMID: 24250656.
- Vettese N, Hendershot J, Irvine M, Wimer S, Chamberlain D, Massoud N. Outcomes associated with a thrice-weekly antimicrobial stewardship programme in a 253-bed community hospital. *J Clin Pharm Ther*. 2013; 38 (5): 401-4. doi: 10.1111/jcpt.12079.
- Taggart L R, Leung E, Muller M P, Matukas L M, Daneman N, et al. Differential outcome of an antimicrobial stewardship audit and feedback program in two intensive care units: a controlled interrupted time series study. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 480. doi: 10.1186/s12879-015-1223-2.
- Cappelletty D, Jacobs D. Evaluating the impact of a pharmacist's absence from an antimicrobial stewardship team. *Am J Health Syst Pharm*. 2013; 70 (12): 1065-9. doi: 10.2146/ajhp120482.
- Smith T, Philmon C L, Johnson G D, Ward W S, Rivers L L, Williamson S A, et al. Antimicrobial stewardship in a community hospital: attacking the more difficult problems. *Hosp Pharm*. 2014; 49 (9): 839-46. doi: 10.1310/hpj4909-839.
- Fukuda T, Watanabe H, Ido S, Shiragami M. Contribution of antimicrobial stewardship programs to reduction of antimicrobial therapy costs in community hospital with 429 beds -before-after comparative two-year trial in Japan. *Pharm Policy Pract*. 2014; 7 (1): 10. doi: 10.1186/2052-3211-7-10.
- Standiford H C, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest G N. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012; 33 (4): 338-45. doi: 10.1086/664909.