

Relación entre desarrollo de los programas para la gestión del uso de antimicrobianos, apropiabilidad y consumo de antibióticos en hospitales de Argentina

Recibido: 19-07-2017 Aceptado: 23-10-2017

Rodolfo E. Quirós¹, Andrea Vila², Adriana Manzur³, Liliana Calanni⁴, Milton Decima⁵, Adriana Falco⁶, Alejandra Cuello⁷, Luz M. Olivo⁸, Claudia M. Acosta⁹, Guadalupe Sastre¹⁰, Diego Maurizi¹¹, Fernando Riera¹², Marcela V. Blanch¹³, Maria del Carmen Bangher¹⁴, Cecilia Camerano¹⁵, Grupo del Proyecto PROA.

Coautores

Institución	Responsable
Casa Hospital San Juan de Dios	Javier Desse
Cemic	Alberto Carena
Centro de Cuidados Intensivos (CCI)	Adriana Manzur
Clinica Instituto Medico La Ribera	Ines Roccia Rossi
Clinica Mayo dDe Umcb	Juan Manuel Núñez
Clinica Regional Del Sud SA	Graciela Beccerica
Clinica San Lucas Pediatría	Andrés Gallardo
Clinica Santa Clara San Juan	Ana Bustos
Clinica Universitaria Reina Fabiola	Graciela Beatriz Sadino
Clinica y Maternidad Suizo Argentina	Gabriela Vidiella
Cooperativa de Trabajo de Salud ADOS Ltda.	Andrés Gallardo
Dr. Ramon Carrillo- Área Programa Bariloche	Silvina Arredondo
Eva Peron (Ex Castex)	Ana Kunst
Higa Diego Paroissien	Eduardo Warley
Higa Gral. San Martin	Karina Aguilera Constanzo
Higa Prof. Dr. Luis Güemes	Maria Cristina Izzes

¹Clinica Ángel Foianini, Santa Cruz de la Sierra, Bolivia;

²Hospital Italiano, Mendoza;

³Hospital Rawson, San Juan;

⁴Policlínico Modelo de Cipoletti, Río Negro;

⁵Hospital del Milagro, Salta;

⁶Hospital Público Materno Infantil, Salta;

⁷Hospital de Villa Mercedes, San Luis;

⁸Hospital de Clínicas, Nicolás Avellaneda;

⁹Hospital San Roque, Jujuy;

¹⁰Hospital Dr. Arturo Oñativía, Salta;

¹¹Hospital Municipal de Agudos Dr. Lucero, Hospital Privado del Sur, Hospital Naval Punta Alta, Bahía Blanca;

¹²Hospital Córdoba, Sanatorio Allende, Córdoba;

¹³Hospital Provincial, Rosario;

¹⁴Instituto de Cardiología, Corrientes;

¹⁵Hospital San Martín, La Plata.

Dirección para correspondencia:

Rodolfo Ernesto Quirós. Rivadavia 5779. 1406 CABA. Argentina.
+5491166409798. quiros.re@gmail.com

El presente estudio no ha recibido soporte económico o financiamiento.

Institución	Responsable	Institución	Responsable
Higa San Roque	Marisa Liliana Bernan	Hospital Interzonal De Agudos Profesor Dr. Rodolfo Rossi	Anibal Calmaggi
Hospital "Dr. Jose Penna"	Laura Giordano	Hospital Italiano	Romina Bertuzzi
Hospital Abel Zubizarreta	Silvia Lemos	Hospital Italiano de Buenos Aires	Laura Barcan
Hospital Aeronáutico Central	Edith Carbone	Hospital Italiano Mendoza	Juan Dapas
Hospital Aeronáutico Córdoba	Valeria Stradella	Hospital José Ramón Vidal	Maria Alicia Gomez
Hospital Alemán	Cecilia Ezcurra	Hospital Justo José de Urquiza	Carlos Pepe
Hospital Alfredo Italo Perrupato	Leandro Matías Carpio	Hospital Marcial Quiroga	Rosa Contrera
Hospital Alfredo Rosetani	Jorgelina Bertero	Hospital Militar Regional Córdoba	Marco Ciarlantini
Hospital Ángel Cruz Padilla	Gustavo Costilla Campero	Hospital Municipal Bernardo Houssay	Verónica Berdiñas
Hospital Ángela Iglesias de Llano	Fernando Achinelli	Hospital Municipal de Agudos Dr. Leónidas Lucero	Diego Marcelo Maurizi
Hospital Artemides Zatti	Viviana Erripa	Hospital Municipal de Coronel Suárez, Dr. Raúl Caccavo	Soledad Firpo
Hospital Carlos F. Saporiti	Adriana Medrano	Hospital Municipal de Oncología María Curie	Sofía Eisner
Hospital Central	Myrna Cabral	Hospital Municipal Ramón Santamarina	Lucía Elizalde
Hospital César Aguilar	Ana Bustos	Hospital Naval Puerto Belgrano	Diego Marcelo Maurizi
Hospital Córdoba	Fernando Riera	Hospital Néstor Kirchner	Mariana Rodríguez Raimondo
Hospital de Clínicas "Jose de San Martín"	Monica Foccoli	Hospital Nivel III Samic Eldorado	Zulma Amelia Nocenti
Hospital de Clínicas Pte, Dr, Nicolás Avellaneda	Luz Maria Olivo	Hospital Pablo Soria	Gisela Bejarano
Hospital de Niños Víctor J. Vilela	Miriam Ferrara	Hospital Papa Francisco	Alejandra Sanchez
Hospital del Carmen	Silvia Camuzzi	Hospital Pediátrico "Avelino Castelán"	Clarisa Aguirre
Hospital Dr. Humberto J Notti	Andrea Falaschi	Hospital Pediátrico Alexander Fleming	Leonardo Manino
Hospital Dr. Arturo Oñativia	Guadalupe Sastre	Hospital Pediátrico del Niño Jesús	Miriam Calvari
Hospital Dr. Jose Maria Cullen	Graciana Morera	Hospital Posadas	Lucía Esther Daciuk
Hospital El Cruce - Alta Complejidad en Red	Sandra Lambert	Hospital Pvincial de Rosario	Marcela Vera Blanch
Hospital Escuela De Agudos Dr. Ramon Madariaga	Silvina Villamandos	Hospital Privado Del Sur	Diego Marcelo Maurizi
Hospital Escuela Gral. José Francisco de San Martín	Laura Alicia Capara	Hospital Privado Dr. Raúl Matera	María Laura Spadaro
Hospital Francisco Lopez Lima	María Laura Ulzurrun	Hospital Privado Modelo	Emilia Silvia Cohen
Hospital General de Agudos "Dr. T. Alvarez"	Juan Carlos Chuluyan	Hospital Privado Tres Cerritos	Beatriz López Córdoba
Hospital General de Agudos Dr. Jose Maria Penna	Cecilia Carranza	Hospital Privado Universitario de Córdoba	Juan Pablo Caeiro
Hospital General de Agudos E. Tornu	Viviana Rodríguez	Hospital Publico Descentralizado Dr. Guillermo Rawson	Adriana Manzur
Hospital Guillermo Rawson	Sabrina Penco	Hospital Raul Angel Ferreyra	Juan Pablo Caeiro
Hospital Horacio Heller	Carolina Pincheira	Hospital Regional Concepción	Adriana Edith Bueno
Hospital Infantil Municipal	Eugenia Tirao	Hospital Regional Español	Maria Cecilia Pfoh

Institución	Responsable	Institución	Responsable
Hospital Regional Ushuaia	Leandro Gastón Ballatore	Sanatorio Allende (Nueva Córdoba)	Fernando Riera
Hospital Regional Víctor Manuel Sanguinetti	Silvia Martha Susana Wekselman	Sanatorio Allende Cerro de Las Rosas	Francisco Govedic
Hospital Samco "Jaime Ferrè"	Sandra Capello	Sanatorio Argentino	Pablo Romano
Hospital San Roque	Claudia Marcela Acosta	Sanatorio Argentino	Yanina Nuccetelli
Hospital Señor del Milagro	Milton Decima	Sanatorio Británico	Carolina Sacchi
Hospital Teodoro J. Schestakow	Claudia Cabello	Sanatorio de Niños	Antonella Ugolini
Hospital Zonal De Agudos "A. Eurnekian" Ezeiza	Carolina Osuna	Sanatorio del Salvador	Estefanía Ballari
Instituto de Cardiología de Corrientes Juana Francisca Cabral	María del Carmen Bangher	Sanatorio Finochietto	Flavio Rotryng
Instituto de Rehabilitación Psicofísica Irep	Beatriz Gloria Ricci	Sanatorio Franchin	Oscar Garcia Messina
Maternidad Provincial Dra. Teresita Baigorria	Silvia Forciniti	Sanatorio Ipenza	Karina Aguilera Constanzo
Policlinico Modelo de Cipolletti	Liliana Maria Calanni	Sanatorio Mapaci	Valeria Vitolo
Policlinico Pami 11 Rosario	Maria Soledad Melgin	Sanatorio Parque	Antonella Ugolini
Sanatorio Aconcagua de Coseme SA	Ricardo Lambherghini	Sanatorio Parque SA	Norma Reyna
Sanatorio Adventista del Plata	Silvia Barboza	Sanatorio Santo Tomás	Gustavo Alberto Martínez
		Sanatorio Sarmiento	Maria Alejandra Urueña
		Sanatorio Trinidad Mitre	Silvia Kogan
		Unidad Asistencial Dr. Cesar Milstein	Alejandra Viteri

Resumen

Introducción: La implementación de Programas para la Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROAs) ha resultado una estrategia útil para mejorar los resultados asistenciales, de manera segura y costo-efectiva, reduciendo el desarrollo de la resistencia a los antimicrobianos.

Objetivo: Estimar la relación entre nivel de desarrollo de los PROAs, apropiabilidad y consumo de antimicrobianos en hospitales Argentinos

Material y métodos: Entre Jul-2016 y Ene-2017, 111 hospitales condujeron una autoevaluación del nivel de desarrollo de sus PROAs usando un instrumento basado en los lineamientos del CDC (0 a 100 puntos), además de un corte de prevalencia para evaluar la apropiabilidad de las prescripciones de antimicrobianos y su consumo mensual [Dosis Diarias Definidas (DDD) c/100 días-paciente]. Para la comparación de estos indicadores, los centros fueron dicotomizados tomando como punto de corte el percentilo 75 (p75) de la autoevaluación.

Resultados: La comparación entre hospitales con puntaje $\geq p75$ vs. $< p75$ mostró diferencias significativas en todos los indicadores analizados (autoevaluación: 51,6 vs. 25,4; dif. 26,2; IC95 % 30,3 a 22,0, $p < 0,000$; profilaxis quirúrgica: ≤ 24 hs 64,8 % vs. 52,3 %; dif. 12,5 %; IC95 % 5,1 % a 20,0 %, $p < 0,002$; adherencia a guías clínicas: 77,6 % vs. 47,0 %; dif. 30,6 %; IC95 % 28,1 % a 33,0 %, $p < 0,000$; revisión de la indicación: 69,4 % vs. 46,8 %; dif. 22,6 %; IC95 % 20,0 % a 25,2 %, $p < 0,000$; consumo de antimicrobianos: 114,8 DDDs vs. 259,2 DDDs; dif. -144,4 IC95 % -140,6 a -148,2, $p < 0,000$).

Conclusiones: Aquellas instituciones con mayor puntaje en la autoevaluación presentaron mejores indicadores de apropiabilidad y consumo de antimicrobianos, reforzando la importancia de una implementación efectiva de los PROAs.

Palabras clave: optimización del uso de antimicrobianos, dosis diarias definidas, autoevaluación, estudio multicéntrico, estudio de corte transversal.

Introducción

Desde su descubrimiento los antimicrobianos, han transformado la práctica médica al convertir las infecciones antes letales en enfermedades fácilmente tratables, permitiendo además el avance de otros tipos de terapéuticas como la quimioterapia oncológica y los trasplantes de órganos.

Si bien el tratamiento precoz y apropiado ha demostrado reducir la mortalidad en los pacientes con sepsis severa o shock séptico (1), se estima que entre el 20% y el 50% de los antimicrobianos prescritos en los hospitales de los EE.UU. son inapropiados o innecesarios (2-5). Estudios de prevalencia, llevados a cabo en nuestro país, han demostrado un porcentaje global de indicaciones inadecuadas del 22,5%, con una proporción de prescripciones inapropiadas del 40,2% en profilaxis quirúrgicas y del 21,9% en tratamientos empíricos (6-7).

Por otro lado, la exposición innecesaria a los antimicrobianos no está exenta de riesgos para el paciente, como por ejemplo la aparición de eventos adversos e interacciones medicamentosas, la sobreinfección por otros patógenos (microorganismos multiresistentes [MMDR], hongos y el desarrollo de infección por *Clostridium difficile*), además del incremento espurio en los costos asistenciales (8-11). A diferencia de otros medicamentos, el uso inapropiado de los antimicrobianos produce un impacto negativo no sólo en el paciente que los recibe, sino también en el ecosistema al seleccionar MMDR (12). El CDC estima que más de 2 millones de personas en los EE.UU. están infectados por MMDR, resultando en 23.000 muertes anuales (13).

La implementación de estrategias para el uso apropiado de los antimicrobianos es uno de los pilares fundamentales para reducir la emergencia y transmisión de MMDR. En este sentido han sido publicadas distintas guías (14-16).

La evidencia actual demuestra que la implementación efectiva de programas para la optimización del uso de antimicrobianos (PROAs) ha permitido reducir de manera costo-efectiva el consumo de estos agentes en el ámbito hospitalario, incrementando la seguridad de los pacientes, al aumentar la tasa de curación y minimizar el uso inapropiado, reduciendo además el nivel de resistencia y los costos asociados (17-18).

Si bien existen recomendaciones de cómo implementar en forma efectiva un PROA, no existe una receta

única, siendo necesaria cierta flexibilidad a la hora de su implementación (19-21). Más allá de esto, estas estrategias pueden ser implementadas en hospitales de diferente complejidad, siendo crítico, para una implementación exitosa, el compromiso de la alta dirección, la existencia de un liderazgo definido y una aproximación multidisciplinaria (22). Un elemento adicional a considerar, es la evaluación periódica del nivel de cumplimiento de estos programas ya sea por las propias instituciones o bien por entidades externas (ej. acreditación).

La implementación efectiva de PROAs en nuestro país ha permitido reducir el nivel de consumo, la tasa de uso inapropiado de antimicrobianos y los costos asociados, sin impacto negativo en la tasa de mortalidad y en el tiempo de internación (23). Del mismo modo su implementación se ha asociado a una reducción en la tasa de resistencia (24). Sin embargo estas experiencias provienen de centros asistenciales aislados.

Hasta el momento no contábamos con información a nivel nacional sobre el estado de situación de los PROAs en los hospitales de nuestro país.

En este sentido, el objetivo del presente estudio ha sido evaluar la relación entre el nivel de desarrollo de los PROAs, la apropiabilidad de las prescripciones y el consumo de antibióticos en centros asistenciales de la República Argentina, con el propósito de establecer, a futuro, estrategias para fortalecer su implementación y desarrollo.

Material y Métodos

En mayo del 2016 se inició un proyecto multicéntrico de 12 meses de duración con el propósito de implementar PROAs en centros asistenciales de la República Argentina y evaluar su impacto. El mismo consta de 4 etapas: I- Autoevaluación basal del nivel de desarrollo de los PROAs a nivel institucional; II- Implementación efectiva de los PROAs; III- Evaluación de la apropiabilidad de las prescripciones de antimicrobianos a través de cortes de prevalencia cuatrimestrales de un solo día y del consumo mensual de estos agentes; IV-Autoevaluación final del nivel de desarrollo alcanzado por los PROAs.

A partir de un estudio observacional comparativo presentamos los resultados del nivel basal de desarrollo de los PROAs de las instituciones participantes, medido a través de la autoevaluación inicial, en relación a la tasa de apropiabilidad de las prescrip-

ciones registradas en el primer corte de prevalencia y el nivel de consumo de un grupo de antimicrobianos, durante el primer mes.

Centros participantes

El estudio se basó en una muestra no probabilística de centros asistenciales de la República Argentina. Los centros invitados a participar del estudio provinieron tanto del sistema de salud público como privado, siendo su inclusión totalmente voluntaria.

El estudio fue aprobado por los comités de ética de las instituciones participantes, no siendo requerida la firma de un consentimiento informado al no registrarse en el sistema ningún dato personal y no tratarse de un estudio experimental.

Criterios de inclusión

Para participar del estudio los centros debían cumplir con los siguientes criterios:

- ✎ Haber participado de la capacitación inicial sobre estrategias para implementar PROAs
- ✎ Contar con una unidad operativa mínima definida por:
 - ✎ Infectólogo
 - ✎ Farmacéutico clínico
 - ✎ Microbiólogo
- ✎ Disponer de una PC con conexión a Internet para la carga de datos
- ✎ Contar con el formulario de aceptación de participación firmado por las autoridades de la institución

Criterios de exclusión

No fueron incluidas en el estudio las instituciones pertenecientes a las siguientes categorías:

- ✎ Centros de Cirugía Ambulatoria
- ✎ Centros de Internación para Cuidados Crónicos
- ✎ Centros de Salud Mental

En todo momento se preservó la confidencialidad de cada centro a través de un sistema de codificación, no vinculándose los datos reportados en forma directa al centro de origen.

Categorización de los centros participantes

A través de una ficha institucional los centros fueron categorizados según las siguientes variables:

- ✎ Tipo de centro (privado, no privado)
- ✎ Afiliación universitaria
- ✎ Número de camas
- ✎ Residencias médicas.

- ✎ Tiempo de permanencia de infectólogos, farmacéuticos clínicos, microbiólogos y enfermeros en control de infecciones (completo vs. parcial).
- ✎ Existencia de Comité de Control de Infecciones.
- ✎ Existencia de Comité de Farmacia.

Sistema de registro

Para el registro en terreno de los datos se desarrollaron diferentes fichas de registro (Ej. Ficha institucional, Acuerdo de participación, Ficha de Autoevaluación, Fichas de prevalencia: número de pacientes por unidad de internación y especialidad, pacientes con antimicrobianos, Ficha de consumo mensual de antimicrobianos: número de días-paciente por unidad de internación y consumo mensual en gramos de antimicrobianos por grupo terapéutico y por unidad de internación). Luego estos datos fueron volcados en una aplicación web, desarrollada específicamente usando como plataforma Apex Oracle XE 11g (Oracle Inc.). La base de datos fue alojada en un servidor Linux CentOS 7 con una política robusta de resguardo. La aplicación era soportada por diferente tipo de navegadores web (ej. Internet Explorer, Google Chrome, Microsoft Edge, Mozilla).

Autoevaluación basal del nivel de desarrollo de los PROAs

A través de un instrumento desarrollado para este estudio y basado en la lista de verificación del CDC (Core Elements of Hospital Antimicrobial Stewardship Programs. CDC 2014) (19) cada institución participante realizó una autoevaluación inicial. El instrumento permite recoger información sobre estrategias que deberían estar presentes en todos los PROAs.

El instrumento cuenta con un total de 74 indicadores, agrupados en 33 estándares, 15 componentes y 4 secciones. Las secciones evaluadas fueron: 1- Liderazgo y coordinación del PROA a nivel institucional; 2- Estrategias de intervención para asegurar la gestión del uso de los antimicrobianos en la institución; 3- Sistema de monitoreo de la prescripción, uso y resistencia a los antimicrobianos; 4- Capacitación al personal y educación a pacientes y familiares. Para cada indicador el instrumento propone uno o más verificadores ("verificadores sugeridos") que no son más que orientaciones o fuentes de información para que los auto-evaluadores puedan identificar el nivel de cumplimiento del indicador y clasificarlo en cumplimiento total; cumplimiento parcial; no cumplimiento. Finalmente el sistema de registro genera, en una escala de 0 a 100 puntos, un puntaje global y uno para cada sección y componente.

Estudio de prevalencia

En el mes siguiente a la autoevaluación todos los centros participantes llevaron a cabo un estudio de prevalencia de un solo día para evaluar las características y apropiabilidad de la prescripción de un grupo de antimicrobianos.

Criterios de inclusión

- ✎ En el denominador se incluyeron todos los pacientes hospitalizados a las 8:00 am en cada área de internación al momento de realizar el corte transversal.
- ✎ En el numerador se incluyó todo paciente que estuviese recibiendo tratamiento antimicrobiano y que haya estado internado a las 8:00 am del día del estudio.
- ✎ A fin de evaluar la adherencia a la guía de profilaxis quirúrgica se tuvieron en cuenta todas las cirugías realizadas ese día, como así también se incluyeron aquellos pacientes que hayan recibido una dosis de antibiótico con intención profiláctica en las 24 previas a las 8:00 am del día del estudio. Esto permitió al investigador codificar la profilaxis como 1 dosis (monodosis), 1 día (más de una dosis en 24 horas) o >24 horas.

Criterios de exclusión

No fueron elegibles los siguientes pacientes:

- ✎ Pacientes admitidos al servicio de psiquiatría y cuya condición médica primaria es un problema psiquiátrico.
- ✎ Pacientes admitidos a unidades de observación (hospital de día o guardia) por razones médicas o terapéuticas.

Definiciones

Para el estudio de prevalencia se utilizaron las siguientes definiciones:

✎ Tipo de indicación.

Para cada antimicrobiano prescripto se estableció el tipo de indicación según las siguientes definiciones:

- ☞ Profiláctica: indicación de antimicrobianos con sentido preventivo en ausencia de infección.
 - ☛ Médica: uso de antimicrobianos como parte de un esquema preventivo y no relacionado con un procedimiento quirúrgico.
 - ☛ Quirúrgica: uso de antimicrobianos como parte de un esquema profiláctico y relacionado con un procedimiento quirúrgico.

- ☞ Terapéutica: indicación de antimicrobianos como tratamiento de una infección

- ☛ Empírica: tratamiento antimicrobiano frente a la sospecha de infección en ausencia de confirmación bacteriológica
- ☛ Dirigida: tratamiento antimicrobiano luego de la confirmación bacteriológica

✎ Apropiabilidad de la indicación

Para el análisis de apropiabilidad se consignaron los siguientes datos:

- ☞ Registro en la historia clínica del motivo de la prescripción del antimicrobiano.
- ☞ Adherencia a guías clínicas o recomendaciones institucionales.
- ☞ Revisión prospectiva a las 48-72 hs de la indicación por parte del infectólogo y/o farmacéutico clínico.

Además en términos generales la apropiabilidad para cada tipo de indicación se definió según los siguientes criterios:

- ☞ Profilaxis quirúrgica: adherencia a las guías de profilaxis quirúrgica y duración menor a 24 hs
- ☞ Profilaxis médica: adherencia a las guías de profilaxis médica en cuanto a la indicación, al tipo de antimicrobiano, dosis, intervalo, vía de administración y tiempo
- ☞ Terapia empírica: cuando se adecue a los esquemas empíricos sugeridos por la Sección Infectología para el tratamiento empírico de las infecciones intrahospitalarias y extrahospitalarias en cuanto al tipo de antimicrobiano, dosis, intervalo, vía de administración y tiempo, estando además registrado en la historia clínica y habiendo sido revisada su prescripción en forma prospectiva
- ☞ Terapéutica definitiva: cuando el antimicrobiano seleccionado se ajuste al patrón de sensibilidad aportado por el informe de Bacteriología en cuanto al tipo de antimicrobiano, dosis, intervalo, vía de administración y tiempo, estando además registrado en la historia clínica y habiendo sido revisada su prescripción en forma prospectiva, de modo tal que permita evaluar la duración del tratamiento.

Registro de datos

Para la estimación de los denominadores, la cantidad de pacientes internados el día del estudio fue estratificada por área de internación.

A través de una ficha específica se registraron los siguientes datos de los pacientes con antibióticos

el día del estudio: edad, sexo, peso estimado, área de internación, antimicrobiano por principio activo, dosis unitaria en gramos, vía, cantidad de dosis diarias, diagnóstico, motivo de la indicación, tipo de indicación e indicadores de apropiabilidad. Además se consignó si el antimicrobiano había sido indicado para el tratamiento dirigido de un MMDR.

Sólo se registraron los antimicrobianos de uso sistémico pertenecientes a las siguientes categorías: antibióticos, antimicóticos y antivirales. No se incluyeron antiparasitarios.

Privacidad de los datos

Estos datos fueron luego registrados en el aplicativo a través de un código numérico proporcionado por el sistema informático, no registrándose ningún dato personal identificatorio.

Consumo mensual de antimicrobianos

Definiciones

Como unidad de medida para el análisis del consumo de antimicrobianos se utilizaron las dosis diarias definidas (DDD), que representan para cada antimicrobiano un valor asignado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en función del principio activo y la vía de administración. Este valor ha sido definido sólo con fines de estandarización, por lo que no representa la dosis terapéutica de una droga, pudiendo entonces ser utilizada tanto en población adulta como pediátrica (25).

Registro de datos

Con el propósito de estimar las tasas de uso de antimicrobianos, en el mismo mes del estudio de prevalencia, todos los centros participantes registraron el consumo mensual de antimicrobianos por área de internación, en gramos y por vía de administración a partir de los reportes de farmacia de dosis unitarias dispensadas. Del mismo modo se registraron los días-paciente mes por área de internación.

Luego de la carga en el sistema, el aplicativo estimó las DDD según la clasificación anátomo-terapéutica de la OMS, permitiendo así la agrupación del consumo de antimicrobianos por categoría (25). Si bien se registraron todos los antimicrobianos de uso sistémico, para los fines de este indicador sólo analizaron las siguientes categorías:

- ☞ Cefalosporinas de 1.^a generación.
- ☞ Cefalosporinas de 3.^a y 4.^a generación.
- ☞ Piperacilina-tazobactam.
- ☞ Carbapenémicos.

- ☞ Fluoroquinolonas.
- ☞ Glicopéptidos.
- ☞ Aminoglucósidos.

Si bien para algunos tipos de pacientes (ej. población pediátrica), los días de tratamiento (DOT) resultan un indicador más apropiado, éste no pudo ser utilizado debido a las dificultades expresadas para generarlo, por parte de las farmacias hospitalarias.

Análisis estadístico

Los puntajes obtenidos en las autoevaluaciones de los PROAs fueron expresados en una escala de 0 a 100 puntos, calculándose a partir de ellos la media y los percentilos 10, 25, 50, 75 y 90. La apropiabilidad de las prescripciones de los antimicrobianos, estimada a partir de los estudios de prevalencia, fue expresada como porcentaje de indicaciones que adhieren a los criterios antes enunciados en relación al total de indicaciones. El nivel de consumo de antimicrobianos fue medido en DDD c/100 días-paciente, estratificado por área de internación. Se estimaron además los Intervalos de Confianza del 95 % (IC95 %) para cada indicador, según correspondiera.

Con el propósito de evaluar la asociación entre el nivel de desarrollo de los PROAs, la apropiabilidad de las prescripciones y el nivel del consumo de antimicrobianos los centros participantes fueron dicotomizados tomando como punto de corte el percentilo 75 (p75) del puntaje de la autoevaluación. Las comparaciones de los indicadores se realizaron usando test de t-Student, test de proporciones y test de Poisson, según correspondiera. Los resultados se expresaron en medias \pm desvío estándar, porcentajes y densidad de incidencia. Como medida de efecto se estimaron las diferencias y sus respectivos IC95 %. Una $p < 0,05$ para dos colas fue considerada como estadísticamente significativa. Para el análisis estadístico se utilizó IBM SPSS versión 17 (Chicago, IL, USA).

Resultados

De un total de 127 centros que completaron la autoevaluación inicial, 111 (87 %) completaron el primer corte de prevalencia y el consumo mensual de antimicrobianos, por lo que fueron incluidos en el estudio. El 25 % de los centros pertenecían a la Provincia de Buenos Aires, el 10 % a la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y el 65 % al resto del país.

Autoevaluación

La media del puntaje obtenido por los centros incluidos en el estudio fue de $32,5 \pm 14,9$, con una mediana de 32,9 y un rango percentilar 25-75 de 20,8 a 41,5, respectivamente (Tabla 1).

Mientras el mayor puntaje por sección se observó en "Liderazgo y coordinación del PROA", el menor puntaje lo obtuvo "Capacitación al personal y educación a pacientes y familiares" (medianas 53,5 y 5,0; respectivamente) (Tabla 1).

Si bien la comparación entre centros con un puntaje global $\geq p75$ ($n=28$) vs. los centros con un puntaje $< p75$ ($n=83$) permitió detectar diferencias estadísticamente significativas tanto en el puntaje global como para cada una de las secciones, la mayor diferencia se observó en "Estrategias de intervención para asegurar la Gestión del Uso de los Antimicrobianos en la institución" (61,2 vs. 25,7; diferencia 35,5; IC95 % 28,8 a 42,3; $p < 0,000$; respectivamente) (Tabla 1).

antimicrobianos (antimicrobiano por paciente 1,59; IC95 % 1,55 a 1,63).

La distribución percentilar de estos indicadores mostró una mediana de pacientes con al menos un antimicrobiano de 45,7 % (rango percentilar 10-90 28,8 % a 63,3 %; respectivamente) y una mediana de antimicrobianos por paciente de 1,50 (rango percentilar 10-90 1,24 a 2,00; respectivamente).

Del total de prescripciones registradas el día del estudio de prevalencia, 1.467 (23,0 %; IC95 % 21,9 % a 24,0 %) eran profilácticas (quirúrgicas: 855 [58,3 %; IC95 % 55,8 % a 60,8 %]; médicas: 612 [41,7 %; IC95 % 39,2 % a 44,2 %]) y 4.918 (77,0 %; IC95 % 76,0 % a 78,1 %) terapéuticas (empíricas: 3.437 [69,9 %; IC95 % 68,6 % a 71,2 %]; dirigidas: 1.481 [30,1 %; IC95 % 28,8 % a 31,4 %]).

La distribución de los antimicrobianos prescritos por grupo terapéutico y por tipo de indicación se presenta en la Tabla 2.

Tabla 1. Resultados de la autoevaluación de los centros participantes. Comparación entre centros con puntaje por encima y por debajo del percentilo 75

Secciones de la autoevaluación	Global (n=111)					Comparación entre centros					
	Percentilos					Puntaje $< p75$ (n=83)	Puntaje $\geq p75$ (n=28)	Dif	IC95%	p	
	p10	p25	p50	p75	p90						
Liderazgo y coordinación del PROA a nivel institucional	21,3	40,0	53,5	64,9	73,8	45,6 \pm 18,5	67,7 \pm 13,7	22,1	15,5 a 28,7	<0,000	
Estrategias de intervención para asegurar la Gestión del Uso de los Antimicrobianos en la institución	10,3	16,5	29,3	49,8	65,8	25,7 \pm 15,7	61,2 \pm 15,2	35,5	28,8 a 42,3	<0,000	
Sistema de monitoreo de la prescripción, uso y resistencia a los antimicrobianos	9,7	15,5	30,9	47,7	60,1	26,0 \pm 16,1	54,0 \pm 17,8	28,0	20,8 a 35,2	<0,000	
Capacitación al personal y educación a pacientes y familiares	0,0	0,0	5,0	15,0	25,0	6,4 \pm 8,4	25,7 \pm 19,1	19,3	11,7 a 26,9	<0,000	
Puntaje total por percentilos	13,7	20,8	32,9	41,5	52,9						
Media, \pm DS	32,5 \pm 14,9					25,9 \pm 9,9	52,2 \pm 8,6	26,3	22,1 a 30,5	<0,000	

Prescripción de antimicrobianos

A través de los cortes de prevalencia de un solo día, se pudo recolectar información de 4.020 pacientes con al menos un antimicrobiano, de un total de 9.299 pacientes hospitalizados (43,2 %; IC95 % 42,2 % a 44,3 %), con un total de 6.385 prescripciones de

Mientras en las profilaxis quirúrgicas predominaron las cefalosporinas de 1ra generación (61 %), en las profilaxis médicas predominaron las sulfamidas + trimetoprima (26 %). Por otro lado, los agentes más utilizados en los tratamientos empíricos fueron las penicilinas + inhibidores de las beta-lac-

tamasas (27%) y las cefalosporinas de 3.^a+4.^a generación (10%), mientras que los carbapenémicos (13%) seguidos por las penicilinas+inhibidores de las beta-lactamasas (11%) y los glicopéptidos (9%) fueron los más prescritos en los tratamientos dirigidos (Tabla 2).

El análisis comparativo, entre los centros con alto puntaje en la autoevaluación vs. los centros con puntaje bajo, permitió detectar una mayor proporción de tratamientos dirigidos entre las prescripciones terapéuticas (37,9% vs. 27,3%; diferencia 10,6%; IC95% 7,6% a 13,6%; respectivamente) y una menor pro-

Tabla 2. Distribución de los antimicrobianos registrados el día del estudio de prevalencia por grupo terapéutico y tipo de indicación

Tipo de antimicrobiano	Indicaciones profilácticas				Indicaciones terapéuticas				Total general	
	Quirúrgica		Médica		Empíricas		Dirigidas		Cantidad	%
	Cantidad	%	Cantidad	%	Cantidad	%	Cantidad	%		
Antibióticos	852	100	487	80	3.278	95	1.260	85	5.877	92
Penicilinas + inhibidores de la betalactamasa	67*	8	25	4	939*	27	156*	11	1187	19
Cefalosporinas 1. ^a + 2. ^a generación	522*	61	29	5	72	2	52	4	675	11
Fluoroquinolonas	66*	8	55*	9	286*	8	72	5%	479	8
Glicopéptidos	10	1	13	2	326*	9	126*	9	475	7
Cefalosporinas 3. ^a + 4. ^a generación	16	2	19	3	338*	10	99	7	472	7
Carbapenémicos	4	0	13	2	227	7	192*	13	436	7
Aminoglucósidos	54	6	15	2	159	5	68	5	296	5
Combinaciones de sulfonamidas y trimetoprima	0	0	157*	26	70	2	62	4	289	5
Derivados imidazólicos (metronidazol, ornidazol)	50	6	26	4	179	5	22	1	277	4
Aminopenicilinas	34	4	51	8	142	4	33	2	260	4
Macrólidos	0	0	25	4	216	6	5	0	246	4
Lincosamidas	27	3	23	4	162	5	12	1	224	4
Polimixinas	1	0	2	0	60	2	97	7	160	3
Tetraciclinas	0	0	3	0	11	0	26	2	40	1
Penicilinas sensibles a la betalactamasa	1	0	10	2	11	0	14	1	36	1
Oxazolidinonas / Lipopéptidos	0	0	1	0	9	0	21	1	31	0
Fosfomicina	0	0	0	0	2	0	13	1	15	0
Derivados del nitrofurano	0	0	4	1	1	0	4	0	9	0
Drogas antituberculosas	0	0	16	3	68	2	186*	13	270	4
Antimicóticos	3	0	48	8	68	2	86	6	205	3
Anfotericina B	0	0	0	0	18	1	18	1	36	1
Triazólicos	3	0	47	8	42	1	61	4	153	2
Equinocandinas	0	0	1	0	8	0	7	0	16	0
Antivirales	0	0	77	13	91	3	135	9	303	5
Total	855	100	612	100	3.437	100	1.481	100	6.385	100

*Corresponde a los grupos de antimicrobianos más frecuentes por tipo de indicación.

porción de profilaxis quirúrgicas (50,7 % vs. 61,4 %; diferencia -10,7 %; IC95 % -5,2 % a -16,3 %; $p < 0,000$; respectivamente).

Desde el punto de vista de la apropiabilidad, el 55,3 % (IC95 % 52,0 % a 58,7 %) de las prescripciones asociadas a profilaxis quirúrgicas tuvieron una duración ≤ 24 hs, el motivo de la prescripción estaba registrado en la historia clínica en el 88,9 % (IC95 % 88,1 % a 89,7 %) de las prescripciones, la prescripción se ajustaba a guías clínicas o recomendaciones institucionales en el 55,3 % (IC95 % 54,1 % a 56,5 %) y en el 52,9 % (IC95 % 51,7 % a 54,2 %) de las prescripciones se documentó una revisión periódica de la misma por parte del infectólogo y/o farmacéutico clínico (Tabla 3).

Todos los indicadores de apropiabilidad fueron significativamente mejores en los centros con un puntaje alto en la autoevaluación en relación a los centros con puntaje bajo (profilaxis quirúrgica ≤ 24 hs 64,2 % vs. 52,3 %; diferencia 11,9 %; IC95 % 5,1 % a 20,0 %; $p = 0,003$; registro en la historia clínica 92,5 % vs. 87,6 %; diferencia 4,9 %; IC95 % 3,3 % a 6,5 %; $p < 0,000$; adherencia a guías clínicas 77,6 % vs. 47,0 %; diferencia 30,6 %; IC95 % 28,1 % a 33,0 %; $p < 0,000$; revisión periódica de la prescripción 69,4 % vs. 46,8 %; diferencia 22,6 %; IC95 % 20,0 % a 25,2 %; $p < 0,000$; respectivamente) (Tabla 3).

Mientras que las fluoroquinolonas (42,3 DDD c/100 días-paciente), los aminoglucósidos (14,4 DDD c/100 días-paciente) y las cefalosporinas de 1ra generación (12,2 DDD c/100 días-paciente) fueron los antibióticos más consumidos en sala general (Tabla 4), los carbapenémicos (50,3 DDD c/100 días-paciente), las fluoroquinolonas (44,4 DDD c/100 días-paciente), los aminoglucósidos (41,7 DDD c/100 días-paciente) y la penicilinas antipseudomónicas + inhibidores de betalactamasas (30,7 DDD c/100 días-paciente) fueron los que predominaron en las unidades de cuidados intensivos (Tabla 5).

El nivel de consumo del grupo de antibióticos evaluados, fue significativamente menor en los centros con puntaje alto vs. centros con puntaje bajo en la autoevaluación, para todos los agentes analizados en ambas unidades de internación, salvo para las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos, cuyo consumo fue significativamente mayor en las salas de internación general de los centros con puntaje más alto (84,2 DDD c/100 días-paciente y 21,2 DDD c/100 días-paciente vs. 29,0 DDD c/100 días-paciente y 12,3 DDD c/100 días-paciente; diferencias 55,2 DDD c/100 días-paciente; IC95 % 54,2 a 56,3; $p < 0,000$ y 8,7 DDD c/100 días-paciente; IC95 % 8,1 a 9,2; $p < 0,000$; respectivamente) (Tablas 4 y 5).

Tabla 3. Distribución de los criterios de apropiabilidad estratificados según el puntaje alcanzado en la autoevaluación

Criterios de apropiabilidad	Global		Centros con puntaje ≥ 75 (n=28)		Centros con puntaje < 75 (n=83)		Dif.	IC95 %	p	
	%	n	%	n	%	n				
Profilaxis quirúrgica ≤ 24 hs	55,3	(473/855)	52,0 a 58,7	64,2	(140/218)	52,3	(333/637)	11,9	5,1 a 20,0	0,003
Registro del motivo de la prescripción en la historia clínica	88,9	(5.675/6.385)	88,1 a 89,7	92,5	(1.592/1.722)	87,6	(4.083/4.663)	4,9	3,3 a 6,5	0,000
Adherencia de la prescripción a guías clínicas o recomendaciones institucionales	55,3	(3.529/6.385)	54,1 a 56,5	77,6	(1.336/1.722)	47,0	(2.193/4.663)	30,6	28,1 a 33,0	0,000
Revisión periódica de la prescripción por parte del infectólogo y/o farmacéutico clínico	52,9	(3.379/6.385)	51,7 a 54,2	69,4	(1.195/1.722)	46,8	(2.184/4.663)	22,6	20,0 a 25,2	0,000

Consumo de antimicrobianos

A partir del análisis del consumo de antimicrobianos en pacientes adultos se pudo establecer el patrón de uso de un grupo de estos agentes en salas de internación general y en unidades de cuidados intensivos médico-quirúrgicas.

Discusión

Pese a distintas estrategias, el desarrollo de nuevos antimicrobianos no ha podido adelantarse a la emergencia de microorganismos multirresistentes, extremadamente resistentes y pan-resistentes (26,27). Para

Tabla 4. Distribución del consumo de antibióticos por grupo terapéutico en Sala General

Grupo de antibiótico	Global (n=62)		Centros con puntaje \geq p75 (n=13; 32.723 días-paciente)		Centros con puntaje $<$ p75 (n=49; 102.676 días-paciente)		Dif.	IC 95%	p
	Media (DDD c/100 días-paciente)	IC 95%	DDDs	Tasa (DDD c/100 días-paciente)	DDDs	Tasa (DDD c/100 días-paciente)			
Cefalosporinas 1G	12,2	12,0 a 12,3	3.429	10,5	13.028	12,7	-2,2	-1,8 a -2,6	0,000
Cefalosporinas 3G+4G	6,4	6,3 a 6,6	1.592	4,9	7.089	6,9	-2,0	-1,8 a -2,3	0,000
Piperacilina-tazobactam	4,9	4,8 a 5,0	1.402	4,3	5.253	5,1	-0,8	-0,6 a -1,1	0,000
Carbapenémicos	7,2	7,1 a 7,3	1.637	5,0	8.097	7,9	-2,9	-2,6 a -3,2	0,000
Fluoroquinolonas	42,3	42,0 a 42,7	27.556	84,2	29.783	29,0	55,2	54,2 a 56,3	0,000
Glicopéptidos	5,3	5,2 a 5,4	972	3,0	6.171	6,0	-3,0	-2,8 a -3,3	0,000
Aminoglucósidos	14,4	14,2 a 14,6	6.870	21,0	12.636	12,3	8,7	8,1 a 9,2	0,000
Total	92,7	92,2 a 93,2	43.459	132,8	82.057	79,9	52,9	54,3 a 51,5	0,000

Tabla 5. Distribución del consumo de antibióticos por grupo terapéutico en Unidades de Cuidados Intensivos Médico-Quirúrgicas

Grupo de antibiótico	Global (n=75)		Centros con puntaje \geq p75 (n=19; 6.298 días-paciente)		Centros con puntaje $<$ p75 (n=56; 13.720 días-paciente)		Dif.	IC 95%	p
	Media (DDD c/100 días-paciente)	IC 95%	DDDs	Tasa (DDD c/100 días-paciente)	DDDs	Tasa (DDD c/100 días-paciente)			
Cefalosporinas 1G	7,3	7,0 a 7,7	263	4,2	1.208	8,8	-4,6	-3,92 a -5,34	0,000
Cefalosporinas 3G+4G	15,0	14,4 a 15,5	364	5,8	2.631	19,2	-13,4	-12,5 a -14,3	0,000
Piperacilina-tazobactam	30,7	29,9 a 31,4	865	13,7	5.271	38,4	-24,7	-23,3 a -26,1	0,000
Carbapenémicos	50,3	49,3 a 51,3	1.560	24,8	8.511	62,0	-37,3	-35,5 a -39,1	0,000
Fluoroquinolonas	44,4	43,5 a 45,3	813	12,9	8.077	58,9	-46,0	-44,4 a -47,5	0,000
Glicopéptidos	24,5	23,8 a 25,2	903	14,3	3.993	29,1	-14,8	-13,5 a -16,1	0,000
Aminoglucósidos	41,7	40,8 a 42,6	2.463	39,1	5.875	42,8	-3,7	-1,8 a -5,6	0,000
Total	213,8	211,8 a 215,8	7.231	114,8	35.565	259,2	-144,4	-140,6 a -148,2	0,000

poder mitigar este grave problema sanitario, la atención ha sido puesta también sobre el uso apropiado de estos agentes dado que la evidencia demuestra que su abuso representa una de las principales causas de la creciente emergencia de la resistencia antimicrobiana (28).

En Argentina recientemente se ha firmado una resolución conjunta entre el Ministerio de Salud de la Nación, el Ministerio de Agricultura y Pesca y distintas Sociedades Científicas para fijar las bases para una "Estrategia Argentina para el Control de la Resistencia Antimicrobiana" (29). En ella se establecen las medidas para reducir la resistencia microbiana y lograr un

uso apropiado de antimicrobianos en todos los ámbitos (agroindustria, veterinaria y uso en humanos).

La implementación efectiva de PROAs ha permitido una reducción costo-efectiva del uso de antimicrobianos incrementado la seguridad del paciente y reduciendo el nivel de resistencia de los microorganismos en distintos centros asistenciales de los EE.UU. (30,31).

Un estudio reciente evaluó los factores asociados con la implementación de PROAs en 4.184 hospitales de los EE.UU., pertenecientes al National Healthcare Safety Network System (32). A través de una encuesta estructurada que utilizó como instrumento

los 7 elementos del "Core Elements of Hospital Antimicrobial Stewardship Programs; CDC 2014" (19), se pudo identificar que sólo el 39,2% del total de hospitales cumplían con todos los estándares, siendo mayor en los centros con > 200 camas (56,1%) vs. los centros con < 50 camas (22,4%) ($p < 0,001$) (32). El nivel de cumplimiento fue significativamente mayor en los hospitales terciarios con actividad académica vs. los hospitales sin actividad académica (53,7% vs. 33,9%; $p < 0,001$; respectivamente). En un análisis multivariado el apoyo de la alta dirección fue la principal variable asociada al cumplimiento de todos los estándares. De ellos la nominación escrita del personal responsable y el salario dedicado fueron las variables con mayor asociación (RR 7,2; IC95% 6,2–8,4; $p < 0,0001$; RR 1,5; IC95% 1,4–1,6; $p < 0,0001$; respectivamente) (32).

Sin embargo, la información proveniente de países con medianos o bajos recursos resulta escasa y poco robusta, reportándose sólo resultados aislados de éxito (33).

En un estudio llevado a cabo por Hernandez-Gomez y cols. en tres hospitales de Colombia, la implementación efectiva de un PROA logró reducir en forma significativa el consumo de antibióticos y sus costos (34).

Okumura y cols. pudieron demostrar, en un hospital universitario de Brasil, que un PROA basado en la revisión de las prescripciones por parte de un farmacéutico clínico, la interacción del infectólogo con el microbiólogo, y la auditoría prospectiva con devolución se asoció a una mejora de la sobrevivencia de los pacientes a 30 días (diferencia atribuible 10,8%; IC95% 2,41% a 19,14%; $p < 0,01$) y una reducción del consumo de antimicrobianos medidos en DDD c/1000 días-paciente (417,0 vs. 557,2; $p < 0,05$) (35).

La implementación de un PROA en un hospital universitario de la República Argentina, con todos sus componentes, permitió reducir a lo largo de 33 meses la tasa de uso inapropiado de antimicrobianos de 32,1 a 20,7 DDD inapropiadas c/1.000 DDD consumidas (diferencia 11,4; IC95% 7,2 a 15,5; $p < 0,000$), con un ahorro final acumulado en pesos Argentinos de \$447.498 (IC95% \$447.101 a \$448.158) (36).

En un estudio multicéntrico de corte transversal, Howard y cols. encuestaron a 103 hospitales de Centro y Sud América, identificando a la falta de compromiso de la alta dirección como la principal barrera para el desarrollo e implementación efectiva de un PROA (37). Además, la mayoría de los encuestados

prefirieron los folletos y las reuniones como una forma de comunicación en lugar de una intranet (37).

En una encuesta realizada a 27 centros asistenciales de Latinoamérica, Muñoz y cols. encontraron que si bien sólo el 59,3% de las instituciones contaban con una política escrita que apoyaba la implementación de un PROA, el 37,5% de esos centros no habían entrenado a su personal ni daban soporte tecnológico al programa (38). El infectólogo lideraba el PROA en el 85,2% de las instituciones (38). El 33,3% de todos los centros no contaban con recomendaciones basadas en la epidemiología local para el tratamiento de las infecciones frecuentes (38). Mientras que la revisión periódica de las prescripciones se realizaba en el 37,0% de los hospitales, la pre-autorización de ciertos antimicrobianos era requerida en el 74,1% de los centros (38). Por último, sólo el 44,4% de los hospitales monitoreaban el consumo de antimicrobianos utilizando DDDs (38).

Si bien el uso de encuestas ha permitido tener un diagnóstico de situación del nivel de cumplimiento de los componentes de un PROA entre los hospitales participantes, la falta de un instrumento que permita cuantificar el nivel de desarrollo de estos programas dificultaba la comparación entre instituciones.

El instrumento aplicado en este estudio permitió estratificar a las instituciones participantes en base al nivel de desarrollo de sus PROAs y comparar la apropiabilidad de las prescripciones y el consumo de antimicrobianos entre aquellas instituciones ubicadas por encima y por debajo del p75.

Al igual que los trabajos antes mencionados (32,37,38), nuestro estudio permitió demostrar un bajo nivel de desarrollo basal de los PROAs entre las instituciones participantes. Si bien los resultados no son estrictamente comparables, debido a la modalidad de medición, podemos decir que al igual que el estudio de Pollack (32), mientras el nivel más alto de cumplimiento se observó en el ítem relacionado a "Liderazgo y coordinación del PROA a nivel institucional", el puntaje más bajo se asoció a "Capacitación al personal y educación a pacientes y familiares". En términos relativos, la sección que mostró mayor variación entre los centros por encima y por debajo del p75 fue la que correspondía a "Estrategias de intervención para asegurar la Gestión del Uso de los Antimicrobianos". Esto permite inferir que, si bien el soporte institucional para el desarrollo e implementación

del PROA garantiza su sustentabilidad a largo plazo, en sentido práctico la implementación de estrategias de intervención (ej. guías clínicas, auto stop, revisión prospectiva con devolución) son las que determinan, en el día a día, el impacto en la apropiabilidad de las prescripciones y el nivel de consumo de los antimicrobianos.

Distintos estudios han reportado en los EE.UU. que el uso inapropiado de antimicrobianos en pacientes hospitalizados puede llegar a un 50 % (2-5,30,39). Estos datos también han sido confirmados en centros de nuestro país (6-7,40-41).

Un estudio llevado a cabo por Fridkin y cols. a partir de la revisión de una base de datos administrativa (MarketScan Hospital Drug Database) permitió identificar en el 2010, que el 55,7 % de los pacientes egresados de 323 hospitales de los EE.UU. recibieron antimicrobianos durante su internación (30). Si bien esta cifra es superior a lo registrado en nuestro estudio (43,2 %), el estudio de Fridkin permitió identificar además, a partir de los reportes del CDC (Emerging Infections Program) de 183 hospitales, que las prescripciones de antimicrobianos podrían ser potencialmente mejoradas en un 37,2 % de las indicaciones más comunes (30).

En un estudio multicéntrico llevado a cabo en 45 centros asistenciales de la República Argentina, de un total de 11.010 cirugías limpias y limpias-contaminadas, 5217 (43,6 %) presentaron algún tipo de error asociado a la profilaxis quirúrgica (40).

Otro estudio multicéntrico, que incluyó 107 hospitales de nuestro país, evaluó la apropiabilidad de 16.097 prescripciones a través de dos cortes de prevalencia (41). Mientras el 16,7 % de las indicaciones fueron profilácticas (quirúrgicas: 70,4 %; médicas: 29,6 %), el 83,3 % fueron terapéuticas (empíricas: 69,9 %; dirigidas: 30,1 %). El estudio identificó que el 47,1 % de las profilaxis quirúrgicas y el 15,1 % de los tratamientos empíricos eran inapropiados (41).

Si bien nuestro estudio, también permitió identificar importantes posibilidades de mejora a nivel prescriptivo, tanto en profilaxis quirúrgica, en adherencia a guías clínicas y en revisión periódica de las indicaciones, estos indicadores fueron significativamente mejores en los centros con puntaje alto, registrándose además una proporción de tratamientos dirigidos significativamente mayor que en los centros con puntaje bajo. Estos hallazgos confirman, la asociación entre el nivel de de-

sarrollo de los PROAs y la apropiabilidad de las prescripciones.

Al igual que el estudio de Fridkin (30), donde el 29,8 % del total de prescripciones correspondían a antimicrobianos potencialmente relacionados a infección por *Clostridium difficile*, nuestro estudio, permitió identificar que el 33,5 % de todas las prescripciones correspondían a penicilinas + inhibidores de betalactamasas, fluoroquinolonas y cefalosporinas 3.^a + 4.^a generación. Teniendo en cuenta la tasa de uso inapropiado, este hallazgo representa una importante oportunidad para reducir la presión de estos agentes en el desarrollo de infección por *Clostridium difficile*.

En cuanto al patrón del consumo de antimicrobianos, el único antecedente a nivel nacional lo constituye el Proyecto VALIDAR (41). Este estudio llevado a cabo en el año 2004, en unidades de cuidados intensivos, evaluó el consumo de antimicrobianos en DDDs durante un período de 6 meses (41). Comparando esos datos con los de nuestro estudio, pudimos observar que a lo largo de estos años, el patrón de consumo varió significativamente, disminuyendo la tasa de uso de aminopenicilinas+inhibidores de betalactamasas y cefalosporinas de 3ra generación y aumentando, en más del doble, el consumo de piperacilina+tazobactam, fluoroquinolonas, carbapenémicos y glicopéptidos en las unidades de cuidados intensivos médico-quirúrgicas. El Proyecto VALIDAR permitió demostrar además una asociación entre el nivel de consumo de ciertos antibióticos y la tasa de resistencia de ciertos microorganismos a esos agentes (41). Es por ello que la variación observada a lo largo de estos años en el patrón de consumo de antibióticos, se explica en parte por la creciente emergencia de microorganismos multiresistentes como así también por el uso inadecuado de estas drogas.

En este sentido, tanto en el Proyecto VALIDAR (41) como en nuestro estudio, se pudo demostrar que aquellas instituciones con un mayor nivel de implementación de sus PROAs tienen en general un consumo de antibióticos significativamente menor (Proyecto VALIDAR diferencia 15,8 DDD c/100 días-paciente; IC95 % 14,9 a 16,7; p<0,0001).

Datos provenientes de una Unidad de Cuidados Intensivos Médico-Quirúrgica, de un hospital académico de alta complejidad con un PROA totalmente implementado (no participando del presente proyecto), confirman el menor nivel de consumo de antibióticos, en DDD c/100 días-paciente, observado en los

centros con mayor puntaje en la autoevaluación (datos personales no publicados: cefalosporinas 3.^a + 4.^a generación 8,5; piperacilina+tazobactam 13,5; carbapenémicos 15,8; fluoroquinolonas 8,8; glicopéptidos 7,7; aminoglucósidos 2,7).

Finalmente, este estudio ha permitido establecer, por primera vez en nuestro país, a través de un instrumento estandarizado el nivel de desarrollo e implementación de los PROAs de los centros participantes. Su aplicación facilitó además la comparación entre centros permitiendo establecer la asociación entre el nivel de los PROAs, la apropiabilidad de las prescripciones y el consumo de antimicrobianos.

Los resultados de este estudio refuerzan la necesidad de contar, a nivel institucional en nuestro país, con PROAs efectivamente implementados y sustentables a lo largo del tiempo, con el propósito de optimizar el uso de los antimicrobianos de una manera segura y costo-efectiva.

Reconocimientos

Los autores agradecen al Ing. Elvio Escobar por su inestimable participación en el desarrollo del sistema de registro on-line y por el permanente soporte informático para los centros participantes. Además agradecemos la colaboración de la Farmacéutica Marisa Bazzano y del Dr. Claudio Amadio por el apoyo docente brindado en la capacitación de los centros participantes. Por último los autores agradecen el apoyo brindado por la Sociedad Argentina de Infectología en el diseño e implementación del presente estudio y al laboratorio MSD por el apoyo logístico para llevar a cabo la capacitación de los centros participantes.

REFERENCIAS

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165–228.
2. Camins BC, King MD, Wells JB, Googe HL, Patel M, Kourbatova EV, Blumberg HM. Impact of an antimicrobial utilization program on antimicrobial use at a large teaching hospital: a randomized controlled trial. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 0(10):931–938.
3. Ingram PR, Seet JM, Budgeon CA, Murray R. Point-prevalence study of inappropriate antibiotic use at a tertiary Australian hospital. *Intern Med J.* 2012; 42 (6): 719–721.
4. Levin PD, Idrees S, Sprung CL, Weissman C, Weiss Y, Moses AE, Benenson S. Antimicrobial use in the ICU: indications and accuracy—an observational trial. *J Hosp Med.* 2012; 7 (9): 672–678.
5. Patel SJ, Oshodi A, Prasad P, Delamora P, Larson E, Zaoutis T, et al. Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with Centers for Disease Control and Prevention 12 Step Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28 (12): 1047–1051.
6. Quirós R, Clara L, Marcó del Pont J, Martínez C, Contissa D, Lizzi A, et al. Evaluación del patrón de consumo de antimicrobianos en un hospital de alta complejidad: análisis de los costos y de la racionalidad de la indicación. IV Congreso Nacional de Medicina, XXI Jornadas Nacionales Interresidencias de Clínica Médica. Noviembre 1994, Buenos Aires, Argentina.

7. Quirós R, Clara L, Marcó del Pont, De Cicco L, Lizzi A, Barcán L, et al. Estudio multicentrico de infección hospitalaria: análisis del patrón de consumo de antimicrobianos. V Congreso Nacional de Medicina, XXII Jornadas Nacionales de Interresidencias de Clínica Médica organizado por la Sociedad Argentina de Medicina. 1995, Rosario, Argentina.
8. Alshammari TM, Larrat EP, Morrill HJ, Caffrey AR, Quilliam BJ, Laplante KL. Risk of hepatotoxicity associated with fluoroquinolones: A national case control safety study. *American journal of health-system pharmacy: AJHP*. 2014; 71 (1): 37–43.
9. Boggs SR, Cunnion KM, Raafat RH. Ceftriaxone-induced hemolysis in a child with Lyme arthritis: a case for antimicrobial stewardship. *Pediatrics*. 2011; 128 (5): e1289–1292.
10. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67 (3): 742–748.
11. Lapi F, Wilchesky M, Kezouh A, Benisty JI, Ernst P, Suissa S. Fluoroquinolones and the risk of serious arrhythmia: a population-based study. *Clin Infect Dis*. 2012; 55 (11): 1457–1465.
12. Huttner A, Harbarth S, Carlet J, Cosgrove S, Goossens H, Holmes A, et al. Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2013; 2(1): 31
13. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Atlanta, GA: CDC; 2013
14. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr., Gering DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007; 44 (2): 159–177.
15. Policy Statement on Antimicrobial Stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33(4): 322-327.
16. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, 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; 62(10): e51-e77.
17. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 4: CD003543.
18. Malani AN, Richards PG, Kapila S, Otto MH, Czerwinski J, Singal B. Clinical and economic outcomes from a community hospital's antimicrobial stewardship program. *Am J Infect Control*. 2013; 41 (2):145–148.
19. CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. Available at <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html>.
20. Bai AD, Showler A, Burry L, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T, et al. Impact of Infectious Disease Consultation on Quality of Care, Mortality, and Length of Stay in *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Results From a Large Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(10): 1451-61.
21. Deresinski S. Antimicrobial Stewardship: What Works?. *Clin Infect Dis*. 2016; 62: iii-iv.
22. Bavestrello L, Cuéllar Ponce de León L, Esparza G, García Cañete P, Guzmán Blanco M, Levy Hara G, Quirós R, Villegas MV, Zurita J. Guía para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario. Eds. Villegas MV, Esparza G, Zurita J. Asociación Panamericana de Infectología (API), 2016.
23. Quirós R, Martínez C, Clara L, Belloso W, Barcán L, De Cicco L, et al. Combined monitoring of the hospital use of antimicrobials drugs: use of defined daily dose as a unit of measurement for total drug utilization. The Seventh Annual Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America. April 1997, Saint Louis, Missouri, USA.
24. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saul M, Salamone F, and Oliva ME. A Hospitalwide Intervention Program to Optimize the Quality of Antibiotic Use: Impact on Prescribing Practice, Antibiotic Consumption, Cost Savings, and Bacterial Resistance. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(2): 180–6.
25. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo, Norway, 1995. Last upgrade January 2017.
26. Infectious Diseases Society of America. Bad Bugs, No Drugs. As Antibiotic Discovery Stagnates, A Public Health Crisis Brews. IDSA, Alexandria; 2004.
27. Gilbert DN, Guidos RJ, Boucher HW, Talbot GH, Spellberg B, Edwards JE, et al. The 10 X '20 Initiative: Pursuing a Global Commitment to Develop 10 New Antibacterial Drugs by 2020. *Clin Infect Dis* 2010; 50(8): 1081-83.
28. Lipsitch M1, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerg Infect Dis*. 2002; 8 (4): 347-54.
29. Estrategia Argentina para el Control de la Resistencia Antimicrobiana. Ministerio de Salud y Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca. Resolución Conjunta 834/2015 y 391/2015
30. Fridkin SK, Baggs J, Fagan R, Magill S, Pollack LA, Malpiedi P, et al. Vital Signs: Improving Antibiotic Use Among Hospitalized Patients. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2014; 63(9): 194-200.
31. Nowak MA, Nelson RE, Breidenbach JL, Thompson PA, and Carson PJ. Clinical and economic outcomes of a prospective antimicrobial stewardship program. *Am J Health-Syst Pharm*. 2012; 69: 1500-8.
32. Pollack LA, van Santen KL, Weiner LM, Dudeck MA, Edwards JE, and Srinivasan A. Antibiotic Stewardship Programs in U.S. Acute Care Hospitals: Findings From the 2014 National Healthcare Safety Network Annual Hospital Survey. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(4): 443–9.
33. Bebell LM, Muir AN. Antibiotic use and emerging resistance: how can resource-limited countries turn the tide? *Glob Heart*. 2014; 9 (3): 347-58.
34. Hernandez-Gomez C, Pallares C, Escandón-Vargas K, Reyes S, Salcedo S, Matta L, Villegas MV. Economic Impact of an Antimicrobial Stewardship Program Implementation in Three High-Complexity Hospitals in Colombia. ID Week 2016, New Orleans, USA.
35. Okumura LM, Gomes da Silva MM, Veroneze I. Effects of a bundled Antimicrobial Stewardship Program on mortality: a cohort study. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2016; 19 (3): 246-252.
36. Quirós RE, Valerio M, Casanova M, Pereyra Acuña ML, Kremer G, Vilches V. Impact of a Comprehensive Antimicrobial Stewardship Program at a Tertiary Care Teaching Hospital in Argentina. IDWEEK, 2015, Philadelphia, USA.
37. Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, West RM, Gould IM, Harbarth S, et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programs in hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70 (4): 1245-55.

38. Muñoz JS, Motoa G, Escandón-Vargas K, Bavestrello L, Quiros RE, Hernández C, Pallares CJ, Correa A, Villegas MV. Antimicrobial Stewardship Practices in Latin America: a Multidisciplinary Characterization. IDWEEK, 2015, Philadelphia, USA.
39. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. Arch Intern Med. 2003; 163(8): 972-8.
40. Quirós RE, Maimone S, Acosta De Gnass S, Efrón E, Del Castillo M, De Wouters L, Colombini A, and the IRIQ-Project Group. Argentina. Multicenter study to validate NNIS Surgical Site Infection Risk Index in 45 Argentinean hospitals: Analysis of 11,958 Surgical Procedures. 14th Annual Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America, 2004. Philadelphia, Pennsylvania, USA.
41. Quirós RE, Del Castillo M, Maimone S, Efron E, Durlach R, Williams G, MD. Multicenter study to implement a National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System in Argentinean hospitals: Analysis of Adult and Pediatric ICU and the Antimicrobial Use and Resistance Components. 15th Annual Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America, 2005. Los Angeles, California, USA.

Relationship between the antimicrobial stewardship program development, appropriateness and antimicrobial consumption in Argentinean hospitals

Summary

Objective: To assess the association between the level of AMS programs development, appropriateness and antimicrobial consumption in Argentinean hospitals

Material and methods: Between Jul-2016 and Jan-2017, 111 hospitals performed a self-assessment survey of their AMS programs using a standardized tool based on CDC recommendations (0-100 scale). In addition, the appropriateness of antimicrobial prescription was measured through one-day prevalence study using specific criteria. The monthly consumption of a group of antimicrobials was calculated using Defined Daily Doses (DDD) per 100 patient-days. To assess the relationship between the level of AMS programs development and the appropriateness and antimicrobial consumption indicators, participating centers were grouped into two categories by using the 75th percentile (75thp) of the self-assessment score

Results: Comparison between hospitals with score $\geq 75^{\text{th}}p$ vs $< 75^{\text{th}}p$ showed significant differences in all indicators analyzed (self-assessment score: 51.6 vs 25.4; diff. 26.2; 95%CI 30.3 to 22.0, $p < 0.000$; surgical prophylaxis: ≤ 24 hs 64.8% vs 52.3%; diff. 12.5%; 95%CI 5.1% to 20.0%, $p < 0.002$; compliance with guidelines: 77.6% vs 47.0%; diff. 30.6%; 95%CI 28.1% to 33.0%, $p < 0.000$; prospective audit with feedback: 69.4% vs 46.8%; diff. 22.6%; 95%CI 20.0% to 25.2%, $p < 0.000$; antimicrobial consumption: 114.8 DDDs vs 259.2 DDDs; diff. -144.4; 95%CI -140.6 to -148.2, $p < 0.000$)

Conclusions: Hospitals with higher self-assessment score showed better appropriateness and consumption antimicrobial indicators, reinforcing the relevance of an effective implementation of AMS programs

Keywords: HIV, Antimicrobial stewardship, Defined Daily Doses, self-assessment, multicenter study, cross sectional study.