

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional /Fonseca Rivera IC, Pereyra Zaldívar H, Galvez-Arevalo RA, Racchumi Vela AE. Sobrevida tras la aplicación de un programa de optimización de uso de antimicrobianos en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos de Perú, 2016-2018. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 26 de noviembre de 2023 [citado 26 de noviembre de 2023];16(3). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2023.163.2005](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.163.2005)

Recibido / 11/05/2023

Aceptado / 24/10/2023

Publicación en Línea / 26/11/2023



Sobrevida tras la aplicación de un programa de optimización de uso de antimicrobianos en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos de Perú, 2016-2018

Survival after the implementation of an antimicrobial stewardship program in Pediatric Intensive Care Units in Peru, 2016-2018.

Autores:

Irma Carolina Fonseca Rivera^{1a}, Héctor Pereyra Zaldívar^{1b}, Ricardo A. Galvez-Arevalo^{2c}, Augusto Elmer Racchumi Vela^{2d}.

1. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.
2. Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, Lima, Perú.
 - a. Licenciada en Bióloga, microbiología y parasitología
 - b. Doctor en ciencias de la salud, médico cirujano
 - c. Maestro en Métodos de Investigación Epidemiológica.
 - d. Licenciado en Estadística

Correos electrónicos y códigos ORCID

Irma Carolina Fonseca Rivera, caforicafori@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9423-1149.

Héctor Pereyra Zaldívar, hpereyraz@unmsm.edu.pe, ORCID: 0000-0003-2449-4907.

Ricardo Abraham Galvez-Arevalo, rgalveza@insnsb.gob.pe, ORCID: 0000-0002-1006-1523.

Augusto Elmer Racchumi Vela, aracchumi@insnsb.gob.pe, ORCID: 0000-0001-7695-1978.

Conflicto de intereses: RAGA y AERV declaran trabajar en el lugar de estudio. Los demás autores declaran no tener conflicto de intereses.

Autor corresponsal: Irma Carolina Fonseca Rivera, caforicafori@gmail.com, +51 945289077

Agradecimientos: El equipo de investigación agradece a la Unidad de Desarrollo de Investigación, Tecnologías y Docencia, así como al área de Epidemiología del Instituto Nacional de Salud del Niño por brindar las facilidades para llevar a cabo este trabajo de investigación.

Financiamiento: El presente estudio fue autofinanciado por los autores.

Contribución de autoría de cada autor: ICFR y HPZ participaron en la concepción inicial de la idea de investigación. RAGA participó en el diseño del estudio. ARV realizó la curación y análisis de datos. ICFR, RAGA, ARV participaron en el análisis e interpretación de resultados, redacción del borrador, y aprobaron la versión final del manuscrito. Todos los autores son responsables de todos los aspectos del manuscrito.

RESUMEN

El uso indiscriminado de antimicrobianos en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) puede complicar la eficacia de los tratamientos. Un hospital pediátrico de tercer nivel de salud ubicado en Perú implementó un programa de optimización de uso de antimicrobiano (PROA) en sus UCIP. Planteamos como objetivo comparar la sobrevida de los pacientes atendidos entre pre y post implementación del PROA en las cinco UCIP del lugar de estudio. **Métodos:** Implementamos un estudio observacional de tipo cohorte retrospectivo. El primer grupo estuvo formado por pacientes atendidos entre mediados del 2016 hasta inicios del 2017 (n = 611), y los del segundo grupo fueron atendidos entre finales del 2017 hasta mediados de 2018 (n = 567). **Resultados:** Tras la implementación del PROA, no identificamos diferencias en los días de estancia en UCIP, pero sí en algunos días de tratamiento con algunos antimicrobianos de uso restrictivo. Además, no encontramos diferencia en la sobrevida luego de aplicar el PROA en modelo crudo ni en el modelo ajustado (HRa = 1,29, IC 95 % = 0,91-1,81, p = 0,14). **Conclusión:** Es posible considerar que la implementación de un PROA pueda reducir la prescripción inadecuada de algunos antibióticos y que no perjudique la sobrevida de los pacientes atendidos en UCIP. La fortaleza de nuestro estudio es que brinda evidencia sobre los resultados en la sobrevida de pacientes pediátricos atendidos en una UCIP de algún país latinoamericano, tras aplicar un PROA.

Palabras clave: Programas de Optimización del Uso de los Antimicrobianos, Análisis de Supervivencia, Unidades de Cuidado Intensivo Pediátrico, Antibacterianos, Hospitales Pediátricos (**Fuente:** DeCS-BIREME)

ABSTRACT

The indiscriminate use of antimicrobials in pediatric intensive care units (PICU) can complicate the effectiveness of treatments. A tertiary pediatric hospital in Peru implemented an antimicrobial stewardship program (ASP) in its PICU. Our objective was to compare patients' survival before and after the ASP implementation in the study site's five PICU. **Methods:** We conducted a retrospective cohort observational study. The first group consisted of patients treated from mid-2016 to early 2017 (n=611), and the second group consisted of patients treated from late 2017 to mid-2018 (n=567). **Results:** Following the implementation of the ASP, we did not identify differences in PICU length of stay but observed variations in the duration of treatment with certain restricted antimicrobials. Additionally, we did not find a difference in survival after implementing the ASP in either crude or adjusted models (adjusted hazard ratio = 1.29, 95% confidence interval = 0.91-1.81, p = 0.14). **Conclusion:** This is the first study to evaluate changes in survival following the implementation of an ASP in PICU in Latin America. The strength of our study is that it provides evidence on the survival results of pediatric patients treated in a PICU in a Latin American country, after applying an ASP.

Keywords: Antimicrobial Stewardship, Survival Analysis, Intensive Care Units, Anti-Bacterial Agents, Hospitals, Pediatric (**Source:** DeCS-BIREME)

INTRODUCCIÓN

Aunque los antimicrobianos son indispensables para tratar infecciones y salvar vidas de los niños en estado crítico dentro las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), su uso excesivo aumenta su riesgo de morbilidad (1,2). Los niños de alto riesgo como los recién nacidos, los inmunocomprometidos, o los que tienen afecciones complejas subyacentes que se encuentran en UCIP, suelen tener la mayoría de prescripciones de antimicrobianos y las infecciones multirresistentes asociadas (3). En ese escenario, cuando no se regula el uso de antibacterianos en las UCIP, estas unidades se pueden convertir en centros de propagación de organismos multirresistentes (4). Esto es particularmente grave en países de ingresos medios o bajos (PIMB) como Perú, donde se estima que por cada resistencia adicional a una clase de antimicrobiano en niños que se encuentran en UCIP, las probabilidades de que ocurra un desenlace fatal aumentan aproximadamente en un 30 % y la estancia hospitalaria promedio aumenta en 2,0 días (5-7).

La resistencia a los antimicrobianos constituye un problema de salud pública por lo que existen esfuerzos a nivel mundial para prevenir que se siga propagando (8,9). La *Infectious Diseases Society of America* y la *Society for Healthcare Epidemiology of America* propusieron que los sistemas de salud o los establecimientos de salud implementen programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) como estrategias enfocadas en el fomento y monitoreo del uso juicioso de los antimicrobianos (10,11). Dentro de los resultados esperados con la implementación de las PROA se encuentran, en primera instancia, reducir los daños clínicos colaterales por la disminución del uso de antimicrobianos en el paciente, y en segunda instancia mejorar los resultados clínicos del paciente, entre los que se encuentra la mortalidad, sobrevida, estancia hospitalaria y la incidencia de efectos adversos grado III o IV (4).

La evaluación de la eficacia de la implementación de PROA en establecimientos de salud, se ha medido principalmente mediante la evaluación de la reducción del uso de antimicrobianos (12). Sin embargo, solo buscar como resultado esperado el disminuir el uso de antimicrobianos, sin considerar otras variables, puede generar que se realicen tratamientos subóptimos para el control de infecciones en los niños que se encuentran en UCIP (12). Para una evaluación completa de la eficacia, es necesario considerar otros resultados clínicamente significativos, como la sobrevida (10).

En PIMB, especialmente países latinoamericanos, se han implementado PROA a pesar de sus limitaciones con respecto a recursos humanos, infraestructura, y determinantes sociales y culturales que pueden afectar la eficacia de los programas (13). Sin embargo, según la búsqueda realizada en la literatura, ningún estudio de evaluación de resultados clínicos como mortalidad o sobrevida tras la aplicación de algún PROA en población pediátrica de Latinoamérica se ha publicado hasta el momento de la presente revisión (14,15). Esta carencia de conocimiento impide conocer en profundidad los desafíos y beneficios de implementar los PROA en la atención de la salud infantil en la región (13).

Al igual que la mayoría de los países de Latinoamérica, en Perú también se han realizado intervenciones enfocadas en la lucha contra la resistencia antimicrobiana. Una de estas intervenciones se realizó en un establecimiento de salud de tercer nivel de atención especializado en pediatría en el 2017, el cual implementó un PROA.

Utilizando como base esta experiencia, la presente investigación tuvo como objetivo comparar la sobrevida en pacientes pediátricos ingresados en una UCIP de Perú, antes y después de la aplicación del PROA. Los resultados de este estudio pueden servir para detallar una primera experiencia de resultados clínicos tras la aplicación de algún PROA en una UCIP de un hospital latinoamericano.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Es un estudio observacional de tipo cohorte retrospectivo. Se realizó seguimiento a una cohorte a pacientes pediátricos durante su estancia en algunas de las cinco UCIP de un hospital pediátrico de tercer nivel de salud ubicado en Perú. Se trata de un estudio con recolección de información retrospectiva, dado que los datos se obtuvieron de registros clínicos pasados, es decir del año 2016 al 2018.

Población: La población de estudio estuvo conformada por los pacientes pediátricos atendidos en alguna de las cinco salas UCIP (Cardiología, Cardiovascular, Neonatología, Neurocirugía y Quemados) del establecimiento de salud donde se realizó el estudio, durante el período junio del 2016 a mayo 2018. Dicho establecimiento de salud se caracteriza por ser un centro de tercer nivel de atención en salud contó con 59 camas para la UCIP y, aproximadamente, el número de egresos anuales fue de 1 626 pacientes entre el 2016 y el 2018.

Unidad de análisis: Los pacientes pediátricos atendidos en alguna de las salas UCIP, y que cumplieron con los criterios de inclusión.

Criterios de selección: Los criterios de inclusión tomados en cuenta para el estudio fueron: pacientes pediátricos que tuvieron una estancia en UCIP mayor a 72 horas. Fueron excluidos los pacientes fallecidos dentro de las 48 horas de ingreso a UCIP. Otro criterio de exclusión considerado fueron los pacientes que estuvieron hospitalizados entre el 26 de junio del 2017 (día de implementación del PROA) y el 26 de agosto del 2017, considerándose este lapso como el periodo de adecuación de la implementación del PROA. Este criterio de exclusión, basado en el periodo de adecuación del PROA, permite evaluar el impacto del programa una vez finalizado el periodo de transición de implementación del PROA. Finalmente se excluyó a pacientes que fueron atendidos tanto en el pre como la post implementación del PROA en el lugar de estudio.

Muestra y muestreo: Incluimos consecutivamente a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión del presente estudio.

Definición operacional de variables: el resultado principal a comparar fue: sobrevida, la que fue definida como el tiempo hasta la muerte durante la estancia total en UCIP. Además, hemos tenido en cuenta el tipo de UCIP en el que el paciente recibió atención, considerando como opciones los servicios de Cardiología, Cardiovascular, Neonatología, Neurocirugía y Quemados. La duración de la estancia en UCIP total de los pacientes fue calculada a partir de la sumatoria de todos los tiempos de estancia en UCIP, contando los reingresos de los pacientes a UCIP por cualquier motivo. Otra variable de interés tomada en cuenta en este estudio fue el de los días de tratamiento (DDT) con antimicrobianos de uso restringido (AUR). Para estandarizar el reporte de los DDT utilizamos la fórmula para DDT pacientes-día que consiste en la división entre los días que el paciente recibe AUR y la duración de la hospitalización, multiplicado por 1 000 pacientes-días (16). El pre PROA fue definido como las atenciones realizadas

entre junio de 2016 hasta mayo de 2017 y la post implementación del PROA fue definida como las atenciones realizadas entre agosto de 2017 hasta mayo de 2018.

Procedimientos: Se obtuvieron los datos de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión atendidos entre junio del 2016 y mayo del 2018, del registro SISGalenPlus del establecimiento de salud. Con esa información distinguimos a los pacientes que fueron atendidos pre y post implementación del PROA. El PROA implementado en el lugar de estudio consiste en dos estrategias de intervención: a) restricción de dispensación de AUR (la lista se encuentra en el material suplementario), en la que éstos deben tener una aprobación de un médico infectólogo, b) auditoría prospectiva, en la cual un químico farmacéutico y un médico infectólogo, son quienes monitorean el uso del antimicrobiano por parte de los prescriptores, y elevan dicha información a un comité de control de infecciones asociadas a la atención de salud y la coordinación técnica de epidemiología.

Además, recolectamos otros datos que incluyeron: las características demográficas como el sexo y la edad; las características clínicas como los días de hospitalización en UCIP, diagnósticos principales y comorbilidades, y las características farmacológicas como el consumo de AUR y consumo de AUR en DDT. Los datos fueron transferidos a una hoja de cálculo codificada para facilitar su análisis en la base de datos.

Aspectos éticos: Se obtuvo la aprobación del estudio por el Comité Institucional de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja. Además, se solicitó al Comité de Ética prescindir del consentimiento informado a los pacientes, por tratarse de un estudio observacional, retrospectivo. Todos los datos obtenidos fueron manejados con confidencialidad, teniendo en cuenta los principios bioéticos (principio de beneficencia, justicia de autonomía).

Análisis estadísticos: Como primera fase de análisis se realizó el análisis descriptivo bivariado, mediante resúmenes de frecuencias absolutas y frecuencias relativas porcentuales (por columnas) para las variables de naturaleza cualitativa. Asimismo, para las variables de naturaleza cuantitativa, se utilizaron medidas de posición central y de variabilidad, según el cumplimiento del supuesto en su distribución. Para la segunda fase de análisis, se realizó los modelos de regresión de Cox para la estimación de los efectos crudos y los efectos ajustados, siendo el periodo pre y post implementación del PROA la principal covariable explicativa. Además, se estimó los respectivos intervalos de confianza al 95%, y para el contraste de hipótesis en el modelo de regresión, se utilizó un nivel de significancia del 5%. El procesamiento de los datos se realizó en el software libre R y Rstudio.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 1 178 pacientes pediátricos en situación crítica pertenecientes a cinco salas UCIP. De estos pacientes, la mayoría tenía entre 1 mes y 3 años de edad (59,4 %), y la mayoría (56.3%) fueron hombres. Entre todas UCIP disponibles en el establecimiento de salud objeto de estudio, observamos que la UCIP Cardiovascular (34,0 %), Neonatología (18,6 %) y Neurocirugía (18,5 %) fueron las que brindaron atención a la mayoría de los pacientes (Tabla 1).

Del total de pacientes, el 86.8% tenía alguna comorbilidad, siendo la más prevalente la comorbilidad única. Además, el 86.2% recibió AUR, y el consumo de AUR en DDT x 1 000 paciente - días en todo el periodo de seguimiento (contando pre y post norma) tuvo

un valor mediano de 80.6 (rango intercuartil [RIC] = 40.6 - 131.7). El tiempo mediano de estancia en UCI (contando pre y post norma) en días fue de 10.9 (RIC = 5.8 - 20.5). La mortalidad en los pacientes participantes en nuestro estudio fue del 11.5% (Tabla 1).

La distribución de pacientes, según periodo de implementación del PROA, fue homogéneo, siendo del 51.9% y del 48.1% para la pre-PROA y post implementación del PROA, respectivamente. No encontramos diferencias significativas en la distribución de la edad, sexo, tipo de UCIP, comorbilidades, días de estancia en UCIP y mortalidad, de los pacientes atendidos antes de la implementación del PROA y post implementación del PROA (Tabla 1). No encontramos diferencias de los DDT x 1 000 pacientes – día entre el pre y post implementación del PROA; sin embargo, en el desglose por tipo de AUR, identificamos que el DDT x 1 000 pacientes – día con los carbapenémicos (cilastatina/imipenem y meropenem), vancomicina, y linezolid, se redujeron significativamente ($p < 0.05$) luego de la implementación del PROA (mayor detalle en material suplementario).

Tabla 1. Distribución de sociodemográficas y clínicas de pacientes atendidos pre y post implementación del PROA

Características	Total n = 1 178	Intervención		p
		Pre PROA n = 611	PROA n = 567	
Edad				0,20
<i>Neonato</i>	255 (23,7 %)	144 (26,3 %)	111 (20,7 %)	
<i>1 mes a 3 años</i>	639 (59,4 %)	329 (60,0 %)	310 (57,8 %)	
<i>4 a 6 años</i>	96 (8,9 %)	45 (8,2 %)	51 (9,5 %)	
<i>7 a 12 años</i>	123 (11,4 %)	66 (12,0 %)	57 (10,6 %)	
<i>13 a 18 años</i>	65 (6,0 %)	27 (4,9 %)	38 (7,1 %)	
Sexo				0,40
<i>Femenino</i>	515 (43,7 %)	260 (42,6 %)	255 (45,0 %)	
<i>Masculino</i>	663 (56,3 %)	351 (57,4 %)	312 (55,0 %)	
Servicio				0,07
<i>UCIP Cardiología</i>	134 (11,4 %)	58 (9,5 %)	76 (13,4 %)	
<i>UCIP Cardiovascular</i>	401 (34,0 %)	210 (34,4 %)	191 (33,7 %)	
<i>UCIP Neonatología</i>	219 (18,6 %)	122 (20,0 %)	97 (17,1 %)	
<i>UCIP Neurocirugía</i>	218 (18,5 %)	104 (17,0 %)	114 (20,1 %)	
<i>UCIP Quemados</i>	206 (17,5 %)	117 (19,1 %)	89 (15,7 %)	
Comorbilidad				0,13
<i>No</i>	156 (13,2 %)	72 (11,8 %)	84 (14,8 %)	
<i>Si</i>	1 022 (86,8 %)	539 (88,2 %)	483 (85,2 %)	
Número de comorbilidades				0,20
<i>Ninguna</i>	156 (13,2 %)	72 (11,8 %)	84 (14,8 %)	
<i>Una</i>	876 (74,4 %)	470 (76,9 %)	406 (71,6 %)	
<i>Dos</i>	128 (10,9 %)	62 (10,1 %)	66 (11,6 %)	
<i>Tres o más</i>	18 (1,5 %)	7 (1,1 %)	11 (1,9 %)	
Recibe AUR				0,50
<i>No</i>	162 (13,8 %)	80 (13,1 %)	82 (14,5 %)	

<i>Si</i>	1 016 (86,2 %)	531 (86,9 %)	485 (85,5 %)	
Estancia en UCIP	10,9 (5,8 - 20,5)	11,1 (6,3 - 19,6)	10,7 (5,7 - 21,3)	0,80
Consumo DDT x 1 000 pacientes - día	80,6 (40,6 - 131,7)	82,0 (42,4 - 137,2)	77,1 (38,6 - 125,1)	0,15
Mortalidad				0,20
<i>Fallecido</i>	135 (11,5 %)	77 (12,6 %)	58 (10,2 %)	
<i>Vivo</i>	1 043 (88,5 %)	534 (87,4 %)	509 (89,8 %)	

*AUR = antimicrobianos de uso restringido; DDT = días de tratamiento, UCIP = Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Si bien, la mortalidad no está asociada a la pre o post implementación del PROA, identificamos que las covariables de la presencia de al menos una comorbilidad, tipo de UCIP donde se brindó la atención, consumo de AUR, días de estancia en UCIP y consumo de AUR en DDT x 1 000 paciente- días si se encuentran asociadas a la mortalidad en UCIP (Tabla 2).

Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas de pacientes pediátricos según mortalidad.

Características	Mortalidad		<i>p</i>
	Fallecido n = 135	Vivo n = 1043	
Edad			0,17
<i>Neonato</i>	28 (20,7 %)	227 (21,8 %)	
<i>1 mes a 3 años</i>	85 (63,0 %)	554 (53,1 %)	
<i>4 a 6 años</i>	7 (5,2 %)	89 (8,5 %)	
<i>7 a 12 años</i>	11 (8,1 %)	112 (10,7 %)	
<i>13 a 18 años</i>	4 (3,0 %)	61 (5,8 %)	
Sexo			0,90
<i>Femenino</i>	58 (43,0 %)	457 (43,8 %)	
<i>Masculino</i>	77 (57,0 %)	586 (56,2 %)	
Servicio			<0,001
UCI	43 (31,9 %)	91 (8,7 %)	
Cardiología			
UCI	43 (31,9 %)	358 (34,3 %)	
Cardiovascular			
UCI	10 (7,4 %)	209 (20,0 %)	
Neonatología			
UCI	27 (20,0 %)	191 (18,3 %)	
Neurocirugía			
UCI Quemados	12 (8,9 %)	194 (18,6 %)	
Comorbilidad			0,03
<i>No</i>	26 (19,3 %)	130 (12,5 %)	
<i>Si</i>	109 (80,7 %)	913 (87,5 %)	
Número de			0,08

comorbilidades			
<i>Ninguna</i>	26 (19,3 %)	130 (12,5 %)	
<i>Una</i>	90 (66,7 %)	786 (75,4 %)	
<i>Dos</i>	18 (13,3 %)	110 (10,5 %)	
<i>Tres o más</i>	1 (0,7 %)	17 (1,6 %)	
Recibe AUR			0,01
<i>No</i>	8 (5,9 %)	154 (14,8 %)	
<i>Si</i>	127 (94,1 %)	889 (85,2 %)	
Días de estancia en UCIP	15,2 (8,1 – 35,3)	10,5 (5,8 – 19,4)	<0,001
DDT x 1 000 pacientes – día	120,2 (65,6 – 173,0)	77,0 (37,5 – 123,5)	<0,001
Periodo			0,20
<i>Pre PROA</i>	77 (57,0 %)	534 (51,2 %)	
<i>PROA</i>	58 (43,0 %)	509 (48,8 %)	

*AUR = antimicrobianos de uso restringido; DDT = días de tratamiento, UCIP = Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

La diferencia del tiempo promedio de sobrevida fue 14 días a favor de la post norma. Sin embargo, esta diferencia no resultó ser estadísticamente significativa tanto en el modelo bivariado (Hazard Ratio [HR] = 1,29, IC al 95 % = 0,92 - 1,82, valor de p = 0,14) como el modelo ajustado (HRa = 1,29, IC al 95 % = 0,91 - 1,81, valor de p = 0,14) (Tabla 3).

Tabla 3. Modelos de regresión de Cox para la estimación de la implementación del PROA como factor asociado a la sobrevida de pacientes pediátricos hospitalizados en UCIP

Características	Modelo bivariado			Modelo multivariado (+)		
	HR	IC al 95%	P	HR	IC al 95%	P
Periodo de norma						
<i>PROA</i>		<i>Ref</i>			<i>Ref</i>	
<i>Pre PROA</i>	1,29	0,92 – 1,82	0,14	1,29	0,91 – 1,81	0,14

(+) Análisis controlando las variables: edad, sexo, presencia de comorbilidad, número de comorbilidades, tipo de UCIP donde se brindó la atención, consumo de AUR, días de estancia en UCIP y DDT x 1 000 paciente días.

DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo analizar la relación entre la aplicación de un PROA y la sobrevida de pacientes pediátricos atendidos en las UCIP de hospital pediátrico del tercer nivel de atención. Como hallazgo principal del estudio se destaca que del PROA no empeoró la sobrevida de los pacientes atendidos en dicho establecimiento de salud, a pesar de reducirse el consumo de los DDT con los

carbapenémicos (cilastatina/imipenem y meropenem), vancomicina, y linezolid, luego de la implementación del PROA.

A nivel internacional, se han reportado pocos estudios de experiencias de PROA en UCIP, los cuales presentaron resultados similares al de nosotros. Tras una revisión exhaustiva en la literatura identificamos dos revisiones sistemáticas realizadas en el 2022, una enfocada en identificar estudios de PROA en UCIP alrededor del mundo y otra enfocada en PIMB (14,15). Con ninguno de los estudios incluidos en estas revisiones sistemáticas podemos realizar una comparación directa de resultados de sobrevida, pues ninguno consideró evaluar este desenlace en su plan de análisis; pero sí podemos hacer comparaciones con los resultados de mortalidad. En estas revisiones solo se han identificado ocho estudios (de 11 en total) que evaluaron cambios en la mortalidad luego de aplicar el PROA en UCIP (17–24), de los cuales seis fueron realizados en PIMB (17–22) y ninguno en Latinoamérica. Al igual que los resultados de nuestro estudio, en todas las experiencias reportadas en las revisiones sistemáticas, se observa que la mortalidad no aumentó tras la aplicación de los PROA. De esta manera, se puede deducir que las reducciones en el uso de antibióticos, en el contexto planificado de un PROA, no genera repercusiones negativas en los desenlaces vitales de los niños que se encuentran en UCIP.

La implementación de los PROA en UCIP de PIMB como Perú, representan un desafío por las limitaciones de recursos (humanos, de laboratorio, medicamentos, políticas y programas formales) (9). Sin embargo, nuestra experiencia sumada a la de otros antecedentes, muestran que la implementación de los PROA es factible. Al igual que el resultado de nuestro estudio, el resto de estudios realizados en Japón (24), Inglaterra (23) y en PIMB que incluyen a China (17), Pakistán (18), dos realizados en India (19,20), Indonesia (22) e Irán (21) muestran que la implementación de los PROA no empeoró los resultados de mortalidad. Incluso, en los estudios realizados en las UCIP de Indonesia (22) e Irán (21) sí se encontraron diferencias significativas en la mortalidad tras la aplicación de PROA. El estudio de Indonesia (22) se menciona que hubo una disminución de 10,4 % (IC al 95 % = 8,8 – 12,3%) a 8,0 % (IC al 95 % = 6,7 % – 9,6 %) luego de aplicar su PROA (odds ratio ajustado = 0,76, IC al 95 % = 0,58 – 0,98, valor de $p = 0,04$). Mientras que, el estudio de Irán (21) también encontró una reducción de mortalidad del 28,4 % al 5,9 % ($p = 0,001$), luego de aplicar un PROA; es importante mencionar que, en este último análisis no es ajustado por variables confusoras.

La diferencia de resultados reportado en Indonesia e Irán (21,22), se puede deber a intervenciones paralelas a la aplicación del PROA, como el lavado de manos que son mencionados en sus publicaciones. Los programas de lavado de manos tuvieron el objetivo de prevención de infecciones que está asociado a mortalidad hospitalaria infantil. Los resultados de estos programas hicieron que la proporción de cumplimiento de la higiene de manos aumentará significativamente. En ese sentido, no se podría asociar el cambio de mortalidad reportado en el estudio de Indonesia e Irán a los esfuerzos independientes del PROA. Aun así, es valioso que estos establecimientos hayan diseñado y estudiado sus PROA contemplando y abordando otras necesidades como la capacitación en lavado de manos, pudiendo ser una estrategia escalable para entornos hospitalarios de PIMB (10). Otra diferencia de los resultados se puede deber a la menor cantidad de camas de UCIP (promedio = 32 camas) y la menor cantidad de egresos anuales (promedio = 856) en Indonesia e Irán, comparado con la cantidad de camas UCIP y egresos anuales de nuestro centro de estudio (59 camas para la UCIP y 1

626 pacientes). La menor cantidad de camas y número de egresos en las UCIP pueden generar una atención más individualizada y una mayor adherencia a las normas establecidas (9). Finalmente, es posible que aquellos hospitales con altas tasas de mortalidad base como la de Irán (cerca del 30 %) experimenten mayores mejoras en la reducción de la mortalidad después de implementar PROA porque existe un mayor margen de mejora y mayor potencial para reducir los casos de mortalidad.

Los estudios sobre la utilización de medicamentos son una herramienta potencial en la evaluación de los sistemas de salud. Sin embargo, en Latinoamérica, estos estudios son muy escasos. De todos los países de Latinoamérica, solo Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Cuba, México y Perú han publicado intervenciones de PROA de manera integral, utilizando elementos de estructura, proceso y resultados (13, 24). Estos estudios se han centrado en la evaluación de reducción de uso de antimicrobianos en diferentes servicios, pero según la búsqueda realizada en la literatura no hemos logrado identificar alguno realizado en alguna UCIP de Latinoamérica y que haya evaluado resultados clínicos como mortalidad o sobrevida (13, 24-26). En ese sentido, la fortaleza de nuestro estudio es que brinda evidencia sobre el tema en algún país latinoamericano.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, su carácter descriptivo impide realizar inferencias causales en los resultados. Además, tampoco podemos tener certeza que la relación no significativa de nuestros resultados se hubiera mantenido si nuestro análisis pudiera haber controlado variables como la gravedad del estado de salud del paciente, la estratificación de riesgo de mortalidad al momento del ingreso (como por ejemplo la escala PRISM), o el horario de ingreso del paciente a UCIP y el motivo de la prescripción de antimicrobianos. En la literatura, estas variables están asociadas a mayor mortalidad en las UCIP (9–11), no pudiendo ser posible el control de sus probables efectos confusores en un modelo multivariado debido a omisión de esta información en el reporte de SISGalén-Plus del hospital donde se realizó el presente estudio. Asimismo, no pudimos evaluar el impacto microbiológico del PROA en términos de la reducción de las infecciones documentadas mediante cultivos. Algunas infecciones tratadas no pueden haber sido confirmadas mediante cultivos, lo que implica que los tratamientos con antibióticos podrían haber sido prolongados en algunos casos sin una justificación microbiológica sólida (27,28). Otra limitación, es que se trata de un estudio unicéntrico, por lo que los resultados en la UCIP del reportados en nuestro estudio, realizado en un hospital de referencia nacional para patologías que requieren cirugía, no se podrían extrapolar a otros establecimientos de salud en Perú.

En conclusión, es posible considerar que la implementación de PROA proporcione un estándar que podría reducir la prescripción inadecuada de algunos antibióticos, no generando efectos perjudiciales en los resultados de los pacientes altamente vulnerables como los niños que se encuentran en una UCIP de un país latinoamericano. Los resultados necesitan ser respaldados mediante un estudio local que analice los efectos de la “Norma Técnica del Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos” en hospitales peruanos aplicada en el en 2022 (29).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shime N. Antimicrobials in the PICU: An Unresolved and Serious Matter. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* junio de 2018;19(6):581-2.
2. Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep.* 3 de diciembre de 2020;21(12):e51034.
3. Probst V, Islamovic F, Mirza A. Antimicrobial stewardship program in pediatric medicine. *Pediatr Investig.* 22 de septiembre de 2021;5(3):229-38.
4. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 1 de enero de 2012;30(1):22.e1-22.e23.
5. Peters L, Olson L, Khu DTK, Linnros S, Le NK, Hanberger H, et al. Multiple antibiotic resistance as a risk factor for mortality and prolonged hospital stay: A cohort study among neonatal intensive care patients with hospital-acquired infections caused by gram-negative bacteria in Vietnam. *PLoS ONE.* 8 de mayo de 2019;14(5):e0215666.
6. Saleem AF, Ahmed I, Mir F, Ali SR, Zaidi AK. Pan-resistant *Acinetobacter* infection in neonates in Karachi, Pakistan. *J Infect Dev Ctries.* 5 de noviembre de 2009;4(1):30-7.
7. Davies SC, Fowler T, Watson J, Livermore DM, Walker D. Annual Report of the Chief Medical Officer: infection and the rise of antimicrobial resistance. *The Lancet.* 11 de mayo de 2013;381(9878):1606-9.
8. Talebi Bezmin Abadi A, Rizvanov AA, Haertlé T, Blatt NL. World Health Organization Report: Current Crisis of Antibiotic Resistance. *BioNanoScience.* 1 de diciembre de 2019;9(4):778-88.
9. Cox JA, Vlieghe E, Mendelson M, Wertheim H, Ndegwa L, Villegas MV, et al. Antibiotic stewardship in low- and middle-income countries: the same but different? *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* noviembre de 2017;23(11):812-8.
10. Lindsay PJ, Rohailla S, Taggart LR, Lightfoot D, Havey T, Daneman N, et al. Antimicrobial Stewardship and Intensive Care Unit Mortality: A Systematic Review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de febrero de 2019;68(5):748-56.
11. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother.* agosto de 2016;60(8):4840-52.
12. Akpan MR, Ahmad R, Shebl NA, Ashiru-Oredope D. A Review of Quality Measures for Assessing the Impact of Antimicrobial Stewardship Programs in Hospitals. *Antibiotics.* 13 de enero de 2016;5(1):5.
13. Hegewisch-Taylor J, Dreser-Mansilla A, Romero-Mónico J, Levy-Hara G. Antimicrobial stewardship in hospitals in Latin America and the Caribbean: a scoping review. *Rev Panam Salud Pública.* 23 de septiembre de 2020;44:1.
14. Chorafa E, Komatsioulis V, Iosifidis E, Kourti M, Sdougka M, Roilides E. Antimicrobial Stewardship Programs in PICU Settings: A Systematic Review. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care*

- Soc. 1 de enero de 2023;24(1):e20-7.
15. Abo YN, Freyne B, Kululanga D, Bryant PA. The Impact of Antimicrobial Stewardship in Children in Low- and Middle-income Countries: A Systematic Review. *Pediatr Infect Dis J.* 1 de marzo de 2022;41(3S):S10-7.
 16. National Healthcare Safety Network. Antimicrobial Use and Resistance (AUR) Module [Internet]. 14-2; 2023. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/11pscaurcurrent.pdf>
 17. Lu C, Liu Q, Yuan H, Wang L. Implementation of the Smart Use of Antibiotics Program to Reduce Unnecessary Antibiotic Use in a Neonatal ICU: A Prospective Interrupted Time-Series Study in a Developing Country. *Crit Care Med.* enero de 2019;47(1):e1-7.
 18. Haque A, Hussain K, Ibrahim R, Abbas Q, Ahmed SA, Jurair H, et al. Impact of pharmacist-led antibiotic stewardship program in a PICU of low/middle-income country. *BMJ Open Qual.* 2018;7(1):e000180.
 19. Jinka DR, Gandra S, Alvarez-Uria G, Torre N, Tadepalli D, Nayakanti RR. Impact of Antibiotic Policy on Antibiotic Consumption in a Neonatal Intensive Care Unit in India. *Indian Pediatr.* 15 de septiembre de 2017;54(9):739-41.
 20. Murki S, Jonnala S, Mohammed F, Reddy A. Restriction of cephalosporins and control of extended spectrum beta-lactamase producing gram negative bacteria in a neonatal intensive care unit. *Indian Pediatr.* septiembre de 2010;47(9):785-8.
 21. Rahbarimanesh A, Mojtahedi SY, Sadeghi P, Ghodsi M, Kianfar S, Khedmat L, et al. Antimicrobial stewardship program (ASP): an effective implementing technique for the therapy efficiency of meropenem and vancomycin antibiotics in Iranian pediatric patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 29 de enero de 2019;18(1):6.
 22. Murni IK, Duke T, Kinney S, Daley AJ, Soenarto Y. Reducing hospital-acquired infections and improving the rational use of antibiotics in a developing country: an effectiveness study. *Arch Dis Child.* mayo de 2015;100(5):454-9.
 23. Jones AS, Isaac RE, Price KL, Plunkett AC. Impact of Positive Feedback on Antimicrobial Stewardship in a Pediatric Intensive Care Unit: A Quality Improvement Project. *Pediatr Qual Saf.* 2019;4(5):e206.
 24. Restrepo-Arbeláez N, Garcia-Betancur JC, Pallares CJ, Villegas MV. Antimicrobial Stewardship Programs in Latin America and the Caribbean: A Story of Perseverance, Challenges, and Goals. *Antibiotics (Basel).* 2023 Aug 21;12(8):1342. doi: 10.3390/antibiotics12081342. PMID: 37627762; PMCID: PMC10452019.
 25. Rosa RG, Goldani LZ, dos Santos RP. Association between adherence to an antimicrobial stewardship program and mortality among hospitalised cancer patients with febrile neutropaenia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2014 May 23;14:286. doi: 10.1186/1471-2334-14-286. PMID: 24884397; PMCID: PMC4039648.
 26. Barros A, Monroy H, Bergo P, Beck E, David L, Rigatto MH. Antimicrobial stewardship programme associated with earlier prescription of in vitro susceptible therapy and lower 14-day mortality in patients with carbapenem-resistant Enterobacterales bacteraemia: a cohort study. *J Glob Antimicrob Resist.* 2022 Mar;28:130-135. doi: 10.1016/j.jgar.2021.12.011. Epub 2021 Dec 18. PMID: 34933141.
 27. Aizawa Y, Suwa J, Higuchi H, Fukuoka K, Furuichi M, Kaneko T, et al. Antimicrobial Stewardship Program in a Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 17 de agosto de 2018;7(3):e156-9.
 28. Timsit JF, Ruppé E, Barbier F, Tabah A, Bassetti M. Bloodstream infections in

- critically ill patients: an expert statement. *Intensive Care Med.* 2020;46(2):266-84.
29. Ministerio de Salud - Perú. Norma Técnica de Salud para la Implementación del Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos [Internet]. 184; 2022. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/2793136-170-2022-minsa>

