



**Universidad del  
Rosario**

**Impacto en la adherencia a guías de uso de Claritromicina, posterior a implementación de PROA, Clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá, 2019-2022**

**Autores**

**Julián Enrique Ávila Lombo  
María Alejandra Medina Losada**

**Trabajo presentado como requisito para optar por el título de  
Especialista en Pediatría**

**Bogotá, Colombia  
2023**

**Impacto en la adherencia a guías de uso de Claritromicina, posterior a implementación de PROA, Clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá, 2019-2022**

**Autores**

**Julián Enrique Ávila Lombo  
María Alejandra Medina Losada**

**Asesor temático:**

**Juan Pablo Londoño Ruiz  
Infectólogo Pediatra**

**Asesor metodológico:**

**Andrea Esperanza Rodríguez Hernández  
Magíster en Epidemiología Clínica**

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud  
Especialización en Pediatría  
Universidad del Rosario**

**Bogotá, Colombia  
2023**

## **Identificación del proyecto**

Institución académica: Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Impacto en la adherencia a guías de uso de Claritromicina, posterior a implementación de PROA, Clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá, 2019-2022

Instituciones participantes: Clínica Infantil Colsubsidio.

Tipo de investigación: Estudio cuasiexperimental retrospectivo ecológico.

Investigadores principales: Julián Enrique Ávila Lombo y María Alejandra Medina Losada.

Asesor temático: Juan Pablo Londoño Ruiz

Investigadores asociados: Iván Felipe Gutiérrez Tobar

Asesor metodológico: Andrea Esperanza Rodríguez Hernández

***“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velara por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”***

## **Agradecimientos**

“Queremos agradecer por este trabajo a nuestras familias, padres y hermanos que siempre nos han apoyado en cada paso y meta propuesta. Adicionalmente, este agradecimiento va dirigido a Dios, a nuestros profesores el Dr. Juan Pablo Londoño, el Dr. Iván Felipe Gutiérrez Tobar y la Dra. Andrea Esperanza Rodríguez Hernández, que estuvieron pendientes y apoyándonos en todo el proceso de la elaboración del proyecto de investigación”.

## TABLA DE CONTENIDO

### Contenido

|                                                     |    |
|-----------------------------------------------------|----|
| 1. Introducción.....                                | 10 |
| 1.1 Planteamiento del problema .....                | 10 |
| 1.2. Justificación .....                            | 11 |
| 2. Marco teórico.....                               | 15 |
| 2.1. Generalidades.....                             | 15 |
| 2.2. Farmacocinética y farmacodinamia.....          | 15 |
| 2.3. Uso clínico .....                              | 16 |
| 2.4. Posología .....                                | 16 |
| 2.5. Mecanismo de resistencia .....                 | 17 |
| 2.6. Precauciones y contraindicaciones.....         | 19 |
| 2.7. Efectos secundarios.....                       | 20 |
| 3. Pregunta de investigación.....                   | 21 |
| 4. Objetivos .....                                  | 21 |
| 4.1 Objetivo general .....                          | 21 |
| 4.2 Objetivos específicos.....                      | 21 |
| 5. Metodología.....                                 | 22 |
| 5.1 Tipo y diseño de estudio .....                  | 22 |
| 5.2 Población y muestra .....                       | 22 |
| 5.3 Tamaño de muestra .....                         | 22 |
| 5.4 Muestreo .....                                  | 23 |
| 5.5 Criterios de selección .....                    | 23 |
| 5.5.1 Criterios de inclusión .....                  | 23 |
| 5.5.2 Criterios de exclusión.....                   | 23 |
| 5.6. Definición de variables .....                  | 23 |
| 5.7. Hipótesis .....                                | 25 |
| 5.8. Proceso de recolección de la información ..... | 26 |
| 5.9. Control y sesgos.....                          | 27 |
| 5.10. Plan de análisis .....                        | 28 |
| 6. Aspectos éticos .....                            | 32 |
| 7. Administración del proyecto.....                 | 33 |
| 7.1 Cronograma.....                                 | 33 |
| 7.2 Presupuesto .....                               | 34 |
| 8. Resultados .....                                 | 35 |
| 9. Discusión.....                                   | 41 |

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 9.1 Alcances y limitaciones de la investigación .....                                | 44 |
| 10. Conclusiones.....                                                                | 45 |
| 11. Recomendaciones.....                                                             | 46 |
| 12. Bibliografía.....                                                                | 48 |
| 13. Anexos .....                                                                     | 52 |
| Anexo 1: Recomendaciones uso de antibióticos CLÍNICA INFANTIL COLSUBSIDIO (PROA).... | 52 |

# **Resumen**

## **Introducción:**

Este estudio analiza el impacto de un programa de control de antibióticos en la Clínica Infantil Colsubsidio de Bogotá, enfocado en la formulación y adherencia a guías de uso de Claritromicina. Dada la creciente preocupación por el uso indebido de antibióticos, este programa se implementó para optimizar la prescripción y uso de medicamentos en un entorno clínico pediátrico.

## **Objetivo:**

Evaluar la efectividad del programa de control en la mejora de la prescripción y la adherencia a las guías institucionales para el uso de Claritromicina.

## **Métodos:**

Se llevó a cabo un estudio cuasiexperimental retrospectivo, ecológico. Se recopilaron datos sobre las prescripciones de Claritromicina antes y después de la implementación del programa, analizando las tendencias de prescripción y la adherencia a las guías institucionales. Se utilizó análisis estadístico para evaluar cambios significativos.

## **Resultados:**

Tras la implementación del programa, se registró una reducción del 52,6% en las prescripciones de Claritromicina. Esta reducción se correlaciona con un incremento en la adherencia a las guías, lo que indica una relación directa entre implementación del programa y mejora en la prescripción.

## **Discusión:**

Los resultados sugieren que el programa ha sido un factor clave en la reducción de prescripciones innecesarias y en promover un uso más racional de Claritromicina. El estudio destaca la importancia de programas de control para mejorar la calidad del cuidado pediátrico y racionalizar el uso de antibióticos.

# **Abstract**

## **Introduction:**

This study analyzes the impact of an antibiotic control program at the Colsubsidio Children's Clinic in Bogotá, focusing on the formulation and adherence to guidelines for the use of Clarithromycin. Given the growing concern about the misuse of antibiotics, this program was implemented to optimize the prescription and use of medications in a pediatric clinical setting.

## **Objective:**

To evaluate the effectiveness of the control program in improving prescription practices and adherence to institutional guidelines for the use of Clarithromycin.

## **Methods:**

An ecological retrospective quasi-experimental study was carried out; Clarithromycin prescription data were collected before and after program implementation, analyzing prescription trends and adherence to institutional guidelines. Statistical analysis was used to evaluate significant changes.

## **Results:**

After the implementation of the program, there was a 52.6% reduction in Clarithromycin prescriptions. This reduction correlates with an increase in adherence to the guidelines, indicating a direct relationship between the program and the improvement in prescribing practices.

## **Discussion:**

The results suggest that the program has been a key factor in reducing unnecessary prescriptions and promoting a more rational use of Clarithromycin. The study highlights the importance of control programs in improving the quality of pediatric care and rationalizing the use of antibiotics.

# 1. Introducción

## 1.1 Planteamiento del problema

Los antibióticos han contribuido a reducir la mortalidad mundial por infecciones bacterianas en niños. Sin embargo, su uso indiscriminado ha aumentado la prevalencia de bacterias resistentes a antibióticos, fallas de tratamiento, polifarmacia, aumento en la duración de la estancia hospitalaria, costos de atención médica y riesgo de efectos adversos (1-4). Es por esto, que la resistencia antimicrobiana entre los patógenos bacterianos, se ha convertido en una amenaza para la salud pública y en uno de los principales desafíos para los sectores de la salud en todo el mundo (1,4).

Las infecciones agudas de las vías respiratorias en el entorno de atención primaria pediátrica en Italia son el diagnóstico más frecuente asociado con la prescripción de antibióticos (hasta el 55 % de las consultas a urgencias), de los cuales los macrólidos representan el 15% de estas prescripciones (5). La claritromicina es un antibiótico bacteriostático utilizado en pediatría como terapia de primera línea para las infecciones del tracto respiratorio (23%), faringitis (21%), bronquitis y bronquiolitis (12%) y otitis media aguda (12 %) (6).

Sin embargo, de todos los macrólidos formulados a los niños en el servicio de hospitalización, el 44% fueron para tratar patologías en las que generalmente no se indican antibióticos (5). Esta mala prescripción de antibióticos ha favorecido el aumento de resistencia a los mismos. En Colombia algunos estudios documentan tasas variables de resistencia primaria a claritromicina desde el 60% por Yepes y cols, 15% por Henao y cols, y 13.6% por Trespalacios y cols; cifras que limitan su utilización como tratamiento de primera línea (7,8,9).

En respuesta a las altas tasas de resistencia, las limitaciones en la disponibilidad de antibióticos y la complejidad de las enfermedades infecciosas susceptibles a manejo antibiótico, se han implementado Programas de Optimización del uso de Antimicrobianos en los hospitales (PROA) (10). Estos programas desarrollan estrategias encaminadas a optimizar la prescripción antibiótica en las instituciones con el fin de disminuir estancia hospitalaria, costos, eventos adversos, resistencia, entre otros (2,10). Sin embargo, el

desarrollo de estas guías en la población pediátrica, enfrenta desafíos como la heterogeneidad en la edad, el peso y la biodisponibilidad, sumado a que con frecuencia, los niños no son incluidos en los estudios comparativos sobre el uso de antibióticos (11).

En el periodo comprendido entre marzo y junio de 2020, se implementa; como parte del Programa PROA en la Clínica Infantil Colsubsidio, una estrategia enfocada en la prescripción de claritromicina, con el fin de optimizar el uso de este antibiótico y con ello, disminuir la resistencia antibiótica y los costos asociados al uso inadecuado de este. Como parte de este programa se generaron guías institucionales para el manejo de síndromes infecciosos y recomendaciones e indicaciones precisas para el uso de este antibiótico.

Luego de dos años de la implementación del PROA en la institución, surge la necesidad de medir el impacto de éste en la formulación de antibióticos, particularmente la claritromicina, en términos de adherencia a las guías y recomendaciones, disminución en la frecuencia de formulación inadecuada de Claritromicina, en pacientes pediátricos que consultan a la Clínica.

## 1.2. Justificación

Según los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), al menos 2 millones de enfermedades y 23 000 muertes en los EE. UU son causadas por bacterias resistentes a los antibióticos y se estima que para el año 2050, las muertes humanas atribuibles a la resistencia antimicrobiana podrían llegar a los 10 millones. (3,4,12)

La incidencia de errores de prescripción es común en pacientes pediátricos debido a la variabilidad de dosis según el peso, las diferencias de respuesta entre pacientes, la necesidad de dilución de los antibióticos por dosis y las propiedades farmacocinéticas de los medicamentos (13). Adicional a eso, la prescripción indebida de antibióticos expone a los pacientes al riesgo de eventos adversos por medicamentos. De hecho, estas son las principales causas de eventos adversos por medicamentos y representan alrededor del 24% de los ingresos a urgencias por eventos adversos por medicamentos y hasta el 20% de las toxicidades farmacológicas (10,12).

Los antibióticos para infecciones agudas de las vías respiratorias en el ámbito ambulatorio representan casi la mitad (44%) de los más de 266 millones de antibióticos formulados en Estados Unidos y casi la mitad de estas se formulan para condiciones que no brindan ningún beneficio (12). De hecho, las infecciones de las vías respiratorias inferiores representaron más de 1,5 millones de muertes asociadas con la resistencia en 2019, siendo la principal infección contribuyente a dichas resistencias (4).

Está demostrado que la formulación inapropiada de antibióticos a nivel hospitalario ha incrementado los costos en salud por el aumento significativo en la incidencia de resistencia a los antimicrobianos, errores de prescripción y aumento de la estadía hospitalaria (13). Por ejemplo, los antibióticos de primera línea usados para erradicar el *H. pylori* son la amoxicilina, la claritromicina y el metronidazol (9). No obstante, la resistencia a la claritromicina es considerada como el principal factor para los fracasos terapéuticos en la erradicación de esta bacteria (8).

El estudio realizado por Poole y cols. En Estados Unidos, demostró que en urgencias pediátricas los macrólidos representaron el 17 % de todos los antibióticos prescritos y la principal patología fue para tratar la otitis media aguda (5). Infección para los cuales no están recomendados los macrólidos como terapia de primera línea, dado que son causas por el *Streptococcus pneumoniae* y en Estados Unidos hasta el 30% de las cepas aisladas por este germen son resistentes a los macrólidos.

Se han realizado estudios en búsqueda de posibles causas que expliquen el origen de estas resistencias. Por ejemplo, está demostrado que, entre los errores de prescripción de antibióticos en un hospital pediátrico, se encuentran el no diferenciar entre infecciones virales y bacterianas, demanda de los padres, presiones socioeconómicas y para reducir el riesgo de infecciones bacterianas secundarias (13). En respuesta a dicha problemática, organizaciones sanitarias, científicas y políticas a nivel mundial, han intensificado sus esfuerzos para reducir y prevenir el desarrollo de resistencias antimicrobianas, considerado un problema de salud pública (3,4,10).

Las estrategias propuestas por los programas PROA buscan mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones; minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos (como resistencias) y garantizar la utilización de tratamientos costo-eficaces

(10,11). Es por esto, que el sitio óptimo para las intervenciones de administración de antibióticos es el ámbito hospitalario (12). En el que se ha demostrado que la utilización de antimicrobianos es mejorable hasta en el 30-50% de los casos con los programas PROA (10). En concordancia con lo anterior, los PROA deberían ser parte de la estrategia de administración de antibióticos pediátricos para reconocer las tendencias de prescripción a lo largo del tiempo, evaluar su eficacia y abordar el problema del uso subóptimo de antibióticos (2). De forma tal, que sirvan de pauta para promover el uso apropiado de antibióticos en niños hospitalizados y la construcción de guías sobre el manejo de infecciones pediátricas basado en los perfiles de resistencia. En la actualidad no existe información de estudios que describan el adecuado uso de macrólidos, las indicaciones precisas de este, ni mucho menos el manejo en relación con el programa de antibióticos.

Es por eso, que surge la necesidad de evaluar los resultados de la implementación de un programa de control de antibióticos PROA enfocado al uso de claritromicina en un hospital pediátrico de alta complejidad en Colombia (Clínica Infantil Colsubsidio); se identificaron las diferencias demográficas, clínicas, paraclínicos, de adherencia a guías y de consumo antibiótico antes y después del programa. De igual forma, como parte de las estrategias educativas del programa se generó mayor sensibilización sobre la importancia del uso racional de antibióticos en trabajadores de la salud, quienes son los responsables de realizar la prescripción de los antimicrobianos.

La justificación de este estudio radica en la creciente preocupación por la resistencia a los antibióticos, particularmente en el contexto pediátrico. La claritromicina, ampliamente utilizada para tratar infecciones respiratorias en niños, ha mostrado un aumento en la resistencia, lo que plantea desafíos significativos para el tratamiento eficaz. La necesidad de esta investigación surge para evaluar el impacto de un Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA) implementado en la Clínica Infantil Colsubsidio, enfocado en la formulación y uso de claritromicina. Al analizar la efectividad de PROA, el estudio apunta a generar información valiosa sobre cómo las estrategias de prescripción y educación pueden mejorar la calidad del tratamiento y disminuir la resistencia a los antibióticos.

Los impactos esperados de esta investigación son múltiples. Primero, proporcionará una comprensión más profunda de cómo los programas de control de antibióticos pueden influir en la práctica clínica, especialmente en un entorno pediátrico. Esto incluye una evaluación de

la adherencia a las guías institucionales y la efectividad de las intervenciones educativas para el personal médico. Segundo, los resultados pueden revelar reducciones significativas en la prescripción inadecuada de claritromicina, lo cual es fundamental para combatir la resistencia a los antibióticos. Tercero, el estudio tiene el potencial de identificar áreas para mejoras adicionales en la gestión de antibióticos y puede servir como modelo para otras instituciones que buscan implementar o evaluar programas similares. Finalmente, los hallazgos contribuirán al cuerpo de conocimiento sobre el uso racional de antimicrobianos, informando políticas de salud pública y prácticas clínicas para abordar una de las principales amenazas de salud global: la resistencia antimicrobiana.

## 2. Marco teórico

### 2.1. Generalidades

Los macrólidos son un grupo de antibióticos que actúan al unirse a la subunidad bacteriana ribosomal 50S. Su estructura molecular consta de un anillo formado por una lactona macrocíclica de diferentes tamaños, a la que se unen uno o más residuos de amino azúcar conectados a través de un enlace glucosídico (14).

La Claritromicina pertenece al grupo de los macrólidos de segunda generación que se desarrolló en 1980. Tiene de base un anillo de macrolactona, con un núcleo de 14 átomos encargado de la unión a la subunidad ribosómica y de ese modo, inhibe el crecimiento celular al bloquear la formación de los polipéptidos recién creados (15).

### 2.2. Farmacocinética y farmacodinamia

Los macrólidos de primera generación tienen baja biodisponibilidad, farmacocinética impredecible y poca estabilidad en el pH ácido del estómago. Situación que motivó el desarrollo de los macrólidos de segunda generación, derivados semisintéticos de la primera generación, del que hace parte la Claritromicina (14).

Los cuales pueden comportarse como agentes bacteriostáticos deteniendo el crecimiento bacteriano, o bactericidas tiempo-dependientes destruyendo las bacterias según su concentración en el medio, el microorganismo, la densidad de población bacteriana y la fase de crecimiento (16,17).

La claritromicina es más estable en ambientes ácidos y tiene menor degradación en el estómago, por lo que su biodisponibilidad oral es del 55%. La absorción en el intestino está limitada por los transportadores de salida de glicoproteína P (ABCB1). Tiene 50 veces mayor concentración en el bazo, hígado, pulmones y riñones; comparado con su concentración plasmática. Se metaboliza por el CYP3A4 en el hígado, por lo que se cree que lo inhiben al formar complejos inactivos (16).

La vida media de eliminación de la Claritromicina es de 3 a 4 horas con 250 mg dos veces al día y de 5 a 7 horas con 500 mg 2 a 3 veces al día. Se excreta por el hígado 30% y en los riñones 40 %; se excreta en la orina dependiendo de la dosis y un 10% adicional se excreta en la orina como metabolito activo (18).

### 2.3. Uso clínico

Los macrólidos son antibióticos activos principalmente frente a Gram positivos como *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Diplococcus* (excepto *Enterococo* y *S. Epidemidis*), gram negativos (incluyendo: *Catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Neisseria meningitidis*, *B. Pertussis*, *H. ducreyi*, *Gardnella vaginalis*, *Campylobacter*, *Helicobacter*), espiroquetas, *Chlamydia* y varios patógenos intracelulares de crecimiento lento (*Legionella*, *M. Pneumoniae*), aunque existen algunas diferencias de susceptibilidad entre los macrólidos. (14,17,18)

En pediatría se utilizan para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos que causan infecciones del tracto respiratorio superior, como faringitis, amigdalitis, sinusitis y otitis media aguda pero siempre dependiendo de las recomendaciones locales y en la mayoría de casos se utilizan en casos de alergia a penicilina. Otros usos son las Infecciones del tracto respiratorio inferior como neumonía atípica, neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y tosferina. Otros usos, como las infecciones de la piel y tejidos blandos como impétigo, foliculitis, celulitis o abscesos son menos frecuentes; profilaxis de endocarditis bacteriana en alérgicos a beta-lactámicos, infección y profilaxis de *Mycobacterium avium* complex y el tratamiento de erradicación de *H. pylori* (17,18).

### 2.4. Posología

La claritromicina es un antibiótico aprobado para su uso en niños mayores de 28 días de vida, las formulaciones disponibles son comprimidos de 250 y 500 mg, y gránulos para suspensión oral de 125 y 250 mg/5 mL (50, 100 mL). La vía intravenosa no está indicada en niños y adolescentes (17,19).

Las dosis habituales recomendadas de claritromicina en pediatría dependen del tipo de infección (19):

- Otitis media aguda, faringitis/amigdalitis, neumonía, sinusitis maxilar aguda o infecciones cutáneas no complicadas: 15 mg/kg/24 h VO cada 12 hrs; máx. dosis: 1 g/24 h. La duración habitual del tratamiento es de 5 a 10 días dependiendo del microorganismo y de la gravedad de la infección.
- Tos ferina ( $\geq 1$  mes): 15 mg/kg/24 h VO cada 12 hrs por 7 días; máx. dosis: 1 g/24 h
- Profilaxis de endocarditis bacteriana: 15 mg/kg (dosis máx.: 500 mg) VO 1 hora antes del procedimiento, en alérgicos a betalactámicos.
- *Helicobacter pylori*: 20 mg/kg/24 h VO cada 12 hrs de 7 a 14 días; máx. dosis: 1 g/24 h con amoxicilina e inhibidor de la bomba de protones con/sin metronidazol.
- Complejo *Mycobacterium avium*: Profilaxis (1er episodio y recurrencia): 15 mg/kg/24 h VO cada 12 hrs y tratamiento: 15 mg/kg/24 h VO cada 12 hrs; máx. dosis (profilaxis y tratamiento): 1 g/24 h

## 2.5. Mecanismo de resistencia

Se han identificado varios mecanismos comunes de resistencia bacteriana adquirida a macrólidos, las cuales son: aparición de modificaciones estructurales en el lugar de unión del macrólido al ribosoma o cambios en la permeabilidad de la membrana; expresión de bombas de expulsión activa; y el desarrollo de enzimas inactivantes que incluyen la fosforilación del 20-hidroxilo del azúcar por fosfotransferasas y la hidrólisis de la lactona macrocíclica por esterasas (14,17).

En cuanto al primer mecanismo de resistencia, la alteración del lugar de unión al ribosoma puede deberse a un cambio de las proteínas diana (L22 y L4) o a la metilación de un residuo específico de adenina del ARN ribosómico que normalmente protegen al microorganismo de la toxicidad de los antibióticos. La primera, es una mutación cromosómica mediante mutaciones puntuales en un par de bases del gen que codifica para el sitio de acción del antibiótico y ocurre cuando se emplea un macrólido en monoterapia para tratar de una infección por *S. aureus* o por *H. pylori* (17,20).

La metilación del ARN ribosómico se da en la subunidad 23S, en el que se produce una enzima (metilasa) codificada por genes *erm*, que pueden expresarse de forma constitutiva o inducible (14). La resistencia constitutiva es cruzada para todos los macrólidos, clindamicina y estreptogramina B (fenotipo de resistencia MLS<sub>B</sub>). La resistencia inducible se pone de manifiesto en presencia de macrólidos de 14 y 15 átomos, pero no con la clindamicina. Las cepas con el gen *erm A* son sensibles a clindamicina y telitromicina, en tanto que las cepas con el gen *erm B* (*S. aureus* y algunos *S. pyogenes*) son resistentes a clindamicina (17).

La claritromicina se une a la peptidiltransferasa bacteriana, una enzima codificada en el dominio V del rRNA 23S presente en la subunidad ribosomal 50S, donde inhibe el paso de elongación en el proceso de traducción. La resistencia a la claritromicina causada por esta mutación, origina una inhibición en el espacio de unión entre la subunidad ribosomal dedicada a la síntesis de proteínas relacionadas con la claritromicina (9,21).

Un estudio realizado en Colombia por Trespalacios, en los que se realizó un análisis fenotípico y genotípico utilizando cepas de *H. pylori* obtenidas entre 2009 y 2011 resistentes a claritromicina en Bogotá, Colombia (9). Encontró que las mutaciones más prevalentes en el gen rRNA 23S fueron A2143G (90,5%), A2142G (7,1%) y A2142C (2,4%). De igual forma, los fenotipos de susceptibilidad a la claritromicina (MIC) confirmaron una fuerte asociación entre los MIC y las mutaciones puntuales en el gen 23S rRNA.

El segundo mecanismo de resistencia es la producción de bombas de expulsión, que son un complejo estructural de proteínas en la membrana interna de las bacterias. Las cuales actúan en sincronía con proteínas adaptadoras del periplasma y canales presentes en la membrana externa para expulsar los antibióticos (20). La bomba de expulsión activa es específica de los macrólidos de 14 y 15 átomos como la claritromicina. Codificada por el gen *mef E*. Los fenotipos de resistencia MLS y M son transferibles mediante transposones. En general, el fenotipo MLS conlleva un nivel de resistencia mayor (CIM > 16 mg/L) que el fenotipo M (CIM 1-16 mg/L) (17).

## 2.6. Precauciones y contraindicaciones

La claritromicina inhibe el citocromo CYP3A4 del citocromo P450 y la glicoproteína P. El resultado es el bloqueo de la degradación de otros fármacos que emplean la misma vía metabólica, aumentando su concentración sérica. Los fármacos cuya concentración puede aumentar cuando se administran simultáneamente son: alfentanilo, almotriptán, eletriptán, astemizol, bromocriptina, carbamazepina, ciclosporina, cisaprida, colchicina, corticoides, disopiramida, eletriptán, ergotamina, fenitoína, midazolam, triazolam, metadona, quinidina, terfenadina, teofilina, cafeína, ácido valproico, tacrolimus, ciclosporina, warfarina y acenocumarol. Se recomienda reducir la dosis y/o medir periódicamente la concentración sérica. Rifampicina y rifabutina pueden inducir el metabolismo de eritromicina y claritromicina, y disminuir su concentración sérica. Ritonavir puede aumentar la concentración sérica de claritromicina y eritromicina, en pacientes con insuficiencia renal (17).

Por lo tanto, la administración concomitante de claritromicina con cisaprida, pimizida, terfenadina, disopiramida y quinidina, están contraindicadas por el riesgo de prolongar el intervalo QT y el de desarrollar arritmias cardíacas como taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y “*torsade de pointes*”; probablemente debido a la inhibición del metabolismo hepático de estos fármacos (17,18).

Se contraindica la administración concomitante de claritromicina con ergotamina, dihidroergotamina y lovastatina o simvastatina, porque aumenta el riesgo de rabdomiólisis. Así mismo no se recomienda en casos de hipokalemia severa ni en pacientes con prolongación del intervalo QT congénito por los riesgos de arritmias (17).

Está contraindicada en enfermos con antecedentes de hipersensibilidad a la claritromicina, a los excipientes incluidos y/o a los macrólidos en general (17). No debe usarse durante el embarazo debido a los efectos adversos observados en el desarrollo fetal en monos, ratas y ratones (18). Los macrólidos pueden aumentar la toxicidad de digoxina, probablemente porque eliminan del microbiota colónico a *Eubacterium lentum*, que interviene en el metabolismo de la digoxina. Así mismo, pueden disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales (17).

## 2.7. Efectos secundarios

Se han informado tasas variables de eventos adversos (4 a 30%) con los macrólidos. Los efectos secundarios más frecuentes son las manifestaciones gastrointestinales debidas a su actividad procinética (acción agonista de los receptores de la motilina), como diarrea (6%) y sabor anormal; otros eventos menos frecuentes fueron náuseas (3%), dispepsia (2%), dolor abdominal (2%) y cefalea (2%). Otros efectos son erupciones medicamentosas, reacciones de hipersensibilidad (exantema, fiebre, eosinofilia) y vasculitis leucocitoclástica. Es raro, pero puede desarrollar candidiasis o colitis por *C. difficile* (17, 22).

Una complicación rara del uso de eritromicina es la *hepatotoxicidad*, que puede ocurrir con cualquier tipo de macrólido (17). Se desconocen los factores de riesgo de que ocurra esta reacción, pero el mecanismo puede ser a través de una reacción inmunológica, como una infección concomitante del hígado, a través de la producción de metabolitos hepatotóxicos, o vías de señalización que llevan a necrosis de los hepatocitos (16).

Se ha observado *ototoxicidad* en forma de sordera y *tinnitus* con el empleo de dosis altas de claritromicina, especialmente en la población anciana o con insuficiencia renal o hepática o con la administración concomitante de otros fármacos potencialmente ototóxicos (17).

La claritromicina puede ocasionar un *alargamiento del intervalo QT*. Se han descrito casos de episodios de taquicardia ventricular polimórfica. El efecto puede potenciarse con los antiarrítmicos de clase I, amiodarona, terfenadina y astemizol, y alteraciones electrolíticas como hipomagnesemia o hipopotasemia (17).

### 3. Pregunta de investigación

¿Cuál es el impacto en la formulación y en la adherencia a las guías de uso de claritromicina, en pacientes pediátricos con infección respiratoria, posterior a la implementación del PROA, en la Clínica Infantil Colsubsidio en Bogotá, en el periodo 2019 – 2022?

### 4. Objetivos

#### 4.1 Objetivo general

- Evaluar el impacto del Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA) en la formulación y adherencia a las guías de uso de claritromicina en pacientes pediátricos con infección respiratoria en la Clínica Infantil Colsubsidio de Bogotá durante el periodo 2019-2022.

#### 4.2 Objetivos específicos

- Comparar las características sociodemográficas de la población pediátrica con infección respiratoria tratada con claritromicina, antes y después de la implementación del PROA.
- Describir los diagnósticos asociados a la prescripción de claritromicina antes y después de la implementación del PROA, evaluando su influencia en las decisiones clínicas de prescripción.
- Medir la variación en la frecuencia de formulación de claritromicina antes y después de la implementación del PROA y su asociación con la implementación del programa.

## 5. Metodología

### 5.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio cuasiexperimental retrospectivo ecológico; realizado para medir el impacto del Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA) en la formulación y adherencia a las guías de uso de claritromicina en pacientes pediátricos hospitalizados por infección respiratoria en la Clínica Infantil Colsubsidio de Bogotá, durante el período 2019-2022.

### 5.2 Población y muestra

Pacientes pediátricos hospitalizados en la Clínica infantil Colsubsidio, Bogotá D.C; en el período de 2019 a 2022, que requirieron tratamiento para una enfermedad infecciosa respiratoria con claritromicina o con otro antibiótico.

### 5.3 Tamaño de muestra

Con el fin de medir el impacto del PROA en un tamaño muestral con suficiente poder para encontrar diferencias entre dos proporciones independientes, se utilizó la Calculadora de Tamaño Muestral GRANMO, Versión 7.12, teniendo en cuenta los siguientes supuestos:

Error Alfa: 0.05

Poder: 0.80

Prueba a dos colas

Proporción de formulación de claritromicina antes del PROA: 0.05 \*

Proporción de formulación de claritromicina después del PROA: 0.005 \*

Proporción prevista de pérdidas de seguimiento: 0.2

Razón entre el número de pacientes hospitalizados por infección respiratoria antes del PROA y el número de pacientes hospitalizados por infección respiratoria después del PROA: 1

El tamaño muestral calculado es de 410 pacientes (205 antes del PROA y 205 después del PROA).

\* La información relacionada con la proporción de formulación de de Claritromicina antes y después del PROA (0.05 y 0.005 respectivamente) fue obtenida de los infectólogos pediatras de la Clínica Infantil Colsubsidio que han trabajado el PROA en la última década.

## 5.4 Muestreo

No se realizó muestreo, pues se incluyeron todos los pacientes pediátricos hospitalizados por infección respiratoria en la Clínica Infantil Colsubsidio, tratados con claritromicina o con otro antibiótico., en el periodo 2019 – 2022, que cumplieron con los criterios de selección.

## 5.5 Criterios de selección

### 5.5.1 Criterios de inclusión

Población pediátrica desde el nacimiento hasta los 18 años hospitalizados por infección respiratoria que requirieron tratamiento con Claritromicina o con otro antibiótico en el periodo 2019 – 2022 en la Clínica Infantil Colsubsidio.

### 5.5.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con pérdida de más del 80% de la información en la historia clínica.
- Pacientes remitidos en las primeras 48 horas después del inicio antibiótico.

## 5.6. Definición de variables

| Nombre de la variable | Definición                               | Naturaleza                 | Escala                |
|-----------------------|------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| <b>Años</b>           | Tiempo de existencia desde el nacimiento | Cuantitativo independiente | Cuantitativo continuo |

|                                      |                                                                                                              |                           |                       |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| <b>Sexo</b>                          | Condición orgánica que distingue a individuos masculinos y femeninos                                         | Cualitativo independiente | Cualitativo nominal   |
| <b>Fiebre</b>                        | Aumento de la temperatura corporal por encima de su nivel normal.(> 38.0)                                    | Cualitativo independiente | Cuantitativo continuo |
| <b>Dificultad al respirar</b>        | Incapacidad para obtener la cantidad de aire suficiente                                                      | Cualitativo independiente | Cualitativo nominal   |
| <b>Sistema de oxigenación</b>        | Sistema utilizado para la administración de oxígeno                                                          | Cualitativo independiente | Cualitativo nominal   |
| <b>Antecedentes</b>                  | Antecedentes patológicos                                                                                     | Cualitativo independiente | Cualitativo nominal   |
| <b>Radiografía de tórax</b>          | Hallazgos patrón normal, intersticial, consolidación, complicada (derrame)                                   | Cualitativo independiente | Cualitativo nominal   |
| <b>Aislamiento de otros gérmenes</b> | Hallazgos de otros gérmenes: Virus sincitial respiratorio, Adenovirus, Influenza, Parainfluenza y SARS COV 2 | Cualitativo dependiente   | Cualitativo nominal   |
| <b>Aislamiento de germen atípico</b> | Hallazgos <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Bordetella spp</i>                 | Cualitativo dependiente   | Cualitativo nominal   |
| <b>Tecnología</b>                    | Método utilizado para el aislamiento del germen                                                              | Cualitativo dependiente   | Cualitativo nominal   |

|                                                   |                                                                                                                |                            |                        |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| <b>Indicación de la claritromicina</b>            | Indicados en neumonía atípica y tosferina o en síndrome coqueluchoide                                          | Cualitativo dependiente    | Cualitativo nominal    |
| <b>Dosis adecuada de la claritromicina</b>        | La dosis de la claritromicina es de 15 mg/kg/día cada 12 horas (mayores de 33 kg: dosis 500 mg cada 12 horas). | Cuantitativo independiente | Cuantitativo continuo  |
| <b>Vía de administración de la claritromicina</b> | Se prefiere la administración vía oral, la endovenosa es un causante muy importante de flebitis química        | Cualitativo independiente  | Cualitativo nominal    |
| <b>Ingreso a UCI</b>                              | Ingreso del paciente a la UCI                                                                                  | Cualitativo independiente  | Cualitativo nominal    |
| <b>DOT de claritromicina</b>                      | Días calculados de tratamiento de la claritromicina                                                            | Cualitativo dependiente    | Cuantitativo continuos |
| <b>Estancia</b>                                   | Días de estancias hospitalaria                                                                                 | Cualitativo dependiente    | Cuantitativo continuos |
| <b>Periodo</b>                                    | Periodo antes o después del PROA                                                                               | Cualitativo independiente  | Cualitativo nominal    |
| <b>Adherencia</b>                                 | Adherencia a las guías institucionales                                                                         | Cualitativo independiente  | Cualitativo nominal    |

## 5.7. Hipótesis

*Hipótesis Nula  $H_0$  :*

*La implementación del Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA) no produce un cambio significativo en la formulación de la claritromicina en la población pediátrica hospitalizada por infección respiratoria en la Clínica Infantil Colsubsidio.*

### *Hipótesis Alterna $H_1$ :*

*La implementación del PROA resulta en una disminución significativa en la formulación de la claritromicina y mejora la adherencia a las guías de tratamiento, sin afectar adversamente los desenlaces clínicos en la población pediátrica hospitalizada por infección respiratoria en la Clínica Infantil Colsubsidio entre los periodos pre y post-implementación.*

## 5.8. Proceso de recolección de la información

Se revisó la base de datos del Servicio de Infectología de la institución para extraer las variables de interés del presente estudio; dicha base es diligenciada por los infectólogos pediatras y no permite el acceso a otros profesionales, lo que disminuye el riesgo de sesgo de información. Las variables que no se encontraron en la base del Servicio de Infectología, fueron obtenidas a partir de la revisión de historias clínicas de los pacientes. Esta primera fase de revisión permitió obtener el numerador de la *proporción de pacientes con infección respiratoria, formulados con claritromicina en el periodo pre-PROA y en el periodo post-PROA*.

Para obtener el denominador, es decir, *el total de pacientes pediátricos con infección respiratoria que requirieron tratamiento antibiótico*, se solicitó al Servicio de Sistemas de la Red Colsubsidio, la base de datos de pacientes que consultaron entre 2019 y 2022 por infección respiratoria. **Para mayor detalle de la estimación del numerador y denominador, favor remitirse al apartado 5.10 Plan de análisis.**

La información se registró en una base de datos de Excel a la que solo tuvieron acceso los autores del proyecto para su posterior análisis. Luego de verificar la calidad de la información, esta fue exportada al software Stata15® para el análisis estadístico de los datos recolectados.

La adherencia del total de pacientes posteriores al PROA, se verificaban con el cumplimiento de las guías institucionales.

## 5.9. Control y sesgos

En este estudio, se han implementado estrategias para disminuir el riesgo de sesgo y el error aleatorio, favoreciendo así, la validez y confiabilidad de los resultados:

### **Control sesgo de selección:**

**Criterios de Inclusión y Exclusión Claros:** Se definieron criterios de inclusión y exclusión precisos para seleccionar a los pacientes. Esto asegura que sólo se incluyan en el estudio aquellos pacientes que son relevantes para contestar la pregunta de investigación, minimizando el sesgo de selección.

### **Control sesgo de medición:**

**Revisión de Datos y Calidad del Registro:** Una de las fuentes de información fue la base de datos del Servicio de Infectología Pediátrica; a dicha base solo tienen acceso los infectólogos pediatras, lo que garantiza menor riesgo en el sesgo de medición de las variables. Posteriormente se realizó una revisión exhaustiva de los registros médicos y farmacológicos (Historias Clínicas) para obtener y completar la totalidad de variables de los pacientes, evitando un sesgo por falta de información. La información obtenida fue validada con los registros y bases de datos, solicitados al Ingeniero de Sistemas de la red Colsubsidio. Esto ayudó a minimizar los errores de registro y de recopilación de datos.

### **Control sesgo de confusión:**

Durante la elaboración del protocolo y la determinación de las variables a medir, se tuvo en cuenta la información brindada por los expertos en infectología pediátrica, para no excluir posibles variables confusoras que pudieran afectar la medición de la adherencia y la formulación de la claritromicina.

### **Control error aleatorio:**

Para obtener mediciones confiables y un total de pacientes con suficiente poder estadístico, se calculó el tamaño de la muestra necesario para encontrar diferencias significativas entre los períodos comparados.

## 5.10. Plan de análisis

Para las variables cuantitativas con distribución normal, se calcularon la media y la desviación estándar, mientras que para aquellas con distribución no normal, se calcularon la mediana y los intervalos intercuartílicos. Las variables cualitativas se describieron usando frecuencias absolutas y porcentajes. Para determinar si había distribución normal, en las variables cuantitativas se utilizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk.

Posteriormente, se realizó un análisis bivariado, para explorar las relaciones entre las variables independientes (por ejemplo, período antes y después de la implementación del PROA) y las variables dependientes (formulación de claritromicina y la adherencia a las guías). Dado que los datos corresponden a los pacientes que consultaron a la institución entre el 2019 al 2022 (Datos ecológicos), es decir, que no son los mismos paciente antes y después del PROA, se utilizaron pruebas de hipótesis para diferencia de medias y proporciones en muestras independientes. Se consideró como significativo, un nivel de significancia menor de 0.05.

Finalmente, se compararon las proporciones de formulación de claritromicina entre los dos períodos, para lo cual fue necesario estimar el numerador y denominador total para cada período.

### ▪ **Estimación del numerador en los periodos pre-PROA y post-PROA:**

Para estimar el numerador se revisaron los registros de pacientes manejados con claritromicina en la Clínica Infantil Colsubsidio, entre 2019 y 2022.

Los registros fueron obtenidos de la base de datos del Servicio de Infectología, los cuales han sido depurados de manera constante y estandarizada por los infectólogos de la institución.

Según tales registros se encontró que para el periodo pre-PROA, fueron manejados con claritromicina 60 pacientes pediátricos por infecciones respiratorias. Durante la implementación del PROA que tuvo lugar entre marzo y junio de 2020 se trataron 48 pacientes y en el periodo post-PROA se atendieron 99 pacientes, para un total de 207

pacientes manejados con claritromicina entre 2019 y 2022. En la siguiente tabla se discrimina el número de pacientes atendidos por infección respiratoria con Claritromicina, por año y periodo pre/post PROA.

| PERIODO        | ENE-DIC<br>2019 | ENE-FEB<br>2020 | MAR-JUN<br>2020 | JUL-DIC<br>2020 | ENE-DIC<br>2021 | ENE-DIC<br>2022 |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| # de pacientes | 31              | 29              | 48              | 22              | 36              | 41              |

En color gris se resalta el periodo de implementación del PROA. Cabe recordar que en el año 2020 llegó la pandemia COVID-19 a Colombia.

### ▪ Estimación del denominador en los periodos pre-PROA y post-PROA:

En el denominador se incluyen los pacientes con infección respiratoria que recibieron claritromicina (**207 pacientes**) y los que presentaron infección respiratoria y fueron tratados con cualquier otro antibiótico, en el periodo 2019-2022.

Para determinar el número de pacientes que fueron manejados con antibióticos diferentes a la claritromicina en el periodo de tiempo descrito, se solicitó a la Red de la IPS una base de datos con el “informe de prestaciones realizadas por la CIC” para los pacientes con los códigos de diagnóstico CIE-10 descritos a continuación:

| DIAGNÓSTICOS                                                       | CÓDIGOS<br>CIE-10 |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 1. Bronconeumonía, no especificada                                 | J180              |
| 2. Neumonía bacteriana, no especificada                            | J159              |
| 3. Otras neumonías, de microorganismo no especificado              | J188              |
| 4. Otras neumonías bacterianas                                     | J158              |
| 5. Neumonía no especificada                                        | J189              |
| 6. Neumonía viral, no especificada                                 | J129              |
| 7. Neumonía en micosis                                             | J172              |
| 8. Neumonía en enfermedades virales clasificadas en otra parte     | J171              |
| 9. Neumonía en enfermedades bacterianas clasificadas en otra parte | J170              |
| 10. Neumonía debida a virus sincitial respiratorio                 | J121              |
| 11. Neumonía debida a virus parainfluenza                          | J122              |
| 12. Neumonía debida a estreptococos pneumoniae                     | J13X              |
| 13. Neumonía debida a haemophilus influenzae                       | J14X              |
| 14. Neumonía debida a mycoplasma pneumoniae                        | J157              |

|                                                                           |      |
|---------------------------------------------------------------------------|------|
| 15. Neumonía debida a estreptococos del grupo b                           | J153 |
| 16. Neumonía debida a adenovirus                                          | J120 |
| 17. Neumonía debida a estafilococos                                       | J152 |
| 18. Neumonía lobar, no especificada                                       | J181 |
| 19. Bronquiolitis aguda debida a virus sincitial respiratorio             | J210 |
| 20. Enfermedad de las vías respiratorias superiores, no especificada      | J399 |
| 21. Infección aguda de las vías respiratorias superiores, no especificada | J069 |
| 22. Infección aguda no especificada de las vías respiratorias inferiores  | J22X |
| 23. Insuficiencia respiratoria aguda                                      | J960 |
| 24. Insuficiencia respiratoria del recién nacido                          | P285 |
| 25. Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido                 | P220 |
| 26. Tos ferina debida a bordetella parapertussis                          | A371 |
| 27. Tos ferina debida a bordetella pertussis                              | A370 |
| 28. Tos ferina debida a otras especies de bordetella                      | A378 |
| 29. Neumonía debida a Klebsiella pneumoniae                               | J150 |

La base obtenida a partir de la anterior lista de diagnósticos podía incluir pacientes pediátricos con infecciones respiratorias bacterianas, de origen viral o micótico; por lo tanto, se realizó una revisión exhaustiva de la base de datos por parte de los investigadores, confrontándose con la historia clínica para depurar la información y obtener el listado exclusivo de pacientes con infección respiratoria bacteriana, que recibieron tratamiento antibiótico diferente a la claritromicina.

Según los registros:

- Para el periodo pre-PROA, **520** pacientes pediátricos con infecciones respiratorias fueron manejados con antibióticos diferentes a la claritromicina.
- Durante la implementación del PROA que tuvo lugar entre marzo y junio de 2020 se trataron **124** pacientes pediátricos con infecciones respiratorias y manejo antibiótico diferente a la claritromicina.
- En el periodo post-PROA se atendieron **1825** pacientes pediátricos con infecciones respiratorias y manejo antibiótico diferente a la claritromicina.
- Total de pacientes manejados con otros antibióticos diferentes a la claritromicina, entre 2019 y 2022: **2469 pacientes**

En la siguiente tabla se discrimina el número de pacientes con infección respiratoria tratados con antibióticos diferentes a la Claritromicina, por año y periodo pre/post PROA.

| PERIODO           | ENE-DIC<br>2019 | ENE-FEB<br>2020 | MAR-<br>JUN<br>2020 | JUL-DIC<br>2020 | ENE-DIC<br>2021 | ENE-DIC<br>2022 |
|-------------------|-----------------|-----------------|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| # DE<br>PACIENTES | 475             | 45              | 124                 | 126             | 377             | 1322            |

*En color gris se resalta el periodo de implementación del PROA. Cabe recordar que en el año 2020 llegó la pandemia COVID-19 a Colombia.*

Con base en la información descrita anteriormente y en el apartado “estimación del numerador”, se estableció que el denominador total de pacientes para el periodo 2019-2022, que incluía pacientes con infección respiratoria manejados con claritromicina (**207** pacientes) y pacientes con infección respiratoria manejada con otros antibióticos (**2469** pacientes), era de **2676** pacientes.

En la siguiente tabla se discrimina el número de pacientes con infección respiratoria que forman el denominador (**pacientes tratados con claritromicina y pacientes tratados con otros antibióticos**), por año y periodo pre/post PROA.

| PERIODO           | ENE-DIC<br>2019 | ENE-FEB<br>2020 | MAR-<br>JUN<br>2020 | JUL-DIC<br>2020 | ENE-DIC<br>2021 | ENE-DIC<br>2022 | TOTAL |
|-------------------|-----------------|-----------------|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|
| # DE<br>PACIENTES | 506             | 74              | 172                 | 148             | 413             | 1363            | 2676  |

*En color gris se resalta el periodo de implementación del PROA. Cabe recordar que en el año 2020 llegó la pandemia COVID-19 a Colombia.*

Todo el análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el software especializado STATA 15.

## 6. Aspectos éticos

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008. Se tuvieron en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia, entre ellas la Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al título II capítulo I, artículo 11, “*De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos*”, según la cual el presente estudio se califica como una investigación sin riesgo, por lo que no se requirió consentimiento informado de los pacientes.

Se limitó el acceso a las historias clínicas y a las bases de datos de la investigación a los investigadores principales, con el fin de mantener la confidencialidad de la información. Las bases de datos fueron protegidas con claves; para evitar pérdida de información o ingreso por personas no autorizadas. El tratamiento de datos se realizó en cumplimiento a la ley colombiana sobre protección de datos personales 1581 de 2012, decreto 1377 de 2013.

Es responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información obtenida de las historias clínicas cumpliendo con la normatividad vigente reglamentada en las siguientes normas: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Para fines del presente estudio los investigadores son: Julián Enrique Ávila Lombo, residente de pediatría de la Universidad del Rosario (Investigador principal), María Alejandra Medina Losada, residente de pediatría de la Universidad del Rosario (Investigador principal), Dr. Juan Pablo Londoño Ruiz, infectólogo pediatra (Asesor temático), Dr. Iván Felipe Gutiérrez Tobar, infectólogo pediatra (Investigador asociado); y la Dra. Andrea Esperanza Rodríguez Hernández (Asesor metodológico).

El estudio se desarrolló con un manejo estadístico imparcial y responsable. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## 7. Administración del proyecto

## 7.1 Cronograma

[illegible]

## 7.2 Presupuesto

| <b>Tipo</b>          | <b>Categoría</b>  | <b>Recurso</b>          | <b>Descripción</b>                                           | <b>Fuente</b>                         | <b>Monto</b>      |
|----------------------|-------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| Recursos Disponibles | Infraestructura   | Equipo                  | Computador                                                   | Personal                              |                   |
|                      |                   | Equipo                  | Memoria externa o USB                                        | Personal                              |                   |
|                      |                   | Equipo                  | Base de datos rondas PROA                                    | Prestado Clínica Infantil Colsubsidio |                   |
|                      | Materiales        | Papelería               | Toma de apuntes y fotocopias                                 | Personal                              | \$ 60.000         |
| Recursos necesarios  | Gastos de trabajo | Alimentación            | Gastos varios y cafetería                                    | Personal                              | \$200.000 mensual |
|                      |                   | Transporte              | Traslado de investigadores a la Clínica Infantil Colsubsidio | Personal                              | \$100.000         |
|                      |                   | Asesoría epidemiológica | Análisis de los datos                                        | Clínica Infantil Colsubsidio          | \$2.000.000       |
|                      |                   | Humano                  | 2 residentes de pediatría y 2 infectólogos pediatras         | Clínica Infantil Colsubsidio          | \$5.000.000       |

## 8. Resultados

En el periodo de estudio, 302 pacientes pediátricos que consultaron a la Clínica Infantil Colsubsidio por infección respiratoria, requirieron manejo antibiótico con Claritromicina; de estos pacientes, 205 fueron atendidos antes de la implementación del programa PROA llevada a cabo en el año 2020 y 97 pacientes fueron atendidos después de la implementación, evidenciándose una disminución en el número de pacientes manejados con claritromicina, posterior al PROA.

La población de pacientes manejados con Claritromicina estaba conformada por pacientes de sexo masculino en un 50,3% y femenino en el 49,7%. La mediana de edad fue de 50 meses antes del PROA y después del PROA la mediana de edad fue de 53 meses. Dentro de los antecedentes patológicos se evidenció que 195 pacientes (64.57%) presentaban antecedentes patológicos respiratorios, seguido en frecuencia por no tener antecedentes de importancia y en menor proporción se tenían antecedentes patológicos de prematuridad, neurológicos, cardiovasculares, cáncer, entre otros (ver tabla 1).

Respecto a las características clínicas presentadas se evidenció que el 62.2% de los pacientes presentó fiebre. También se evidencio que en el total de toda la población, la mayoría de los pacientes presentó dificultad respiratoria, discriminada en leve con un 55%, moderada en el 32.4% y severa el 7.6%. Solo el 4.9% de los pacientes no presentó dificultad respiratoria. Las características clínicas de la población antes y después del PROA se ven en la tabla 1.

Tabla No. 1 Características clínicas de los pacientes manejados con Claritromicina

| Variable                                | Antes (n = 205) |       | Después (n = 97) |       | Total      |        |
|-----------------------------------------|-----------------|-------|------------------|-------|------------|--------|
| <b>Peso (Kg), Mediana (RIQ)</b>         | 16 (10-20)      |       | 18 (8-25)        |       | 16 (10-22) |        |
| <b>Edad (meses), Mediana (RIQ)</b>      | 50 (21-81)      |       | 53 (10-96)       |       | 51 (13-89) |        |
| <b>Dosis (mg/kg), Mediana (RIQ)</b>     | 15 (15-15)      |       | 15 (14-16)       |       | 15 (15-15) |        |
| <b>Estancia (Días), Mediana (RIQ)**</b> | 5 (3-9)         |       | 7 (5-8)          |       | 6 (3-8)    |        |
|                                         | Antes (n = 205) |       | Después (n = 97) |       | Total      |        |
| <b>Sexo</b>                             | N               | %     | N                | %     | N          | %      |
| <b>Femenino</b>                         | 110             | 53.66 | 40               | 41.24 | 150        | 49.67% |

| Variable                          | Antes (n = 205) |           | Después (n = 97) |             | Total      |              |
|-----------------------------------|-----------------|-----------|------------------|-------------|------------|--------------|
| <b>Fiebre</b>                     | <b>123</b>      | <b>60</b> | <b>68</b>        | <b>70.1</b> | <b>191</b> | <b>63.25</b> |
| <b>Dificultad respiratoria</b>    |                 |           |                  |             |            |              |
| Leve                              | 117             | 57.07     | 49               | 50.52       | 166        | 54.97        |
| Moderada                          | 58              | 28.29     | 40               | 41.42       | 98         | 32.45        |
| Grave                             | 19              | 9.27      | 4                | 4.12        | 23         | 7.62         |
| Ninguno                           | 11              | 5.37      | 4                | 4.12        | 15         | 4.97         |
| <b>Sistema de oxigenación</b>     |                 |           |                  |             |            |              |
| CNAF                              | 27              | 13.17     | 15               | 15.46       | 42         | 13.91        |
| CNC                               | 117             | 57.07     | 49               | 50.52       | 166        | 54.97        |
| MNR                               | 29              | 14.15     | 21               | 21.65       | 50         | 16.56        |
| VMI                               | 9               | 9.27      | 4                | 4.12        | 23         | 7.62         |
| VNI                               | 2               | 0.98      | 4                | 4.12        | 6          | 1.99         |
| Ninguno                           | 11              | 5.37      | 4                | 4.12        | 15         | 4.97         |
| <b>Antecedentes</b>               |                 |           |                  |             |            |              |
| Cáncer                            | 3               | 1.46      | 1                | 1.03        | 4          | 1.32         |
| Cardiovascular                    | 4               | 1.95      | 6                | 6.19        | 10         | 3.31         |
| Desnutrición                      | 0               | 0         | 2                | 2.06        | 2          | 0.66         |
| Inmunodeficiencia                 | 2               | 0.98      | 1                | 1.03        | 3          | 0.99         |
| Neurológico                       | 6               | 2.93      | 2                | 2.06        | 8          | 2.65         |
| Prematurez                        | 6               | 2.93      | 5                | 5.15        | 11         | 3.64         |
| Respiratorio                      | 136             | 66.34     | 59               | 60.82       | 195        | 64.57        |
| Otro                              | 2               | 0.98      | 4                | 4.12        | 6          | 1.99         |
| Ninguno                           | 46              | 22.44     | 17               | 17.53       | 63         | 20.86        |
| <b>Radiografía de tórax</b>       |                 |           |                  |             |            |              |
| Atelectasia                       | 45              | 21.95     | 12               | 12.37       | 57         | 18.87        |
| Patrón intersticial               | 34              | 16.59     | 30               | 30.93       | 64         | 21.19        |
| Patrón lobar                      | 36              | 17.56     | 26               | 26.8        | 62         | 20.53        |
| Normal                            | 85              | 41.46     | 21               | 21.65       | 106        | 35.1         |
| No tiene                          | 5               | 2.44      | 8                | 8.25        | 13         | 4.3          |
| <b>Aislamiento germen atípico</b> |                 |           |                  |             |            |              |
| Bordetella pertusis               | 0               | 0         | 1                | 1.03        | 1          | 0.33         |
| Mycoplasma neumonie               | 0               | 0         | 11               | 11.34       | 11         | 3.64         |
| Sin aislamiento                   | 205             | 100       | 85               | 87.63       | 290        | 96.03        |
| <b>Tecnología</b>                 |                 |           |                  |             |            |              |
| Filmara                           | -               | -         | -                | -           | 39         | 12.91        |
| Panel Viral                       | -               | -         | -                | -           | 263        | 87.09        |
| <b>Indicación*</b>                |                 |           |                  |             |            |              |
| Neumonía multilobar               | 0               | 0         | 6                | 6.19        | 6          | 1.99         |
| Otitis media aguda                | 4               | 1.95      | 1                | 1.03        | 5          | 1.66         |
| Sinusitis                         | 0               | 0         | 1                | 1.03        | 1          | 0.33         |
| Adenopatías cervicales            | 0               | 0         | 1                | 1.03        | 1          | 0.33         |
| Neumonía atípica                  | 177             | 86.34     | 62               | 63.92       | 239        | 79.14        |
| Neumonía basal izquierda          | 0               | 0         | 2                | 2.06        | 2          | 0.66         |

| Variable                     | Antes (n = 205) |       | Después (n = 97) |       | Total |       |
|------------------------------|-----------------|-------|------------------|-------|-------|-------|
| Neumonía necrosante          | 1               | 0.49  | 0                | 0     | 1     | 0.33  |
| Neumonía basal derecha       | 0               | 0     | 3                | 3.09  | 3     | 0.99  |
| Síndrome coqueluchoide       | 0               | 0     | 21               | 21.65 | 44    | 14.57 |
| <b>Vía de administración</b> |                 |       |                  |       |       |       |
| IV                           | 3               | 1.46  | 4                | 4.12  | 7     | 2.32  |
| IV/VO                        | 5               | 2.44  | 9                | 9.28  | 14    | 4.64  |
| VO                           | 197             | 96.1  | 84               | 86.6  | 281   | 93.05 |
| <b>DOT claritromicina</b>    |                 |       |                  |       |       |       |
| 2 días                       | 0               | 0     | 9                | 9.28  | 9     | 2.98  |
| 3 días                       | 1               | 0.49  | 0                | 0     | 1     | 0.33  |
| 5 días                       | 3               | 1.46  | 0                | 0     | 3     | 0.99  |
| 7 días                       | 201             | 98.05 | 88               | 90.72 | 289   | 95.7  |
| Adherencia*                  | 23              | 11.22 | 55               | 56.7  | 78    | 25.83 |
| Ingreso a UCIP               | 77              | 37.56 | 46               | 47.42 | 123   | 40.7  |

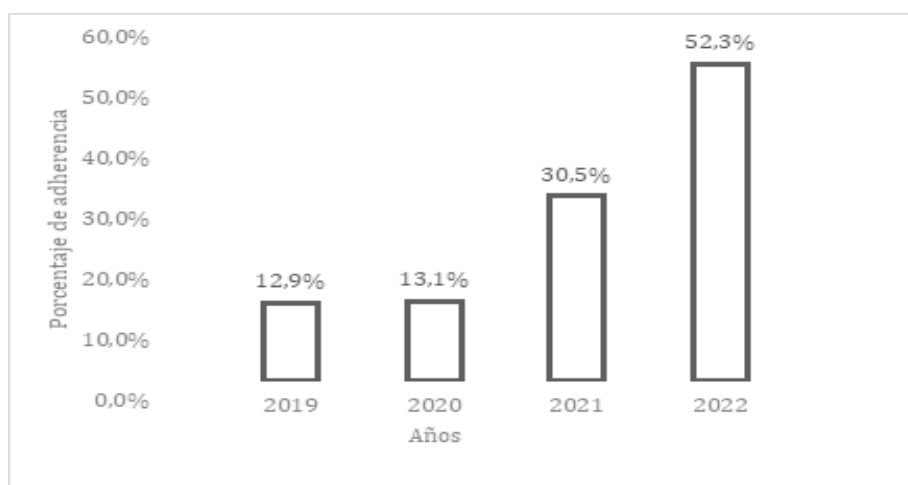
CNC: Cánula nasal convencional  
 MNR: Máscara no inhalatoria  
 CNAF: Cánula nasal de alto flujo  
 OMA: Otitis media aguda  
 VM: Ventilación mecánica  
 VSR: Virus sincitial respiratorio  
 UCIP: Unidad de cuidados intensivos pediátrica

Teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes presentó dificultad respiratoria, se evaluó también el sistema de oxígeno suplementario que se utilizó, observando pacientes que el método más frecuente es la Cánula nasal convencional en 166 pacientes (54.97%). Ver tabla 2

Por otro lado, también se realizó panel viral a los pacientes, evidenciado que en la mayoría de los casos no se aisló ninguno virus con un 75.8% (229 pacientes), y el que más se aisló fue el VSR.

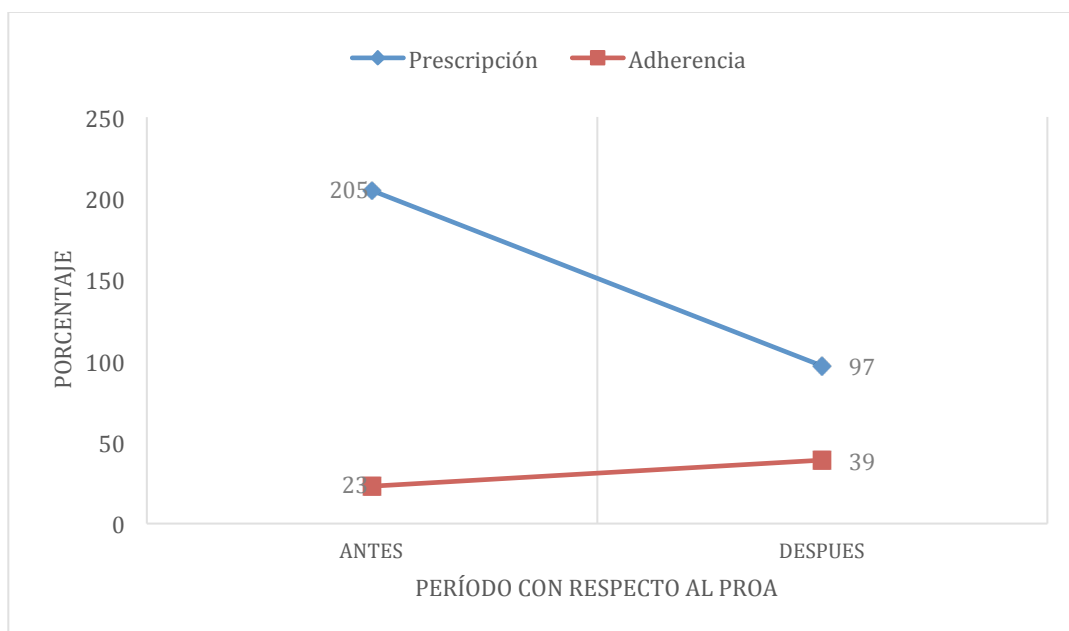
El aislamiento de gérmenes atípicos ocurrió después del PROA en 12 pacientes, y antes del PROA no se identificó dado que no se contaba con la tecnología molecular para su diagnóstico. De la muestra total de 302 pacientes, la principal indicación de inicio de manejo antibiótico fue la Neumonía Atípica, seguido de síndrome coqueluchoide y en menor proporción OMA y neumonía típica, entre otros; donde la mediana del uso de manejo antibiótico, fueron 7 días en ambos grupos estudiados.

Figura No. 1 Adherencia a guías por año



Finalmente se evidenció que posterior a la implementación del PROA se encontró una mayor adherencia a las guías y protocolos institucionales principalmente en el año 2022 (ver figura 1), así como también se observó una disminución en la prescripción de claritromicina en un 52,6%. Ver figura 2.

Figura No. 2 Adherencia a guías y prescripción de Claritromicina antes y después del PROA (Porcentajes %)



A partir de los datos obtenidos para el numerador (Formulaciones) y el denominador (Total de atenciones durante el periodo), se estimaron las proporciones de formulación por año y por

periodo pre-PROA (enero de 2019 a junio de 2020) y post-PROA (julio de 2020 y diciembre de 2022) que se presentan en la tabla 2 (Ver apartado 5.10 Plan de análisis para cálculo del numerador y del denominador):

Tabla No. 2 Formulación de claritromicina por año

| PERIODO                                      | ENE-DIC/2019 | ENE-FEB/2020 | MAR-JUN/2020 | JUL-DIC/2020 | ENE-DIC/2021 | ENE-DIC/2022 |
|----------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| NUMERADOR                                    | 31           | 29           | 48           | 22           | 36           | 41           |
| DENOMINADOR                                  | 506          | 74           | 172          | 148          | 413          | 1363         |
| % FORMULACIÓN CLARITROMICINA POR AÑO         | 6,13%        | 39,19%       | 27,91%       | 14,86%       | 8,72%        | 3,01%        |
| % FORMULACIÓN CLARITROMICINA PRE / POST PROA | 14,36%       |              |              | 5,15%        |              |              |

*En color gris se resalta el periodo de implementación del PROA. Cabe recordar que en el año 2020 llegó la pandemia COVID-19 a Colombia.*

Con base en los resultados presentados, se concluye de manera global que, con la estrategia PROA se redujo en un 64.17% la formulación de claritromicina, en el periodo comprendido entre 2019 y 2022.

Llama la atención que la proporción de formulación de claritromicina reduce progresivamente, llegando a un 3% para el año 2022.

A partir de los datos obtenidos para el numerador y el denominador, se estimaron las razones de formulación por año y por periodo pre-PROA (enero de 2019 a junio de 2020) y post-PROA (julio de 2020 y diciembre de 2022) que se presentan en la tabla 3:

Tabla No. 3, Razón de formulación de claritromicina

| PERIODO                                                                      | ENE-DIC/2019 | ENE-FEB/2020 | MAR-JUN/2020 | JUL-DIC/2020 | ENE-DIC/2021 | ENE-DIC/2022 |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| NUMERADOR                                                                    | 31           | 29           | 48           | 22           | 36           | 41           |
| DENOMINADOR                                                                  | 475          | 45           | 124          | 126          | 377          | 1322         |
| RAZÓN DE FORMULACIÓN ENTRE OTRO ANTIBIÓTICO Y CLARITROMICINA POR AÑO         | 15,32        | 1,55         | 2,58         | 5,73         | 10,47        | 32,24        |
| RAZÓN DE FORMULACIÓN ENTRE OTRO ANTIBIÓTICO Y CLARITROMICINA PRE / POST PROA | 5,96         |              |              | 18,43        |              |              |

*En color gris se resalta el periodo de implementación del PROA. Cabe recordar que en el año 2020 llegó la pandemia COVID-19 a Colombia.*

Con base en los resultados presentados, se concluye de manera global que, antes de la implementación de la estrategia PROA se realizaban 6 formulaciones de antibiótico por cada formulación de claritromicina y posterior a la implementación del PROA, se realizan poco más de 18 formulaciones de antibiótico por cada formulación de claritromicina.

La razón de formulación, otro antibiótico/claritromicina ha ido en aumento en los últimos tres años, llegando a 32.4 para el año 2022.

## 9. Discusión

El uso inapropiado de antibióticos se refiere a la prescripción y administración de estos medicamentos en situaciones en las que no son realmente necesarios o cuando se utilizan incorrectamente, como en casos de infecciones virales en las que los antibióticos no tienen efecto. Este tipo de práctica inapropiada no solo carece de beneficios clínicos para los pacientes, sino que también conlleva riesgos significativos, incluyendo la creación de resistencia antimicrobiana. La resistencia antimicrobiana es un fenómeno preocupante en el que los microorganismos, como las bacterias, se vuelven menos sensibles o completamente resistentes a los efectos de los antibióticos. Esto significa que las infecciones causadas por estas bacterias resistentes pueden ser más difíciles de tratar, lo que a su vez puede llevar a un aumento en la morbilidad y la mortalidad, así como a un aumento en los costos de atención médica. Por lo tanto, es esencial abordar tanto el uso inapropiado como la resistencia antimicrobiana como cuestiones críticas en la gestión de la salud pública y la atención médica.

El uso inapropiado y excesivo de antibióticos como la claritromicina ha llevado al desarrollo preocupante de resistencia antimicrobiana, que amenaza la eficacia de los tratamientos y plantea un desafío significativo para la salud pública global. Por esa razón, desde el año 2001 la “Organización Mundial de la Salud” (OMS), desarrolló la “Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos” (23). Luego en Colombia en el año 2008, el ministerio de salud y protección social elaboró el “Modelo para la Vigilancia en Salud Pública de Medicamentos, resistencia bacteriana”. A partir de este modelo, en Colombia se empezaron a implementar estrategias como el programa de optimización de antibióticos (PROA) para promover su uso racional y eficaz, mejorando así los resultados clínicos, minimizando la resistencia y reduciendo los costos asociados, como se demostró en un estudio realizado en la ciudad de Bogotá entre los años 2011 a 2015, donde se encontró que los antibióticos representan el 41% del valor del tratamiento de un paciente, siendo este valor aún mayor cuando la estancia hospitalaria es prolongada (23, 24).

La claritromicina, es un macrólido que se utiliza frecuentemente, y según un estudio realizado noruega, se evidenció que después de la azitromicina, es el macrólido más prescrito, indicado principalmente en el manejo de neumonía como igualmente se encontró en este estudio (26). En Medellín, Colombia en el año 2017, se evaluó también el impacto de la

implementación del PROA en un hospital de tercer nivel, en la adherencia y prescripción de un grupo de antibióticos, en el cual demostraron también una disminución en la prescripción y un aumento en la adherencia; sin embargo no se encontraron estudios que evalúen el impacto del PROA específicamente sobre la claritromicina, por lo cual se decidió realizar este estudio local debido a su frecuente uso, que en ocasiones es innecesario y que como todos los antibióticos se utilizan desbordadamente, también pueden inducir resistencia antimicrobiana y todas sus implicaciones en dinero y vidas (27).

Por las razones mencionadas anteriormente, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, en el año 2019 publicó los “Lineamientos técnicos para la implementación de programas de optimización de antimicrobianos en el escenario hospitalario y ambulatorio” vigentes hasta el momento, y con el cual define, describe y da información relevante para el uso racional de antibióticos, e implementación del PROA, clasificando los antimicrobianos en 2 grupos, el grupo 1 conformado por antimicrobianos de uso libre que incluye la Claritromicina, y el grupo 2 de uso restringido (25).

En nuestro estudio, observamos una reducción significativa del 52,6% en la prescripción de claritromicina posterior a la implementación del programa PROA. Si bien no calculamos medidas de asociación específicas (OR, RR, HR) en este estudio, al comparar nuestros hallazgos con investigaciones similares, encontramos resultados consistentes. Por ejemplo, en un estudio realizado por Rodríguez et al. (2021) en una clínica pediátrica en México, se obtuvo una reducción del 45% en el uso de claritromicina después de la implementación de un programa de control de antibióticos. Estas cifras demuestran la efectividad de las intervenciones basadas en PROA para disminuir la prescripción inapropiada de claritromicina (28).

Otro punto importante es la adherencia a guías de práctica clínica y el uso de claritromicina posterior al PROA, sin embargo esta no es posible ser medida ya que son guías institucionales no validadas externamente. A pesar de esto, la disminución en la prescripción muestra cambios significativos en los desenlaces clínicos, las prescripciones anteriores no estaban soportadas y posiblemente fueran innecesarias.

Dentro de las múltiples cualidades del PROA, la prescripción de antimicrobianos, y en esta investigación se determinó una disminución en la prescripción de claritromicina, como

también se ha encontrado en otros estudios en los que se implementó un programa como intervención en un ensayo clínico controlado llevado a cabo en Noruega en el que se comparó la prescripción de antibióticos (26). En un modelo multinivel ajustado, el efecto de la intervención en los 39 grupos de intervención (183 médicos generales) fue una reducción (OR 0,72, intervalo de confianza del 95 % 0,61 a 0,84) en la prescripción de antibióticos para infecciones agudas de las vías respiratorias en comparación con los controles (40 grupos de educación médica continua con 199 médicos generales).

Este estudio posee fortalezas, al ser novedoso, pues no hay estudios similares en nuestra región ni en país que evalúen el impacto del PROA en la prescripción de claritromicina y adherencia a guías de práctica clínica. Este estudio presenta algunas limitaciones relacionadas con su diseño, ya que se trata de un estudio cuasiexperimental retrospectivo, ecológico. A diferencia de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, en nuestro estudio se implementó una intervención a través del programa de control de antibióticos (PROA). Estas diferencias en el diseño pueden influir en las fortalezas y debilidades de los resultados obtenidos como el control de algunas variables de confusión. Otra limitación es que se utilizaron pautas no validadas para la evaluación antes y después de la implementación del PROA, por lo que se deben proponer escalas para validar en nuestro contexto.

Además de la comparación con otros estudios, es importante respaldar nuestro análisis con medidas de asociación. En nuestro estudio, al evaluar las características clínicas, observamos que el 62,2% de los pacientes presentó fiebre y la mayoría (55%) experimentó dificultad respiratoria leve. Aunque no calculamos medidas de asociación específicas en relación con estas características, es relevante mencionar que investigaciones previas han reportado asociaciones significativas entre la presencia de fiebre y la necesidad de tratamiento antibiótico en infecciones respiratorias pediátricas. Por ejemplo, un estudio de Zhang et al. (2019) encontró un OR de 3,2 (IC del 95%: 1,9-5,3) para la asociación entre fiebre y uso de antibióticos en niños con infecciones respiratorias. Estas comparaciones resaltan la relevancia clínica de nuestros resultados y respaldan aún más la efectividad del PROA en la prescripción de claritromicina y la adhesión a las guías institucionales en nuestra institución (29).

La relación entre la formulación de otros antibióticos y la claritromicina también es un hallazgo destacado. Antes de la implementación de PROA, se realizaban seis formulaciones de antibióticos por cada formulación de claritromicina, lo que indicaba un uso

desproporcionado de claritromicina en comparación con otros antibióticos. Sin embargo, después de la implementación de PROA, esta proporción aumentó significativamente a poco más de 18 formulaciones de antibióticos por cada formulación de claritromicina. Este aumento sugiere que los profesionales de la salud están considerando alternativas más adecuadas y seleccionando antibióticos con mayor precisión, lo que es fundamental para combatir la resistencia a los antibióticos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la razón de formulación de otro antibiótico en relación con la claritromicina ha ido en aumento en los últimos tres años, alcanzando 32.4 en 2022. Esto puede plantear preguntas sobre si se están prescribiendo antibióticos más amplios o de espectro más amplio en lugar de claritromicina, lo que podría tener implicaciones para la resistencia a los antibióticos en el futuro. En resumen, estos resultados indican un progreso positivo en la gestión de antibióticos con la implementación de PROA, pero también señalan la importancia de monitorear de cerca las tendencias de prescripción de antibióticos para garantizar un uso apropiado y efectivo en el futuro.

Con base a los hallazgos de estudio se concluyó que posterior a la implementación del PROA, la prescripción de claritromicina disminuyó y la adherencia a las guías de práctica clínica aumentó en la población pediátrica estudiada. Finalmente se recomienda realizar más estudios que evalúen y corroboren los resultados del presente estudio.

## 9.1 Alcances y limitaciones de la investigación

Se describió el impacto del PROA en una institución de Bogotá, para disminuir el uso inadecuado de macrólidos.

Los resultados podrán contribuir a la implementación de otras estrategias y estudios prospectivos que permitan validar las hipótesis planteadas a mayor escala y en diferentes escenarios (otros grupos de antibióticos o síndromes infecciosos).

Se debe tener en cuenta que los hallazgos del presente estudio pueden variar según la institución, el tipo de pacientes consultantes, las infecciones más prevalentes, los patrones de resistencia y el trabajo interdisciplinario de especialidades.

## 10. Conclusiones

La implementación del programa PROA en la Clínica Infantil Colsubsidio ha tenido un impacto positivo en la prescripción de claritromicina para el manejo de infecciones respiratorias en niños. Si bien este estudio no fue aleatorizado y no permite establecer causalidad definitiva, se observó una disminución significativa del 52,6% en la prescripción de este antibiótico después de la implementación del programa. Estos resultados sugieren que las medidas de control de antibióticos, como el PROA, pueden estar asociadas a una reducción en la prescripción inapropiada de claritromicina y al fomento del uso racional de antibióticos en la clínica.

Además, se evidenció un aumento en la adherencia a las guías y protocolos institucionales después de la implementación del PROA, especialmente en el año 2022. Si bien este hallazgo es prometedor, es importante tener en cuenta que este estudio no puede establecer una relación causal entre la implementación del PROA y la adherencia a las guías. Los resultados sugieren una posible asociación entre las intervenciones basadas en PROA y una práctica clínica más alineada con las directrices institucionales, lo cual es fundamental para optimizar el tratamiento de las infecciones respiratorias en niños.

Posterior a la implementación del PROA, se observó una tendencia a la disminución en la prescripción de claritromicina y un aumento en la adherencia a las guías de práctica clínica en la población pediátrica estudiada.

Finalmente, es necesario realizar estudios adicionales y comparar nuestros resultados con investigaciones similares para obtener una visión más completa y generalizable de los posibles beneficios de los programas de control de antibióticos en el manejo de infecciones respiratorias en la población pediátrica.

## 11. Recomendaciones

En vista de los hallazgos de este estudio cuasiexperimental retrospectivo, ecológico, se pueden formular recomendaciones prácticas para mejorar la gestión de antibióticos en la Clínica Infantil Colsubsidio. En primer lugar, es esencial establecer un sistema de monitoreo continuo de la prescripción de claritromicina y la adherencia a las guías de práctica clínica. Esto permitirá evaluar si las tendencias observadas en este estudio se mantienen en el tiempo y si continúa la mejora en el uso de antibióticos.

Además, se recomienda llevar a cabo un proceso de validación de las guías institucionales utilizadas en el estudio. Validar estas guías externamente garantizará que estén respaldadas por la evidencia científica actual y sean aplicables a la población pediátrica atendida en la clínica.

La educación médica continua juega un papel crucial en la promoción del uso racional de antibióticos. Implementar programas de educación médica continua para los profesionales de la salud, que incluyan la importancia del uso adecuado de antibióticos y las directrices institucionales actualizadas, puede contribuir significativamente a una mejor adherencia a las guías y a una prescripción más adecuada de antibióticos.

Es importante considerar la evaluación de otros factores contextuales que puedan influir en la prescripción de antibióticos, como el contexto de la pandemia de COVID-19, el tipo de infecciones presentadas y la formación de los médicos. Un análisis detallado de estos factores puede proporcionar una comprensión más completa de las razones detrás de las tendencias observadas en la prescripción de claritromicina.

Para obtener resultados más sólidos y establecer causalidad, se sugiere la realización de estudios complementarios que utilicen diseños más rigurosos, como ensayos clínicos controlados y aleatorizados, para evaluar el impacto del programa PROA en la prescripción de antibióticos.

Mantener actualizadas las guías y protocolos institucionales es fundamental. Esto asegurará que las prácticas clínicas estén alineadas con las mejores prácticas y la seguridad de los pacientes.

La colaboración interdisciplinaria, que incluye a médicos, farmacéuticos y personal de enfermería, en la revisión y actualización de las guías y en la implementación de estrategias de control de antibióticos, puede mejorar significativamente la gestión de antibióticos.

Además, es crucial promover la comunicación efectiva con los padres y cuidadores de los pacientes pediátricos, explicando la importancia del uso racional de antibióticos y los beneficios de seguir las guías de tratamiento. La educación a las familias puede influir en la demanda de antibióticos.

Para abordar la resistencia antimicrobiana, se recomienda establecer un sistema de vigilancia local. Esto permitirá detectar posibles problemas de resistencia y tomar medidas preventivas. Finalmente, colaborar con instituciones externas de investigación y salud pública para comparar los resultados y las prácticas con otras instituciones proporcionará una visión más amplia de las estrategias de control de antibióticos y promoverá una mejora continua en la atención médica.

## 12. Bibliografía

1. Milani R v., Wilt JK, Entwisle J, Hand J, Cazabon P, Bohan JG. Reducing inappropriate outpatient antibiotic prescribing: normative comparison using unblinded provider reports. *BMJ Open Qual* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Mar 26];8(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6440589/](https://pmc/articles/PMC6440589/)
2. Gharbi M, Doerholt K, Vergnano S, Bielicki JA, Paulus S, Menson E, et al. Using a simple point-prevalence survey to define appropriate antibiotic prescribing in hospitalised children across the UK. *BMJ Open* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Mar 26]; 6(11): e012675. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/11/e012675>
3. Huemer M, Shambat SM, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence—Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep* [Internet]. 2020 Dec 3 [cited 2022 Mar 26]; 21(12): e51034. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.15252/embr.202051034>
4. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* [Internet]. 2022 Feb 12 [cited 2022 Apr 2]; 399(10325): 629–55. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621027240/fulltext>
5. Poole NM, Shapiro DJ, Fleming-Dutra KE, Hicks LA, Hersh AL, Kronman MP. Antibiotic prescribing for children in United States emergency departments: 2009–2014. *Pediatrics* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Sep 24]; 143(2): 20181056. Available from: [/pediatrics/article/143/2/e20181056/76815/Antibiotic-Prescribing-for-Children-in-United](https://pediatrics/article/143/2/e20181056/76815/Antibiotic-Prescribing-for-Children-in-United)
6. Barbieri E, di Chiara C, Costenaro P, Cantarutti A, Giaquinto C, Hsia Y, et al. Antibiotic prescribing patterns in pediatric primary care in Italy: Findings from 2012–2018. *Antibiotics* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Sep 24]; 11(1): 18. Available from: [/pmc/articles/PMC8773435/](https://pmc/articles/PMC8773435/)
7. Yepes Carlos Augusto, Rodríguez Varón Alberto, Álvaro Ruiz Morales, Ariza Beatriz. Resistencia antibiótica del *Helicobacter pylori* en el Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá [Internet]. *Acta Med Colombia* vol.33 no.1 Bogotá. 2008 [cited 2022 Mar 26]. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=S0120-24482008000100003](http://www.scielo.org.co/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S0120-24482008000100003)

8. Consuelo Henao Riveros S, Quiroga A, David Martinez Marin J, Otero Regino W. Resistencia primaria a la claritromicina en aislamientos de *Helicobacter pylori*. 2009.
9. Trespalacios AA, Otero W, Caminos JE, Mercado MM, Ávila J, Rosero LE, et al. Phenotypic and genotypic analysis of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* from Bogotá D.C., Colombia. *J Microbiol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2022 Mar 26];51(4):448–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23990295/>
10. 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. *Enferm Infect Microbiol Clin* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2022 Mar 26]; 30(1): 22.e1-22.e23. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-programas-optimizacion-uso-antimicrobianos-proa--S0213005X11003259>
11. Gharbi M, Doerholt K, Vergnano S, Bielicki JA, Paulus S, Menson E, et al. Using a simple point-prevalence survey to define appropriate antibiotic prescribing in hospitalised children across the UK. *BMJ Open* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Apr 1]; 6(11): e012675. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/11/e012675>
12. Milani R v., Wilt JK, Entwisle J, Hand J, Cazabon P, Bohan JG. Reducing inappropriate outpatient antibiotic prescribing: normative comparison using unblinded provider reports. *BMJ Open Qual* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Apr 1];8(1). Available from: </pmc/articles/PMC6440589/>
13. Iftikhar S, Sarwar MR, Saqib A, Sarfraz M, Shoaib QUA. Antibiotic Prescribing Practices and Errors among Hospitalized Pediatric Patients Suffering from Acute Respiratory Tract Infections: A Multicenter, Cross-Sectional Study in Pakistan. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 1];55(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30754696/>
14. Dinos C, George P, Dinos GP. The macrolide antibiotic renaissance. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Apr 9];174(18):2967–83. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bph.13936>
15. Vázquez-Laslop N, Mankin AS. How Macrolide Antibiotics Work. *Trends Biochem Sci* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Apr 9];43(9):668–84. Available from: <http://www.cell.com/article/S0968000418301282/fulltext>
16. Fohner AE, Sparreboom A, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: Macrolide antibiotic pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2017 [cited 2022 Apr 9];27(4):164–7. Available from:

[https://journals.lww.com/jpharmacogenetics/Fulltext/2017/04000/PharmGKB\\_summary\\_\\_Macrolide\\_antibiotic\\_pathway,.6.aspx](https://journals.lww.com/jpharmacogenetics/Fulltext/2017/04000/PharmGKB_summary__Macrolide_antibiotic_pathway,.6.aspx)

17. Mensa J, Gatell JM, Garcia-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E. Guía de terapéutica antimicrobiana. 10th ed. Carmen Escofet Mata; 2018.

18. Clarithromycin. Tuberculosis. 2008 Mar;88(2):92–5.

19. Harriet Lane Service (Johns Hopkins Hospital), Kleinman K, McDaniel L, Molloy M. Drug Dosages. In: Harriet Lane Handbook, Chapter 30. 2020. p. 665–1070.

20. Arévalo A, Otero W, Trespalacios AA. Helicobacter pylori: Resistencia multiple en pacientes de Bogotá, Colombia. Biomédica [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Mar 26];39:125–34. Available from:

<https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4437>

21. Abadi ATB. Resistance to clarithromycin and gastroenterologist's persistence roles in nomination for Helicobacter pylori as high priority pathogen by World Health Organization. World J Gastroenterol [Internet]. 2017 Sep 21 [cited 2022 Mar 26]; 23 (35): 6379–84. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i35/6379.htm>

22. Clarithromycin. Meyler's Side Effects of Drugs [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Apr 9]; 391–400. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444537171005114>

23. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

24. Ortiz-Mayorga J, Pineda-Rodríguez I, Dennis R, Porras A. Costos atribuidos a las infecciones asociadas con la atención en salud en un hospital de Colombia, 2011-2015. Biomé. 2018; 39:102-12 <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4061>

25. Infectología-ACIN-Capítulo, A. C. (2019). Central, Ministerio de Salud y Protección Social, Dirección Promoción y Prevención. Lineamientos técnicos para la implementación de programas de optimización de antimicrobianos en el escenario hospitalario y ambulatorio.

Valladales-Restrepo Luis Fernando, Constain-Mosquera Camilo Alexander, Hoyos-Guapacha Maria Alejandra, Hoyos-Guapacha Karol Liceth, Gaviria-Mendoza Andrés, Machado-Duque Manuel Enrique et al. Indicación y prescripción de macrólidos en una población colombiana. Biomed. [Internet]. 2022 June [cited 2023 May 19]; 42(2): 302-314. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572022000200302&lng=en)

<https://doi.org/10.7705/biomedica.6116..>

26. Gjelstad S, Høye S, Strand J, Brekke M, Dalen I, Lindbæk M. Improving antibiotic prescribing in acute respiratory tract infections: cluster randomised trial from Norwegian

general practice (prescription peer academic detailing (Rx-PAD) study). *BMJ*. 2013 Jul 26;347:f4403. doi: 10.1136/bmj.f4403. PMID: 23894178; PMCID: PMC3724398.

27. Pallares Christian J, Cataño Juan C. Impacto del uso racional de antimicrobianos en una clínica de tercer nivel en Colombia. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2017 Jun [citado 2023 Jun 06]; 34(3): 205-211. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182017000300001&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182017000300001&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182017000300001>

28. 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 Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2012;30(1):22. e1-. e3.

29. Zhang Z, Hu Y, Zou G, Lin M, Zeng J, Deng S, Zachariah R, Walley J, Tucker JD, Wei X. Antibiotic prescribing for upper respiratory infections among children in rural China: a cross-sectional study of outpatient prescriptions. *Glob Health Action*. 2017;10(1):1287334. doi: 10.1080/16549716.2017.1287334.

## 13. Anexos

### Anexo 1: Recomendaciones uso de antibióticos CLÍNICA INFANTIL COLSUBSIDIO (PROA)

Servicio de Infectología Pediátrica. Programa de Uso Racional de Antibióticos, Clínica Infantil Colsubsidio 2020

| Antibióticos orales      |                    |                  |                                                            |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------|--------------------|------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antibiótico              | Dosis              | Intervalo        | Máxima                                                     | Comentarios                                                                                                                                                                                                  | Indicaciones generales más frecuentes CISML                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Amoxicilina              | 50 – 90 mg/kg/día  | Cada 8 horas     | 4000 mg al día                                             | Infecciones por <i>S. pyogenes</i> (faringitis, impétigo): 50 mg/kg/día<br>OMA, Sinusitis: 90 mg/kg/día (puede administrarse 2 veces al día)                                                                 | 1. OMA, sinusitis<br>2. Casos de neumonía con adecuada aceptación a vía oral y sin compromiso sistémico grave<br>3. Alternativa en faringoamigdalitis Estreptocócica, escarlatina                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ampicilina – sulbactam   | 50 mg/kg/día       | Cada 12 horas    | En < 30 kg:<br>50 mg/kg/día<br>En > 30 kg:<br>375 a 750 mg |                                                                                                                                                                                                              | 1. OMA o sinusitis sin adecuada respuesta a amoxicilina<br>2. Casos específicos de neumonía. NO es indicación inicial. No de rutina en neumonía multilobar<br>3. Mordeduras con indicación de profilaxis o en infección<br>4. Se individualiza su uso en menores de 4 años e infección respiratoria<br>5. En caso de no mejoría de infección de origen odontogénico con penicilina, se puede indicar ampicilina – sulbactam |
| Azitromicina             | 10 mg/kg/día       | Cada 24 horas    | 500 mg por dosis (día)                                     |                                                                                                                                                                                                              | 1. Tosferina o en Síndrome Coqueluchoide en menores de 1 mes<br>2. En algunos casos de manejo empírico de diarrea invasiva                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Cefalexina               | 50 – 150 mg/kg/día | Cada 6 - 8 horas | 2000 mg por días                                           | En infecciones de piel leves 50 mg/kg/día<br>En infecciones graves 100 mg/kg/día (incluyendo IVU)<br>En terapia oral de infecciones osteoarticulares 150 mg/kg/día cada 6 horas en conjunto con infectología | 1. Infecciones de piel y tejidos blandos<br>2. En manejo ambulatorio de IVU<br>3. En manejo ambulatorio o intrahospitalario oral de infecciones por <i>S. aureus</i> meticilino sensible                                                                                                                                                                                                                                    |
| Cefuroxime axetil (oral) | 30 mg/kg/día       | Cada 12 horas    | 500 mg por dosis                                           |                                                                                                                                                                                                              | 1. De acuerdo a sensibilidad de aislamiento en IVU<br>2. No indicado de rutina en infecciones respiratorias como sinusitis u OMA ante falla de amoxicilina (en este escenario se prefiere ampicilina – sulbactam, o amoxicilina clavulanato)                                                                                                                                                                                |
| Claritromicina           | 15 mg/kg/día       | Cada 12 horas    | En mayores de 33 kg 500 mg cada 12 horas                   |                                                                                                                                                                                                              | 1. Coqueluchoide en mayor de 1 mes<br>2. Neumonía atípica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Clindamicina             | 30 – 40 mg/kg/día  | Cada 6 – 8 horas | 2700 mg al día                                             | NO se combina en absceso odontogénico con penicilina<br>De rutina no se usan combinaciones como clindamicina mas oxacilina, tampoco clindamicina mas aminoglucósido                                          | 1. Artritis séptica – osteomielitis (SIN sospecha de bacteriemia estable hemodinamicamente)<br>2. Infecciones en piel extensas y supurativas (no supurativas o de menor extensión pueden recibir oxacilina)<br>3. Absceso periamigdalino<br>4. En algunos casos de neumonía complicada<br>5. Puede usarse en adenitis cervical                                                                                              |
| Metronidazol oral        | 30 mg/kg/día       | Cada 8 horas     | 750 mg por dosis (2250 mg al día)                          |                                                                                                                                                                                                              | 1. De utilidad en manejo ambulatorio de apendicitis perforada<br>2. Amebiasis<br>3. Infección por <i>C. difficile</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| TMP- SMZ                 | 8 – 12 mg/kg/día   | Cada 12 horas    | 160 mg de TMP por dosis                                    | En infecciones por <i>S. aureus</i> , de acuerdo a severidad pueden usarse dosis de hasta 15 mg/kg/día y cada 8 horas (en conjunto con infectología).                                                        | 1. En tratamiento etiológico en IVU y diarrea invasiva según sensibilidad<br>2. En algunos casos de infección por <i>S. aureus</i> (según sensibilidad)<br>3. Profilaxis IVU a 3 mg/kg/día una vez al día<br>4. Alternativa en manejo de IVU sensible (etiológico)                                                                                                                                                          |

## Antibióticos endovenosos

| Antibiótico            | Dosis               | Intervalo          | Máxima                                                                                                       | Comentarios                                                                                                                                                                          | Indicaciones generales más frecuentes CIC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------|---------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Amikacina              | 15 -20 mg/kg/día    | Cada 24 horas      | 1000 mg al día                                                                                               |                                                                                                                                                                                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Profilaxis apendicitis (solo una dosis)</li> <li>2. Peritonitis (sin inestabilidad hemodinámica: individualizar)</li> <li>3. En algunos casos en los que se sospeche IVU resistente (empírico)</li> <li>4. Algunas infecciones por BLEE (orina: etiológico)</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ampicilina             | 200 a 400 mg/kg/día | Cada 6 horas       | 12 gramos al día                                                                                             | <p>En neuroinfección usar a 400 mg/kg/día</p> <p>En neumonía 200 a 300 mg/kg/día</p>                                                                                                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neumonía en menores de 4 años</li> <li>2. Sepsis neonatal</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Ampicilina – sulbactam | 200 a 300 mg/kg/día | Cada 6 horas       | 2000 mg por dosis                                                                                            | En infecciones severas en conjunto con infectología se definirán dosis de hasta 400 mg/kg/dosis                                                                                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. OMA o sinusitis sin adecuada respuesta a amoxicilina</li> <li>2. NO es indicación inicial en neumonía. No de rutina en neumonía multilobar</li> <li>3. Mordeduras con indicación de profilaxis o en infección</li> <li>4. Se individualiza su uso en menores de 4 años e infección respiratoria con inadecuada respuesta a ampicilina</li> <li>5. En caso de no mejoría de infección de origen odontogénico con penicilina, se puede indicar ampicilina – sulbactam o clindamicina</li> <li>6. Puede ser alternativa en mastoiditis</li> <li>7. Puede indicarse en colangitis</li> <li>8. Se individualiza su uso en celulitis periorbitaria</li> <li>9. En algunas situaciones de profilaxis abdominal incluyendo apendicitis o de cirugía de cabeza y cuello</li> </ol> |
| Cefazolina             | 100 – 150 mg/kg/día | Cada 8 horas       | <p>6 gramos al día, y 2 gramos por dosis (cada 8 horas)</p> <p>En mayores de 30 kg 2000 mg cada 8 horas.</p> | <p>En infecciones severas en pacientes mayores en conjunto con infectología la dosis puede ser de hasta 12 gramos/ día</p> <p>En infecciones graves cada 6 horas, (no de rutina)</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tratamiento de elección en IVU</li> <li>2. Profilaxis quirúrgica en SOLO una dosis (ver guía)</li> <li>3. En la institución no es tratamiento de elección en <i>S. aureus</i> meticilino sensible (es oxacilina)</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Cefepime               | 50 mg/kg/dosis      | Cada 8 horas       | 2000 mg por dosis                                                                                            |                                                                                                                                                                                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neutropenia febril (cáncer)</li> <li>2. Algunas (NO TODAS) infecciones asociadas a la atención en salud<br/>Sospecha infección asociada a catéter, neumonía asociada a ventilador, bacteriemia hospitalaria por Gram negativos, entre otras</li> <li>3. Patógenos AmpC</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Ceftriaxona            | 100 mg/kg/día       | Cada 12 – 24 horas | <p>En mayores de 40 kg 2000 mg cada 12 horas</p>                                                             | <p>En planes de PHD puede indicarse cada 24 horas</p> <p>NO esta indicada dosis mayor a 100 mg/kg/día</p> <p>En profilaxis de ETS 250 mg IM</p>                                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neuroinfección</li> <li>2. En algunos casos de neumonía complicada</li> <li>3. Diarrea invasiva con sospecha de bacteriemia (sepsis)</li> <li>4. Fiebre sin foco aparente séptico</li> <li>5. NO es manejo de rutina de IVU en la institución</li> <li>6. De acuerdo a severidad y/o en adecuada respuesta a ampicilina – sulbactam se podrá considerar en mastoiditis o sinusitis o en celulitis periorbitaria u orbitaria</li> <li>7. Neumococo resistente</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Cefuroxime             | 100 - 200 mg/kg/día | Cada 8 horas       | 1500 mg por dosis                                                                                            |                                                                                                                                                                                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. En caso de sospecha de resistencia en IVU (ej: aislamiento resistente en últimos 2 meses, uso semana anterior de cefalosporina de primera generación)</li> <li>2. Infección respiratoria baja y neumonía concomitante</li> <li>3. En la institución no se usa de rutina en infecciones respiratorias</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                           |                                                  |                  |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------|--------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Clindamicina              | 30 – 40 mg/kg/día                                | Cada 6 – 8 horas | 2700 mg al día                                                                                                                                                              | NO se combina en absceso odontogénico con penicilina<br>De rutina no se usan combinaciones como clindamicina mas oxacilina, tampoco clindamicina mas aminoglucósido                                                                                                                                                                                  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Artritis séptica – osteomielitis (SIN sospecha de bacteriemia estable hemodinamicamente)</li> <li>2. Infecciones en piel extensas y supurativas (no supurativas o de menor extensión pueden recibir oxacilina)</li> <li>3. Absceso periamigdalino</li> <li>4. En algunos casos de neumonía complicada</li> <li>5. Puede usarse en adenitis cervical</li> <li>6. En caso de no mejoría de infección de origen odontogénico con penicilina, se puede indicar clindamicina</li> <li>7. Se agrega en sospecha de choque toxico a betalactámico, o en casos de fascitis necrozante</li> </ol> |
| Gentamicina               | 5-7,5 mg/kg/día<br>Para neonatos ver comentarios | Una vez al día   |                                                                                                                                                                             | <p>&lt;30 semanas:<br/> ≤ 14 días: 5 mg/kg/dosis cada 48 horas,<br/> ≥ 15 días: 5 mg/kg cada 36 horas</p> <p>30 a 34 semanas:<br/> &lt;14 días: 5 mg/kg dosis cada 36 horas<br/> 15 a 60 días: 5 mg/kg dosis cada 24 a 36 horas</p> <p>&gt; 35 semanas:<br/> ≤ 7 días: 4 mg/kg/dosis cada 24 horas<br/> 8 a 60 días: 5 mg/kg/dosis cada 24 horas</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sepsis neonatal temprana.</li> <li>2. Profilaxis fracturas abiertas según clasificación</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Meropenem                 | 60-120 mg/kg/día                                 | Cada 8 horas     | 2 gr cada 8 horas                                                                                                                                                           | Utilizar dosis de 120 mg/kg/día en sospecha de infección meningea o en infecciones severas o ante patógenos resistentes                                                                                                                                                                                                                              | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neutropenia febril de alto riesgo en choque</li> <li>2. Uso específico con aislamiento de gérmenes productores de BLEE en inóculos altos (Sepsis, Infección el torrente sanguíneo, meningitis)</li> <li>3. En algunos casos particulares de IAAS en conjunto con infectología</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Oxacilina                 | 100 – 200 mg/kg/día                              | Cada 4 – 6 horas | 12 gr al día                                                                                                                                                                | <p>En infecciones graves usar a 200 mg/kg/día cada 4 horas.</p> <p>En infecciones en piel menos graves puede ser 100 – 200 cada 6 horas</p>                                                                                                                                                                                                          | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infecciones de piel y tejidos blandos no supurativas</li> <li>2. En infecciones con identificación de <i>S. aureus</i> meticilino sensible</li> <li>3. Puede usarse en adenitis cervical</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Penicilina cristalina     | 200.000 – 400.000 UI/kg/día                      | Cada 4 – 6 horas | 24.000.000 UI al día                                                                                                                                                        | <p>En sospecha de infección por neumococo SIEMPRE usar a 300.000 UI/kg/día cada 4 horas.</p> <p>En otros tipos de infecciones como abscesos odontogénicos puede ser 200.000 UI/kg</p>                                                                                                                                                                | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neumonía (incluyendo multilobar comunitaria, derrame laminar: individualizar)</li> <li>2. Celulitis facial o absceso de origen odontogénico en <b>MONOTERAPIA</b></li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Penicilina benzatínica    | 600.000 – 1200.000 UI                            | Dosis única      | < 27 kg 600.000 UI<br>>27 kg 1.200.000 UI                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Faringoamigdalitis Estreptococcica</li> <li>2. Escarlatina</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Piperacilina - tazobactam | 300 mg /kg/día                                   | Cada 6 – 8 horas | <p>En mayores de 40 kg o en adolescentes 3000 mg IV cada 8 horas</p> <p>En infecciones severas cada 6 horas</p> <p>Dosis máxima 16 gramos al día en infecciones severas</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. En casos de peritonitis con importante compromiso hemodinámico</li> <li>2. En colecciones, específicamente abscesos intrabdominales (no drenados)</li> <li>3. Colitis neutropénica</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Vancomicina               | 60 mg/kg/día cada 6 horas                        | 500 mg por dosis | En infecciones severas en conjunto con infectología se usará hasta 1 gramo por dosis                                                                                        | Siempre solicitar niveles 30 minutos antes de la cuarta dosis                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neuroinfección</li> <li>2. Artritis séptica – osteomielitis (CON sospecha de bacteriemia con estabilidad hemodinámica)</li> <li>3. Neumonía complicada con inestabilidad hemodinámica</li> <li>4. Infección severa con sospecha de <i>S. aureus</i></li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |