



**Caracterización de un programa de optimización de tratamiento
antimicrobiano en una institución hospitalaria de IV nivel de Bogotá –
Colombia entre 2015-2018**

Autor:

Eduardo José Polanía Guzmán

Director:

Jairo Enrique Pérez Franco

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

Bogotá - Colombia

2024

**Caracterización de un programa de optimización de tratamiento
antimicrobiano en una institución hospitalaria de IV nivel de Bogotá –
Colombia entre 2015-2018**

Autor:

Eduardo José Polanía Guzmán

Tutores:

Jairo Enrique Pérez Franco

María José López

Danna Lesley Cruz Reyes

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Especialización en Infectología

Universidad del Rosario

Bogotá - Colombia

2024

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Caracterización de un programa de optimización de tratamiento antimicrobiano en una institución hospitalaria de IV nivel de Bogotá – Colombia entre 2015-2018

Instituciones participantes: Fundación Hospital San Carlos, Bogotá, Colombia.

Tipo de investigación: Estudio observacional de corte transversal. Descriptivo

Investigador principal: Jairo Enrique Pérez Franco

Investigadores asociados:

María José López

Eduardo José Polanía

Danna Lesley Cruz Reyes

Asesor clínico o temático: Jairo Enrique Pérez Franco.

Asesor metodológico: Danna Lesley Cruz Reyes.

1 Contenido

2	Introducción	10
2.2.	Planteamiento del problema:	11
2.3.	Justificación:.....	12
3	Marco Teórico.....	15
3.1	Causas de resistencia bacteriana.....	18
3.2	Programa de optimización de uso de AB (PROA)	19
3.1.1	Creación y mantenimiento de mecanismos nacionales de coordinación para la optimización de los AB que sean operativos a escala nacional, subnacional y distrital	21
3.1.2	Elaboración de guías terapéuticas y de optimización del uso, normas e instrumentos de implantación nacionales.....	22
3.1.3	Mejora del acceso a los AB esenciales, de calidad, eficaces, seguros y asequibles	22
3.1.4	Reglamentación de los determinantes sociales y las políticas de remuneración que fomentan la prescripción y la dispensación responsables de los AB.....	23
3.1.5	Legislación y reglamentación en aras del uso responsable y racional de los AB y de su correcta eliminación	23
3.1.6	3.1.7Mejora de la concienciación y la implicación para facilitar el cambio de hábitos en cuanto al uso de los AB.....	23
3.1.7	Fortalecimiento de la capacidad del personal de salud mediante la impartición de módulos educativos y formativos acordes con el cargo y las funciones de cada profesional.....	24
3.1.8	Mejora de las medidas WASH en los establecimientos de salud y las comunidades	24
3.1.9	Implantación de los componentes básicos de Programa de prevención y control de infecciones (PCI) en los establecimientos de salud.....	24
3.1.10	Vigilancia del uso y del consumo de AB.....	24
3.1.11	Vigilancia de la resistencia a los AB.....	25
3.1.12	Seguimiento y evaluación de las medidas de optimización de los AB.....	25
3.2	Conclusiones para la implementación	25
3.3	FASES DEL PROA	26
3.3.1	FASE 1. Actividades pre-implementación	26
3.3.2	FASE 2. Primera evaluación	27
3.3.3	FASE 3. Ejecución del PROA	27
3.3.4	FASE 4. Evaluación de la ejecución del PROA.....	28

3.3.5 FASE 5. Plan de mejora.....	28
3.4 Situación actual de los PROA.....	28
4 Pregunta de investigación.....	34
5 Objetivos.....	35
5.1 Objetivo general	35
5.2 Objetivos específicos.....	35
6 Formulación de hipótesis	36
7 Metodología.....	36
7.1 Tipo y diseño de estudio.....	36
7.2 Población y muestra	37
7.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	37
7.3.1. Criterios de inclusión:.....	37
7.3.2. Criterios de exclusión:.....	37
7.4 Tamaño de muestra	38
7.5 Muestreo	38
7.6 Definición y operacionalización de variables	38
7.6.1 Definiciones:	38
□ PROA: programas de optimización de AB.	38
□ ANTIMICROBIANO (AB): sustancia que, a determinadas concentraciones tiene efecto de eliminación de diferentes microorganismos o inhibe su crecimiento.	38
□ OMS: Organización mundial de la salud.....	38
□ GREBO: Grupo para el control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá.	38
□ PCI: Prevención y control de infecciones.....	38
□ FDA:.....	38
□ Desescalamiento AB:	39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> : Piperacilina, tazobactam, Ceftazidima, Cefepima, Aztreonam, Imipenem, Meropenem, Gentamicina, Amikacina, Ciprofloxacino o levofloxacino, Colistina.	39
<i>Acinetobacter</i> spp: Ampicilina-sulbactam, Piperacilina, tazobactam,	39
Ceftazidima o cefepime, Imipenem o meropenem, Gentamicina, Amikacina, Ciprofloxacino, trimetoprima-sulfametoxazol, Minociclina, Tigeciclina, Colistina (65).39	
7.6.2 Operacionalización de variables:	40
7.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos.....	42
7.8 Control de sesgos	42
7.9 Análisis estadístico de datos	43
8 Aspectos éticos.....	44

9	Resultados.....	45
9.1	Descripción general de los principales diagnósticos infecciosos:	45
9.2	Descripción de AB prescritos y principales diagnósticos infecciosos:	46
9.3	Clasificación de la Formulación de AB:	47
9.4	Intervenciones de infectología por diagnóstico:	52
9.4.1	Sospecha de IAAS e intervenciones de infectología:	53
9.5	Intervenciones infectología por años del estudio:	54
9.6	Solicitud de cultivos:	55
10	Discusión	56
11	Conclusiones.....	66
12	Administración del proyecto	68
12.1	Presupuesto:	68
12.2	Cronograma:	68
13	Referencias.....	69
14	Anexos	85
	Anexo 1. Formato de recolección de datos	85
	Anexo 2. Consentimiento informado.....	86

Resumen

Introducción: Los PROA (Programa de Optimización de antimicrobianos) tienen como finalidad evaluar y fortalecer el uso apropiado de antimicrobianos (AB), por medio del conocimiento y educación para seleccionar el régimen óptimo que brinde mejores desenlaces clínicos, menos eventos adversos, llevar a metas de control de infecciones intrahospitalarias, menores tasas de resistencia a AB y reducir costos en salud. Es importante generar estudios epidemiológicos que aporten datos de las intervenciones en los PROA y así evaluar su desempeño.

Objetivos: Describir las principales características clínicas y terapéuticas de un programa de optimización de tratamiento antimicrobiano en pacientes atendidos por diferentes servicios médicos y con patologías infecciosas en una institución de salud de IV nivel de Bogotá – Colombia.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo y de corte transversal. Datos retrospectivos obtenidos de los registros originales del PROA. Recopilación de datos se para los años 2015 al 2018. La población estuvo compuesta por pacientes mayores de 18 años hospitalizados por patologías infecciosas que requirieron tratamiento AB.

Resultados: Se obtuvieron datos de las historias clínicas de 10.886 pacientes de los que se analizaron 9379. La edad promedio 65.5 años (desviación estándar (DE) 18,1 años) , y 4964 (53,1%) mujeres. El diagnóstico más frecuente fue infección de vías urinarias (IVU) 21%, seguido de neumonía/empiema 15.4%. El 81,1% de las prescripciones son consideradas bien formuladas. Piperacilina tazobactam el AB más frecuentemente formulado 41%. Se describe 15.6% de sospecha de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS). El tiempo en promedio hasta el desescalamiento AB no superó 3.1 días (DE=2,2 días). El porcentaje de intervenciones por infectología (modificación o suspensión de terapia) estuvo entre 53,5% y 59.7% durante los años del estudio. Hubo una reducción en el promedio de los días programados de tratamiento por los años del estudio, 2016: 11 días en contraste con 2018: 6 días.

Conclusiones: Las infecciones más frecuentes que implican atención hospitalaria y prescripción de AB son: infección de vías urinarias (IVU), neumonía/empiemas, Apendicitis/peritonitis/absceso intraabdominal, Choque séptico/sepsis de foco a esclarecer. Los AB más frecuentemente prescritos para estas infecciones son: piperacilina tazobactam, vancomicina, meropenem, ertapenem y ceftriaxona. Un porcentaje significativo de los pacientes con AB tuvieron formulaciones acertadas, y aún en estos casos la prescripción se puede optimizar. La optimización se puede hacer con base en guías de manejo o de realización y análisis de reportes microbiológicos por un programa PROA.

Palabras clave: PROA, programa de optimización de antimicrobianos, antibiótico, antibacterianos, desescalamiento antimicrobiano.

Abstract:

Introduction: The purpose of the Antimicrobial Stewardship is to evaluate and strengthen the appropriate use of antimicrobials, through knowledge and education to select the optimal regimen that provides better clinical outcomes, fewer adverse events, and leads to hospital infection control, lower rates of antimicrobial resistance and reduce health costs. It is important to generate epidemiological studies that provide data on Antimicrobial Stewardship interventions and thus evaluate their performance.

Objectives: Describe the main characteristics of an Antimicrobial Stewardship in patients treated by different medical services and with infectious pathologies in high level of care hospital institution in Bogotá – Colombia.

Methods: Observational, descriptive and retrospective cross-sectional study. Data obtained from medical records. Data collection will be carried out for the years 2015 to 2018. The population was composed of patients over 18 years of age hospitalized for infectious pathologies that required antimicrobial treatment.

Results: Data were obtained from the medical records of 10,886 patients, of which 9,379 were analyzed. The average age was 65.5 years (standard deviation 18,1 years), 4,964 (53.1%) were women. The most frequent diagnosis was urinary tract infection (UTI) 21%, followed by pneumonia/empyema 15.4%. 81.1% of the recipes are considered well formulated. Piperacillin tazobactam the most frequently formulated antibiotic 41%. 15.6% of suspected healthcare-associated infections (HAIs) are described. The average time to antimicrobial de-escalation (ADE) did not exceed 3.1 days (standard deviation 2,2 days). The percentage of interventions due to infectious disease specialists (modification or suspension of therapy) was between 53.5% and 59.7% during the years of the study. There was a reduction in the average number of days scheduled for treatment by the years of the study, 2016: 11 days in contrast to 2018: 6 days.

Conclusions: The most frequent infections that involve hospital care and antimicrobial prescription are urinary tract infection (UTI), pneumonia/empyema,

Appendicitis/peritonitis/intra-abdominal abscess, Septic shock/sepsis of focus to be clarified. The most frequently prescribed antimicrobial for these infections are: piperacillin tazobactam, vancomycin, meropenem, ertapenem and ceftriaxone. A significant percentage of patients with antimicrobial treatment had correct formulations, and even in these cases the prescription can be optimized. Optimization can be done based on management guides or the preparation and analysis of microbiological reports by an Antimicrobial Stewardship.

Keywords: stewardship, antimicrobial optimization program, antibiotics, antibacterials, antimicrobial de-escalation.

2 Introducción

2.2. Planteamiento del problema:

El uso de AB desde su desarrollo inicial ha impactado de muchas maneras en la historia natural de las enfermedades infecciosas. Se consideraba que el tener padecimientos atribuidos a infecciones conduciría inexorablemente a la muerte en muchos casos. Cuando se desarrollan y prueban los primeros fármacos orientados a combatir microorganismos evidenciándose recuperación y mejoría de los pacientes esto parecía ser un suceso milagroso o hasta mágico en algunos casos históricos (1). Los AB (AB) son posiblemente los fármacos con mayor impacto desarrollados durante el siglo XX debido a que gracias a ellos se sigue combatiendo un sin número de microorganismos como lo que ha sido posible salvar millones de vidas alrededor del planeta (2).

El uso indiscriminado de AB en la práctica médica, así como en el campo agropecuario, ha sido un factor asociado a la generación de resistencias a los tratamientos convencionales y se debe a que los microorganismos deben generar modificaciones a nivel genético o estructural que le permitan adaptarse a un entorno hostil y de esta manera garantizar su supervivencia (3). Existen varios estudios donde se evidencia que hay situaciones que conducen al uso inapropiado de AB en la población general, en uno de estos se menciona la falta de conocimiento y las actitudes que tiene la población en cuanto al consumo de los mismos. En Europa, alrededor del 57% de los habitantes que fueron encuestados desconocían que los AB no funcionan contra infecciones virales y no comprenden la relación que hay entre el aumento de las tasas de resistencia y los seres humanos. También en algunos países europeos existen campañas publicitarias en las cuales se promociona el consumo de estos medicamentos y su compra sin prescripción por internet (4). En investigaciones en donde se comparan costos y tasas de mortalidad relacionadas a infecciones por microorganismos resistentes en diferentes latitudes se concluye que el uso de AB de amplio espectro para bacterias con un perfil de resistencia elevado genera mayores costos en la atención. Las intervenciones que pueden realizarse con el fin de minimizar la aparición microorganismos resistentes y racionalizar el uso de AB podría mitigar

los gastos en salud (5). Los gastos hospitalarios en promedio para el manejo médico de un paciente con una infección por una bacteria multidrogorresistente pueden ir de US\$ 10,000 hasta US\$ 40,000 por persona y a pesar de tratamientos dirigidos, existe un incremento en la mortalidad, mayor duración del estado de enfermedad, estancia hospitalaria e ingresos en unidad de cuidados intensivos (6).

2.3. Justificación:

En un país del primer mundo como Estados Unidos, las infecciones que se relacionan con bacterias resistentes generan al menos 23,000 muertes al año. En el continente europeo en total más de 33,000 muertes al año con gastos en salud por encima de 1,5 billones de euros. Las enfermedades infecciosas por microorganismos resistentes generan mayor morbi-mortalidad, largas estancias hospitalarias y altos gastos en salud que en países de medianos y bajos ingresos impactan de manera negativa para la consecución de recursos para la atención médica (7, 8). Alrededor del 20% de las muertes del mundo se relaciona con enfermedades infecciosas y más del 15% de las infecciones nosocomiales son causadas por bacterias multidrogorresistentes. Desafortunadamente para algunos microorganismos no hay un tratamiento realmente efectivo (9). Predicciones a futuro estiman 10 millones de muertes anuales asociadas a microorganismos resistentes a AB para el año 2050 (10).

En Colombia las iniciativas de la OMS (Organización mundial de la salud) en cuanto a las recomendaciones de organizar programas de optimización de AB han generado un interés público al punto de que el gobierno nacional publica la resolución 2471 de 2022 en la cual se adoptan los lineamientos técnicos para los programas de prevención, vigilancia y control de las Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) y de optimización del uso de AB (PROA) y se dictan disposiciones para su implementación (11). En nuestro país se ha vuelto habitual el aislamiento de bacterias implicadas en procesos infecciosos en diferentes áreas de atención hospitalaria con resistencia a medicamentos como carbapenémicos lo cual conlleva a aumento en costos en la atención hospitalaria y peores desenlaces

clínicos (12). En el informe de IAAS de 2018 del Instituto nacional de salud de Colombia (INS) describen los aislamientos de diferentes bacterias con resistencia a carbapenémicos por mecanismos enzimáticos principalmente *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* en diferentes latitudes de Colombia: Meta, Huila, Tolima, Cesar, Barranquilla, Santander, Cundinamarca, Bogotá, Bolívar, Magdalena, Casanare, Quindío, Huila y Caldas (13). Con lo relacionado a las intervenciones con el fin de controlar el uso indiscriminado de AB, el gobierno nacional ha promulgado varios decretos y resoluciones entre las que se destacan: decreto 2200 de 2005 y decreto 3050 de 2005 en los que se reglamenta la venta de AB bajo prescripción médica por el profesional competente y en farmacias. A pesar de las normativas en el 80% de las farmacias muestreadas en la ciudad de Bogotá era posible comprar AB sin fórmula médica y en otro estudio el 44% de individuos que iban a comprar AB lo hacían sin fórmula médica (14, 15).

En el boletín informativo GREBO del año 2021 de pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos se evidencia el incremento en el aislamiento *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* en sangre seguidas por secreciones orotraqueales. En las enterobacterias previamente mencionadas la resistencia a AB como ampicilina sulbactam son cercanas al 45% por lo que el uso de este ATB sería de poca utilidad en pacientes ingresado en dicho nivel de atención. También describen el perfil de resistencia de *Staphylococcus aureus* a oxacilina cercano al 30% (16).

Los PROA tienen como finalidad optimizar y evaluar el uso apropiado de AB, por medio del conocimiento y educación para seleccionar el régimen que brinde mejores desenlaces clínicos, menos eventos adversos, llevar a metas de control de infecciones intrahospitalarias, menores tasas de resistencia a AB y reducir costos en salud. Por lo expuesto anteriormente es fundamental generar estudios epidemiológicos que aporten datos de las intervenciones en los PROA (17).

En este estudio se hizo una caracterización de un PROA en la que se describe los patrones de uso de AB durante los años evaluados y las intervenciones del PROA o el servicio de infectología en el transcurso del tiempo.

Dentro del conocimiento nuevo que se obtiene están los puntos fuertes de las intervenciones, así como los aspectos mejorables. Se identifican las frecuencias en las prescripciones de AB y se clasifican de acuerdo con su adecuada o no formulación teniendo en cuenta las guías o lineamientos de práctica clínica de los años en los que se hizo este trabajo.

Por medio de los resultados de este trabajo se puede compartir la experiencia institucional con otras entidades prestadores de servicios de salud sumado a que con el número de pacientes de nuestra muestra se generó una base de datos rica que podría utilizarse para investigaciones posteriores. También es de destacar que con la identificación y clasificación de los patrones de formulación de AB con los diferentes síndromes infecciosos, posteriormente se pueden diseñar estrategias educativas y de retroalimentación para promover el uso adecuado y racional de los AB. Se espera contribuir con un modelo en el registro y seguimiento que pueda servir como referencia en otras instituciones que estén en proceso de implementar un PROA.

3 Marco Teórico

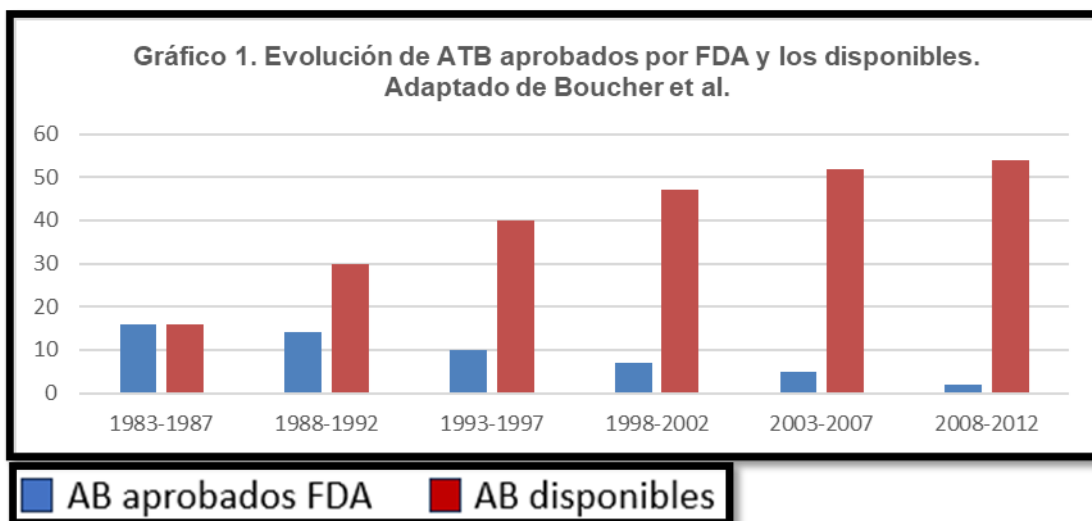
Para la Organización Mundial de la Salud el concepto de resistencia a los AB se define como “cuando un microorganismo como bacterias, virus, hongos y parásitos cambian a lo largo del tiempo y dejan de responder a los medicamentos” (18). La historia de la resistencia antibiótica es un hecho antiguo debido a que la mayoría de los AB son sintetizados a partir de otros organismos ambientales como *Streptomyces*. En su entorno, algunos microorganismos deben recurrir a mecanismos bioquímicos para poder competir y algunas de las sustancias producidas son antimicrobianas. Por su parte, las bacterias que están expuestas en este medio desarrollan genes que codifican para la síntesis de sustancias que les provee defensas y les permite continuar habitando en su microentorno (19). En diferentes investigaciones se han encontrado genes que codifican la producción de mecanismos enzimáticos de resistencia como el hallazgo de *blaOXA* que codifica beta lactamasas en muestras arqueológicas datadas en millones de años. En una investigación D’Costa y colaboradores encontraron genes de resistencia a beta lactámicos, tetraciclinas y glicopéptidos en bacterias encontradas en permafrost de más de treinta mil años de antigüedad (20-21). Para 1889, Jean Paul Vuillemin define literalmente la palabra antibiosis de la siguiente manera “un organismo vivo mata a otro para asegurar su propia existencia”. Ernest Duchesne en 1897 identifica que el crecimiento de la bacteria *E. coli* es inhibido por el hongo *Penicillium glaucum* como una anticipación a lo que evidenciaría Alexander Fleming posteriormente, sin identificar en ese momento la molécula activa antibiótica. Los primeros AB fueron sustancias químicas como la arsfenamina desarrollada por Paul Ehrlich en 1909 con actividad para el agente causal de la sífilis, *Treponema pallidum*. Posteriormente Gerhard Domagk en 1930, descubre que la sulfanilamida tiene propiedades antimicrobianas (22). Alexander Fleming descubre en colonias en cultivos de *Staphylococcus aureus* que un agente fúngico que contaminó las muestras generó una inhibición en el crecimiento de la bacteria. El hongo se identificó como *Penicillium notatum* y de ahí se purifica una molécula que posteriormente conoceremos con el nombre de penicilina. Hasta la década de

los años 40 del siglo XX se desarrolla la producción a nivel industrial de penicilina a partir del hongo *Penicillium chrysogenum* (23).

Tabla 1. Antimicrobiano, fecha de desarrollo y aprobación U.S. Food and Drug administration. Adaptado de G.A. Durand, D. Raoult and G. Bourg / International Journal of Antimicrobial Agents 53 (2019) 371–382 (19).

Clase	Antibiótico	Año producción	Aprueba FDA
Aminoglucósidos	Estreptomina	1943	1946
	Kanamicina	1957	1973
	Neomicina	1949	1954
	Gentamicina	1963	1979
	Tobramicina	1967	1975
Antituberculosos	Pirazinamida	1936	1952
	Isoniazida	1952	1952
	Etionamida	1956	1965
	Etambutol	1961	1967
	Rifampicina	1957	1958
Betalactámicos	Penicilina	1928	1938
	Cefalosporinas	1948	1964
	Monobactam	1981	1987
	Carbapenems	1976	1986
Oxazolidinonas	Linezolid	1987	2000
	Tedizolid	2008	2014
Tetraciclinas	Clortetraciclina	1948	1952
	Minociclina	1961	1971
	Tigeciclina	1999	2005
	Eravaciclina	2010	2018
Macrólidos	Eritromicina	1948	1951
	Fidaxomicina	1975	2011
Glicopéptidos	Vancomicina	1953	1958
	Teicoplanina	1978	1987
Otros	TMP/SMX	1968	1974
	Ácido nalidíxico	1960	1967
	Metronidazol	1960	1960
	Nitrofurantoína	1952	1953
	Polimixina	1947	1959
	Cloranfenicol	1946	1948
	Fosfomicina	1969	1989
	Daptomicina	1986	2003

- **Gráfico1. Adaptado de G.A. Durand, D. Raoult and G. Dubourg / International Journal of Antimicrobial Agents 53 (2019) 371–382 (19)**



En la actualidad hay muy pocas farmacéuticas que continúan en el desarrollo e investigación de nuevas moléculas desde la década de 1980. Desde 2018 solo 2 de 45 nuevos AB han sido desarrollados por grandes firmas farmacéuticas y los demás están siendo probados por laboratorios medianos o emergentes. La creación de nuevas moléculas con actividad antimicrobiana enfrenta grandes retos debido a la creciente cantidad de bacterias multidrogoresistentes o panresistentes lo que implica mayor inversión en investigación, demoras en la producción y menos rentabilidad lo que desincentiva a las pequeñas empresas para seguir en este proceso (24). Para estos momentos hay avances importantes en cuanto a la concientización por lo que en algunos lugares existe mayor inversión financiera, pública, privada sumado a nuevos métodos diagnósticos, identificación molecular del patógeno y sus genes de resistencia (25). En el informe de la OMS de 2021 “AGENTES ANTIBACTERIANOS EN DESARROLLO CLÍNICO Y PRECLÍNICO”, actualmente existen en desarrollo 77 AB solos o en combinación. Hay 45 AB tradicionales de los cuales 27 son activos contra patógenos bacterianos prioritarios: *Acinetobacter baumannii* resistente a Carbapenems, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos, *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenémicos y a cefalosporinas de tercera generación. Hay en desarrollo 13

AB contra *M. tuberculosis* y 5 contra *C. difficile*. Hay 32 antibacteriales no tradicionales, 6 anticuerpos, 9 bacteriófagos y 10 agentes moduladores de microbioma. Con algunas excepciones casi todos los nuevos agentes aprobados tienen limitados beneficios si se comparan con los ya existentes. Mas del 80% de los AB nuevos pertenecen a clases para los que se conocen mecanismos de resistencia establecidos (26).

3.1 Causas de resistencia bacteriana

Mutaciones genéticas:

Cambios en pares de bases que ocurren en el proceso de fisión binaria, conducen a modificaciones en algún aminoácido que altera el objetivo del antibiótico, alguna actividad enzimática o dianas bacterianas (27).

Transferencia de material genético:

Material genético móvil con información de resistencia que se comparte de manera horizontal de bacteria a bacteria e incluso intergénero. Esta información se almacena en el ADN (ácido desoxirribonucleico) bacteriano y sigue la transmisión de resistencia (27).

Presión selectiva:

Condiciones del entorno que generan una presión en el microorganismo para desarrollar mutaciones que le permite sobrevivir y replicarse. En casos de que la presión ocurra por un AB, este medicamento elimina las bacterias susceptibles, pero proliferan las resistentes que se convierten en la población mayoritaria (28).

Errores diagnósticos:

Errores de laboratorio o mala interpretación del tratante, se podría formular un antibiótico de amplio espectro de manera innecesaria lo que induce a presión selectiva y genera la aparición de resistencia a los AB. Se incluye la formulación inadecuada de AB para el tratamiento de infecciones virales (29).

Automedicación:

En múltiples regiones del mundo, los AB pueden adquirirse con facilidad, sin fórmula médica y no hay políticas estrictas en este aspecto. El uso inadecuado de AB aumenta la probabilidad de reacciones adversas a medicamentos, demora el diagnóstico de infecciones en curso y favorece el desarrollo de resistencia (30).

Entornos hospitalarios con pobre adherencia a desinfección de equipos, entorno y lavado de manos:

En lugares en los que no se llevan a cabo programas que incluyan vigilancia en lavado de manos, lavado adecuado y disposición de equipos de protección personal, limpieza y desinfección de superficies, no exista educación al personal de salud y a los visitantes en lo relacionado a lo previamente mencionado, los microorganismos resistentes a AB se diseminarán en las diferentes áreas del hospital y comprometerán a la población hospitalizada en particular a los pacientes con problemas en su inmunidad (31).

Uso de AB en la agricultura:

El uso de AB en ganadería se utiliza como un promotor del crecimiento y no necesariamente para tratar alguna infección. Esta conducta tiene implicaciones para el ser humano por la cadena alimenticia en alimentos mal cocinados o al entrar en contacto con un ecosistema de granjas de ganadería en que no exista una adecuada disposición de excretas podría existir una contaminación con bacterias resistentes que conduce a una infección compleja y que requiere tratamiento por más tiempo (32).

3.2 Programa de optimización de uso de AB (PROA)

Para los PROA se puede utilizar una definición en la que se resalte el esfuerzo de las instituciones prestadoras de servicios de salud e incluso de políticas públicas en materia sanitaria por optimizar la utilización de AB en pacientes hospitalizados con el propósito de:

- Optimizar el uso de AB.

- Fomentar la modificación del comportamiento en los hábitos de prescripción y dispensación de AB.
- Mejorar la calidad de los resultados en salud del paciente.
- Reducir costos y evitar gastos innecesarios en la atención en salud.
- Disminuir la aparición y la presión selectiva de bacterias resistentes y su diseminación.
- Prolongar la utilidad de los AB disponibles.
- Limitar las consecuencias económicas relacionadas con la resistencia bacteriana.
- Fortalecer al profesional en salud en las buenas prácticas con el uso adecuado de AB (33, 34).

La OMS brinda orientaciones normativas sobre las actividades integrales para la optimización de los AB en las que nos ofrece medidas integrales divididas en pilares que requieren un enfoque programático basado en intervenciones de salud pública (35):

Tabla 2. Medidas integrales para la optimización de AB. Adaptado OMS.

PILAR 1: Crear y desarrollar mecanismos nacionales de coordinación para la optimización de los AB y elaborar guías en esa materia
1. Creación y mantenimiento de mecanismos nacionales de coordinación para la optimización de los AB que sean operativos a escala nacional, subnacional y distrital.
2. Elaboración de guías terapéuticas y de optimización del uso, normas e instrumentos de implantación nacionales.
PILAR 2: Garantizar y reglamentar el acceso a los AB
3. Mejora del acceso a los AB esenciales, de calidad, eficaces, seguros y asequibles.
4. Reglamentación de los determinantes sociales y las políticas de remuneración que promueven la prescripción y la dispensación responsable de los AB.
5. Legislación y reglamentación en aras del uso responsable y racional de los AB y de su correcta eliminación.

PILAR 3: Fomentar la concienciación, educación y formación
6. Mejora de la concienciación y la implicación para facilitar el cambio de hábitos en cuanto al uso de los AB.
7. Fortalecimiento de la capacidad del personal de salud mediante la impartición de módulos educativos y formativos acordes con el cargo y las funciones de cada profesional.
PILAR 4: Fortalecer las medidas destinadas a mejorar el acceso al agua potable, saneamiento y la higiene, así como las destinadas a la prevención y el control de infecciones
8. Mejora de las medidas WASH en los establecimientos de salud y las comunidades.
9. Implantación de los componentes básicos de PCI en los establecimientos de salud.
PILAR 5: Vigilancia, seguimiento y evaluación
10. Vigilancia del uso y del consumo de AB.
11. Vigilancia de la resistencia a los AB.
12. Seguimiento y evaluación de las medidas de optimización de los AB.

3.1.1 Creación y mantenimiento de mecanismos nacionales de coordinación para la optimización de los AB que sean operativos a escala nacional, subnacional y distrital

La implantación de estos planes requiere la unión del sector salud e instituciones privadas, civiles y profesionales. Las actividades deben estar coordinadas para poder difundir las medidas de optimización de los AB. La coordinación debe ser llevada por una unidad central nacional (ministerio) que cuente con financiación constante y recursos humanos competentes. Otras atribuciones de las entidades coordinadoras son:

- Liderazgo estratégico y programático, planes de implementación, con objetivos e indicadores definidos.
- Brindar orientación en análisis de carencias y priorización para un punto de partida en virtud de la capacidad y los recursos que se dispongan.

- Mejorar la integración a nivel nacional, distrital, institucional y comunitario.
- Colaborar con la elaboración y difusión de guías de diagnóstico y manejo de enfermedades infecciosas.
- Revisar las guías de tratamiento de enfermedades infecciosas, se deben incluir enfermedades desatendidas.
- Movilizar recursos para el fin de los PROA.
- Crear sinergias entre varios programas de salud pública (Tuberculosis, VIH, paludismo, etc.)
- Cooperación entre sectores de salud público y privado sin ánimo de lucro para las actividades de PROA.
- Dar apoyo a la investigación de la implantación, gestión de conocimiento, obtención de datos científicos, plataformas de educación para el aprendizaje de PROA.
- La formación en PROA debe ser inicial y continua en los profesionales de la salud.
- Aplicar evaluaciones, seguimiento y objetivos nacionales en los PROA, basados en datos, guías e instrumentos nacionales e internacionales (36).

3.1.2 Elaboración de guías terapéuticas y de optimización del uso, normas e instrumentos de implantación nacionales

El diagnóstico acertado y el tratamiento adecuado es más fácil por herramientas diagnósticas rápidas y fiables, así como su susceptibilidad a los AB. Las guías, protocolos, recomendaciones elaboradas deben estar basadas en datos científicos e ir en concordancia con las internacionales. Los medicamentos esenciales de la OMS, en la clasificación AWaRe (Access, Watch, Reserve) y el manual de AB de la OMS pueden ser referentes para la elaboración de las guías (37).

3.1.3 Mejora del acceso a los AB esenciales, de calidad, eficaces, seguros y asequibles

El acceso equitativo a los AB eficaces, seguros, de buena calidad hacen parte de la cobertura universal en salud. Con la elaboración de guías se puede dar un fundamento en la priorización del AB. El desabastecimiento de tratamientos de primera línea va a conducir a manejos con fármacos inadecuados y posterior farmacorresistencia. Se debe combatir contra medicamentos de mala calidad y falsificaciones (38).

3.1.4 Reglamentación de los determinantes sociales y las políticas de remuneración que fomentan la prescripción y la dispensación responsables de los AB

Hay factores que modifican los hábitos de prescripción como la intervención de la industria farmacéutica que remunera la formulación de sus productos. Se deben implementar mecanismos en las instituciones prestadoras de servicios de salud para que estos hábitos se reduzcan (39).

3.1.5 Legislación y reglamentación en aras del uso responsable y racional de los AB y de su correcta eliminación

Elaborar instrumentos y mecanismos de supervisión en cada etapa de la fabricación de los AB: investigación y desarrollo, producción, registro y permisos de comercialización, selección, adquisición y suministro; formulación, dispensación y administración; uso racional; vigilancia poscomercialización; eliminación por el usuario o el fabricante. Es necesario identificar y eliminar lagunas jurídicas (35).

3.1.6 3.1.7 Mejora de la concienciación y la implicación para facilitar el cambio de hábitos en cuanto al uso de los AB

Mejorar el conocimiento de resistencia a los AB y concientizar al público en general, niños, jóvenes, educadores, comunicadores, influencers, líderes civiles y religiosos, profesionales de salud, veterinarios, agricultores, ganaderos y profesionales en ciencias ambientales. Desde la edad escolar se debe incluir un currículo que incluya un programa de prevención y control de infecciones (PCI). Implicar comunidades y familias ha demostrado ser exitoso en programas como VIH o tuberculosis (40).

3.1.7 Fortalecimiento de la capacidad del personal de salud mediante la impartición de módulos educativos y formativos acordes con el cargo y las funciones de cada profesional

Para asegurar la comprensión del personal de salud en la resistencia a AB, se debe incluir el proceso formativo desde la educación universitaria, posuniversitaria, laboral, y educación continua. La formación en PROA exige la implicación de estudiantes, profesionales, investigadores, ONG, sector privado, sociedad civil, medios de comunicación, ministerios de educación, salud, agricultura y medioambiente (41).

3.1.8 Mejora de las medidas WASH en los establecimientos de salud y las comunidades

Implementación de mejoras para el agua, saneamiento e higiene (WASH) junto con la gestión segura de residuos hacen parte de las actividades de PROA para reducir en número de infecciones. Se disminuye la diseminación de genes de resistencia en el medio ambiente, AB en aguas residuales no tratadas. Todas las instituciones prestadoras de salud deben tener instalaciones WASH y tratamiento de residuos. En países de medianos y bajos ingresos el 40% de las instituciones de salud no tienen agua potable, 35% no tienen instalaciones para lavado de manos (42).

3.1.9 Implantación de los componentes básicos de Programa de prevención y control de infecciones (PCI) en los establecimientos de salud

Es necesario poner en práctica intervenciones de PCI para disminuir la incidencia de infecciones relacionadas con la atención en salud, uso de AB y transmisión de farmacorresistencias. Se debe incentivar a todos los profesionales de la salud para que incorporen medidas de PCI en su trabajo (43).

3.1.10 Vigilancia del uso y del consumo de AB

Esta estrategia ayuda a la identificación de exposición al antibiótico y la aparición de resistencias, genera alertas sobre problemas con el mercado farmacéutico, el acceso al tratamiento, seguimiento de la escasez, calidad de las guías y su

aplicación en la práctica clínica. Los datos de utilización de AB provienen de información individual, mediante encuestas o auditorías. Dependiendo de la fuente de información se puede caracterizar al paciente por sus características sociodemográficas, el tratamiento que reciben, cumplimiento del médico con los protocolos, detección de población en riesgo. El desarrollo de métodos de vigilancia de uso de AB a nivel nacional, regional e institucional que se basen en métodos internacionales estandarizados como el sistema mundial de vigilancia de la resistencia a los AB de la OMS (GLASS) y el sistema de clasificación ATC/DDD (anatómico-químico-terapéutico/dosis diaria definida) (44-45).

3.1.11 Vigilancia de la resistencia a los AB

Es necesario tener datos recogidos de forma sistemática y de calidad sobre la etiología de las infecciones, perfil de resistencia y con esta información fundamentar la implantación y los avances del PROA. Fortalecer a los laboratorios con adecuada infraestructura para prácticas microbiológicas de calidad: identificación de microorganismos y antibiogramas (46).

3.1.12 Seguimiento y evaluación de las medidas de optimización de los AB

El seguimiento y la evaluación ayudan a verificar la calidad, eficacia, cobertura, y las medidas integrales en los PROA. Los resultados sirven para ajustes en el plan de mejora continua. La retroalimentación asegura mejora en la calidad (34).

3.2 Conclusiones para la implementación

El mejor método para adoptar las medidas de los PROA debe darse desde un punto de enfoque integral que optimice la prescripción de AB y garantice la seguridad del paciente. La unidad central de coordinación (ministerio de salud) debe asumir el liderazgo, implicarse con las partes interesadas en la generación de políticas nacionales y en procesos de planificación estratégica para los objetivos, aportes y obtención de recursos.

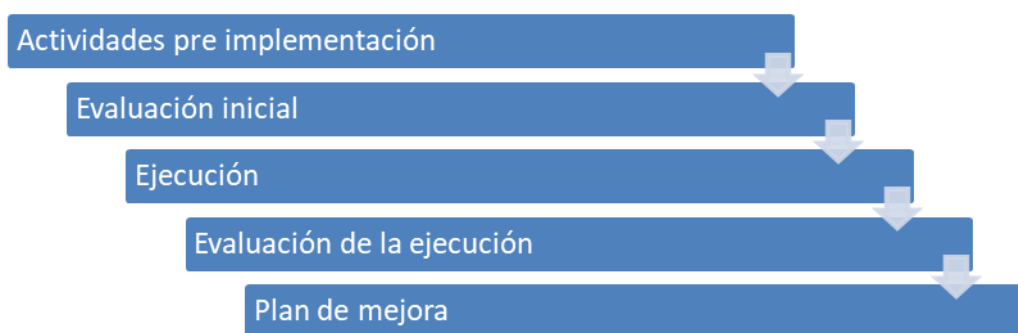
El seguimiento y la evaluación del avance del programa y el uso eficiente de recursos debe estar estandarizado, recopilar informes y documentar el éxito y los fracasos en las intervenciones.

En las normativas de la OMS resumen pasos críticos para la implementación y las medidas integrales en los PROA, adecuarlas a nivel nacional y regional:

- Elaborar una política nacional sobre las medidas integrales para la optimización de los AB.
- Efectuar una evaluación inicial y un análisis de la situación.
- Crear y reforzar los mecanismos de coordinación y notificación en todas las escalas.
- Elaborar un plan de implantación presupuestado.
- Recursos económicos y humanos.
- Promover la sensibilización y la concientización.
- Desarrollo de la capacidad (34).

3.3 FASES DEL PROA

Gráfico 2. Adaptado: Lineamientos técnicos para la implementación de programas de optimización de AB en el escenario hospitalario y ambulatorio.



3.3.1 FASE 1. Actividades pre-implementación

Se busca la socialización de lineamientos en la institución hospitalaria y en el entorno ambulatorio, para la ejecución e implementación del PROA. Uno de los

objetivos es en cuanto a la socialización es que quienes tomen las decisiones de manejo tengan conocimiento del programa y se planeen estrategias en su desarrollo.

Las funciones del equipo deben quedar establecidas: Diseño, institucionalización, difusión, ejecución, seguimiento y evaluación.

Debe quedar conformado el equipo del PROA según el nivel de complejidad. En un tercer nivel de complejidad o superior debe estar conformado por:

- Profesional en infectología
- Profesional en enfermería
- Profesional en microbiología
- Profesional en química farmacéutica
- Representante de las especialidades clínicas de la institución
- Representante administrativo de la IPS
- Profesional en epidemiología con entrenamiento en PROA
- Líder de capacitación (47)

3.3.2 FASE 2. Primera evaluación

Hay que hacer un balance de las condiciones de la institución hospitalaria o ambulatoria sobre el uso del AB (47).

3.3.3 FASE 3. Ejecución del PROA

El plan de ejecución incluye:

- Oficialización: Desarrollo, adaptación o adopción de guías de práctica clínica, algoritmos de tratamiento, sistemas de soporte de historia clínica computarizada, protocolos en pruebas de identificación de microorganismos, estrategias de preautorización y auditorías prospectivas con retroalimentación.
- Educación: Resistencia a AB, diagnóstico y tratamiento institucional, diagnóstico y control de IAAS, solicitud de pruebas de laboratorio y su interpretación.

- Implementación: Preautorización, auditorías prospectivas, evaluación periódica de consumo (47).

3.3.4 FASE 4. Evaluación de la ejecución del PROA

Establecer indicadores para evaluar la ejecución del PROA, sencillos, prácticos y objetivos, para medir el alcance del programa, evaluar los avances y planes de mejora. Los indicadores de uso de AB son dosis diaria definida (DDD) y tiempo de duración de la terapia (DOT) (47).

3.3.5 FASE 5. Plan de mejora

Consta de 5 componentes:

- Objetivos: Lo que se desea alcanzar en un tiempo, a partir de indicadores.
- Acciones: Actividades concretas a desarrollar para lograr los objetivos.
- Recursos: Los elementos que se necesitan para desarrollar actividades y la consecución de los objetivos.
- Calendario: Fechas para el cumplimiento de actividades y objetivos (47).

3.4 Situación actual de los PROA

Los factores que generan resistencia antimicrobiana (RAM) son múltiples, pero es claro que la excesiva prescripción de AB es uno de los principales. Entre los años 2000 y 2015 la utilización de AB se incrementó en 65% de manera global pero principalmente en los países de medianos y bajos ingresos. La RAM es un problema y prioridad en salud pública (48). La RAM en América Latina representa más del 43% de los decesos en el contexto de enfermedades infecciosas lo que se traduce a 569.000 fallecimientos en datos publicados en 2023. Estos números representan el 11.5% de los fallecidos a nivel global por infecciones como resultado de patógenos con RAM. Las infecciones que más muertes generaron en Latinoamérica fueron en su orden: infecciones respiratorias bacterianas, infección del torrente sanguíneo, infecciones intraabdominales y finalmente infecciones del

tracto urinario. Los patógenos más relacionados a casos letales fueron: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. A estos patógenos se les atribuye 452,000 muertes asociadas con la RAM (49).

Uno de los objetivos de los PROA es reducir la selección de RAM, limitando el uso de AB, principalmente los de amplio espectro. En los países con altos ingresos las intervenciones de retroalimentación en los PROA han mostrado tasas de reducción en la prescripción de AB hasta en 3.3% en el entorno ambulatorio. En países de bajos y medianos ingresos hay pocos estudios que evalúen los efectos de la implementación de los PROA y menos aún en el entorno ambulatorio en estos países con poca aplicación de normativas con lo relacionado a la distribución y adquisición de AB que a menudo ocurren de manera informal (50).

- **Preautorización y auditoría prospectiva como parte de las estrategias de implementación de los PROA en la reducción de la formulación de AB de amplio espectro.**

En una revisión sistemática y metaanálisis en la que incluyeron 32 estudios encontraron que las intervenciones de los PROA reducen la incidencia de infecciones y colonización por bacterias Gram negativas MDR (- 51%; IR 0,49, IC del 95% 0,35–0,68; $p < 0,0001$), Gram negativos BLEE (-48%; 0,52, 0,27–0,98; $p = 0,0428$) y SAMR (37%; 0,63, 0,45–0,88; $p = 0,0065$). También cuando se implementan medidas no farmacológicas de control de infecciones, principalmente lavado de mano mostró mayor eficacia que solo implementar las intervenciones de los PROA (IR 0,34, 0,21–0,54; $p < 0,0001$) (51). En un estudio griego en el que evaluaron los efectos de un PROA durante un periodo de 4 años, se apegaron a diferentes estrategias de intervención: pre autorización de AB protegidos, auditoría prospectiva y retroalimentación, informes semestrales del PROA, prescripción firmada por el médico calificado con fecha de inicio, finalización, tiempos de duración de la fiebre y el tipo de infección, reevaluación de la formulación a los tres días y la justificación de la terapia si esta dura más de diez días. Los

resultados principales fue una reducción en el uso de los AB protegidos (colistina/carbapenémicos/quinolonas/tigeciclina), reducción en las tasas de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus* resistente a vancomicina. Disminuyó la estancia hospitalaria (4.18 [2015]/3.0 [2019] días), infecciones por *C. difficile* (1.47 [2015]/0.86 [2019] por 1000 pacientes) y reducción de costos AB/paciente (39.45€ [2015]/23.69€ [2019]) (52). Con base a la evidencia del aumento en la RAM y las ventajas que muestran las intervenciones de los PROA, estos deben ser implementados ampliamente en las instituciones de salud y de forma prioritaria (53).

- **Uso empírico de AB**

El uso de AB de amplio espectro para pacientes con sospecha de sepsis provenientes de la comunidad ha sido estudiado y recientemente en un estudio transversal que incluyó 6,3 millones de pacientes adultos encontraron que el 65% recibieron terapia anti SAMR, 57% beta lactámico anti-pseudomonas y 34.8% ambas. En los últimos años del estudio la prescripción de estas terapias de amplio espectro aumentó del 63% al 66,7% ([aOR] por año, 1,03; IC del 95 %, 1,03-1,04) pero sólo se encontró RAM entre el 7.3 al 9.6% por lo que el 90% de los pacientes no tenían microorganismos resistentes. Los AB más frecuentemente formulados fueron: vancomicina 41%, ceftriaxona 37%, piperacilina tazobactam 31% y cefepime 24.8%. Concluyen que estas discordancias constituye un riesgo para la seguridad del pacientes por desenlaces desfavorables (54)

En otro estudio que incluyó 17430 pacientes con sepsis de inicio en la comunidad con cultivos positivos. EL 67% de los pacientes recibieron AB de amplio espectro principalmente vancomicina y beta lactámicos anti-pseudomonas. Las muestras más frecuentes con aislamientos microbiológicos fueron orina 52%, sangre 40% e infecciones respiratorias 16%. Los microorganismos mas frecuentemente aislados fueron: *Escherichia coli* 33,7%, *S. aureus* 21,3% y otras especies de *Streptococcus* 13,5%. La prevalencia de resistencia tanto para Gram positivos como para Gram negativos fue del 13%. Llamativamente informan que el uso de

AB de amplio espectro innecesario se asoció con incremento en mortalidad (OR: 1.22; 95% CI, 1.06-1.4; P: .007) (55).

- **Evaluación de los PROA en cuanto a consumo de AB.**

En una revisión sistemática y metaanálisis de 52 estudios que incluyó a más de 1.7 millones de pacientes evaluaron la asociación de los PROA y el consumo de AB. Los resultados evidenciaron una reducción del 10% (IC del 95%, 4%-15%) en las prescripciones de AB y una reducción del 28% en el consumo de estos (RR, 0,72; IC del 95%, 0,56-0,92). Las principales moléculas AB que mostraron más reducciones en consumo, fueron: fluoroquinolonas (- 42%), Beta lactámicos con inhibidor de β -lactamasa (-39%), carbapenémicos (-31%), macrólidos (-26%) y cefalosporinas (-15%) (56).

- **El rol del laboratorio de microbiología**

Se pueden clasificar los avances en los últimos años desde el laboratorio de microbiología en las diferentes fases de intervención: preanalítica, analítica y post analítica. En la primera fase desde el laboratorio puede orientar a la selección de la prueba diagnóstica adecuada y limitar el uso de las que no estén indicadas. En la fase analítica es en la que han ocurrido más avances tecnológicos dados por la implementación de métodos de amplificación de material genético (secuenciación genómica completa), paneles múltiples (PCR múltiplex), identificación por proteómica (MALDI TOF), pruebas de detección de antígenos (ensayos de flujo lateral, inmunocromatografía) y el fase post analítica en la que debe existir comunicación entre el laboratorio y el médico tratante con los resultados y el ajuste de la terapia de ser necesario (57).

Un ejemplo aplicado al rol del laboratorio en los PROA es la necesidad de tener un diagnóstico y tratamiento apropiado en infecciones que son potencialmente mortales como las infecciones del torrente sanguíneo en las que un retraso en el manejo AB adecuado se asocia a aumento en la mortalidad (58). En una revisión

sistemática y metaanálisis en el que se incluyeron 25682 pacientes comparando el impacto de las pruebas moleculares con los hemocultivos convencionales con desenlaces de mortalidad, estancia hospitalaria y tiempo hasta la terapia apropiada. El uso de las pruebas moleculares combinadas con un PROA mostró una reducción de mortalidad comparado solo con hemocultivos (OR, 0.72; 95% CI, 0.59 – 0.87) y con el uso de las pruebas moleculares combinadas con un PROA comparado con hemocultivos y PROA (OR, 0.78; 95% CI, 0.63 – 0.96). Estos resultados muestran un beneficio en cuanto a supervivencia de las pruebas moleculares rápidas y PROA (59).

- **PROA en latinoamérica**

En los países de latinoamérica la mayor cantidad de publicaciones relacionadas con PROA están en Brasil y Colombia. Las intervenciones en estas publicaciones están relacionadas con: educación, adherencia a guías, restricción de AB, auditoría prospectiva y retroalimentación, estrategias de diagnóstico, herramientas tecnológicas, protocolos orientados por farmacia e impacto económico (60). Con lo relacionado al consumo de AB en un estudio ecuatoriano retrospectivo evaluaron medidas restrictivas para la formulación de carbapenémicos en cuanto a mediciones de consumo encontrando desde la introducción del PROA una reducción para la formulación de imipenem [-3.97; 95% CI (-5.31) – (-2.61)] pero no con meropenem (0.66; 95% CI (-0.37) - 1.71) (61). En contraste con lo anterior mencionado en un estudio brasilero en el que también evaluaron las estrategias restrictivas (previa autorización por especialista en infectología) para 14 AB (anfotericina B desoxicolato, anfotericina B liposomal, micafungina, voriconazol, ganciclovir, amikacina, ampicilina/sulbactam, daptomicina, ertapenem, levofloxacino, linezolid, piperacilina/tazobactam, polimixina B y tigeciclina) encontraron reducción en la formulación de micafungina (-2,14, p=.027), voriconazol (-14.72, p<.001), ertapenem (-1.89, p=.007) , amikacina (-13.98, p<.001) y anfotericina B liposomal, -0.532 (p=.009). Los demás AB incluyendo los que no fueron restringidos mostraron un aumento en la formulación por lo que

concluyen que, si bien hubo eficacia en las medidas restrictivas, un efecto secundario fue el incremento en la formulación de los AB no restringidos (62).

En un estudio en el que se evaluó la evolución del PROA y el ahorro de AB en siete hospitales de latinoamérica utilizando una herramienta de puntuación estandarizada de la Joint Commission y del Instituto Colombiano de Normas Técnicas y Certificación (ICONTEC) previa a la intervención, de acuerdo con los resultados obtenidos se realizó una capacitación en cada institución con una reevaluación postintervención. En promedio según la herramienta de puntuación las instituciones mostraron un puntaje de los PROA de 65.8% (40-94%) en donde los ítems de más baja calificación fueron seguimiento y la comunicación del progreso y los logros del PROA. En la evaluación posterior el puntaje fue 82.3% (aumento 12%) con mejoría en los ítems de educación y capacitación de los prescriptores (63).

En latinoamérica existen brechas en la implementación de los PROA. Brasil, Argentina y Colombia son los países que se encuentran en etapas más avanzadas de desarrollo de estos programas. Existen limitaciones que van desde la falta de personal calificado médico y farmacéutico, así como el acceso a la tecnología para lograr diagnósticos etiológicos más precisos y la susceptibilidad a los AB (64).

En conclusión, se deben encaminar los esfuerzos para lograr el éxito de los PROA como el incremento en los recursos financieros ya sea de parte de los gobiernos o particulares, mayor inversión en las tecnologías de laboratorio, estandarización de registros por medios electrónicos y educación en el personal de salud en general (60).

4 Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas, sociodemográficas y terapéuticas de los pacientes cuya prescripción de AB se revisó por un programa de optimización de AB (PROA) en un hospital de alta complejidad en Bogotá – Colombia entre 2015-2018?

5 Objetivos

5.1 Objetivo general

Describir las características clínicas, sociodemográficas y terapéuticas de los pacientes intervenidos por un programa de optimización de AB en un hospital de alta complejidad de Bogotá – Colombia entre 2015 y 2018.

5.2 Objetivos específicos

- Describir las variables demográficas de los pacientes cuya prescripción de AB se revisó por el PROA de un hospital de alta complejidad en Bogotá entre 2015 – 2018.
- Describir la prescripción inicial y las modificaciones en la formulación de AB por diagnósticos de los pacientes revisados por el PROA de un hospital de alta complejidad en Bogotá entre 2015 – 2018.
- Describir la prescripción inicial y las modificaciones en la formulación de AB por cada AB de los más frecuentemente formulados de los pacientes revisados por el PROA de un hospital de alta complejidad en Bogotá entre 2015 – 2018.
- Caracterizar los casos sospechosos de IAAS por cada diagnóstico de los pacientes revisados por el PROA de un hospital de alta complejidad en Bogotá entre 2015 – 2018.
- Caracterizar la frecuencia y porcentaje de pacientes a los que se les toman muestras para cultivos microbiológicos y la positividad de estos en los pacientes revisados por el PROA de un hospital de alta complejidad en Bogotá entre 2015 – 2018.

- Evaluar la calidad de la formulación de los AB por AB y por diagnóstico de los pacientes revisados por el PROA de un hospital de alta complejidad en Bogotá entre 2015 – 2018.
- Describir el número de formulaciones de AB, frecuencia modificaciones en la terapia, intervenciones de infectología, duración programada de tratamiento y tiempo hasta desescalamiento AB por año de los pacientes revisados por el PROA de un hospital de alta complejidad en Bogotá entre 2015 – 2018.

6 Formulación de hipótesis

El desarrollo de este trabajo en torno al desempeño de los PROA permite cuantificar los diagnósticos, la calidad de la prescripción de AB, las terapias antimicrobianas más apropiadas y las que requieren ser modificadas, clasificación de sospecha de IAAS y las intervenciones del servicio de infectología. A pesar de que se trata de un estudio descriptivo, el análisis por subgrupos permite establecer diferencias del desempeño del PROA entre los diferentes síndromes y el uso de antibióticos específicos.

7 Metodología

7.1 Tipo y diseño de estudio

Este trabajo de grado realizado es un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal.

Descriptivo: El objetivo principal es describir las características clínicas, demográficas y terapéuticas de los pacientes que fueron intervenidos mediante el

PROA. Es cada una de estas características se presentarán proporciones que describen aspectos demográficos y clínicos que desagregan por subgrupos.

De corte transversal: Los datos se obtendrán de los registros originales del PROA de los pacientes, hacen referencia a una única medición y no se realizará seguimiento posterior. La recopilación de datos se llevará a cabo para los años 2015 al 2018.

El alcance de este tipo de estudio es amplio debido a la cantidad de registros evaluados. Permitirá caracterizar los principales diagnósticos, formulaciones de AB, calidad de la formulación de AB, modificaciones de terapias, tiempo hasta el desescalamiento, sospecha de infecciones asociadas a la atención en salud y las intervenciones del servicio de infectología en un hospital de alta complejidad.

7.2 Población y muestra

La población en estudio estará compuesta por pacientes mayores de 18 años hospitalizados por sospecha o confirmación de enfermedades infecciosas a quienes se prescribió AB y fueron revisados mediante el PROA en una institución de alta complejidad de Bogotá, Colombia, durante el período comprendido entre 2015 y 2018.

7.3 Criterios de inclusión y exclusión

7.3.1. Criterios de inclusión:

Pacientes adultos hospitalizados con sospecha o confirmación de enfermedades infecciosas a quienes se prescribió fármacos AB, y eran susceptibles de revisión por PROA según protocolo institucional.

7.3.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes en los que no se pudo tener acceso suficiente a datos en el aplicativo usado para PROA.

- Pacientes egresados o fallecidos en el momento en que se iba a realizar la intervención por PROA y por tanto no fueron susceptibles de revisión

7.4 Tamaño de muestra

El tamaño de la muestra para este estudio se determinó de acuerdo con la disponibilidad de la información; siempre que los registros cumplieran los criterios de selección (ver criterios de inclusión y exclusión) fueron incorporados en la base de datos que posteriormente se analizó, es decir se incluyó a toda la población objeto.

El marco muestral fue la base de datos de las historias clínicas de la institución de IV nivel en Bogotá en el periodo de tiempo comprendido entre los años 2015 y 2018.

7.5 Muestreo

Muestreo no-probabilístico, secuencial de pacientes hospitalizados por patologías infecciosas que requieren tratamiento ab en una institución de salud de nivel IV en Bogotá, Colombia cumpliendo los criterios de inclusión.

7.6 Definición y operacionalización de variables

7.6.1 Definiciones:

- **PROA:** programas de optimización de AB.
- **ANTIMICROBIANO (AB):** sustancia que, a determinadas concentraciones tiene efecto de eliminación de diferentes microorganismos o inhibe su crecimiento.
- **OMS:** Organización mundial de la salud.
- **GREBO:** Grupo para el control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá.
- **PCI:** Prevención y control de infecciones.
- **FDA:** U.S. Food and Drug Administration.

- **Desescalamiento AB:** Ajuste del tratamiento antibiótico inicial mediante el cambio por uno de menor espectro; o la interrupción de este cuando se considera que no hay infección activa que requiera manejo antibiótico
- **BLEE:** Betalactamasas de espectro extendido.
- **BLEA:** Betalactamasa de espectro ampliado.
- **IRT:** inhibitor-resistant TEM mutant.
- **MDR** (Multidrogorresistencia): Resistencia al menos a un antibiótico de al menos 3 grupos de AB a los cuales la bacteria es naturalmente sensible
- **XDR** (resistencia extendida): Para *Klebsiella pneumoniae* resistente a 10 u 11 de los 12 grupos de AB, para *P. aeruginosa* resistente a 8 o 9 de los 10 grupos de AB, para *Acinetobacter* spp. resistente a 9 o 10 de los 11 grupos de AB a los cuales cada especie es naturalmente sensible.
- **PDR** (Panresistencia): resistente a todos los grupos de AB.

Grupos de AB:

***Klebsiella pneumoniae*:** Amoxicilina-ácido clavulánico o ampicilina-sulbactam, Piperacilina tazobactam, Ceftazidima o cefotaxima/ceftriaxona o cefepime, Imipenem o meropenem, Aztreonam, Gentamicina, Amikacina, Ciprofloxacino, Trimetoprima-sulfametoxazol, Fosfomicina, Tigeciclina, Colistina.

***Pseudomonas aeruginosa*:** Piperacilina, tazobactam, Ceftazidima, Cefepima, Aztreonam, Imipenem, Meropenem, Gentamicina, Amikacina, Ciprofloxacino o levofloxacino, Colistina.

***Acinetobacter* spp:** Ampicilina-sulbactam, Piperacilina, tazobactam, Ceftazidima o cefepime, Imipenem o meropenem, Gentamicina, Amikacina, Ciprofloxacino, trimetoprima-sulfametoxazol, Minociclina, Tigeciclina, Colistina (65).

7.6.2 Operacionalización de variables:

Para el cumplimiento de los objetivos propuestos y de acuerdo con el marco teórico revisado previamente, se definieron las siguientes variables dentro de este trabajo de investigación:

Tabla 3. Descripción operativa de variables de investigación

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Variables demográficas				
Edad	Tiempo de vida del paciente en años al ingreso.	Cuantitativa	Discreta	Años
Género	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
Variables clínicas				
Diagnóstico	Impresión diagnóstica que soporta la prescripción de AB	Cualitativa	Nominal	Peritonitis, bacteriemia, endocarditis, neumonía, IVU, Infección de tejidos blandos, infección de sitio operatorio, meningitis, osteomielitis
Sospecha de infecciones asociadas a la atención en salud.	Sospecha de infecciones que afectan a un paciente durante el proceso de asistencia en un centro sanitario, que no estaba presente, ni en periodo de incubación al momento de su internación.	Cualitativo	Nominal	SI NO
Cultivo	Método con un medio óptimo que favorece la multiplicación de microorganismos.	Cualitativo	Nominal	SI NO
Variables sobre terapéutica				

Antimicrobiano	sustancia química producida por un ser vivo o derivado sintético, que elimina o impide el crecimiento de microorganismos	Cualitativa	Nominal	Aztreonam, cefepime, ceftriaxona, cefuroxima, Ciprofloxacina, claritromicina, daptomicina, Ertapenem, gentamicina, levofloxacino, linezolid, meropenem, pip/tazo, vancomicina.
Modificación de la terapia	Necesidad de ajustar el manejo AB. Cambiar o suspender.	Cualitativo	Nominal	SÍ NO
Intervención de infectología	Veces que infectología ajustó el manejo AB. Cambió o suspendió.	Cualitativo	Nominal	SÍ NO
Tiempo programado de tratamiento	Tiempo en el que se prevé que dure la administración del AB.	Cuantitativo	Discreta	Días
Tiempo hasta desescalamiento	Duración en días que el paciente recibe un AB hasta el momento en que se disminuye el espectro de actividad del AB o se suspende.	Cuantitativo	Discreta	Número de días
Clasificación de la formulación.	Clasificación del AB formulado de acuerdo con el diagnóstico.	Cualitativo	Nominal	Bien formulado, dosis o intervalo inadecuado, se prefiere otro, daño colateral, por biodisponibilidad se prefiere otro, sin indicación.

7.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

Los datos han sido diligenciados entre 2015 – 2018 por el equipo del PROA e la institución participante. Profesionales debidamente entregados que registran la información de acuerdo con las definiciones establecidas previamente. La información se consolida en una hoja de cálculo que regularmente supervisada por el comité de infecciones; para este trabajo, se obtuvo una copia de esta hoja de cálculo que fue depurada y revisada en Microsoft Excel 365.

7.8 Control de sesgos

En las consideraciones relacionada a los sesgos y otras amenazas a la validez de los datos, en este trabajo de investigación se planteó la necesidad de tener en cuenta algunos sesgos como:

- **Sesgos de selección:** la identificación de pacientes se realizó a partir de los criterios definidos por el PROA, el cumplimiento de los criterios estuvo por fuera del alcance del investigador, en ese sentido, la validez de los resultados está supeditada a la adherencia que el comité haya tenido. El obtener un tamaño muestra alto (n= 9379) permitió realizar comparaciones entre los diferentes años y así descartar que existieran cambios bruscos en los patrones de notificación.
- **Sesgos de información:** también en las limitaciones podemos destacar la naturaleza retrospectiva de esta investigación lo cual está mediado por la variabilidad del registro a través de los años, el cambio en las definiciones u otras externalidades que pudieron afectar la manera en la que se obtuvieron los datos.
- No se pudo establecer asociaciones causales entre variables.

7.9 Análisis estadístico de datos

Los datos fueron tabulados en una hoja de cálculo revisada inicialmente en Microsoft Excel versión 365.

Teniendo en cuenta la naturaleza y el nivel de medición de las variables, para el análisis de la información se realizaron cálculos primordialmente descriptivos para señalar los porcentajes de las variables dicotómicas (nominal y ordinal), es decir, la representación de los diagnósticos, antibióticos, género, edad, entre otros. Para las variables continuas (cuantitativas) se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión como: promedio y desviación estándar, así como medianas entre otros. Para la descripción del perfil clínico se agruparon los diagnósticos más frecuentes (infección de vías urinarias, neumonía/empiema, sepsis abdominal, choque séptico, neumopatía crónica/EPOC exacerbada que suman el 60% de los casos).

Se presentó la frecuencia y porcentaje de intervención de infectología, la solicitud de cultivos microbiológicos y la positividad de estos. En la descripción de antibióticos se presentan los primeros 10 más frecuentemente formulados que representan el 95.4% del total de los antibióticos prescritos.

Se describe la frecuencia y porcentaje de clasificación de formulación, modificación de terapia, tiempo estimado de la terapia y el tiempo al desescalamiento (promedio). Se presenta la distribución de AB intervenciones de infectología en los casos sospechosos de IAAS. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 21® (Statistical Package for the Social Sciences) con el que nos apoyamos para realizar análisis estadístico: cálculo de medias, desviaciones estándar, porcentajes y la creación de tablas de frecuencias.

8 Aspectos éticos

El equipo de investigación está conformado por Eduardo José Polanía Guzmán, médico internista graduado de la universidad ICESI (Cali, Colombia), cursando el postgrado de infectología en la Universidad del Rosario.

La tutoría de los doctores Jairo Pérez Franco, médico internista, Infectólogo y jefe del postgrado de infectología de la universidad del Rosario y María José López, internista e infectóloga con amplia experiencia clínica en los servicios de enfermedades infecciosas.

En la asesoría metodológica la doctora Danna Lesley Cruz Reyes quien hace parte del grupo de investigación clínica de la Universidad del Rosario.

Según la resolución 8430 de 1993, el presente estudio descriptivo tipo transversal, diseñado para caracterizar el perfil microbiológico de los gérmenes aislados en diferentes muestras biológicas y otras variables del orden clínico y terapéutico de pacientes que reciben manejo antibiótico y que están hospitalizados en una IPS privada de alta complejidad de la ciudad de Bogotá, se clasifica como investigación sin riesgo, ya que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y tampoco se realizara ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

Se mantendrá la confidencialidad de la información en la revisión de los registros de prescripción, para que no se divulgue información diferente a aquella requerida para el estudio en ningún medio que no tenga que ver directamente con los objetivos del presente proyecto para lo cual se codificara la información o datos del paciente como lo demanda la declaración de Helsinki y la CIOMS, con lo que se busca no comprometer la integridad de pacientes o del médico tratante.

En este estudio no existe conflicto de interés por parte de los autores.

9 Resultados

Se consolidaron en una cohorte de 9347 pacientes que cumplieron con los criterios de selección. De esta población se obtuvieron 4964 mujeres (53,1%), mientras el promedio de edad fue de 65,5 años (desviación estándar (DE) 18,1 años). La descripción de esta información se encuentra en la tabla 3. Es de resaltar que se encontraron diferencias estadísticamente significativas (valor de $p \leq 0,001$) en la comparación de estas dos características; se encontró una población más joven en sepsis de origen abdominal y más adulta en las neumopatías, mientras que se identifica mayor frecuencia de mujeres en infección de vías urinarias.

Tabla 3. Frecuencia de cada diagnóstico evaluado, promedio de edad (desviación estándar), porcentaje por género. Total, de pacientes con patologías infecciosas en una institución de IV nivel de atención en salud en Bogotá entre 2015-2018.

	Total	Promedio de años (Desviación estándar)	Frecuencia de mujeres (%)
IVU	1979 (21,8%)	67,6 (18,5)	1145 (57,8%)
Neumonía / Empiemas	1440 (15,4%)	69,9 (17,2)	755 (52,4%)
Apendicitis / Peritonitis / Absceso Intraabdominal	848 (9,0%)	59,9 (17,3)	443 (52,2%)
Choque Séptico / Sepsis de Foco a Esclarecer	821 (8,7%)	64,6 (17,7)	434 (52,8%)
Neumopatía Crónica / EPOC Exacerbado	668 (7,1%)	74,9 (12,5)	362 (54,2%)
Otras	3623 (38,6%)	62,4 (17,9)	1839 (50,7%)
Total	9379	65,5 (18,1)	4964 (53,1%)

9.1 Descripción general de los principales diagnósticos infecciosos:

Los 5 diagnósticos más frecuentes que motivaron prescripción de AB (AB) fueron, infección de vías urinarias (IVU) 21%, neumonía/empiemas 15.4%, Apendicitis/peritonitis/absceso intraabdominal 9%, Choque séptico/sepsis de foco a esclarecer 8.7%, neumopatía crónica/EPOC exacerbado 7.1%, los cuales en conjunto representan el 61%. El promedio de edad y la frecuencia de mujeres en cada uno de estos síndromes se describió en la tabla 3.

9.2 Descripción de AB prescritos y principales diagnósticos infecciosos:

Tabla 4. Uso de AB según diagnósticos evaluados. Total, de pacientes con patologías infecciosas en una institución de IV nivel de atención en salud en Bogotá entre 2015-2018.

	IVU	Neumonía / Empiemas	Apendicitis / Peritonitis / Absceso Intraabdominal	Choque Séptico / Sepsis de Foco a Esclarecer	Neumopatía Crónica / EPOC Exacerbado	Otras	Total
Pip./ Tazobactam*	852 (43,0%)	929 (64,5%)	387 (45,6%)	309 (37,6%)	452 (67,6%)	909 (25,1%)	3838 (41,06%)
Vancomicina*	29 (1,5%)	129 (8,9%)	62 (7,3%)	189 (23,0%)	46 (6,9%)	687 (18,9%)	1142 (12,2%)
Meropenem*	240 (12,1%)	142 (9,8%)	95 (11,2%)	128 (15,6%)	64 (9,6%)	341 (9,4%)	1010 (10,8%)
Ertapenem*	461 (23,3%)	12 (0,8%)	56 (6,6%)	6 (0,7%)	11 (1,6%)	260 (7,2%)	806 (8,6%)
Ceftriaxona*	107 (5,4%)	20 (1,4%)	35 (4,1%)	49 (5,9%)	11 (1,6%)	365 (10,1%)	587 (6,3%)
Fluconazol*	21 (1,1%)	11 (0,8%)	45 (5,3%)	17 (2,1%)	12 (1,8%)	332 (9,2%)	438 (4,7%)
Cefuroxime*	137 (6,9%)	12 (0,8%)	40 (4,7%)	11 (1,3%)	5 (0,7%)	135 (3,7%)	340 (3,6%)
Cefepime*	45 (2,3%)	71 (4,9%)	14 (1,6%)	39 (4,7%)	23 (3,4%)	129 (3,6%)	321 (3,4%)
Linezolid*	10 (0,5%)	54 (3,8%)	24 (2,8%)	29 (3,5%)	14 (2,1%)	166 (4,6%)	297 (3,2%)
Ciprofloxacina*	39 (1,2%)	2 (0,1%)	6 (0,7%)	3 (0,4%)	2 (0,3%)	106 (2,9%)	158 (1,7%)
Otros antibióticos o antifúngicos	38 (1,9%)	58 (4%)	84 (9,9%)	41 (5,9%)	28 (4,2%)	193 (5,3%)	442 (4,7%)
Total	1979	1440	848	821	668	3591	9379

* Estos AB representan el 95,5% de las formulaciones.

Los diez AB con más frecuencia de prescripción representan el 95.5% del total. Piperacilina tazobactam resulta ser el antibiótico más formulado 3838 veces lo equivale al 41,06% de todas las prescripciones. Neumonía/Empiemas tanto en frecuencia como en porcentaje fue donde más se indicó (929 veces), equivalente al 64.5% de todas las prescripciones para este diagnóstico.

En el conjunto de diagnósticos choque séptico/sepsis de foco a esclarecer piperacilina tazobactam tuvo un porcentaje de formulación de 37.6% seguido por otros AB como vancomicina 23% y meropenem 15.6%.

Otros AB ampliamente formulados fueron los carbapenémicos (Meropenem y/o Ertapenem) en 19.4% del total de los diagnósticos. Ertapenem fue el segundo AB más frecuentemente formulado en el diagnóstico de IVU (23.3%) precedido por piperacilina tazobactam que fue formulado el 43% de las ocasiones en este diagnóstico.

9.3 Clasificación de la Formulación de AB:

Los AB fueron clasificados de la siguiente manera:

- **Bien formulado:** La prescripción sigue las recomendaciones institucionales o guías de práctica clínica.
- **Se prefiere otro AB:** Aunque el antibiótico es efectivo para la casusa de prescripción, existe mejores opciones según las guías de práctica clínica o el contexto clínico.
- **Sin indicación de AB:** uso no justificado de antibiótico por ausencia de infección o tiempo más allá del necesario.
- **Daño colateral:** Molécula de antibiótico que puede seleccionar flora resistente dentro de la institución.
- **Dosis o intervalos inadecuados:** el antibiótico está bien escogido pero la dosis o intervalo están mal formulados.
- **No se encuentra paciente:** Registros donde el paciente no estaba disponible para la revisión de formulación durante el desarrollo del PROA.

Tabla 5. Clasificación de AB de acuerdo su correcta o inapropiada formulación. Total, de pacientes con patología infecciosas en una institución de IV nivel de atención en salud en Bogotá entre 2015-2018.

Clasificación	Frecuencia	Porcentaje
Antibiótico bien formulado	7609	81,1%
Dosis o intervalo inadecuados	42	0,4%
Se prefiere otro antibiótico	902	9,6%
Daño colateral	82	0,87%
Sin indicación de ab	740	7,8%
Nd*	1612	

*Nd: Paciente ingresado en tabla, pero no evaluado durante el proceso de PROA por que no era susceptible de intervención (fallecido, egresado).

Se encontró que el 69,4% de las formulaciones fueron catalogadas como BIEN FORMULADAS, sin embargo, al realizar el cálculo excluyendo a los pacientes Nd* este valor sube al 81.1%.

Tabla 5b. Porcentaje de terapia antimicrobiana considerada bien formulada según cada conjunto de diagnósticos evaluados. Total, de pacientes con patologías infecciosas en una institución de IV nivel de atención en salud en Bogotá entre 2015-2018.

	Total	IVU	Neumonía / Empiemas	Apendicitis / Peritonitis / Absceso Intraabdominal	Choque Séptico / Sepsis de Foco a Esclarecer	Neumopatía Crónica / EPOC Exacerbado	Otras
Pip./ tazobactam	3319/3838 (86,4%)	762/852 (89,4%)	826/929 (88,9%)	363/387 (93,7%)	267/309 (86,4%)	327/452 (72,3%)	774/909 (85,1%)
Vancomicina	942/1142 (82,4%)	15/29 (55,7%)	103/129 (79,8%)	46/62 (74%)	149/189 (78,8%)	28/46 (60,8%)	601/687 (87,4%)
Meropenem	625/1010 (61,8%)	112/240 (46,6%)	95/142 (66,9%)	76/95 (80%)	80/128 (62,5%)	29/64 (45,3%)	233/341 (68,3%)
Ertapenem	711/806 (88,2%)	402/461 (87,2%)	10/12 (83,3%)	53/56 (94,6%)	3/6 (50%)	6/11 (54,5%)	237/260 (91,1%)
Ceftriaxona	456/587 (77,6%)	65/107 (60,7%)	16/20 (80%)	30/35 (85,7%)	36/49 (73,4%)	8/11 (72,7%)	301/365 (82,4%)
Fluconazol	323/438 (73,7%)	8/21 (38%)	7/11 (63,6%)	35/45 (77,7%)	5/17 (29,4%)	5/12 (41,6%)	263/332 (79,2%)
Cefuroxime	313/340 (92%)	120/137 (87,5%)	11/12 (91,6%)	39/40 (97,5%)	10/11 (90,9%)	3/5 (60%)	130/135 (96,2%)
Cefepime	227/321 (70,7%)	16/45 (35,5%)	58/71 (81,6%)	10/14 (71,4%)	28/39 (71,7%)	14/23 (60,8%)	101/129 (78,2%)
Linezolid	243/297 (81,8%)	8/9 (88%)	45/54 (83,3%)	19/24 (79,2%)	21/29 (72,4%)	8/14 (67,1%)	142/166 (85,5%)
Ciprofloxacina	70/158 (44,3%)	14/39 (35,8%)	1/2 (50%)	0/6	1/3 (33,3%)	0/2	54/106 (50,9%)
Otros antibióticos o antifúngicos	337/442 (76,2%)	25/37 (67,5%)	47/58 (81%)	79/84 (94%)	33/41 (80,4%)	16/27 (59,2%)	178/193 (92,2%)

*Comparación de la frecuencia de terapia **bien formulada (numerador) sobre el total de formulaciones del AB (denominador)** en cada conjunto de diagnósticos desagregado según AB.

En la tabla 5b se muestra los valores de Bien formulado (numerador) y total de prescripciones (denominador) para cada AB.

Como se mencionó previamente la gran mayoría de las formulaciones de AB se clasificó como bien formulado. Al realizar la descripción de AB por diagnósticos, piperacilina tazobactam tuvo altos porcentajes de formulación apropiada, con valores que oscilan entre el 72,3% y 93.7%, siendo el diagnóstico neumopatía crónica/EPOC exacerbado el más bajo y el conjunto de diagnósticos apendicitis/peritonitis/absceso intraabdominal con el mayor porcentaje de "formulación apropiada". Otro de los AB con buenas calificaciones de formulación fue Cefuroxime con porcentajes de buena formulación entre el 60% en neumopatía crónica/EPOC exacerbado y 97% en Apendicitis/Peritonitis/Absceso Intraabdominal, aunque el total de formulaciones fue solo 340 veces siendo el séptimo AB en frecuencia de prescripción.

Es de resaltar, que el AB con menos calificaciones de bien formulado fue ciprofloxacina con un total del 50% siendo también uno de los AB con el menor número de prescripciones.

Tabla 5c. Clasificación de la terapia antimicrobiana según cada diagnóstico evaluado. Total, de pacientes con patologías infecciosas en una institución de IV nivel de atención en salud en Bogotá entre 2015-2018.

	Total	Adecuado	Dosis o intervalo inadecuado	Se prefiere otro antibiótico	Daño colateral	Biodisponibilidad	Sin indicación	Modificación de terapia por todas las especialidades*
IVU	1979	1584 (80,04%)	4 (0,2%)	259 (13,1%)	38 (1,9%)	2 (0,1%)	128 (6,4%)	52%
Neumonía / Empiemas	1440	1219 (84,6%)	0	101 (7%)	6 (0,4%)	0	114 (7,9%)	29,9%
Apendicitis / Peritonitis / Absceso Intraabdominal	848	750 (88,4%)	6 (0,7%)	49 (5,7%)	5 (0,58%)	0	38 (4,48%)	34,9%
Choque Séptico / Sepsis de Foco a Esclarecer	821	633 (77,1%)	6 (0,73%)	78 (9,5%)	4 (0,48%)	0	100 (12,4%)	59,6%
Neumopatía Crónica / EPOC Exacerbado	668	445 (66,6%)	3 (0,4%)	100 (14,9%)	3 (0,4%)	0	117 (17,5%)	44,7%
Otras	3591	2983 (83%)	23 (0,6%)	314 (8,7%)	26 (0,7%)	2 (0,05%)	243 (6,7%)	35%
Total	9347	7578 (81,07%)	42 (0,4%)	901 (9,6%)	82 (0,87%)	4 (0,04%)	740 (7,9%)	40,7%

*Puede corresponder a cambio de AB o suspensión de este.

El conjunto de diagnósticos Apendicitis/ Peritonitis/ Absceso Intraabdominal tiene el porcentaje más alto de buenas formulaciones 88.4%, seguido de neumonía/empiemas 84.6% e IVU 80.4%.

La condición: modificación de terapia puede corresponder a cambios en la formulación o suspensión de esta. Los diagnósticos en los que más se modificó la terapia fueron, Choque Séptico/Sepsis de Foco a Esclarecer 59.6%, IVU 52%, neumopatía crónica/EPOC exacerbado 44.7%.

El conjunto de diagnósticos neumopatía crónica/EPOC exacerbado fue el que tuvo el porcentaje más bajo de buenas formulaciones 66.6%, también tiene los porcentajes más altos de clasificaciones: se prefiere otro AB 14.9% y sin indicación de uso de AB 17.5%.

Tabla 5d. Clasificación de la formulación de la terapia por cada AB evaluado. Total, de pacientes con patologías infecciosas en una institución de IV nivel de atención en salud en Bogotá entre 2015-2018.

	Total	Adecuado	Dosis o intervalo inadecuado	Se prefiere otro antibiótico	Daño colateral	Biodisponibilidad	Sin indicación	Modificación de terapia (n=9345)	Tiempo días a desescalamiento (DE)
Pip./ Tazobactam	3838	3319 (86,5%)	4 (0,1%)	258 (6,7%)	3 (0,1%)	1 (0%)	253 (6,6%)	1710/3819 (44,7%)	3,1 (2,1)
Vancomicina	1142	942 (84,5%)	3 (0,3%)	68 (5,9%)	0	0	129 (11,3%)	554/1138 (48,6%)	2,9 (2,3)
Meropenem	1010	625 (61,8%)	9 (0,9%)	237 (23,5%)	39 (3,9%)	0	100 (9,9%)	567/1007 (56,3%)	2,4 (1,9)
Ertapenem	806	711 (88,2%)	1 (0,1%)	59 (7,3%)	8 (1%)	0	27 (3,4%)	143/805 (17,7%)	2,3 (1,8)
Ceftriaxona	587	456 (77,7%)	3 (0,5%)	74 (12,6%)	7 (1,2%)	0	47 (8%)	227/584 (38,8%)	2,3 (1,9)
Fluconazol	438	313 (73,7%)	12 (2,7%)	11 (2,5%)	0	0	92 (21%)	127/438 (28,9%)	2,7 (3,1)
Cefuroxime	340	313 (92,1%)	2 (0,6%)	22 (6,5%)	0	0	3 (0,9%)	43/340 (12,6%)	2,2 (1,4)
Cefepime	321	227 (92,1%)	3 (0,9%)	67 (20,9%)	3 (0,9%)	0	21 (6,5%)	156/318 (49%)	2,9 (3,2)
Linezolid	297	243 (81,8%)	0	27 (9,1%)	0	2	25 (8,4%)	101/297 (34%)	3 (2,3)
Ciprofloxacino	158	70 (44,3%)	0	52 (32,9%)	19 (12%)	0	17 (10,7%)	92/158 (58,2%)	2,1 (1,6)
Otros antibióticos o antifúngicos	442	380 (85,9%)	5 (1,1%)	27 (6,1%)	3 (0,7%)	1 (0,3%)	26 (5,8%)	93/441 (21,1%)	2,3 (2,1)
TOTAL	9379	7609 (81,1%)	42 (0,5%)	902 (9,6%)	82 (0,9%)	4 (0%)	740 (7,9%)	3813/9345 (40,8%)	2,8 (2,2)

*Puede corresponder a cambio de AB o suspensión de este. El denominador corresponde al total de datos disponibles para modificación de terapia (puede no ser el mismo del total de las formulaciones), el numerador es la frecuencia de modificaciones.

Se describe la frecuencia de formulaciones y la clasificación de la prescripción. Las mejores calificaciones de buenas formulaciones por porcentaje fueron Cefepime 92.1%, Cefuroxime 92.1%, Ertapenem 88.2%, Piperacilina tazobactam 86.5% y Vancomicina 84.5%.

Ciprofloxacina tuvo el mayor porcentaje de modificación 58.2%. Al revisar los datos en particular para este AB en el 32.9% de las veces se prefirió otro, 12% de los casos se asoció a daño colateral y 10.7% no había indicación en su formulación. El hallazgo de dosis o intervalos inapropiados, en general, fueron bajos 0.5%.

En la categoría **se prefiere otro AB**, los fármacos más susceptibles de modificación fueron: Ciprofloxacina 32.9%, Meropenem 23.5% y Cefepime 20.9%. Cefepime que aparece con una formulación apropiada de más del 90%, sin embargo, se prefirió otros AB en más del 20% de los casos, por condiciones de daño colateral, por ejemplo.

Los AB más frecuentes clasificados como **sin indicación** fueron: Fluconazol 21%, Vancomicina 11.3% y Ciprofloxacina 10.7%.

El tiempo en promedio para el desescalamiento en el total de formulaciones fue de 2.8 días (desviación estándar 2,2).

9.4 Intervenciones de infectología por diagnóstico:

Tabla 6. Intervenciones por infectología (modificación/suspensión de tratamiento) de acuerdo con diagnósticos evaluados. Total, de pacientes con patologías infecciosas en una institución de IV nivel de atención en salud en Bogotá entre 2015-2018.

	Total	Modificación de terapia por todas las especialidades (%)	Intervención de Infectología en las modificaciones (%)
IVU	1979	1030/1979 (52%)	495 (48,05%)
Neumonía / Empiemas	1440	430/1440 (29,9%)	246 (57,2%)
Apendicitis / Peritonitis / Absceso Intraabdominal	848	296/848 (34,9%)	198 (66,8%)
Choque Séptico / Sepsis de Foco a Esclarecer	821	490/821 (59,6%)	292 (59,6%)
Neumopatía Crónica / EPOC Exacerbado	668	299/668 (44,7%)	153 (51,1%)
Otras	3591	1260/3591 (35%)	816 (64,7%)
Total	9347	3805/9347 (40,7%)	2200 (57,8%)

Intervino infectología: Las intervenciones de infectología podrían corresponder a modificaciones de la terapia o suspensión de esta.

En esta tabla se describe la frecuencia y porcentaje de modificación de terapia por diagnósticos. En la segunda columna se muestra la frecuencia y porcentaje de modificaciones de terapia por todas las especialidades en un total de 3805 veces (40,7%). En la tercera columna se describen las modificaciones por el servicio de infectología teniendo como denominador el total de las modificaciones por todas las especialidades. Infectología modificó la terapia 2200 veces, lo que corresponde al 57,8% del total de las modificaciones durante los años del estudio. El diagnóstico en el que más hubo modificaciones de terapia por parte de este servicio en frecuencia fue IVU, 495 veces, sin embargo, proporcionalmente fue en el que menos intervenciones realiza el servicio (48,5%).

Al evaluar proporción por diagnósticos Apendicitis / Peritonitis / Absceso Intraabdominal fue en el que más intervenciones hubo por infectología con un 66,8% de modificaciones.

9.4.1 Sospecha de IAAS e intervenciones de infectología:

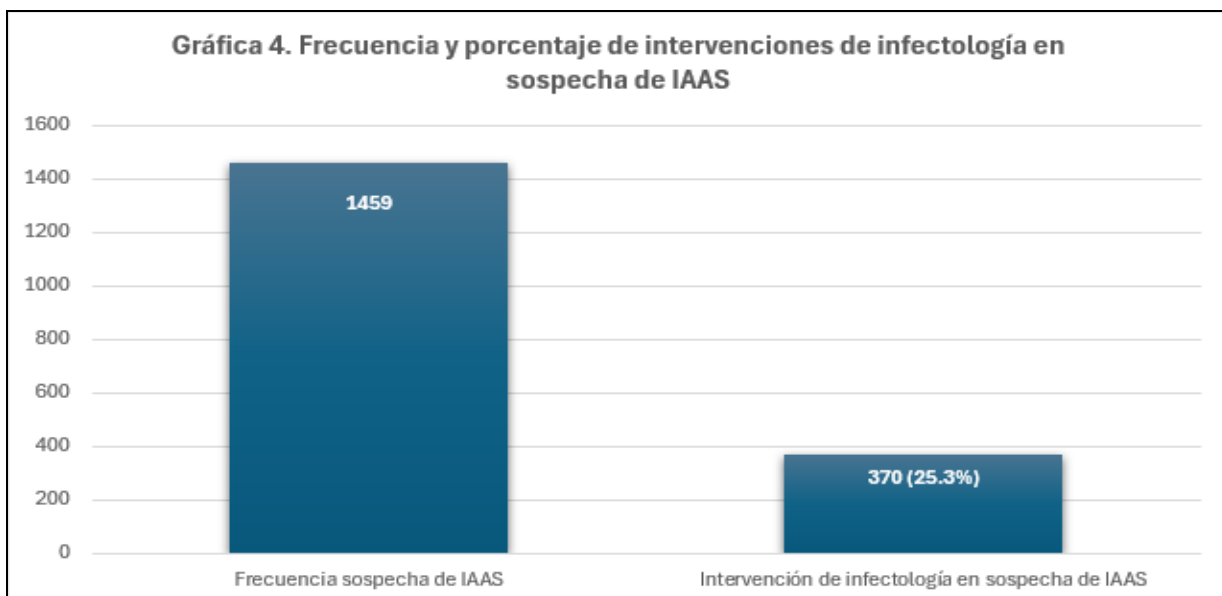
Tabla 7. Sospecha de IAAS de acuerdo con los principales diagnósticos y las intervenciones de infectología. Total, de pacientes con patologías infecciosas en una institución de IV nivel de atención en salud en Bogotá entre 2015-2018.

	Total	Sospecha IAAS (%)	Intervención infectología en sospecha de IAAS (%)
IVU	1979	183 (9,2%)	55 (30%)
Neumonía / Empiemas	1440	277 (19,2%)	46 (16,6%)
Apendicitis / Peritonitis / Absceso Intraabdominal	848	85 (10%)	22 (25,8%)
Choque Séptico / Sepsis de Foco a Esclarecer	821	201 (24,4%)	80 (39,8%)
Neumopatía Crónica / EPOC Exacerbado	668	41 (6,13%)	9 (22%)
Otras	3591	672 (18,7%)	158 (23,5%)
Total	9347	1459 (15,6%)	370 (25,3%)

Intervino infectología: Las intervenciones de infectología podrían corresponder a modificaciones de la terapia o suspensión de esta.

En el 15.6% de los registros evaluados, hubo sospecha de IAAS, de las cuales en el 25.3% el servicio de infectología realizó intervenciones, como modificaciones o suspensión de tratamiento. El conjunto de diagnósticos en el que más hubo sospecha de IAAS fue Choque Séptico/Sepsis de Foco a Esclarecer con 24.4% de los casos; siendo también en el que más intervino infectología (39.8%) de los casos en los que se sospechó IAAS.

El diagnóstico Neumopatía Crónica / EPOC Exacerbado fue en el que menos hubo sospecha de IAAS, y en Neumonía/Empiemas fue en el conjunto de diagnósticos con sospecha de IAAS en el que proporcionalmente menos intervenciones de infectología hubo con 16.6%.



9.5 Intervenciones infectología por años del estudio:

Tabla 8. Número de formulaciones de AB, frecuencia modificaciones en la terapia, intervenciones de infectología, duración programada de tratamiento y tiempo hasta desescalamiento AB por año:

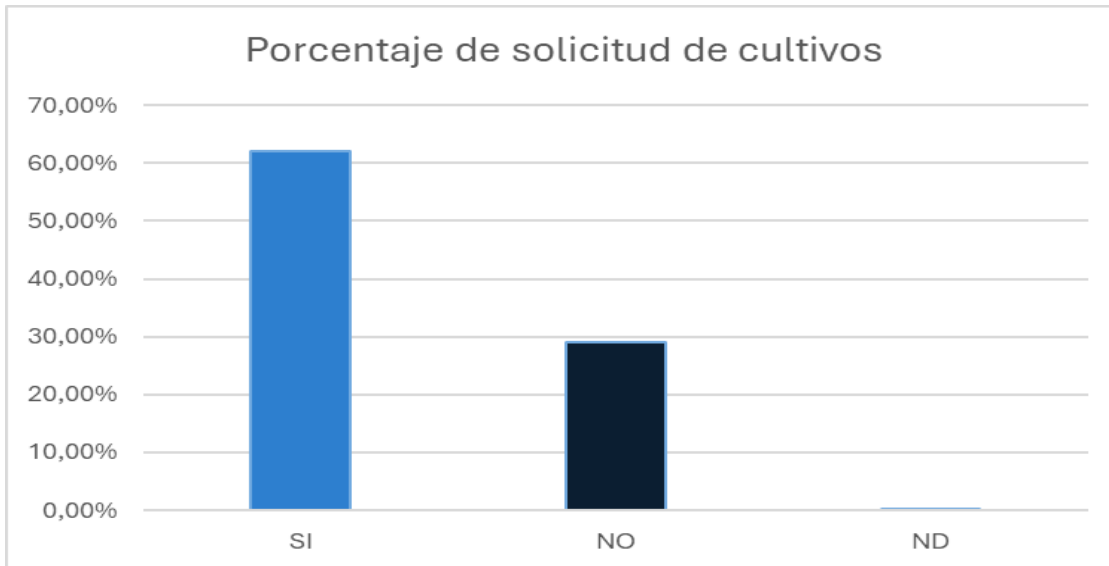
Año	Número formulaciones AB	Frecuencia modificaciones	Frecuencia intervenciones por Infectología	Duración programada del Tratamiento (Días)	Tiempo Hasta Desescalamiento (Días)
2016	2990	1196	715 (59.7%)	11	3
2017	3922	1630	953 (58.4%)	9	3
2018	2386	955	511 (53.5%)	6	3

En esta tabla se describe para cada año el número de formulaciones de AB, con un pico en el año 2017 y una reducción en la misma para el año 2018 del 41.42%. El porcentaje de intervenciones de infectología relacionada con la frecuencia total de modificaciones de terapia se mantuvo durante los tres años 2016, 2017, 2018 entre el 50% y 60% (59.7%, 58.4% y 53.5% respectivamente). Es de destacar que, en el transcurso de los tres años, si bien se mantuvo en promedio el tiempo de desescalamiento que no sobrepasa los 3 días, si se redujo de manera considerable la duración programada de los tratamientos, con un promedio de

tratamiento estimado al inicio de 11 días que bajó a 6 días para el último año de evaluación.

9.6 Solicitud de cultivos:

Gráfica 5.



En el 62.1% de los registros hubo solicitud de cultivos, de ellos, el 76% fue positivo. En el 29.1% no se tomaron muestras y en un mínimo porcentaje 0.1% no se tuvo datos.

10 Discusión

Por la naturaleza descriptiva de nuestro trabajo de investigación es limitada la capacidad para establecer relaciones de causalidad sin embargo y en lo relacionado con el análisis de la validez interna para este estudio de corte transversal inicialmente vemos que, para la pregunta de investigación, el diseño del estudio es adecuado. La selección de la muestra fue representativa de la población objeto de estudio (pacientes con enfermedades infecciosas y uso de AB) con un tamaño suficiente para obtener datos significativos. Las variables seleccionadas fueron utilizadas igualmente en otros estudios similares que son expuestos en las referencias a lo largo del trabajo. En el apartado de control de sesgos se menciona el control de estos, así como la identificación de variables de confusión. Al final del trabajo se describen las principales limitaciones. En el análisis de la validez externa y como se discutirá a continuación nuestros hallazgos pueden ser comparados con resultados de estudios realizados en otras poblaciones y entornos.

La primera referencia de la palabra “stewardship” fue en 1996 (66), estaba relacionada con la urgencia de tomar medidas para el control de la resistencia a los AB, una estrategia efectiva es la optimización del uso de estos medicamentos. En el año 1997 se publicaron las primeras recomendaciones para prevenir la resistencia a los AB dentro del ambiente hospitalario; en estas recomendaciones, se destacan: sistemas para monitorizar la resistencia de las bacterias, elaborar guías para el uso y control de AB, adoptar precauciones de aislamiento en los hospitales, elaborar políticas en el sitio de atención en salud, responsabilizar al área administrativa del centro de salud para la implementación y el cumplimiento de las políticas propuestas, la medición de los resultados obtenidos y evaluar la eficacia de las políticas (67).

En 1998 se publicaron las recomendaciones de Copenhague, un informe sobre la conferencia europea "amenaza microbiana" desarrollada el mismo año, en dicha conferencia se concluyó que el uso inadecuado de AB impacta negativamente en la resistencia. En la declaración de Copenhague, se dan recomendaciones en

cinco puntos: 1. Reconocer las implicaciones en la salud humana del aumento de la resistencia a los AB, 2. Vigilancia sobre la detección de microorganismos resistentes, 3. Seguimiento en el uso de los AB, 4. Herramientas de buenas prácticas en el uso de AB (AB) y 5. Desarrollo de directrices para investigación (68). En este mismo año, la OMS (organización mundial de la salud) en la quincuagésima primera asamblea en el apartado WHA51.17 insta de manera urgente a los estados miembros a desarrollar sistemas para la detección de patógenos resistentes, monitorizar los patrones y cantidades de uso de los AB, elaborar programas educativos tanto para los profesionales en salud como para el público con el fin de fomentar el uso adecuado de los AB, mejorar las prácticas en prevención de la propagación de infecciones y de estos microorganismos resistentes, prohibir la dispensación de AB sin receta, fortalecer la legislación en lo relacionado con evitar la fabricación o comercialización de AB falsificados y fomentar la reducción del uso de este tipo de fármacos en entornos agropecuarios (69).

En el año 2007 la IDSA (Infectious Diseases Society of America) publicó un documento con metas y objetivos de los PROA (70). Las búsquedas en internet relacionadas con PROA o stewardship experimentan un amplio crecimiento a partir del año 2011 (71). En el año 2014 los CDC (Centers for Disease Control and Prevention) hacen un llamado para tomar acciones para optimizar la administración de AB. Recomendaron que todos los hospitales adoptaran un PROA y brindan una lista de verificación de los requisitos mínimos para el funcionamiento de los PROA. Estas recomendaciones fueron actualizadas en el año 2019 (72, 73).

En nuestro estudio se describen los resultados del PROA en una institución hospitalaria de alta complejidad de 350 camas de la ciudad de Bogotá, se describe la frecuencia de diagnósticos para los que se prescribió AB controlados, los AB más usados y la clasificación de las prescripciones, así como las intervenciones de modificación realizadas. La información para el trabajo se obtuvo de las tablas originales en las que se registró el proceso de PROA durante estos años. En lo

que tiene que ver con diagnósticos, se encuentran agrupados por órganos y sistemas tal como se manejaban en aquel momento por el servicio de infectología. Encontramos similitudes en lo relacionado a la formulación de AB de amplio espectro de manera empírica como se ve reflejado en resultados de otros estudios (54, 55).

Frecuencia de diagnósticos que implicaron inicio de AB controlados:

En nuestro estudio se encontró los diagnósticos más frecuentes que motivaron la prescripción de AB (AB) fueron, infección de vías urinarias (IVU) 21%, neumonía/empiemas 15.4%, Apendicitis/peritonitis/absceso intraabdominal 9%, lo cual es similar a los registros disponibles de enfermedades infecciosas más prevalentes que se asocian con mortalidad o intervenciones de otros trabajos de PROA en Colombia (74). En un estudio con 1066 pacientes hospitalizados por enfermedades infecciosas tratados con AB en una institución de IV nivel en Bogotá describen las enfermedades infecciosas más frecuentes: IVU 30%, neumonía 16%, bacteriemia 9% (75).

En otro estudio prospectivo realizado en 10 unidades de cuidados intensivos colombianas, con la intención de caracterizar clínica y epidemiológicamente 826 pacientes, con sepsis, clasificaron como infecciones adquiridas en: comunidad (n= 422), adquiridas en UCI (n= 360) o adquiridas en sala general durante hospitalización (n= 44). Las tres infecciones más frecuentes adquiridas en la comunidad que ameritaron manejo en UCI fueron: neumonía 24.4%, infección intraabdominal 19.9% e IVU 13%. Las infecciones más frecuentes adquiridas en UCI fueron: neumonía adquirida en hospital 33%, infección intraabdominal 17.5%, IVU 11% y sepsis clínica 11% (76). Los datos son similares a lo encontrado en nuestro estudio, aunque el orden de los diagnósticos no es el mismo, esto podría deberse al tipo de agrupación de diagnósticos de infección usados para este trabajo.

AB más frecuentemente prescritos en las enfermedades infecciosas:

Piperacilina tazobactam es el AB más formulado, 3838 veces lo que equivale al 41,06% de todas las prescripciones. Neumonía/Empiemas tanto en frecuencia como en porcentaje fue donde más se indicó (929 veces), equivalente al 64.5% de todas las prescripciones para este diagnóstico.

En el conjunto de diagnósticos choque séptico/sepsis de foco a esclarecer piperacilina tazobactam tuvo un porcentaje de formulación de 37.6% seguido por otros AB como vancomicina 23% y meropenem 15.6%. Si bien no es igual a lo reportado en otros estudios si es similar, en otros estudios de formulación AB empírica piperacilina tazobactam fue formulada 31% encontrando diferencias en el porcentaje de formulación de vancomicina que en otros estudios es de 41% (54).

Otros AB ampliamente formulados fueron los carbapenémicos (Meropenem y/o Ertapenem) en 19.4% del total de los diagnósticos. Ertapenem fue el segundo AB más frecuentemente formulado en el diagnóstico de IVU (23.3%) precedido por piperacilina tazobactam que fue formulado el 43% de las ocasiones en este diagnóstico. Liu et. Al. reportó el inicio de AB de amplio espectro relacionado con los diagnósticos de: neumonía 38% (OR 2.1 CI: 0.9-5), sepsis 27% (OR 2 CI: 0.8-4.9) e infecciones de piel y tejidos blandos 11% (ND) (77). La elección de los AB para tratamiento en nuestro hospital, debían hacerse de acuerdo con las guías de manejo institucionales basadas en la mejor literatura disponible adoptada, y luego la calidad de la prescripción se calificaba por la adherencia las guías.

Modificación de terapia consecuencia del PROA:

Modificación de terapia puede corresponder a cambios en la formulación o suspensión del AB.

La frecuencia y porcentaje de modificaciones de terapia por todas las especialidades fue 3805 veces (40,7%) del total de las prescripciones. Las modificaciones por el servicio de infectología fueron 2200 correspondiente al 57,8% del total de las modificaciones. El diagnóstico en el que más hubo

modificaciones de terapia por parte de infectología en frecuencia fue IVU, 495 veces, sin embargo, proporcionalmente fue en el que menos intervenciones realiza el servicio (48,5%), es probable que la mayoría de las modificaciones se hayan podido hacer en este caso por la disponibilidad de reportes de urocultivo, que podían evaluarse e intervenir por cada grupo tratante, entre otras, gracias a las actividades educativas realizadas. El grupo de Apendicitis / Peritonitis / Absceso Intraabdominal fue en el que más intervenciones hubo por infectología, 66,8% de modificaciones.

El porcentaje de modificaciones de terapia por infectología – PROA en nuestro estudio durante los años 2016, 2017 y 2018 fue 59.7%, 58.4% y 53.5% esto muestra un reducción en las mismas que se podrían atribuir a una mayor adherencia a las guías de manejo de infecciones institucional. Es de esperarse un porcentaje alto de modificaciones de terapia por infectología de manera directa, pero al pasar el tiempo, se espera que otros servicios hagan de manera espontánea las intervenciones debido al impacto de las estrategias educativas y de auditoria concurrente y retroalimentación. En una cohorte de pacientes de hospitales de Veterans Health Administration (VHA) en lugares con y sin infectólogos la presencia de un infectólogo se asoció a un menor uso de AB (OR 0,92 IC 95%; 0.85-0.99), menor uso de AB de amplio espectro (OR 0,61; IC 95%; 0,54–0,70) y un mayor uso de β -lactámicos de espectro reducido (OR 1,43; IC 95%; 1,22–1,67) lo que lleva a la conclusión de que un especialista en enfermedades infecciosas es importante para la eficiente administración de AB (78).

Tiempo hasta el desescalamiento AB:

El desescalamiento puede entenderse como ajuste del tratamiento AB inicial o la interrupción del mismo cuando se considera que no hay infección activa.

En nuestro estudio no hubo variaciones amplias en cuanto al tiempo hasta el desescalamiento por diagnóstico ni por AB que estuvo entre 2,7 a 3,1 días que

son los tiempos esperados para tener aislamientos microbiológicos en medios de cultivos convencionales y refleja una comunicación activa entre la notificación de los informes por parte del laboratorio y las intervenciones pertinentes, lo cual va en concordancia con lo que puede observar en otros estudios con desescalamiento en 72 horas. En el estudio de Liu et al.,2016 se evaluó el desescalamiento de los AB en un plazo de 72 horas el diagnóstico que más frecuentemente es susceptible de la reducción de espectro de actividad en ese trabajo es infección del tracto urinario en un 94% de los casos (OR: 18.8 CI: 2.2-162) y el menos susceptible de desescalar fue infección de piel y tejidos blandos en 44% (ND). En un plazo de 96 horas se hizo desescalamiento al 71% de los pacientes con el resultado del cultivo positivo y al 72% de los pacientes con cultivos negativos, esto implica que no solo con base en reportes microbiológicos positivos se puede ajustar manejos AB, sino que esta decisión se puede tomar también con base en guías de manejo pertinentes (77). En el estudio DIANA los AB que fueron más frecuentemente ajustados a un menor espectro de actividad fueron en su orden: penicilinas anti-pseudomonas con inhibidor de beta lactamasa 37,8%, carbapenémicos 27%, cefalosporinas de tercera generación 23,8%, glicopéptidos 30% (79).

Terapias antimicrobianas acortadas:

En nuestro estudio se observa que en el transcurso de los tres años evaluados cuando se mide la variable duración programada de tratamiento en días, existe una reducción de 11 días en el primer año a 6 días en el tercer año lo cual va acorde a las recomendaciones para la reducción de la duración de tratamientos AB y sugiere que hay impacto favorable de medidas educativas y de auditoría concurrente y retroalimentación de nuestro PROA, llevando a los grupos tratantes a programar tratamientos AB más cortos. Cuando se ha medido el desempeño de los PROA , en un metaanálisis realizado por Kyaw (80) incluyendo 40 estudios de países con altos ingresos y 12 de países de bajos y medianos ingresos, se encontró una reducción de prescripciones de AB en 10% y un 28% de reducción en el consumo de estos (80).

Con relación a las terapias antimicrobianas acortadas en comparación con duraciones extendidas la evidencia sugiere que no hay diferencias en curación clínica con un OR combinado de 1.1 (95% CI, 0.85-1.45), tampoco hubo diferencias en cura microbiológica $d = 1,2\%$ (IC del 95%, $-4,1\%$ - $6,4\%$), mortalidad a corto plazo (45 días) $d = 0,3\%$ (IC del 95%, $-1,2\%$ - $1,8\%$) y mortalidad a largo plazo (60 a 180 días) $d = -0,4\%$ (IC del 95%, $-6,3\%$ - $5,5$). En recurrencia de infección solo en el subgrupo de pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica y por bacilos Gram negativos no fermentadores hubo diferencias a favor de los tratamientos prolongados al no alcanzar el margen de no inferioridad del 10% (81). En un metaanálisis que incluyó 5 estudios entre 2004 y 2020 se plantearon responder a la pregunta de si los tratamientos AB, administrados en distintas duraciones, modifica el estado de colonización de los pacientes que han sido tratados por bacterias resistentes. Uno de los resultados más llamativos fue un OR 1.08 (intervalo de credibilidad del 80%: 1,04% a 1,12%) para adquirir resistencia en bacterias Gramnegativas por cada día adicional de terapia lo que se interpreta como un aumento del 7% diario para adquirir resistencia (82). Con base en lo anterior se pueden hacer recomendaciones en la medida de lo posible de brindar tratamiento AB acortados.

Cada vez hay más información referente a los beneficios de las terapias antibióticas cortas, en lo que tiene que ver con mantenimiento de la efectividad y disminución de toxicidad y costos como lo mencionan en diferentes documentos. En un ensayo clínico aleatorizado de Leone et al. Evaluaron el desescalamiento comparado con continuación del tratamiento empírico teniendo como desenlace principal duración de estancia en UCI sin encontrar diferencias significativas para el margen de no inferioridad (15.2 días en desescalamiento y 11.8 días en continuación $p: 0,71$). Para el desenlace secundario de mortalidad a los 28 días tampoco se encontraron diferencias significativas (31% en el grupo desescalamiento y 23% en continuación $p: 0,55$) (83). En otro trabajo se evaluaron 20 estudios observacionales en los que se comparaba mortalidad con estrategias de desescalamiento versus no desescalamiento sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en 14 estudios y con disminución de mortalidad en

6 de los estudios en los grupos de desescalamiento. Concluyeron que el desescalamiento se asocia con menor mortalidad RR 0,71 (IC: 95% 0,63-0,80) (84). De manera similar, Karanika publicó un metaanálisis describiendo el consumo de AB, la incidencia de infección por ciertos microorganismos, costos, y mortalidad asociada a infección antes y después de la implementación de un PROA en este trabajo, el consumo de AB en general disminuyó 19,1% (IC: -30,1 – 7,5), siendo de -26% (IC: -52% - 0,8) en AB controlados. En las unidades de cuidado intensivo se redujo 39% (IC: -72% - 6,4%), con una reducción del -18% (IC: -32% - 5%) para carbapenémicos y -14,7%(IC:-27% - 1,7%) para glicopéptidos, lo anterior asociado con reducciones de costos del -33,9% (IC:-42% - 25,9%). También hubo una disminución significativa de la estancia hospitalaria – 8,9% (IC: -12,8 – 5%). En el mismo metaanálisis se evidenció un efecto benéfico en la reducción de infecciones intrahospitalarias por gérmenes resistentes, en el caso de *S. aureus* meticilino resistente RD: -1.7% (IC: -0,029 – 0,005) *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem RD: - 0,079 (IC: -0,113 – 0,040) y *Klebsiella* spp. BLEE : RD: -0,104 (IC -0,153 – 0,055) (85).

Toma de cultivos:

En el 62.1% de los registros revisados, se encontró solicitud de muestras para cultivos convencionales, de ellos, el 76% fueron positivos. Este valor estuvo influenciado por patologías en las que no es factible la toma de cultivos de manera rutinaria (ej: infecciones de piel y tejidos blandos no purulentas). Liu et al.,2016 en su estudio incluyó 240 pacientes, al 98% se les toma muestras para cultivos de las cuales el 40% fueron positivas para el aislamiento de un microorganismo (77). En la literatura se documentan porcentajes elevados de toma muestras para cultivos microbiológicos, con los datos encontrados en nuestro trabajo se encuentra la necesidad de reforzar la toma de muestras en todos los pacientes que lo tienen indicado con lo cual se podrá hacer ajustes posteriores.

Sospecha de IAAS:

En nuestra cohorte encontramos que la sospecha de IAAS corresponde al 15.6% de los registros evaluados, de las cuales en el 25.3% el servicio de infectología realizó intervenciones, como modificaciones o suspensión de tratamiento. El diagnóstico en el que más hubo sospecha de IAAS fue Choque Séptico/Sepsis de Foco a Esclarecer con 24.4% de los casos; siendo también en el que más intervino infectología (39.8%). El diagnóstico Neumopatía Crónica / EPOC Exacerbado fue en el que menos hubo sospecha de IAAS, y en Neumonía/Empiemas fue el diagnóstico con sospecha de IAAS en el que proporcionalmente menos intervenciones de infectología hubo con 16.6%.

Las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) se asocian con mayor mortalidad, mayor tiempo de estancia hospitalaria y mayores costos en atención. El proceso de PROA es una herramienta que puede aportar en vigilancia y ajuste de manejo de posibles IAAS dentro de una institución. Dentro de estas infecciones que son prevenibles se incluyen: infección del tracto urinario asociado a catéteres (CAUTI), infección del torrente sanguíneo asociado a catéter central (CLABSI), neumonía asociada a ventilador (NAV) e infecciones del sitio operatorio entre otras (86). En este escenario se ha desarrollado el concepto de gestión diagnóstica o “diagnostic stewardship” que un programa auxiliar a los PROA en el que se incentiva al inicio el uso racional y nuevos métodos de diagnósticos moleculares que favorezca el uso correcto de AB (87). En diferentes escenarios existen recomendaciones para evitar el sobrediagnóstico y clasificar erróneamente las IAAS. En CAUTI por ejemplo se recomienda no ordenar muestras microbiológicas de orina basadas en síntomas o signos inespecíficos como cambios de la orina (color, olor) y procesar muestras que no hayan sido tomadas directamente de bolsas colectoras y solo si se documenta piuria en el parcial de orina para evitar el uso de AB en bacteriuria asintomática. En un estudio en el que participaron 50 hospitales de Michigan (EE.UU) en un periodo de tres años 2017-2020 se mejoran las estrategias para el procesamiento de las muestras de orina con base en definiciones de criterios de bacteriuria asintomática, se encontró una reducción del

29% (IC 95 %: 26,2 %-32,2 %) al 17,1 % (IC 95%: 14,3%-20,2%) de tratamiento AB a pacientes con bacteriuria asintomática y una reducción de urocultivos positivos del 34% (IC 95%: 31,0%-37,3%) al 22,5% (IC: 95%: 19,7%-25,6%) lo que se traduce en una menor solicitud de estos (88). En el contexto de sospecha de CLABSI no se recomienda tomar hemocultivos en pacientes con bajo riesgo de bacteriemia (fiebre aislada en el hospitalizado, neumonía adquirida en la comunidad no severa, celulitis) y establecer protocolos de descontaminación de la piel previo a la toma de los hemocultivos (89). En el caso de infecciones del torrente sanguíneo, las pruebas diagnósticas rápidas (Reacción en cadena de la polimerasa, MALDI-TOF MS), como parte de los PROA y el diagnostic stewardship en comparación con los sistemas convencionales para cultivos microbiológicos ha mostrado una reducción en mortalidad OR 0.72, (IC 95%: 0.59-0.87) la cual no se observa si estas pruebas rápidas no se acompañan de un PROA OR 0.91 IC 95%: 0.84-0.89) (90).

En Colombia las IAAS de notificación obligatoria son neumonía asociada a ventilador mecánico (NAV), infección sintomática del tracto urinario asociada a catéter (ISTU-AC) e infección del torrente sanguíneo asociada a catéter (ITS-AC) con datos tomados de unidades de cuidados intensivos. Para abril de 2024 se habían notificado 2040 casos de los cuales 993 son ITS-AC, 585 NAV y 462 ISTU-AC con 249 (12.2%) de fallecimientos asociados (91).

El impacto de los PROA es favorable en variables importantes asociadas a desenlaces de atención de pacientes, en el estudio de Reyes et al., 2023; se describió la mortalidad global, mortalidad por causas infecciosas, estancia hospitalaria y readmisión a los 30 días por causas infecciosas, se encontraron diferencias importantes en la variables mencionadas previamente: mortalidad global (29% vs 15%; $p < 0,001$, mortalidad por causas infecciosas (25% vs 9%; $p < 0.001$) disminución de estancia hospitalaria (45 días vs 21 días; $p < 0.001$) y disminución de reingreso por causas infecciosas (14% vs 10%; $p = 0.085$) (75). En nuestro estudio no se cuenta con datos de comparación para este tipo de desenlaces por ser un trabajo descriptivo, pero por los datos disponibles es

concordante la oportunidad de hacer ajustes de tratamiento que se espera llevaran a desenlaces favorables en efectividad de manejo, menor toxicidad, menor estancia hospitalaria y costos.

La principal limitación de nuestro trabajo es el diseño descriptivo del mismo que al carecer de grupo control no permite evaluar posibles diferencias en mortalidad, estancia hospitalaria, toxicidad de los medicamentos de los pacientes valorados por PROA versus los que no fueron susceptibles de revisión, sin embargo, según la literatura disponible es de esperarse ventajas en estas variables con desarrollo e implementación de un PROA. Otra limitación es que no se cuenta con los datos de la duración final de los tratamientos AB ni las moléculas usadas, lo cual no permite confirmar las terapias más cortas sino únicamente la programación de estas.

Dentro de los datos relevantes que faltaron está el perfil de susceptibilidad de los microorganismos debido a que no se estandarizó la forma de reportarlos y al incluirlos la información podría ser errónea.

Hubo una importante cantidad de pacientes (n:1592) que debieron ser excluidos del análisis debido a que para el momento de la evaluación por parte de PROA el paciente no se encontraba en la institución (egreso, fallecido).

En una segunda parte de un trabajo como este se podría incluir grupo control para comparar variables de interés de pacientes intervenidos con no intervenidos.

11 Conclusiones

Las infecciones más frecuentes que implican atención de pacientes de manera hospitalaria y prescripción de AB son: infección de vías urinarias (IVU),

neumonía/empiemas, Apendicitis/peritonitis/absceso intraabdominal, Choque séptico/sepsis de foco a esclarecer, neumopatía crónica/EPOC exacerbado.

Los AB más frecuentemente prescritos para estas infecciones son: piperacilina tazobactam, vancomicina, meropenem, ertapenem y ceftriaxona.

Un porcentaje significativo de los pacientes con antibioticoterapia formulada son susceptibles de haber escogido terapias antibióticas más acertadas, y aún de aquellos casos en los que el manejo antibiótico inicial es acertado, hay un grupo significativo de pacientes cuya prescripción se puede optimizar.

La optimización se puede hacer con base en guías de manejo o de realización y análisis de reportes microbiológicos por un programa PROA.

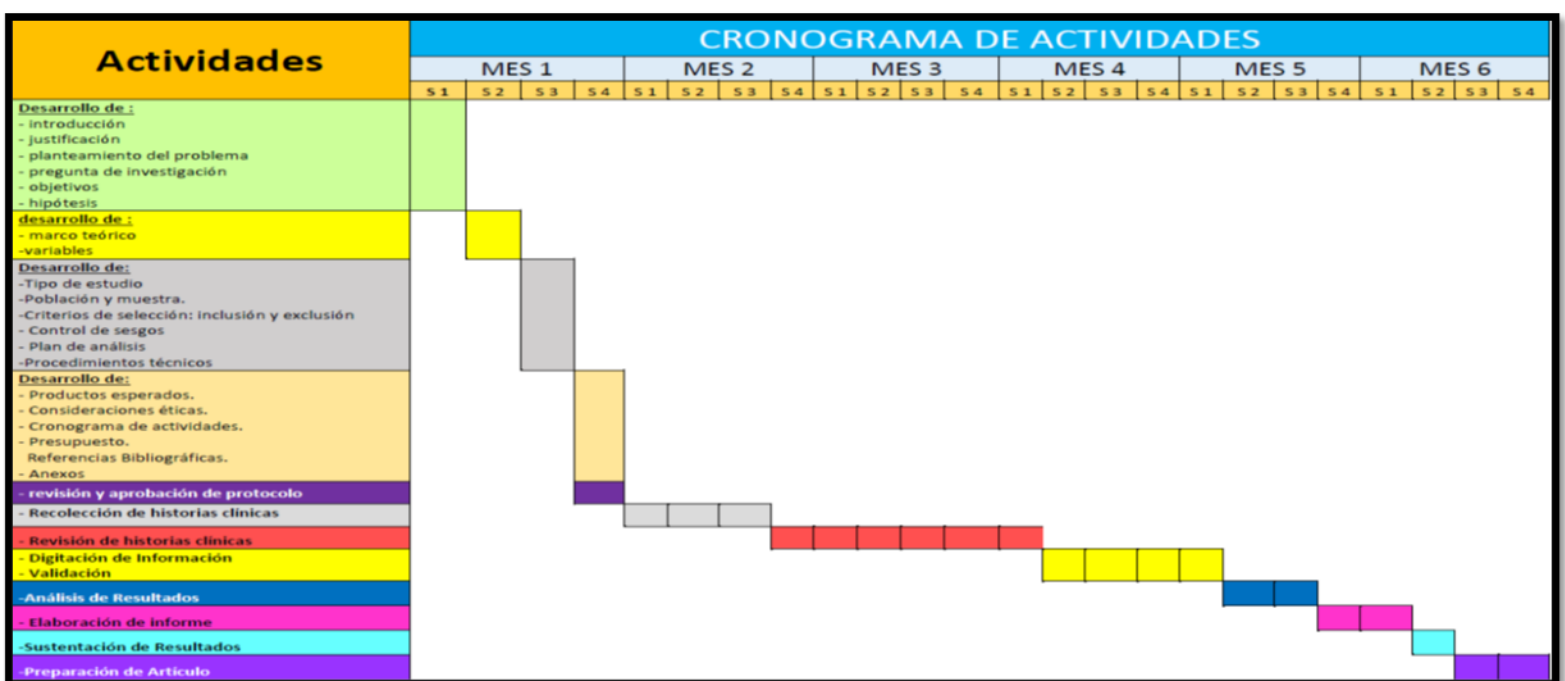
Se recomienda establecer y fortalecer programas de educación continua para los profesionales de la salud sobre el uso apropiado de antimicrobianos y la selección correcta de las pruebas diagnósticas. Los PROA requieren monitorización y evaluaciones periódicas que evalúen la adherencia a los protocolos institucionales y la efectividad del programa. Podemos recomendar que dentro del proceso de seguimiento se estandaricen los reportes e informes en general para poder tener uniformidad en la interpretación de los hallazgos microbiológicos.

12 Administración del proyecto

12.1 Presupuesto:

PRESUPUESTO ESTIMADO			
Ítem	Valor Solicitado	Contrapartida Externa	Total
Personal	2'000.000	NA	\$2'000.000
Equipos, Insumos y Materiales	1'000.000	NA	\$1'000.000
Viajes (locales, nacionales e internacionales)	1'000.000	NA	\$1'000.000
Publicaciones	200.000	NA	\$ 200.000
Gasto de impuestos, tasas o contribuciones y gastos notariales	200.000	NA	\$ 200.000
Valor Total	\$ 4'400.000	NA	\$ 4'400.000

12.2 Cronograma:



13 Referencias

1. Spellberg, B. (2011). Mandell, Douglas, Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica* (Novena ed., Vol. I, pp. 211-221). Elsevier España.
2. Uddin, T. M., Chakraborty, A. J., Khusro, A., Zidan, B. R. M., Mitra, S., Emran, T. B., Dhama, K., Ripon, M. K. H., Gajdács, M., Sahibzada, M. U. K., Hossain, M. J., & Koirala, N. (2021). Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *Journal of Infection and Public Health*, 14(12), 1750–1766. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.10.020>
3. Huijbers, P. M. C., Blaak, H., de Jong, M. C. M., Graat, E. A. M., Vandenbroucke-Grauls, C. M. J. E., & de Roda Husman, A. M. (2015). Role of the environment in the transmission of antimicrobial resistance to humans: A review. *Environmental Science & Technology*, 49(20), 11993–12004. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b02566>
4. Machowska, A., & Stålsby Lundborg, C. (2018). Drivers of irrational use of antibiotics in Europe. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(1), 27. <https://doi.org/10.3390/ijerph16010027>
5. Founou, R. C., Founou, L. L., & Essack, S. Y. (2017). Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 12(12), e0189621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189621>
6. Friedman, N. D., Temkin, E., & Carmeli, Y. (2016). The negative impact of antibiotic resistance. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 22(5), 416–422. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.12.002>.

7. Ribeiro da Cunha, B., Fonseca, L. P., & Calado, C. R. C. (2019). Antibiotic Discovery: Where Have We Come from, Where Do We Go?. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 8(2), 45. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8020045>.
8. Cassini, A., Högberg, L. D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G. S., Colomb-Cotinat, M., Kretzschmar, M. E., Devleeschauwer, B., Cecchini, M., Ouakrim, D. A., Oliveira, T. C., Struelens, M. J., Suetens, C., Monnet, D. L., & Burden of AMR Collaborative Group. (2019). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 19(1), 56–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)
9. Frieri, M., Kumar, K., & Boutin, A. (2017). Antibiotic resistance. *Journal of Infection and Public Health*, 10(4), 369–378. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.08.007>.
10. Shallcross, L. J., Howard, S. J., Fowler, T., & Davies, S. C. (2015). Tackling the threat of antimicrobial resistance: from policy to sustainable action. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 370(1670), 20140082. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0082>.
11. Resolución 2471 de 2022, Ministerio de salud y protección social de Colombia. Disponible en línea: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%202471%20de%202022.pdf
12. Hernández-Gómez, C., Blanco, V. M., Motoa, G., Correa, A., Maya, J. J., De la Cadena, E., Perengüez, M., Rojas, L., Hernández, A., Vallejo, M., & Villegas, M. V. (2013). Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia. *Biomedica: revista del Instituto Nacional de Salud*, 34(0), 91. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.1667>.

13. Informe de resultados de la vigilancia por laboratorio de resistencia antimicrobiana en infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) 2018. INS. Disponible en línea: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Informe-vigilancia-por-laboratorio-resistencia-antimicrobiana-y-whonet-IAAS-2018.pdf>
14. Vacca, C., Niño, C., & Reveiz, L. (2011). Restricción de la venta de AB en farmacias de Bogotá, Colombia: estudio descriptivo. *Rev Panam Salud Publica*, 30(6), 586–591.
15. Characterising the purchase of antibiotics in drugstores in Bogotá: a users' perspective. (2011). *Rev Investig en Segur Soc y Salud*, 13(1), 15–29.
16. Leal AL, Álvarez CA. Boletín informativo GREBO 2021. 2021;(2027):24.
17. Barlam, T. F., Cosgrove, S. E., Abbo, L. M., Macdougall, C., Schuetz, A. N., Septimus, E. J., Srinivasan, A., Dellit, T. H., Falck-Ytter, Y. T., Fishman, N. O., Hamilton, C. W., Jenkins, T. C., Lipsett, P. A., Malani, P. N., May, L. S., Moran, G. J., Neuhauser, M. M., Newland, J. G., Ohl, C. A., ... Trivedi, K. K. (2016). Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*, 62(10), e51-77.
18. Organización Mundial de la Salud. Disponible en línea: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
19. Durand, G. A., Raoult, D., & Dubourg, G. (2019). Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *International journal of antimicrobial agents*, 53(4), 371–382. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.11.010>.

20. Barlow, M., & Hall, B. G. (2002). Phylogenetic analysis shows that the OXA beta-lactamase genes have been on plasmids for millions of years. *Journal of molecular evolution*, 55(3), 314–321. <https://doi.org/10.1007/s00239-002-2328-y>
21. D'Costa, V. M., King, C. E., Kalan, L., Morar, M., Sung, W. W., Schwarz, C., Froese, D., Zazula, G., Calmels, F., Debruyne, R., Golding, G. B., Poinar, H. N., & Wright, G. D. (2011). Antibiotic resistance is ancient. *Nature*, 477(7365), 457–461. <https://doi.org/10.1038/nature10388>.
22. Lewis K. (2013). Platforms for antibiotic discovery. *Nature reviews. Drug discovery*, 12(5), 371–387. <https://doi.org/10.1038/nrd3975>
23. Wainwright, M. (1990). Miracle cure: the history of penicillin and the golden age of antibiotics, 38-48.
24. Plackett, B. (2020). Why big pharma has abandoned antibiotics. *Nature*, 586(7830), S50–S52. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02884-3>.
25. Uddin, T. M., Chakraborty, A. J., Khusro, A., Zidan, B. R. M., Mitra, S., Emran, T. B., Dhama, K., Ripon, M. K. H., Gajdács, M., Sahibzada, M. U. K., Hossain, M. J., & Koirala, N. (2021). Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *Journal of infection and public health*, 14(12), 1750–1766. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.10.020>.
26. 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Geneva: World Health Organization; 2022.
27. von Wintersdorff, C. J., Penders, J., van Niekerk, J. M., Mills, N. D., Majumder, S., van Alphen, L. B., Savelkoul, P. H., & Wolffs, P. F. (2016). Dissemination of Antimicrobial Resistance in Microbial Ecosystems through Horizontal Gene Transfer. *Frontiers in microbiology*, 7, 173. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00173>.

28. Zhao, R., Feng, J., Liu, J., Fu, W., Li, X., & Li, B. (2019). Deciphering of microbial community and antibiotic resistance genes in activated sludge reactors under high selective pressure of different antibiotics. *Water research*, 151, 388–402. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.12.034>.
29. Chokshi, A., Sifri, Z., Cennimo, D., & Horng, H. (2019). Global Contributors to Antibiotic Resistance. *Journal of global infectious diseases*, 11(1), 36–42. https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_110_18.
30. Nepal, G., & Bhatta, S. (2018). Self-medication with Antibiotics in WHO Southeast Asian Region: A Systematic Review. *Cureus*, 10(4), e2428. <https://doi.org/10.7759/cureus.2428>.
31. Almagor, J., Temkin, E., Benenson, I., Fallach, N., & Carmeli, Y. (2018). The impact of anti-biotic use on transmission of resistant bacteria in hospitals: insights from an agent-based model. *PLoS One*, 13.
32. Manyi-Loh, C., Mamphweli, S., Meyer, E., & Okoh, A. (2018). Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(4), 795. <https://doi.org/10.3390/molecules23040795>.
33. Rodríguez-Baño, J., Paño-Pardo, J. R., Alvarez-Rocha, L., Asensio, A., Calbo, E., Cercenado, E., Cisneros, J. M., Cobo, J., Delgado, O., Garnacho-Montero, J., Grau, S., Horcajada, J. P., Hornero, A., Murillas-Angoiti, J., Oliver, A., Padilla, B., Pasquau, J., Pujol, M., Ruiz-Garbajosa, P., San Juan, R., ... Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (2012). Programas de optimización de uso de AB (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH

consensus document]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 30(1), 22.e1–22.e23. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.09.018>.

34. Organización Mundial de la Salud. Programas de optimización de los AB en instituciones sanitarias de los países de ingresos bajos y medianos: manual práctico de la OMS: Organización Mundial de la Salud; 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/335947>

35. Orientaciones normativas de la OMS sobre las actividades integrales para la optimización de los AB [WHO policy guidance on integrated antimicrobial stewardship activities]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021.

36. Monitoring and evaluation of the global action plan on antimicrobial resistance: framework and recommended indicators. Ginebra, Organización Mundial de la Salud; 2019.

37. Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Paho.org. Recuperado el 29 de abril de 2024, de https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49145/9789275320167_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y.

38. No podemos esperar: Asegurar el futuro contra las infecciones farmacorresistentes. Informe para el Secretario General de las Naciones Unidas. Grupo de Coordinación Interorganismos sobre Resistencia a los AB (IACG); 2019.

39. Ellegård, L. M., Dietrichson, J., & Anell, A. (2018). Can pay-for-performance to primary care providers stimulate appropriate use of antibiotics?. *Health economics*, 27(1), e39–e54. <https://doi.org/10.1002/hec.3535>.

40. Engage-TB: integración de las actividades comunitarias de lucha contra la tuberculosis en el trabajo de las organizaciones no gubernamentales y otras organizaciones de la sociedad civil: orientaciones operacionales. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012.

41. Estrategia mundial de recursos humanos para la salud: personal sanitario 2030. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016.

42. Technical brief on water, sanitation, hygiene (WASH) and wastewater management to prevent infections and reduce the spread of antimicrobial resistance (AMR). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020.

43. Improving infection prevention and control at the health facility: interim practical manual supporting implementation of the WHO Guidelines on Core Components of Infection Prevention and Control Programmes. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018.

44. GLASS guide for national surveillance systems for monitoring antimicrobial consumption in hospitals. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020

45. ATC/DDD index 2021. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2021.

46. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015.

47. Lineamientos técnicos para la implementación de programas de optimización de AB en el escenario hospitalario y ambulatorio. Asociación Colombiana de Infectología- ACIN- Capítulo Central. Ministerio de Salud y Protección Social. 2019.

-

48. Walsh, T. R., Gales, A. C., Laxminarayan, R., & Dodd, P. C. (2023). Antimicrobial Resistance: Addressing a Global Threat to Humanity. *PLoS medicine*, 20(7), e1004264. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004264>.
49. Aguilar, G. R., Swetschinski, L. R., Weaver, N. D., Ikuta, K. S., Mestrovic, T., Gray, A. P., Chung, E., Wool, E. E., Han, C., Hayoon, A. G., Araki, D. T., Abdollahi, A., Abu-Zaid, A., Adnan, M., Agarwal, R., Dehkordi, J. A., Aravkin, A. Y., Areda, D., Azzam, A. Y., ... Naghavi, M. (2023). The burden of antimicrobial resistance in the Americas in 2019: a cross-country systematic analysis. *Lancet Regional Health. Americas*, 25(100561), 100561. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100561>.
50. Lewnard, J. A., Charani, E., Gleason, A., Hsu, L. Y., Khan, W. A., Karkey, A., Chandler, C. I. R., Mashe, T., Khan, E. A., Bulabula, A. N. H., Donado-Godoy, P., & Laxminarayan, R. (2024). Burden of bacterial antimicrobial resistance in low-income and middle-income countries avertible by existing interventions: an evidence review and modelling analysis. *Lancet*, 403(10442), 2439–2454. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00862-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00862-6).
51. Baur, D., Gladstone, B. P., Burkert, F., Carrara, E., Foschi, F., Döbele, S., & Tacconelli, E. (2017). Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(9), 990–1001. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30325-0](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30325-0)
52. Chrysou, K., Zarkotou, O., Kalofolia, S., Papagiannakopoulou, P., Mamali, V., Chrysos, G., Themeli-Digalaki, K., Sypsas, N., Tsakris, A., & Pournaras, S. (2022). Impact of a 4-year antimicrobial stewardship program implemented in a Greek tertiary hospital. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 41(1), 127–132. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04290-7>.

53. Giamarellou, H., Galani, L., Karavasilis, T., Ioannidis, K., & Karaiskos, I. (2023). Antimicrobial stewardship in the hospital setting: A narrative review. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(10), 1557. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12101557>

54. Rhee, C., Chen, T., Kadri, S. S., Lawandi, A., Yek, C., Walker, M., Warner, S., Fram, D., Chen, H.-C., Shappell, C. N., DelloStritto, L., Klompas, M., & CDC Prevention Epicenters Program. (2024). Trends in empiric broad-spectrum antibiotic use for suspected community-onset sepsis in US hospitals. *JAMA Network Open*, 7(6), e2418923. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.18923>.

55. Rhee, C., Kadri, S. S., Dekker, J. P., Danner, R. L., Chen, H. C., Fram, D., Zhang, F., Wang, R., Klompas, M., & CDC Prevention Epicenters Program (2020). Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogens in Culture-Proven Sepsis and Outcomes Associated With Inadequate and Broad-Spectrum Empiric Antibiotic Use. *JAMA network open*, 3(4), e202899. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2899>.

56. Zay Ya, K., Win, P. T. N., Bielicki, J., Lambiris, M., & Fink, G. (2023). Association Between Antimicrobial Stewardship Programs and Antibiotic Use Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA network open*, 6(2), e2253806. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.53806>.

57. Jhaveri, T. A., Weiss, Z. F., Winkler, M. L., Pyden, A. D., Basu, S. S., & Pecora, N. D. (2024). A decade of clinical microbiology: top 10 advances in 10 years: what every infection preventionist and antimicrobial steward should know. *Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology: ASHE*, 4(1), e8. <https://doi.org/10.1017/ash.2024.10>

58. Van Heuverswyn, J., Valik, J. K., Desirée van der Werff, S., Hedberg, P., Giske, C., & Naclér, P. (2023). Association Between Time to Appropriate

Antimicrobial Treatment and 30-day Mortality in Patients With Bloodstream Infections: A Retrospective Cohort Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 76(3), 469–478. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac727>.

59. Peri, A. M., Chatfield, M. D., Ling, W., Furuya-Kanamori, L., Harris, P. N. A., & Paterson, D. L. (2024). Rapid diagnostic tests and antimicrobial stewardship programs for the management of bloodstream infection: What is their relative contribution to improving clinical outcomes? A systematic review and network meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae234>

60. Fabre, V., Cosgrove, S. E., Secaira, C., Tapia Torrez, J. C., Lessa, F. C., Patel, T. S., & Quiros, R. (2022). Antimicrobial stewardship in Latin America: Past, present, and future. *Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology: ASHE*, 2(1), e68. <https://doi.org/10.1017/ash.2022.47>

61. Romo-Castillo, H. F., & Pazin-Filho, A. (2022). Towards implementing an antibiotic stewardship programme (ASP) in Ecuador: evaluating antibiotic consumption and the impact of an ASP in a tertiary hospital according to World Health Organization (WHO) recommendations. *Journal of global antimicrobial resistance*, 29, 462–467. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.11.001>.

62. Doltrario, A. B., Gaspar, G. G., Ungari, A. Q., Martinez, R., Pazin Filho, A., Maciel, B. C., Bellissimo-Rodrigues, F., & Santana, R. C. (2022). Assessment of preauthorization and 24-hour expert consultation as a restrictive antimicrobial stewardship bundle in a Brazilian tertiary-care hospital: an interrupted time series analysis. *Infection prevention in practice*, 4(1), 100201. <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2022.100201>.

63. Pallares, C. J., Porras, J., De La Cadena, E., García-Betancur, J. C., Restrepo-Arbeláez, N., Viveros, S. M. C., Cornistein, W., Castañeda-Méndez, P., Cuellar, L., Boldim-Ferreira, D., Chaverri-Murillo, J., Labarca, J. A., & Villegas, M. V. (2023). Antimicrobial stewardship programs in seven Latin American countries: facing the challenges. *BMC Infectious Diseases*, 23(1), 463. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08398-3>

64. Restrepo-Arbeláez, N., Garcia-Betancur, J. C., Pallares, C. J., & Villegas, M. V. (2023). Antimicrobial stewardship programs in Latin America and the Caribbean: A story of perseverance, challenges, and goals. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/antibiotics12081342>

65. Jiménez Pearson, M. A., Galas, M., Corso, A., Hormazábal, J. C., Duarte Valderrama, C., Salgado Marcano, N., Ramón-Pardo, P., & Melano, R. G. (2019). Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes [Latin American consensus to define, categorize, and report multidrug-resistant, extensively drug-resistant, or pandrug-resistant pathogens Consenso latino-americano para definição, categorização e notificação de patógenos multirresistentes, com resistência ampliada ou panresistentes]. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*, 43, e65. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.65>.

66. McGowan, J. E., Jr, & Gerding, D. N. (1996). Does antibiotic restriction prevent resistance? *New horizons (Baltimore, Md.)*, 4(3), 370–376.

67. Shlaes, D. M., Gerding, D. N., John, J. F., Jr, Craig, W. A., Bornstein, D. L., Duncan, R. A., Eckman, M. R., Farrer, W. E., Greene, W. H., Lorian, V., Levy, S., McGowan, J. E., Jr, Paul, S. M., Ruskin, J., Tenover, F. C., & Watanakunakorn, C. (1997). Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clinical*

infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 25(3), 584–599. <https://doi.org/10.1086/513766>.

68. The Copenhagen Recommendations. Report from the invitational EU conference on The Microbial Threat. Copenhagen, Denmark. Sept. 9-10. 1998.

69. World Health Assembly. (1998). Emerging and other communicable diseases: antimicrobial resistance. World Health Organization.

70. Dellit, T. H., Owens, R. C., McGowan, J. E., Jr, Gerding, D. N., Weinstein, R. A., Burke, J. P., Huskins, W. C., Paterson, D. L., Fishman, N. O., Carpenter, C. F., Brennan, P. J., Billeter, M., Hooton, T. M., Infectious Diseases Society of America, & Society for Healthcare Epidemiology of America (2007). Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 44(2), 159–177. <https://doi.org/10.1086/510393>.

71. Dyar, O. J., Huttner, B., Schouten, J., & Pulcini, C. (2017). What is antimicrobial stewardship? *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 23(11), 793-798. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.026>.

72. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Rx in hospitals: proceed with caution. *Vital Signs*, March 2014. www.cdc.gov/vitalsigns/pdf/2014-03-vitalsigns.pdf

73. CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Available at <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>.

74. Colombia. Institute for Health Metrics and Evaluation. Recuperado el 14 de junio de 2024, de <https://www.healthdata.org/research-analysis/health-by-location/profiles/Colombia>.

75. Reyes, R. E., López, M. J., Pérez, J. E., & Martínez, G. (2023). Description of changes in clinical outcomes following the implementation of an antibiotic stewardship program in a level IV hospital. Descripción del cambio en desenlaces clínicos posteriores a la implementación de un programa de gestión de AB en un hospital de cuarto nivel de atención en salud. *Biomédica : revista del Instituto Nacional de Salud*, 43(2), 244–251. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6748>
76. Ortiz, G., Dueñas, C., Rodríguez, F., Barrera, L., de La Rosa, G., Dennis, R., Jaimes, F. (2014). Epidemiología de la sepsis en unidades de cuidado intensivo en Colombia. *Biomédica*, 34(1), 40–7. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i1.1439>.
77. Liu, P., Ohl, C., Johnson, J., Williamson, J., Beardsley, J., & Luther, V. (2016). Frequency of empiric antibiotic de-escalation in an acute care hospital with an established Antimicrobial Stewardship Program. *BMC infectious diseases*, 16(1), 751. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2080-3>.
78. Daniel J Livorsi, Rajeshwari Nair, Brian C Lund, Bruce Alexander, Brice F Beck, Michihiko Goto, Michael Ohl, Mary S Vaughan-Sarrazin, Matthew B Goetz, Eli N Perencevich, Antibiotic Stewardship Implementation and Antibiotic Use at Hospitals with and Without On-site Infectious Disease Specialists, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 72, Issue 10, 15 May 2021, Pages 1810–1817, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa388>.
79. De Bus, L., Depuydt, P., Steen, J., Dhaese, S., De Smet, K., Tabah, A., Akova, M., Cotta, M. O., De Pascale, G., Dimopoulos, G., Fujitani, S., Garnacho-Montero, J., Leone, M., Lipman, J., Ostermann, M., Paiva, J. A., Schouten, J., Sjövall, F., Timsit, J. F., Roberts, J. A., the DIANA study group (2020). Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive care medicine*, 46(7), 1404–1417. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06111-5>.
80. Zay Ya, K., Win, P. T. N., Bielicki, J., Lambiris, M., & Fink, G. (2023). Association Between Antimicrobial Stewardship Programs and Antibiotic Use

Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA network open*, 6(2), e2253806. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.53806>.

81. Royer, S., DeMerle, K. M., Dickson, R. P., & Prescott, H. C. (2018). Shorter Versus Longer Courses of Antibiotics for Infection in Hospitalized Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of hospital medicine*, 13(5), 336–342. <https://doi.org/10.12788/jhm.2905>.

82. Mo, Y., Oonsivilai, M., Lim, C., Niehus, R., & Cooper, B. S. (2023). Implications of reducing antibiotic treatment duration for antimicrobial resistance in hospital settings: A modelling study and meta-analysis. *PLoS medicine*, 20(6), e1004013. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004013>.

83. Leone, M., Bechis, C., Baumstarck, K., Lefrant, J. Y., Albanèse, J., Jaber, S., Lepape, A., Constantin, J. M., Papazian, L., Bruder, N., Allaouchiche, B., Bézulier, K., Antonini, F., Textoris, J., Martin, C., & AZUREA Network Investigators (2014). De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive care medicine*, 40(10), 1399–1408. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3411-8>.

84. Lakbar, I., De Waele, J.J., Tabah, A. et al. Antimicrobial De-Escalation in the ICU: From Recommendations to Level of Evidence. *Adv Ther* 37, 3083–3096 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01390-2>.

85. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. 2016. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother* 60: <https://doi.org/10.1128/aac.00825-16>.

86. Madden, G. R., Weinstein, R. A., & Sifri, C. D. (2018). Diagnostic Stewardship for Healthcare-Associated Infections: Opportunities and Challenges to Safely Reduce Test Use. *Infection control and hospital epidemiology*, 39(2), 214–218. <https://doi.org/10.1017/ice.2017.278>.

87. Zakhour, J., Haddad, S. F., Kerbage, A., Wertheim, H., Tattevin, P., Voss, A., Ünal, S., Ouedraogo, A. S., Kanj, S. S., & International Society of Antimicrobial

Chemotherapy (ISAC) and the Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA) (2023). Diagnostic stewardship in infectious diseases: a continuum of antimicrobial stewardship in the fight against antimicrobial resistance. *International journal of antimicrobial agents*, 62(1), 106816. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106816>.

88. Vaughn, V. M., Gupta, A., Petty, L. A., Malani, A. N., Osterholzer, D., Patel, P. K., Younas, M., Bernstein, S. J., Burdick, S., Ratz, D., Szymczak, J. E., McLaughlin, E., Czilok, T., Basu, T., Horowitz, J. K., Flanders, S. A., & Gandhi, T. N. (2023). A Statewide Quality Initiative to Reduce Unnecessary Antibiotic Treatment of Asymptomatic Bacteriuria. *JAMA internal medicine*, 183(9), 933–941. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.2749>.

89. Fabre, V., Davis, A., Diekema, D. J., Granwehr, B., Hayden, M. K., Lowe, C. F., Pfeiffer, C. D., Sick-Samuels, A. C., Sullivan, K. V., Van Schooneveld, T. C., & Morgan, D. J. (2023). Principles of diagnostic stewardship: A practical guide from the Society for Healthcare Epidemiology of America Diagnostic Stewardship Task Force. *Infection control and hospital epidemiology*, 44(2), 178–185. <https://doi.org/10.1017/ice.2023.5>.

90. Peri, A. M., Chatfield, M. D., Ling, W., Furuya-Kanamori, L., Harris, P. N. A., & Paterson, D. L. (2024). Rapid diagnostic tests and antimicrobial stewardship programs for the management of bloodstream infection: What is their relative contribution to improving clinical outcomes? A systematic review and network meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae234>.

91. Instituto nacional de salud (2024). Informe de evento. Infecciones asociadas a dispositivos. Recuperado junio de 2024, de <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/IAD%20ABRIL%202024.pdf>

14 Anexos

Anexo 1. Formato de recolección de datos

N° id paciente	Fecha reporte	Sexo	Edad	Diagnostico	Antibiótico formulado	Dosis	Fecha de formulación	Tiempo estimado o tratamiento (días)	Clasificación	Formulación inadecuada	Sospecha IAAS	Reporte tardío	Cultivo	Aislamiento microbiológico	Modificación terapia	Infectología interviene	Fecha cambio o suspensión	Tiempo hasta desescalamiento

Anexo 2. Consentimiento informado

(No aplica)