



**Caracterización de un programa de optimización de antimicrobianos en la prescripción de  
Ampicilina/sulbactam en un hospital pediátrico**

**Autor**

Oscar Eduardo Riaño Galvis

Diana Paola Cerinza Villanueva

**Trabajo presentado como requisito para optar por el  
título de Pediatra**

**Tutores o director de tesis**

Iván Felipe Gutiérrez Tobar

Claudia Alejandra López Cabra

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**

**Especialización en Pediatría**

**Universidad del Rosario**

**Bogotá - Colombia**

**2020**

**Identificación del proyecto**

**Institución académica:** Colegio Mayor de Nuestra del Rosario

**Dependencia:** Especialización en Pediatría

**Título de investigación:** Caracterización de un programa de optimización de antimicrobianos en la prescripción de Ampicilina/sulbactam en un hospital pediátrico

**Institución participante:** Clínica Infantil Colsubsidio

**Tipo de investigación:** Posgrado de Medicina.

**Investigador principal:**

- Oscar Riaño-Galvis, MD. Médico de la Universidad del Rosario, estudiante de tercer año de pediatría en la Universidad del Rosario.
- Diana Cerinza-Villanueva, MD. Médica y cirujana de la Universidad del Rosario, estudiante de tercer año de pediatría en la Universidad del Rosario

**Investigadores asociados:**

- Juan Pablo Londoño Ruíz, MD. Médico de la Universidad de los Andes, Pediatra de la Universidad del Rosario.
- Nadia Bermúdez, Química farmacéuta, Jefe de Farmacia en Clínica Infantil Colsubsidio.

**Asesor temático:** Iván Felipe Gutiérrez Tobar, MD. Infectólogo pediatra en Clínica Infantil Colsubsidio.

**Asesor metodológico:** Claudia Alejandra López Cabra, MD. Magíster y especialista en Epidemiología, Universidad CES- Rosario.

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

## **Agradecimientos**

A Dios por bendecir nuestras vidas, por guiarnos a lo largo de nuestra existencia, ser nuestro apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad.

A nuestras madres, Genny y Nidia, por ser las principales promotoras de nuestros sueños, confiar y creer en nuestros proyectos, por sus consejos, valores y principios.

Al Dr. Iván Felipe Gutiérrez por guiarnos con su paciencia y rectitud como docente en la realización de esta investigación.

A la Clínica Infantil Colsubsidio, por formarnos como profesionales en pediatría y aportar en gran proporción a nuestro desarrollo personal.

A la Universidad del Rosario, por mantener su calidad académica en el tiempo y elegirnos para formar parte de su institución.

## CONTENIDO GENERAL

1.	INTRODUCCIÓN .....	8
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
3.	JUSTIFICACIÓN.....	14
4.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	16
5.	MARCO TEÓRICO .....	17
5.1.	Contextualización general .....	17
5.2.	Uso antibiótico en Colombia.....	18
5.4.	Resistencia antibiótica.....	21
5.5.	Programas de optimización de antimicrobianos - PROA.....	22
6.	OBJETIVOS .....	25
6.1.	<i>General:</i> .....	25
7.	METODOLOGÍA .....	26
7.1.	<i>Tipo y diseño general del estudio.</i> .....	26
7.2.	<i>Población y Muestra</i> .....	27
7.2.1.	<i>Población universo</i> .....	27
7.2.2.	<i>Población blanco</i> .....	27
7.2.3.	<i>Población elegible</i> .....	27
7.2.4.	<i>Tamaño de la muestra</i> .....	28
7.3.	<i>Criterios de selección</i> .....	28
7.3.1.	<i>Criterios de inclusión:</i> .....	28
7.3.2.	<i>Criterios de exclusión:</i> .....	29
7.4.	<i>Variables</i> .....	29
7.5.	<i>Técnicas y procedimiento para la recolección de la información</i> .....	29
7.5.1.	<i>Instrumentos utilizados</i> .....	29
7.5.2.	<i>Forma de recolección de los datos</i> .....	29
7.6.	<i>Métodos para el control de calidad de los datos</i> .....	29
7.6.1.	<i>Sesgo de selección</i> .....	29
7.6.2.	<i>Sesgos de información</i> .....	30

7.6.3. <i>Sesgos de confusión</i> .....	30
7.7. <i>Plan de análisis de resultados</i> .....	30
7.7.1. <i>Métodos y modelos de análisis según tipo de variables</i> .....	30
7.7.2. <i>Programas utilizados para análisis de datos</i> .....	31
7.8. <i>Aspectos éticos</i> .....	32
8. RESULTADOS.....	34
Se incluyeron 307 pacientes distribuidos en dos grupos, previo (N=120) y posterior a la ejecución del PROA (N=187) en la institución. ....	34
8.1. Descripción del PROA .....	34
8.2. Caracterización de la población .....	35
8.3. Descripción de las variables que tuvieron diferencias antes y después de la ejecución del PROA por parte de la institución .....	39
8.3.1 Consumo antibiótico .....	40
8.4. Costos de consumo de viales de Ampicilina sulbactam .....	44
9. DISCUSIÓN .....	45
REFERENCIAS.....	51

## RESUMEN

**Introducción:** Aproximadamente el 50% de las prescripciones de antibióticos son inadecuadas, promoviendo la aparición de resistencia bacteriana, un problema de salud pública en el mundo. Los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) promueven el uso racional de antibióticos. Ampicilina/sulbactam es un antibiótico de uso frecuente en pediatría; no obstante, se desconocen estudios que describan el impacto de un PROA en antibióticos de espectro reducido.

**Objetivo:** Describir las características de la prescripción de Ampicilina/sulbactam antes y después de la ejecución de un PROA en un hospital pediátrico.

**Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo observacional describiendo las características de la prescripción de Ampicilina/sulbactam antes e inmediatamente después de la ejecución de un PROA en menores de 18 años por parte de un hospital pediátrico de tercer nivel en Bogotá, Colombia realizando algunas comparaciones entre los periodos. Se evaluaron las variables clínicas, el consumo antibiótico medido en DOT y los costos hospitalarios. Los datos fueron analizados utilizando SPSS.

**Resultados:** Se incluyeron 307 pacientes distribuidos en dos grupos, previo (N=120) y posterior a la ejecución del PROA (N=187) por la institución. Se observó tras la aplicación del PROA que los días de terapia (DOT) de Ampicilina/sulbactam disminuyeron 68.4%, 425 a 132 por 1000 días-paciente ( $p=0,002$ ); así como, los costos un 64.6%, de COP \$93.500.000 a COP \$33.087.500, derivados de la disminución del consumo directo de viales por mes.

**Conclusiones:** Se observó que el consumo antibiótico y los costos hospitalarios de Ampicilina/sulbactam presentaron una disminución posterior a la ejecución del PROA.

**Palabras clave:** *Antibiótico, Resistencia antibiótica, programa de control de infecciones hospitalarias, uso racional de antibióticos, ahorro para la salud.*

## 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas representan un motivo de consulta frecuente en el servicio de urgencias pediátricas (1), siendo aquellas de etiología viral la principal causa; más aún desde la implementación de la inmunización contra *H. influenzae* y *S. pneumoniae* (2). No obstante, constituyen una razón frecuente de prescripción de antibióticos (3).

Desde la perspectiva institucional, los antimicrobianos representan más del 30% de los presupuestos de la farmacia hospitalaria (4). En la práctica diaria, hasta el 50% de las prescripciones de antibióticos se realiza de forma injustificada e inadecuada, sin seguir las recomendaciones locales (5-8). La prescripción indiscriminada promueve la aparición de resistencia bacteriana, un problema de salud pública en el mundo, no solo por el incremento en la morbilidad, sino también por el impacto económico derivado de un aumento del costo de la atención sanitaria y la necesidad del desarrollo de nuevas tecnologías para el tratamiento de las infecciones (9-13).

La ampicilina sulbactam es un antibiótico de uso frecuente en pediatría, y de elección en numerosas condiciones dada su buena tolerabilidad y espectro bacteriano (14), siendo eficaz en infecciones respiratorias altas y bajas, infecciones urinarias, intraabdominales y de piel (15). Sin embargo, el aumento de las tasas de resistencia ha limitado su utilidad, incentivando la búsqueda de otras alternativas de tratamiento y contribuyendo a este problema de salud pública, denominado de primer orden (16).

La Organización Mundial de la Salud en 2018 elaboró el plan de acción global para la resistencia antimicrobiana, en donde llamó a los Estados a ejecutar estrategias para combatir este desafío creciente (17).

En Latinoamérica, la Organización Panamericana de la Salud, creó “La Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA)”, cuyo objetivo fue recopilar información microbiológica confiable, oportuna y reproducible; para mejorar la atención del paciente y fortalecer la vigilancia epidemiológica (18). En Colombia, la Secretaria Distrital de Salud de Bogotá, creó el “Sistema Distrital de Vigilancia Epidemiológica de Resistencia Bacteriana (SIVIBAC)”, cuyo propósito es lograr la contención de la resistencia bacteriana y promover el uso prudente de antibióticos (19). Así mismo, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) cataloga necesario y urgente el desarrollo de programas de optimización de antimicrobianos (PROA) (20).

Los programas de optimización de antimicrobianos se han definido en una declaración de consenso de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), la Sociedad de Epidemiología Clínica de América (SHEA) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas (PIDS) como un conjunto de “intervenciones coordinadas diseñadas para mejorar y medir el uso apropiado de antibióticos mediante la promoción de la selección del régimen farmacológico óptimo, incluida la dosificación, la duración de la terapia y la vía de administración” (21), cuyos beneficios incluyen mejorar los resultados clínicos, minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos, reducir o mantener los niveles de resistencia bacteriana y disminuir los costos de la asistencia médica sin afectar negativamente la calidad de la atención (20-29).

Se describen múltiples estrategias como parte de las intervenciones de un PROA; incluyendo auditorías prospectivas con intervención y retroalimentación en tiempo real, políticas restrictivas y de autorización previa formulación, estrategias de time-out, pautas, guías y algoritmos clínicos, modelos de educación didáctica, asistencia computarizada y/o aplicaciones móviles, y el uso de tecnologías de la información (4,20,30). La IDSA y la SHEA recomiendan invertir en sistemas de datos capaces de cuantificar la mejora en la calidad de la atención sanitaria y la gestión de costos; resaltando la importancia de la educación

para potencializar la utilidad de estas herramientas, que acorde con diferentes publicaciones han permitido una reducción del 35-50% en el uso de antimicrobianos, y un ahorro anual para las instituciones de hasta 900.000 dólares (31-32).

En la región y en Colombia, se han venido implementando programas de optimización de antimicrobianos; sin embargo, los datos publicados en la población pediátrica son escasos (4), sin reportarse en la literatura estudios para optimizar el uso de Ampicilina/sulbactam.

Por lo anterior, el propósito de esta investigación fue describir las características de la prescripción de Ampicilina/sulbactam antes y después de la ejecución de un PROA en un hospital pediátrico de tercer nivel en Bogotá, Colombia.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso innecesario de antibióticos y el rápido crecimiento concomitante de la resistencia bacteriana es una amenaza ampliamente reconocida para la salud, el desarrollo y la sostenibilidad mundial, ya que incurre en altos costos para la sociedad (33). A su vez, incrementan la estancia hospitalaria y las tasas de morbimortalidad (34-36). Estos resultados adversos reflejan el retraso en el tratamiento oportuno y/o la falla terapéutica, cuya magnitud será más pronunciada a medida que aumente la gravedad de la enfermedad, la virulencia del germen o la vulnerabilidad del huésped (35).

Se estima que el aumento en el costo del manejo de un paciente con un patógeno resistente puede llegar al 30%. En consecuencia, los costos para los servicios nacionales de salud se elevan, obligando al gobierno a desviar recursos escasos hacia este sector y, por lo tanto, descuidar las actividades de desarrollo (37).

Hoy en día, las infecciones resistentes a los medicamentos provocan aproximadamente 700.000 muertes por año en todo el mundo, la mayoría de ellas en países en desarrollo (37). En la Unión Europea, 25.000 pacientes mueren anualmente debido a infecciones causadas por bacterias multirresistentes, reflejando un costo cercano a 1.500 millones de euros (33).

Roberts *et al.* reportó que los costos médicos relacionados con infecciones resistentes a antimicrobianos, osciló entre US\$18,588 y US\$29,069 y los costos sociales entre US\$10.7 - US\$15.0 millones, en un hospital en Estados Unidos. De igual manera, describió una pérdida de US\$25 billones por disminución en la productividad y de US\$8 billones por cuenta del incremento en los días de estancia hospitalaria (38). Igualmente, Shrestha *et al.* declaró que el costo económico total de la resistencia a antimicrobianos

por *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa* fue de \$0.5 mil millones en Tailandia y \$2.9 mil millones en Estados Unidos (34).

Los datos sobre la carga económica del consumo inadecuado de antibióticos y de su resistencia en Latinoamérica son escasos. En Colombia, Castillo *et al.* documentó una mayor estancia hospitalaria en pacientes críticos con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente Vs los pacientes con aislamientos sensibles; así como, un incremento en la mortalidad cuando el tratamiento fue inapropiado (39).

Un informe reciente estimó que 10 millones de muertes se atribuirán a la resistencia a los antimicrobianos para 2050, representando una tasa de mortalidad mayor a la actual reportada por cáncer y accidentes de tráfico. De igual forma, se perderán 100 billones de dólares de la producción económica (cerca del 3.5% del producto interno bruto mundial) si no se realizan esfuerzos sustanciales para contener esta problemática, siendo aún mayor el impacto económico en países de bajos y medianos ingresos (35, 37).

Lo anterior, obstaculizará los esfuerzos por lograr la cobertura sanitaria universal, un componente fundamental del desarrollo sostenible y un elemento clave para reducir las desigualdades sociales. No obstante, la resistencia a los antibióticos es un problema intersectorial con profundos efectos en todas las actividades del desarrollo, requiriendo un enfoque proactivo y diligente (33, 37).

Según datos reportados en el último informe de la OMS sobre la vigilancia del consumo de antibióticos publicado en 2018, en la mayoría de los países la amoxicilina, la ampicilina y otros betalactámicos son los antibióticos más frecuentemente utilizados (40). Esto fundamentado en su inclusión dentro de los medicamentos esenciales, considerados de primera y segunda línea en el tratamiento de las enfermedades infecciosas más frecuentes (41). Sin embargo, su uso indiscriminado ha conllevado a la aparición de

cepas resistentes haciendo necesario reevaluar el papel de estos agentes e incentivar la educación sobre su uso en la práctica clínica (15).

Fundamentado en la campaña mundial AWARE propuesta por la OMS en 2017, el Grupo de Investigación en Farmacología y Farmacovigilancia de Audifarma, llevó a cabo un estudio en 2019, sobre el uso de antibióticos en 21 hospitales y 6 EPS a nivel nacional. Allí se pudo establecer que el uso de antibióticos en Colombia se encuentra en una proporción del 74,8% para antibióticos del grupo ACCESS y de 2,5% para antibióticos RESERVE, siendo superior a la meta establecida y resaltando la importancia de generar estrategias que permitan reducir la resistencia antibiótica (42).

Chávez *et al.*, describió en infecciones asociadas a la atención en salud, una resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, aztreonam y a los inhibidores de  $\beta$ -lactamasas en aislamientos de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* y *Klebsiella pneumoniae*, sugiriendo la aparición de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) por el uso indiscriminado de antibióticos en el entorno hospitalario (43).

En la era actual, donde se hace imperativo la implementación de medidas de prevención y promoción en salud, se han generado instrumentos cuya finalidad es cercenar la prescripción antibiótica inadecuada; y promover la educación a padres y/o cuidadores para prevenir la automedicación de terapia antimicrobiana (24-27, 44). De igual modo, surgen los PROA cuyo propósito es mejorar y medir el uso apropiado de agentes antimicrobianos, mediante la promoción de la selección del régimen óptimo en búsqueda de mejores resultados clínicos, minimizar los efectos adversos asociados a la medicación, reducir o mantener los niveles de resistencia bacteriana y disminuir los costos de la atención sanitaria (4, 20, 30).

### 3. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades infecciosas constituyen un motivo de consulta frecuente en pediatría (1). Con bastante reiteración debido a la incertidumbre y el afán por parte de los médicos de evitar el “arrepentimiento anticipado” (8); así como, una actitud complaciente hacia los padres y un conocimiento insuficiente sobre la resistencia antimicrobiana, se opta por la formulación de antibióticos de forma injustificada (33), la cual se ha reportado hasta en un 50% en diferentes publicaciones (5-8). Lo anterior, representa un riesgo para la salud pública con graves consecuencias sanitarias y económicas, derivadas de la mayor probabilidad de falla terapéutica, elevadas tasas de morbilidad y mortalidad, estancia hospitalaria prolongada, altos costos hospitalarios y más disputas legales (45). De allí que el uso apropiado de agentes antimicrobianos hace parte esencial de la seguridad del paciente (4, 31).

Dada la asociación entre el uso de antimicrobianos y la selección de patógenos resistentes, la frecuencia del uso inadecuado de antimicrobianos se utiliza a menudo como un marcador sustituto del impacto evitable sobre la resistencia bacteriana (4).

Generalmente los médicos consideran que la resistencia bacteriana es un problema grave pero no en su proximidad, generando un impacto menor en su práctica diaria (33). Este panorama no difiere mucho de la situación actual de nuestro país, en donde diferentes factores asistenciales, económicos y sociales; tales como, la falta de conocimiento y conciencia del público, el acceso a los antibióticos sin fórmula, la actitud y percepción del conocimiento de los prescriptores y dispensadores, la capacitación médica inadecuada, la promoción farmacéutica, la falta de pruebas de diagnóstico rápidas y suficientes, y la interacción médico-paciente, determinan el uso inadecuado de antibióticos, impactando de manera directa la salud pública (46, 47).

Dado este panorama, se hace imperativo la implementación de políticas y legislaciones centradas en reducir el uso inapropiado de los antibióticos, incluyendo medidas educativas sobre la administración de agentes antimicrobianos, herramientas de control de infecciones hospitalarias y vigilancia intensificada del desarrollo de resistencia bacteriana; tal como lo promueve la iniciativa Global Antimicrobial Resistance Surveillance System de la OMS (48).

De manera que es ineludible la implementación de programas de optimización de antimicrobianos con la finalidad de monitorizar el comportamiento de la prescripción (20), integrando antibióticos de espectro reducido considerados como tratamientos de primera y segunda línea, a fin de mitigar esta problemática mundial.

Por ende, urge el desarrollo de estrategias de optimización del uso de antimicrobianos en los diferentes escenarios de la atención sanitaria, con el fin de abordar los determinantes de la resistencia bacteriana e implementar lineamientos que promuevan el uso racional de los antibióticos (49).

En la Clínica Infantil Colsubsidio desde 2016 se implementó un PROA, con un impacto positivo en la prescripción de antibióticos controlados, entre ellos Ceftriaxona, Meropenem, Cefepime y Vancomicina. Sustentado en lo anterior, y teniendo como referencia el uso frecuente de Ampicilina/sulbactam en esta institución, como el segundo antibiótico más frecuentemente prescrito, la institución consideró pertinente su vigilancia y control mediante esta herramienta empleando estrategias didácticas, presenciales y virtuales a partir de octubre de 2019.

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características de la prescripción de Ampicilina/sulbactam antes y después de la ejecución de un PROA en un hospital pediátrico?

## 5. MARCO TEÓRICO

### 5.1. Contextualización general

Las enfermedades infecciosas en la población pediátrica, cuya principal y más frecuente manifestación es la fiebre, constituyen una causa común de consulta en el servicio de urgencias (1). A pesar de que en su gran mayoría tiene un origen viral, la prescripción de antibióticos sigue creciendo exponencialmente ocasionando un problema de salud pública en el mundo (3).

El amplio arsenal terapéutico destinado al tratamiento de las enfermedades infecciosas disponible en la actualidad hace imprescindible la realización de una selección rigurosa del agente antimicrobiano según una serie de criterios que permitan un uso adecuado de los mismos (50). En primer lugar, se debe valorar la necesidad real del antibiótico basado en la anamnesis y el examen físico, apoyado de hallazgos paraclínicos o radiológicos que soporten la sospecha diagnóstica. Adicionalmente se debe tener en cuenta la gravedad y el estado general del paciente, los microorganismos más probables según el foco de la infección, las resistencias implicadas, la farmacocinética y la farmacodinamia de los antibióticos, los efectos secundarios, el costo, la vía de administración y la duración del tratamiento (51).

El uso adecuado de los antimicrobianos ha producido importantes avances en salud pública, como el descenso de la morbilidad por tuberculosis, malaria y sífilis congénita; la disminución de la mortalidad por el VIH/sida, y la reducción de la mortalidad infantil y materna debida a causas infecciosas. Sin embargo, todos estos avances están seriamente amenazados por el incremento constante en el número de microorganismos resistentes (52, 53).

## 5.2. Uso antibiótico en Colombia

La resistencia a los antibióticos es un problema creciente que preocupa de forma importante a la Organización Mundial de la Salud (OMS), por lo que desde el año 2017 lanzó la campaña mundial AWARE, una clasificación para los antibióticos incluidos en el Listado de Medicamentos Esenciales y relanzada este año, cuyo objetivo es que los gobiernos adopten esta estrategia para la reducción de la resistencia a los antibióticos obteniendo mejores resultados terapéuticos. Actualmente 65 países recopilan estos datos y solo 29 han alcanzado la meta, entre los que se encuentra algunas instituciones colombianas (54). La clasificación propuesta por la OMS incluye tres grupos de antibióticos; ACCESS (acceso) de primera línea que según datos de la OMS se deben usar en más del 60% de casos para el tratamiento de infecciones comunes, WATCH (Vigilancia) que son antibióticos de segunda línea y se usan bajo control y estricto monitoreo médico y RESERVE (Reserva) que son antibióticos cuyo uso debe limitarse para cuando existe compromiso vital (54).

La OMS señala que, para promover el uso responsable de antibióticos, aquellos que corresponden al grupo de ACCESS deben representar al menos el 60% del consumo nacional, lo cual resultará en un manejo óptimo de los antibióticos. Por tal razón, el Grupo de Investigación en Farmacología y Farmacovigilancia de Audifarma, llevó a cabo un estudio entre enero y agosto de 2019, sobre el uso de antibióticos en 21 hospitales y 6 EPS a nivel nacional, acorde a la clasificación AWARE. Allí se pudo establecer que el uso de antibióticos en Colombia se encuentra en una proporción del 74,8% para los antibióticos del grupo ACCESS y de 2,5% para antibióticos RESERVE. A nivel Ambulatorio se encuentra un 83,1% de antibióticos ACCESS y el 0,1% de RESERVE y a nivel hospitalario el 52,2% corresponde a ACCESS y el 9,0% a RESERVE. Los medicamentos más usados del grupo ACCESS son

amoxicilina (26,7%), cefalexina (17,67%) y doxiciclina (15,62%), y en el grupo RESERVE fueron cefepime (0,23%), aztreonam (0,08%) y fosfomicina (0,06%). El incumplimiento de las metas propuestas por la OMS refleja la necesidad de instaurar estrategias encaminadas al uso racional de antibióticos (42).

### 5.3. El caso de la ampicilina/Sulbactam

La ampicilina sulbactam, desarrollada hace ya cerca de tres décadas en respuesta al problema en ascenso de la resistencia antibiótica, es uno de los grandes ases bajo la manga en el tratamiento de enfermedades infecciosas; sin embargo, resulta preocupante su uso inadecuado en los servicios de salud aumentando la morbimortalidad, los costos en la atención y el riesgo de causar brotes (55); siendo necesario desarrollar procesos y acciones que limiten la expansión del fenómeno de resistencia antibiótica con este medicamento.

El espectro de acción abarca bacterias Gram negativas, Gram positivas y algunos anaerobios razón por la cual es considerada el antibiótico de elección en diferentes entidades como las que se enumeran a continuación (56):

- Indicaciones de ampicilina sulbactam empíricas:
  - Otitis media aguda que requiera hospitalización y no tolere la vía oral
  - Mordedura de perro: no tolera vía oral
  - Neumonía aspirativa
  - Vacunación incompleta para *H. influenzae*
- Indicaciones con aislamiento
  - Infecciones de piel causada por gérmenes productores de betalactamasas como: *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella spp*, *P. mirabilis*, *B. fragilis*, *Enterobacter spp*.

- Infecciones intrabdominales por gérmenes productores de betalactamasas (Penicilinasas)
- Infecciones ginecológicas
- Infecciones por *A. baumannii* sensible
- Mitos
  - Neumonía multilobar
  - Cubrimiento de neumococo resistente

La ampicilina es la primera penicilina semi-sintética, desarrollada entre 1959 y 1961 como una necesidad de ampliar el espectro antibiótico de los derivados de la penicilina. Al igual que todos los betalactámicos, ejerce su efecto bactericida a través de la inactivación de diferentes enzimas conocidas como proteínas fijadoras de penicilina o PBP responsables de la síntesis de la pared bacteriana (57). Dentro de su espectro se encuentran *Listeria spp*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella spp*, y *Shigella*, excluyendo de este grupo algunas cepas de *H. influenzae* resistentes (58).

El sulbactam por su parte, un potente y altamente específico inhibidor de betalactamasas, es capaz de inhibir la acción de las enzimas encargadas de inactivar los antibióticos betalactámicos, uno de los mecanismos principales de resistencia antibiótica, incrementando de esta manera el espectro de 4-32 veces. En combinación con el sulbactam, la actividad de la ampicilina se extiende a cepas productoras de betalactamasas de *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, y anaerobios (59).

El sulbactam y la ampicilina tienen un perfil farmacocinético similar, lo cual favorece su asociación (60). Ambos tienen una pobre absorción por vía oral, lo cual se ha superado con el desarrollo de un profármaco que al administrarse por vía enteral se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal alcanzando una

biodisponibilidad del 80%. Su unión a proteínas es moderada, siendo de 28% para la ampicilina y 38% para el sulbactam, logrando una amplia distribución a los tejidos y fluidos corporales (p. ej., mucosa intestinal, próstata, esputo, líquido peritoneal, absceso periamigdalino y líquido cefalorraquídeo en la presencia de meninges inflamadas) (61). Además, tienen una vida media de 1 hora, excretándose >75% sin cambios en la orina. Consecuente con lo anterior, debe administrarse con precaución en pacientes cuya función renal se encuentra comprometida (62).

#### **5.4. Resistencia antibiótica**

La resistencia antibiótica es considerada en la actualidad un problema de salud pública (28). Esta se hace particularmente importante en la población pediátrica por las siguientes razones: 1) La alta tasa de enfermedades virales que en cifras no despreciables reciben manejo antibiótico innecesario y 2) la gran tasa de resistencia en los microorganismos que con mayor frecuencia afectan la población pediátrica, dentro de los que podemos enumerar *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. En general, se han descrito dos tipos de resistencia bacteriana (63):

- **Natural:** Propiedad intrínseca de la bacteria, en la cual las cepas pertenecientes a la misma especie son resistentes a un antibiótico. Puede producirse por particularidades de la pared bacteriana que impiden acceder el antibiótico a su blanco, en otros casos por carecer de pared celular típica que la hacen resistentes al efecto esperado o por la producción de enzimas que hidrolizan o modifican la molécula administrada.
- **Adquirida:** Constituye en la actualidad una crisis global, en la cual se pone de manifiesto el fracaso terapéutico en cepas previamente sensibles. Se produce a través de mutaciones o transmisión de material genético extra cromosómico procedente de otras bacterias.

De nuestro interés, la producción de betalactamasas de manera natural o adquirida son el mecanismo de resistencia a la ampicilina, que obligan al uso del sulbactam como inhibidor de dichas betalactamasas. Sin embargo, su uso inadecuado conlleva a otro tipo de resistencia que aumentan este problema en los servicios de salud.

### **5.5. Programas de optimización de antimicrobianos - PROA**

Los programas de optimización de antimicrobianos se definen como un conjunto de intervenciones coordinadas, diseñadas para mejorar y medir el uso apropiado de agentes antimicrobianos mediante la promoción de la selección del régimen óptimo, incluida la dosificación, la duración de la terapia y la vía de administración. La implementación de esta estrategia ofrece mejores resultados clínicos, aunado a la disminución de la estancia hospitalaria, minimiza los efectos adversos asociados a la utilización de los agentes antimicrobianos, reduce o mantiene los niveles de resistencia bacteriana, garantiza tratamientos costo efectivos, disminuye infecciones por *Clostridium difficile* y optimiza la prescripción antibiótica. (17,23,28,29).

Para su éxito, es imprescindible que los PROA se constituyan como programas institucionales y sean liderados por los profesionales con el mayor reconocimiento científico en el diagnóstico de enfermedades infecciosas y uso de antibióticos (64). Los criterios básicos para la composición de este equipo según recomendaciones de la IDSA deben ser los siguientes (4):

- a. Ser multidisciplinario, con un número de miembros reducido.
- b. El núcleo debe estar formado por un infectólogo o clínico experto en enfermedades infecciosas, un farmacéutico clínico experto en antibióticos y un microbiólogo experto en resistencia

c. Ser constituidos por otros profesionales de las disciplinas que el centro a instaurar considere necesario siempre y cuando estos se caractericen por su liderazgo y preparación académica en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas.

La inclusión de estrategias dirigidas a la reducción de costos es un aspecto institucionalmente relevante de los PROA, pudiendo llegar a generar ahorros anuales de hasta de 600.000 euros (4).

El Gobierno Nacional y la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) describe en los lineamientos técnicos para la implementación de programas de optimización de antimicrobianos en el escenario hospitalario y ambulatorio del año 2019, los objetivos, el alcance y las fases de la implementación de los PROA (65).

Dentro de los objetivos específico se tienen (65):

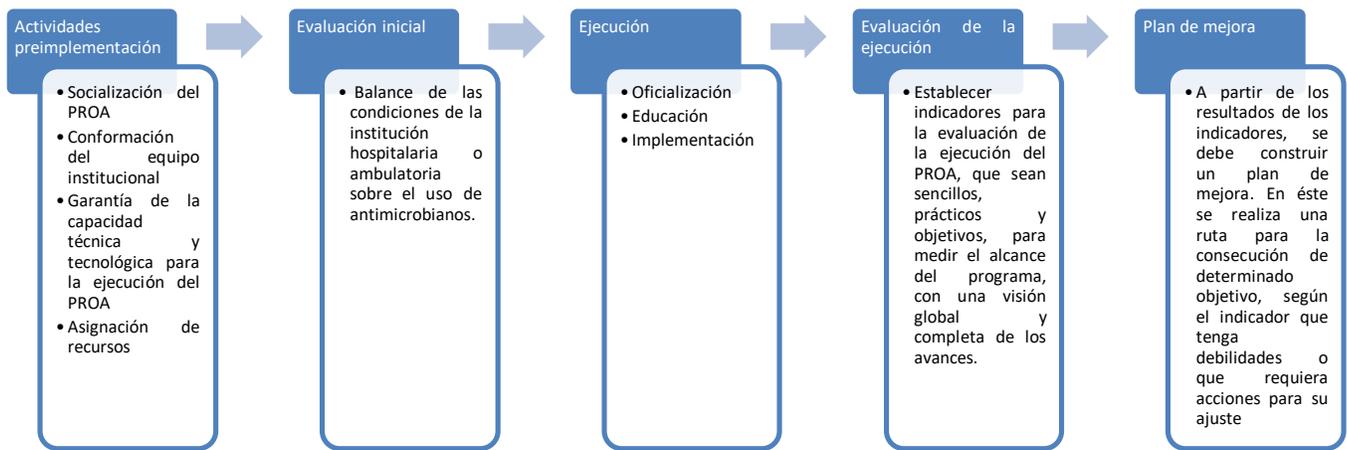
- Establecer las estrategias para la optimización del uso racional de antimicrobianos a implementar en las IPS.
- Fortalecer las capacidades del talento humano de las instituciones prestadoras de servicios de salud en el marco del uso racional de los antimicrobianos.

Dichos lineamientos permiten implementar estos programas en instituciones prestadoras de salud de baja, mediana y alta complejidad de manera gradual. El seguimiento a la implementación será realizado por el ente territorial de salud (65).

El programa es organizado en cinco fases, las cuales se esperan sean adoptadas en cada institución, con el fin de seguir un orden lógico y unificado a nivel nacional, que garantice los resultados esperados y la

sostenibilidad. Éste puede desarrollarse en hospitales, en el ambiente ambulatorio y en instituciones prestadoras de salud (IPS) de atención domiciliaria, incluyendo las unidades de cuidado crónico en las cuales también se ha encontrado un excelente resultado con la implementación de programas de optimización de antimicrobianos (65):

**Figura 1. Fases de la implementación de un PROA**



*Tomado de Lineamientos de la ACIN y Ministerio de salud de implementación de un PROA, 2019.*

El PROA de la Clínica Infantil Colsubsidio, sigue los lineamientos definidos por el Gobierno y la ACIN y establece algunos recursos digitales y presenciales para la implementación (65).

## 6. OBJETIVOS

### 6.1. *General:*

Describir las características de la prescripción de Ampicilina/sulbactam antes y después de la ejecución de un PROA en un hospital pediátrico

### 6.2. *Específicos:*

- Describir el comportamiento de la prescripción de ampicilina sulbactam en los niños que ingresan a la Clínica Infantil de Colsubsidio durante el periodo de estudio
- Caracterizar las diferentes estrategias educativas para el uso racional de la ampicilina sulbactam implementadas al personal de salud de la Clínica Infantil de Colsubsidio durante la intervención.
- Evaluar el comportamiento de los días de terapia (DOT) durante el periodo de estudio antes y después de la ejecución del PROA por parte de la institución.
- Describir y comparar los desenlaces clínicos antes y posterior a la ejecución del PROA por la institución.

## 7. METODOLOGÍA

### 7.1. Tipo y diseño general del estudio

Estudio descriptivo observacional, donde se caracterizó un grupo de pacientes previo y posterior a la ejecución de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) por parte de la institución, durante el periodo de abril a septiembre del año 2019 y el periodo de octubre de 2019 a marzo de 2020, respectivamente.

El programa se caracterizó por utilizar las siguientes estrategias:

- **Análisis y retroalimentación en tiempo real:** A través de la implementación de una herramienta tecnológica lograban el registro de los datos del estudio para realizar un seguimiento de la toma de decisiones clínicas sobre la continuación del antibiótico y el análisis de la información por el grupo de PROA fue en tiempo real.
- **Estrategias educativas:** La institución basó sus estrategias en varios componentes con el fin de llegar a todo el personal médico de la clínica:
  - **Estrategias presenciales:** Realizaron una sesión presencial para los 3 turnos de la clínica (Mañana, tarde, noche), que tenía como objetivo sensibilizar sobre la prescripción de este antibiótico y la importancia de su uso racional.
  - **Podcast:** Realizaron 2 podcast sobre la importancia del uso racional de antibióticos y las indicaciones de ampicilina sulbactam con el fin de ser estudiados por el personal asistencial relacionado con la prescripción de antibióticos.

- **Tarjetas virtuales**: Diseñaron tarjetas con recomendaciones e indicaciones de prescripción del antibiótico, las cuales fueron distribuidas de manera virtual para que los médicos las tuvieran disponibles para fácil consulta, incluso desde dispositivos móviles.
- **Mensajes de difusión semanales**: Los médicos recibieron un mensaje semanal a través de los contactos directos telefónicos referente al uso adecuado de ampicilina sulbactam, por parte de la institución.

Los indicadores tenidos en cuenta por la institución para el seguimiento del PROA fueron:

- Consumo de ampicilina sulbactam, determinado por DOT (días de terapia antibiótica instalada: que incluye como numerador, el total de días en que se prescribió el antibiótico y el denominador, el número de días estancia de pacientes por mes)
- Adherencia a las indicaciones de formulación: acorde a las recomendaciones locales y a los mensajes transmitidos durante el periodo de educación.
- Estancia hospitalaria

## *7.2. Población y Muestra*

### *7.2.1. Población universo*

Pacientes pediátricos a quienes se les prescribe ampicilina sulbactam.

### *7.2.2. Población blanco*

Pacientes pediátricos a quienes se les prescribe ampicilina sulbactam en la Clínica Infantil Colsubsidio.

### *7.2.3. Población elegible*

Pacientes pediátricos a quienes se les prescribe ampicilina sulbactam en la Clínica Infantil Colsubsidio entre abril de 2019 y marzo de 2020 que ingresan a la estadística de consumo de ampicilina sulbactam.

#### *7.2.4. Tamaño de la muestra*

El cálculo del tamaño de muestra se realizó usando el programa Epidata a través del método por proporción, a partir de los ingresos hospitalarios en Clínica Infantil Colsubsidio y aquellos en quienes se prescribió tratamiento antibiótico, en armonía con metodologías expuestas en estudios similares (66-71).

- Muestra antes de la ejecución del PROA por parte de la institución
  - o Población total que ingreso al hospital: 11.322
  - o Proporción de uso de antibiótico: 63%
  - o Nivel de confianza 95%
  - o Precisión 90%

El resultado fue de 89 pacientes

- Muestra después de la ejecución del PROA por parte de la institución
  - o Población total que ingreso al hospital: 10.989
  - o Proporción de uso de antibiótico: 54%
  - o Nivel de confianza 95%
  - o Precisión 90%

El resultado fue de 95 pacientes

El método de muestreo fue no probabilístico utilizando los criterios de elegibilidad e incluyendo todos los pacientes formulados con ampicilina sulbactam.

### *7.3. Criterios de selección*

#### *7.3.1. Criterios de inclusión:*

- Niños que ingresaron a la Clínica Infantil Colsubsidio en quienes se formuló ampicilina sulbactam (criterio aplicado para el grupo previo y posterior a la ejecución de PROA por parte de la institución)

### *7.3.2. Criterios de exclusión:*

- Menores de un mes de vida (criterio aplicado para el grupo previo y posterior a la ejecución de PROA por parte de la institución)

### *7.4. Variables*

Las variables analizadas en el estudio se encuentran descritas en el **Anexo 1**

### *7.5. Técnicas y procedimiento para la recolección de la información*

#### *7.5.1. Instrumentos utilizados*

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes para recolectar las variables clínicas y se llevó un registro en Excel®. Adicionalmente, se usó el registro de datos del servicio de Infectología de la Clínica Infantil Colsubsidio para la identificación de las características de la prescripción y los datos del servicio farmacéutico para obtener los días de terapia (DOT)/1000 días-paciente y costos, que se encontraban registrados en Excel®.

#### *7.5.2. Forma de recolección de los datos*

Se realizó una base de datos en Excel® consolidando la información de las variables clínicas, DOT y costos para ser exportados posteriormente al paquete estadístico para su análisis.

### *7.6. Métodos para el control de calidad de los datos*

Los sesgos son errores sistemáticos que afectan los resultados y conllevan a malas interpretaciones en salud. A continuación, se describe que tipo de sesgos y la forma de controlarlos:

#### *7.6.1. Sesgo de selección*

El sesgo de selección se refiere a cualquier factor que influya sobre la posibilidad de participación de los sujetos seleccionados y que además se encuentre en relación con el evento de estudio, indica que la

muestra debe ser representativa de la población y que las conclusiones realizadas en la misma sean estimadores del comportamiento poblacional. Con respecto a este sesgo, se utilizaron muestreos por criterios de elegibilidad dados por expertos.

#### *7.6.2. Sesgos de información*

El sesgo de información hace referencia a los errores que se introducen durante la medición del fenómeno de estudio, y que se presentan de manera diferencial entre los grupos de pacientes. A priori al ser un diseño descriptivo este sesgo está presente en la investigación; no obstante, fue controlado mediante la operacionalización de las variables, la recolección de datos sistemática y el diligenciamiento de bases de datos por personas expertas.

#### *7.6.3. Sesgos de confusión*

El sesgo de confusión se refiere a las asociaciones no causales entre la exposición y el evento evaluado, o cuando no se observa una asociación real por la acción de una tercera variable. Este sesgo puede resultar en una sobreestimación o subestimación de la asociación. Se realizaron acercamientos a comparaciones en la prescripción de Ampicilina/sulbactam previo y posterior a la ejecución del PROA por parte de la institución; sin embargo, no se realizaron estudios multivariados.

### *7.7. Plan de análisis de resultados*

#### *7.7.1. Métodos y modelos de análisis según tipo de variables*

- Análisis descriptivo de cada variable independiente y dependiente, y las variables que afectan el modelo, por medio de análisis univariados
  - Análisis de variables cualitativas = Porcentajes

- Análisis de variables cuantitativas = Media o medianas según la distribución de los datos de la variable.
- Análisis de normalidad de las variables cuantitativas con la prueba estadística Shapiro Wilk.
- Análisis bivariado de las características del grupo de pacientes antes y después de la ejecución del PROA por parte de la institución para establecer algunas diferencias entre los grupos, realizando los siguientes análisis estadísticos:
  - Chi Cuadrado entre variables cualitativas
  - T Student o Mann-Whitney según la distribución para variables cuantitativas

El uso de antibióticos se cuantificó por días de terapia (DOT)/1000 días-paciente, analizando la curva durante el periodo de estudio comprendido entre abril de 2019 y marzo de 2020 de todos los servicios del hospital. Se evaluó el comportamiento de la curva de manera descriptiva y se realizó un análisis de los DOT entre los grupos de antes y después ejecución del PROA por parte de la institución.

En el caso de los costos se realizó la cuantificación del recurso por facturación (micro-costeo) tomando el consumo mensual de viales de antibiótico de ampicilina sulbactam multiplicado por el costo del vial ( $\#$  de viales mensual  $\times$  precio del vial de facturación al hospital = costo del consumo de viales de Ampicilina sulbactam), estableciendo la diferencia de la facturación entre los periodos de estudio.

#### *7.7.2. Programas utilizados para análisis de datos*

- El programa que se usó es el de SPSS versión 22, licencia Universidad del Rosario.

### *7.8. Aspectos éticos*

El presente estudio es de tipo descriptivo observacional en donde se caracterizaron las variables incluidas, obtenidas de una fuente secundaria (historia clínica y bases de datos del servicio de Infectología pediátrica y farmacia de la Clínica Infantil Colsubsidio). La información se registró en una base de datos segura en los equipos de la Clínica Infantil Colsubsidio. La clave de ésta solo la conocieron los investigadores.

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008. Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría sin riesgo y fue aprobado el protocolo el 4 de diciembre de 2019.

Se limitó el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según el Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud. Fue responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de dicha información, reglamentada en la Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estuvieron prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando fueron de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular. Se mantuvo absoluta confidencialidad y se preservó el buen nombre institucional profesional. El estudio se realizó con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existió ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

## **8. RESULTADOS**

Se incluyeron 307 pacientes distribuidos en dos grupos, previo (N=120) y posterior a la ejecución del PROA (N=187) en la institución.

### **8.1. Descripción del PROA**

El PROA se caracterizó por basar sus estrategias en análisis y retroalimentación de la prescripción de forma diaria, en conjunto con estrategias educativas presenciales y digitales, tales como envío de mensajes, difusión de información por chat y podcast (Anexos 2 y 3).

Se observó que se capacitaron 115 médicos, 34 a través de estrategias presenciales y 81 a través de herramientas virtuales. Se enviaron mensajes masivos por correo electrónico por parte de la institución sobre la prescripción racional de antibióticos, las indicaciones de ampicilina sulbactam y el uso correcto en la práctica clínica (Anexo 4). Por medio del programa Mailchimp® cuantificaron la cantidad de personas que abrieron el mail, correspondiendo al 64,3%. En las personas capacitadas la institución realizó un cuestionario con preguntas de evaluación de conocimiento (Anexo 5), no validado en la literatura que incluía preguntas relevantes de la práctica clínica para el adecuado uso de ampicilina sulbactam. El cuestionario fue calificado en una escala 1 a 5, donde 5 es excelente y 1 deficiente. Los resultados de la evaluación del conocimiento se aprecian en la tabla 1.

**Tabla 1. Resultados de calificación de la evaluación de conocimientos**

	Pre- Intervención PROA	Post- Intervención PROA
Calificación	3,4	4,8

Como se puede observar en la tabla, el personal capacitado paso de un puntaje aceptable a sobresaliente.

## 8.2. Caracterización de la población

Se establecieron las características de los pacientes durante todo el periodo de estudio diferenciando algunas de las características de los pacientes y de la prescripción de Ampicilina sulbactam antes y después de que la institución ejecutará el PROA. En la tabla 2 se aprecian estas características y las comparaciones que se realizaron por medio de pruebas estadísticas comparativas:

**Tabla 2. Características demográficas y clínicas de cada uno de los grupos:**

	Grupo de pacientes ANTES del PROA % (n=120)	Grupo de pacientes DESPUÉS del PROA % (n=187)	p
Edad en meses* (Mediana)	12 (Límites 1 – 204)	36 (Límites 1 – 204)	<b>0,008</b>
Peso en Kg* (Mediana)	10,75 (Límites 3,6 – 72)	14 (Límites 1 – 71,5)	<b>0,012</b>
Servicio de prescripción <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Urgencias</li> <li>○ Piso</li> <li>○ UCIP</li> <li>○ Cuidado intermedio</li> <li>○ Salas de cirugía</li> </ul>	51,7% (62) 17,5% (21) 20% (24) 9,2% (11) 1,7% (2)	48,7% (91) 21,4% (40) 23% (43) 3,2% (6) 3,7% (7)	>0,05
Presenta comorbilidades <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Si</li> <li>○ No</li> </ul>	35,8% (43) 64,2% (77)	26,7% (50) 73,3% (137)	>0,05
Comorbilidad <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inmunodeficiencia</li> <li>○ Neoplasia</li> <li>○ Cardiopatía</li> <li>○ Enfermedad pulmonar crónica – NO Asma</li> </ul>	1,7% (2) 1,7% (2) 5,8% (7) 10,8% (13)	2,7% (5) 2,1% (4) 2,7% (5) 6,4% (12)	>0,05

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Enfermedad renal crónica</li> <li>○ Asma</li> <li>○ Otra</li> </ul>	0,8% (1) 11 (9,2%) 5,8% (7)	0,5% (1) 4,3% (8) 8% (15)	
Vacunación completa <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Si</li> <li>○ No</li> </ul>	89,2% (107) 10,8% (13)	94,1% (176) 5,9% (11)	>0,05
Uso de antibiótico previo (3 meses) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Si</li> <li>○ No</li> </ul>	25,8% (31) 74,2% (89)	16% (30) 84% (157)	<b>0,026</b>
Diagnóstico principal general para la prescripción <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Respiratorio</li> <li>○ Gastrointestinal</li> <li>○ Piel y tejidos blandos</li> <li>○ Otro</li> </ul>	84,2% (101) 3,3% (4) 10% (12) 2,5% (3)	59,9 % (112) 15% (26) 22,5% (42) 2,7% (5)	<b>0,000</b>
Diagnóstico principal específico <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neumonía viral</li> <li>○ Bronquiolitis aguda</li> <li>○ Neumonía multilobar</li> <li>○ Sepsis de origen pulmonar</li> <li>○ OMA</li> <li>○ Neumonía bacteriana</li> <li>○ Sinusitis</li> <li>○ Mordeduras</li> <li>○ Otomastoiditis</li> <li>○ Peritonitis</li> <li>○ Traqueitis</li> <li>○ Parotiditis</li> <li>○ Derrame pleural</li> <li>○ Intususcepción</li> <li>○ Asma</li> <li>○ Adenitis cervical</li> <li>○ Riesgo de mediastinitis</li> <li>○ Celulitis</li> <li>○ Hirschsprung</li> <li>○ ITU</li> <li>○ Neumonía aspirativa</li> <li>○ Cirugía abdominal</li> <li>○ Colección perianal</li> <li>○ Infección sistema biliar</li> <li>○ Impactación fecal</li> <li>○ Amigdalitis</li> </ul>	16,7% (20) 8,3% (10) 17,5% (21) 2,5 (3) 3,3 (4) 17,5% (21) 2,5% (3) 10% (12) 0,8% (1) 0% 0,8% (1) 0% 2,5% (3) 0% 5,8% (7) 0% 1,7% (2) 0% 0% 0,8% (1) 5% (6) 1,7% (2) 0% 1,7% (2) 0% 0,8% (1)	2,1% (4) 9,1% (17) 12,3% (23) 2,7% (5) 4,3% (8) 11,8% (22) 2,7% (5) 19,8% (37) 3,2% (6) 4,8% (9) 0,5% (1) 1,1% (2) 3,2% (6) 0,5% (1) 4,3% (8) 1,1% (2) 3,7% (7) 1,1% (2) 0,5% (1) 1,1% (2) 2,1% (4) 2,7% (5) 0,5% (1) 3,2% (6) 1,1% (2) 0,5% (1)	<b>0,005</b>
Motivo que condicionó la prescripción de Ampicilina/Sulbactam <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hallazgos radiológicos</li> </ul>	3,3% (4) 16,7% (20)	8% (15) 9,6% (18)	<b>0,000</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Manejo antibiótico previo 3 meses antes</li> <li>○ Falla terapéutica de primera línea</li> <li>○ Deterioro clínico</li> <li>○ Hallazgos paraclínicos</li> <li>○ Deterioro clínico y paraclínico</li> <li>○ Deterioro clínico y radiológico</li> <li>○ Deterioro paraclínico y radiológico</li> <li>○ Persistencia de fiebre</li> <li>○ Considerando manejo de elección</li> </ul>	<p style="text-align: center;">0%</p> <p>20,8% (25)</p> <p style="text-align: center;">0%</p> <p>0,8% (1)</p> <p>2,5% (3)</p> <p>0,8% (1)</p> <p>8,3% (10)</p> <p>46,7% (56)</p>	<p style="text-align: center;">5,9% (11)</p> <p>6,4% (12)</p> <p>1,1% (2)</p> <p>1,1% (2)</p> <p>9,6% (18)</p> <p>1,1% (2)</p> <p style="text-align: center;">0,5% (1)</p> <p>56,7% (106)</p>	
<b>Médico prescriptor del antibiótico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Médico general</li> <li>○ Pediatra</li> <li>○ Subespecialista</li> <li>○ Infectología</li> </ul>	<p>21,7% (26)</p> <p>65,8% (79)</p> <p>11,7% (14)</p> <p>0,8% (1)</p>	<p>23,0% (43)</p> <p>51,3% (96)</p> <p>24,1% (45)</p> <p>1,6% (3)</p>	<b>0,03</b>
<b>Esquema antibiótico**</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Primario</li> <li>○ Falla terapéutica</li> </ul>	<p>81,7% (98)</p> <p>18,3% (22)</p>	<p>94,1% (176)</p> <p>5,9% (11)</p>	<b>0,001</b>
<b>Tipo de prescripción</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Empírico</li> <li>○ Etiológico</li> <li>○ Profiláctico</li> </ul>	<p>98,3% (118)</p> <p>0,8% (1)</p> <p>0,8% (1)</p>	<p>98,4% (184)</p> <p>0,5% (1)</p> <p>1,1% (2)</p>	>0,05
<b>Dosis adecuada del antibiótico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Si</li> <li>○ No</li> </ul>	<p>93,3% (112)</p> <p>6,7% (8)</p>	<p>92% (172)</p> <p>8% (15)</p>	>0,05
<b>Indicación adecuada del antibiótico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Si</li> <li>○ No</li> </ul>	<p>33,3% (40)</p> <p>66,7% (80)</p>	<p>55,6% (104)</p> <p>44,4% (83)</p>	<b>0,000</b>
<b>Vía de administración adecuada del antibiótico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ No aplica</li> <li>○ Si</li> <li>○ No</li> </ul>	<p>66,7% (80)</p> <p>17,5% (21)</p> <p>15,8% (19)</p>	<p>44,4% (83)</p> <p>32,6% (61)</p> <p>23% (43)</p>	<b>0,001</b>
<b>Razón del antibiótico para ser inadecuada</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Adecuado</li> <li>○ Diagnóstico infeccioso erróneo</li> <li>○ Espectro antibiótico inadecuado</li> </ul>	<p>33,3% (40)</p> <p>42,5% (51)</p> <p>24,2% (29)</p>	<p>55,6% (104)</p> <p>13,9% (26)</p> <p>30,5% (57)</p>	<b>0,000</b>
<b>Conducta modificada por servicio tratante por ser inadecuada</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ No Aplica</li> <li>○ Si</li> <li>○ No</li> </ul>	<p>16,7% (20)</p> <p>17,5% (21)</p> <p>65,8% (79)</p>	<p>30,5% (57)</p> <p>18,2% (34)</p> <p>51,3% (96)</p>	<b>0,016</b>

Justificación de vía de administración diferente a oral			
○ Uso de vía oral	66,7% (80)	44,4% (83)	<b>0,000</b>
○ No tolera vía oral	1,7% (2)	17,6% (33)	
○ Condición clínica crítica	15,8% (19)	15% (28)	
○ Ninguna	15,8% (19)	23% (42)	
Realización de cultivos			
○ Si	45% (54)	41,2% (77)	>0,05
○ No	55% (66)	58,8% (110)	
Tipo de cultivo			
○ No realizado	55% (66)	58,8% (110)	<b>0,038</b>
○ Hemocultivo	41,7% (50)	29,4% (55)	
○ Cultivo traqueal	3,3% (4)	5,3% (10)	
○ Urocultivo	0%	3,2% (6)	
○ Cultivo peritoneal	0%	1,6% (3)	
○ Otro	0%	1,6% (3)	
Resultado del cultivo			
○ No realizado	55% (66)	58,8% (110)	>0,05
○ Gram positivos	0%	1,1% (2)	
○ Gram negativos	2,5% (3)	8% (15)	
○ Negativo	42,5% (51)	32,1% (60)	
Aislamiento e identificación de virus			
○ No realizado	47,5% (57)	52,4% (98)	<b>0,019</b>
○ VSR	22,5% (27)	13,4% (25)	
○ Influenza	4,2% (5)	0,5% (1)	
○ Adenovirus	0%	1,6% (3)	
○ Negativo	25,8% (31)	32,1% (60)	
Días de fiebre* (Mediana)	3 (Límites 0 – 22)	1 (Límites 0 – 26)	
Días de antibiótico* (Mediana)	5 (Límites 1 – 12)	3 (Límites 0 – 11)	<b>0,000</b>
Días de hospitalización* (Mediana)	9 (Límites 1 – 40)	7 (Límites 1 – 88)	>0,05

\* Prueba de normalidad Shapiro Wilk  $p < 0,05$  (Distribución no normal de las variables)

\*\*Primario: Primera opción de tratamiento; Falla terapéutica: Iniciado después de otra línea de tratamiento.

$P < 0,05$  significativa

VSR: Virus Sincitial Respiratorio; PROA: Programa de optimización de antimicrobianos

En general, los grupos difieren en algunas características como la edad, peso y uso de antibiótico previo; y en las características clínicas como comorbilidades y ubicación del paciente no presentan diferencias entre los grupos.

### **8.3. Descripción de las variables que tuvieron diferencias antes y después de la ejecución del PROA por parte de la institución**

En las características que se refieren al uso de antibiótico, tiempos, indicación adecuada y parámetros que están relacionados con la efectividad de PROA vemos diferencias entre los grupos, en donde se puede establecer:

- Cambio en el motivo que condicionó la prescripción de ampicilina sulbactam, por disminución de los casos fundamentados en el uso de antibiótico previo, el deterioro clínico y/o la persistencia de fiebre.
- La prescripción de este antibiótico en el grupo posterior a la ejecución del PROA por parte de la institución fue realizada en mayor proporción por médicos especialistas y por parte del servicio de Infectología.
- La indicación, la vía de administración y la razón de la indicación de antibiótico fue más adecuada en el grupo de pacientes después de la ejecución del PROA por parte de la institución
- La necesidad de modificación del tratamiento antibiótico fue menor en el periodo posterior ejecución del PROA por parte de la institución. Así mismo, existió una mayor proporción de ajuste del manejo por parte del servicio tratante en respuesta a una mayor conciencia del uso racional de antibióticos.
- Los días de fiebre y de duración de antibiótico fueron menores en el grupo de pacientes después de la ejecución del PROA por parte de la institución asociado con mejores desenlaces clínicos, optimizando los recursos hospitalarios.

Se describió la evolución clínica de los pacientes tras la ejecución del PROA por parte de la institución en base a ciertas conductas específicas relacionadas con:

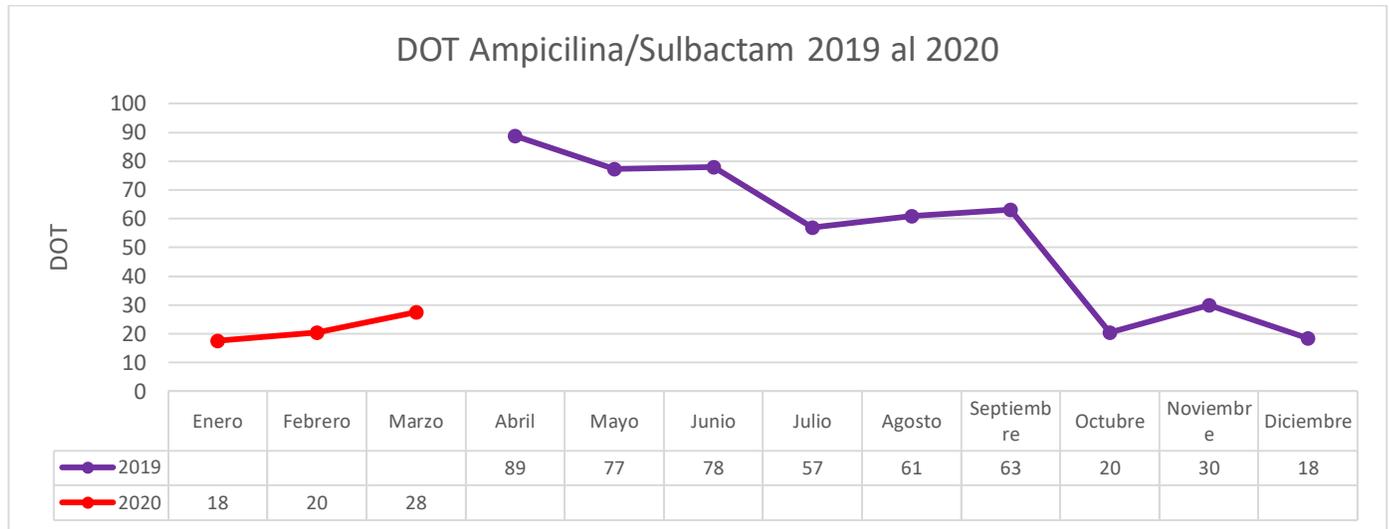
- Conducta del PROA: Se caracterizaron las acciones tomadas por el PROA según la prescripción del antibiótico. No se realizó ajuste del tratamiento en el 48,7% (91) de los casos, se cambió el antibiótico en el 23% (43), se suspendió en el 26,7% (50) y se ajustó la dosis en el 1,6% (3).
- El 100% de los pacientes cursó con la evolución esperada teniendo en cuenta la condición clínica, sin desenlaces negativos en la atención sanitaria luego de ejecución del PROA por parte de la institución
- Solamente el 2,1% requirió reinicio de ampicilina sulbactam u otro antibiótico
- En el 3,7% (7) de los pacientes la frecuencia de la fiebre fue menor que al inicio del cuadro clínico y en el 2,7% (5) fue igual.
- Se realizaron laboratorios por necesidad relacionada con su evolución clínica en el 3,7% (7) de los pacientes y tan solo en un paciente fue encontrado aumento de los glóbulos blancos y neutrofilia.
- En el caso de pacientes con patología respiratoria, se evidenció que solamente dos pacientes (1,1%) no permitieron retiro del oxígeno y el 16% (30) mantuvo igual FiO2.

En general, con los resultados mencionados anteriormente se puede inferir que los pacientes tienen desenlaces positivos posterior a la ejecución del PROA por parte de la institución

### **8.3.1 Consumo antibiótico**

En cuanto a los resultados de los DOT/1000 días-pacientes, durante el periodo de estudio podemos evidenciar un descenso secundario a la ejecución del PROA por parte de la institución, con una disminución del 68,4% (425 a 134 DOT/1000 días-paciente)

**Figura 3. DOT/1000 días-paciente comportamiento mensual del periodo en todos los servicios del hospital**

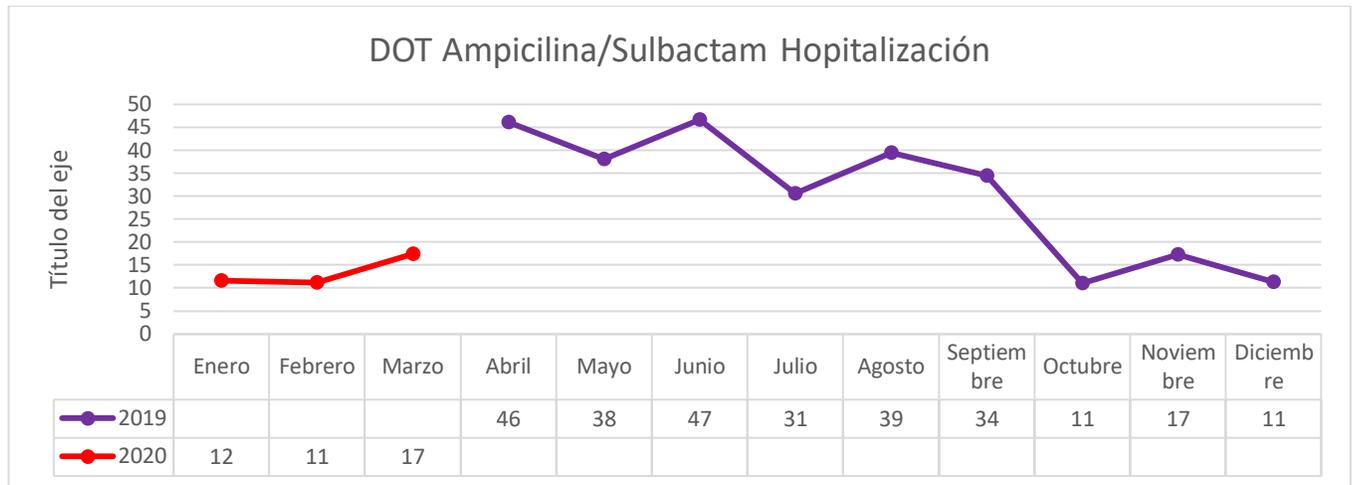


*Se observa la disminución desde el mes de octubre, en el que inicio la ejecución del PROA por parte de la institución y que este comportamiento se mantiene en el periodo post-intervención con una ligera tendencia al alza en el mes de marzo.*

Se realizó la prueba Mann-Whitney no paramétrica para establecer si había diferencias estadísticamente significativas entre el grupo antes y después de la intervención, estableciendo como hipótesis nula que no hay diferencias y como hipótesis alterna ( $p < 0,05$ ) que si existe diferencia de los DOT entre ambos grupos. Se evidencia una caída importante en los DOT después de la ejecución del PROA por parte de la institución y se establece que si hay diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,002$ ).

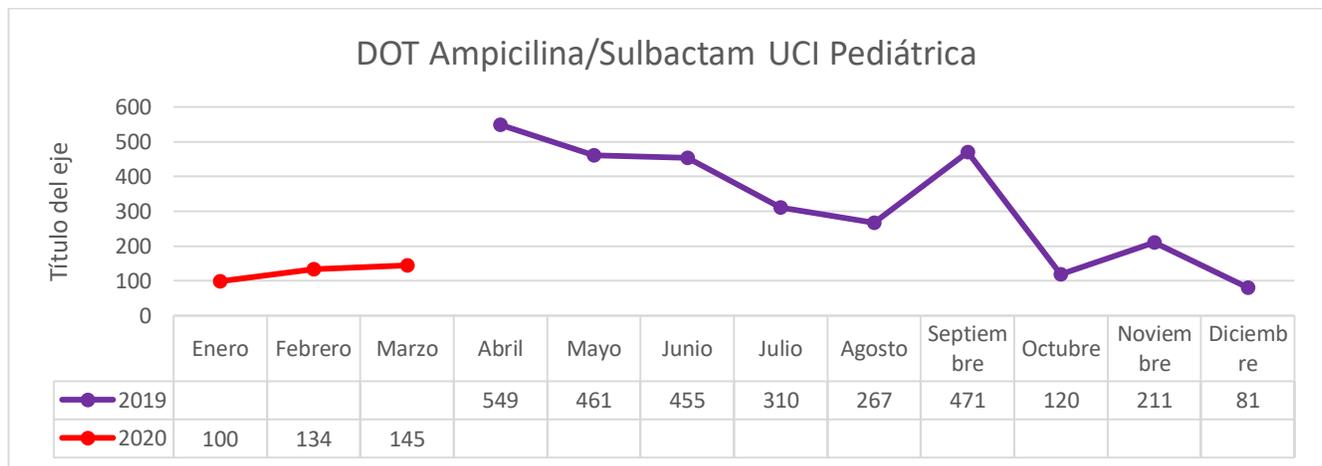
Al observar particularmente los DOT por servicios de la clínica, se contempla que en general en todos los servicios el comportamiento es similar; sin embargo, en el caso de urgencias, los DOT en el mes de enero, tuvieron un aumento comparado con diciembre que no fue el comportamiento evidenciado en los demás departamentos de la clínica.

**Figura 4. DOT/1000 días-paciente comportamiento mensual en el servicio de hospitalización**



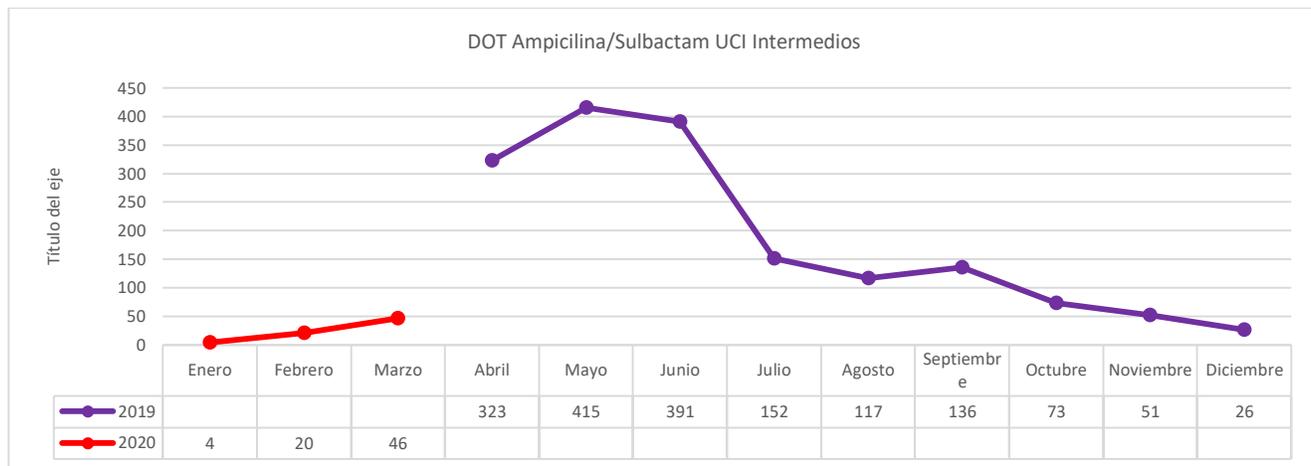
Se observa una caída progresiva y sostenida de los DOT/1000 días-paciente desde el mes de octubre de la ejecución del PROA por parte de la institución. Se realizó la prueba estadística Mann Withney para establecer si la diferencia en días acumulados del periodo pre y post era estadísticamente significativo, encontrando diferencias ( $p= 0,004$ )

**Figura 5. DOT/1000 días-paciente comportamiento mensual en el servicio de UCI Pediátrica**



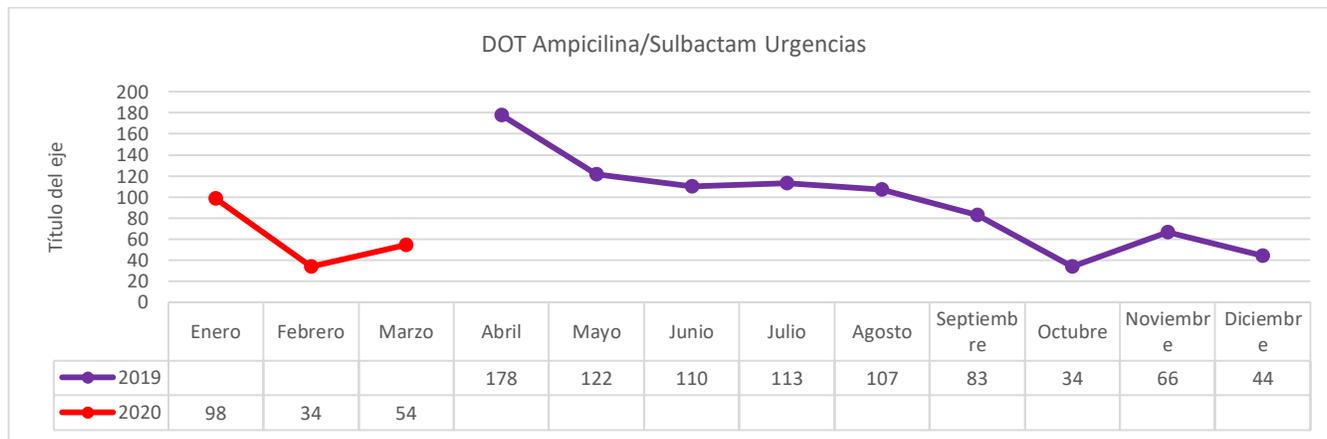
Se observa una caída progresiva y sostenida de los DOT/1000 días-paciente desde el mes de octubre de la ejecución del PROA por parte de la institución. Se realizó la prueba estadística Mann Withney para establecer si la diferencia en días acumulados del periodo pre y post era estadísticamente significativo, encontrando diferencias ( $p= 0,002$ )

**Figura 6. DOT/1000 días-paciente comportamiento mensual en el servicio de UCI Intermedia**



Se observa una caída progresiva y sostenida de los DOT/1000 días-paciente desde el mes de octubre de la ejecución del PROA por parte de la institución. Se realizó la prueba estadística Mann Withney para establecer si la diferencia en días acumulados del periodo pre y post era estadísticamente significativo, encontrando diferencias ( $p= 0,002$ ).

**Figura 7. DOT/1000 días-paciente comportamiento mensual en el servicio de urgencias**



Se observa una caída progresiva y sostenida de los DOT/1000 días-paciente desde el mes de octubre de la ejecución del PROA por parte de la institución hasta el mes de enero, donde se presentó un alza en los DOT que fue decreciendo en el mes de febrero del año 2020. Se realizó la prueba estadística Mann Withney para establecer si la diferencia en días acumulados del periodo pre y post era estadísticamente significativo, encontrando diferencias ( $p= 0,004$ ).

#### 8.4. Costos de consumo de viales de Ampicilina sulbactam

Los costos fueron medidos por el número de viales usados mensualmente durante los periodos del estudio y se cruzó con la facturación por vial. El costo del vial no se modificó durante el periodo de estudio. No se incluyó costos de infusión, estancia hospitalaria y/o recursos sanitarios.

**Tabla 4. Consumo de medicamento, vial por mes.**

	2019	2020
Enero		361
Febrero		368
Marzo		500
Abril	1.375	
Mayo	1.340	
Junio	1.224	
Julio	987	
Agosto	1.174	
Septiembre	1.380	
Octubre	454	
Noviembre	598	
Diciembre	366	

En el periodo previo a la aplicación del PROA por parte de la institución (abril a septiembre de 2019) se consumieron 7.480 viales y en el periodo posterior (octubre 2019 a marzo 2020) 2.647 viales, dando lugar a una reducción del 64,6% en el consumo antibiótico.

El costo del vial por facturación de la institución fue reportado en COP \$12.500, lo que conlleva a determinar que el costo de la ampicilina sulbactam en el periodo previo a la aplicación del PROA en la Clínica Infantil Colsubsidio fue de COP \$93.500.000 vs COP\$ 33.087.500 en el periodo posterior, indicando un ahorro de COP\$ 60.412.500 como resultado de la ejecución del PROA por parte de la institución.

## 9. DISCUSIÓN

El uso innecesario de antibióticos y el rápido crecimiento concomitante de la resistencia bacteriana es un problema de salud pública en el mundo (33); por ende, es imperativo el desarrollo de estrategias de optimización del uso de antimicrobianos en los diferentes escenarios de la atención sanitaria, con el fin de implementar lineamientos que promuevan el uso racional de los antibióticos (49).

Los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) incluyen un conjunto de “intervenciones coordinadas diseñadas para mejorar y medir el uso apropiado de antibióticos mediante la promoción de la selección del régimen óptimo, incluida la dosificación, la duración de la terapia y la vía de administración” (21). En Colombia, es el gobierno quien junto a la Asociación Colombiana de Infectología establecen los lineamientos para su organización e implementación (65).

Se describen múltiples recomendaciones individualizadas en función de las necesidades locales, el comportamiento de los prescriptores, las barreras en salud y los recursos institucionales. La auditoría prospectiva y la retroalimentación en tiempo real constituyen estrategias fundamentales como parte de un PROA (4, 20, 65). Newland *et al.* a partir de la implementación de estas medidas documentó una disminución mensual significativa del uso de antibióticos en un 7% ( $p=0.045$ ) (66). De la misma manera, Hallsworth *et al.* a través de acciones de retroalimentación logró reducir sustancialmente la prescripción de antibióticos a escala nacional ( $p=0.001$ ) (72). A su vez, la educación es un elemento esencial que influye en el comportamiento de la prescripción, al mejorar y aumentar la aceptación de las estrategias de administración. Gu. *et al.* resaltó la importancia de adoptar acciones multidimensionales e interdisciplinarias enfocadas en optimizar el conocimiento médico respecto a la prescripción antimicrobiana (73).

La IDSA y la SHEA recomiendan invertir en sistemas de datos capaces de cuantificar la mejora en la calidad de la atención sanitaria y la gestión de costos. De igual forma, se destaca la importancia de incorporar herramientas digitales incluyendo redes sociales, correos, aplicaciones móviles, videojuegos y/o libros electrónicos (32).

Sikkens *et al.* demostró que el aprendizaje digital mejoró significativamente el desempeño de estudiantes de medicina en la prescripción antibiótica en una situación que simuló la práctica clínica, al compararlo con un grupo control con educación tradicional ( $p=0.004$ ) (74). Pisano *et al.* mediante un estudio antes/después demostró un aumento en el conocimiento de la prescripción de antibióticos en médicos residentes, a través de la difusión de información educativa por redes sociales (Facebook, Twitter) ( $p=0.048$ ), destacando una vez más la utilidad de estas herramientas virtuales como parte de los programas de optimización de antimicrobianos (75). Ferrer *et al.* fundamentó el PROA de una UCI española en estrategias de auditoría y retroalimentación, en conjunto con un programa de educación interactiva mediante sesiones presenciales, guías de bolsillo, tecnologías para guiar decisiones clínicas, carteles con recomendaciones, videojuegos, recordatorios periódicos por correo electrónico y mensajes de texto; obteniendo una reducción significativa en los tratamientos empíricos inadecuados ( $p=0.002$ ) y en la prescripción antibiótica global ( $p=0.004$ ), que se mantuvo a lo largo del tiempo, tras el periodo de intervención (76). Similar a estas publicaciones, el presente estudio evidencia un mejor rendimiento (28%) en la evaluación del conocimiento médico en relación con el uso de antimicrobianos posterior a la ejecución del PROA por parte de la institución a través de la enseñanza híbrida.

Se describen múltiples beneficios derivados de la implementación de programas de optimización de antimicrobianos. Uno de ellos es la disminución de la prescripción antibiótica inadecuada. En la Clínica Infantil Colsubsidio se obtuvo una disminución significativa de la indicación antibiótica inadecuada posterior a la aplicación del PROA por parte de la institución (66.7% vs. 44.4%;  $p=0.000$ ).

Adicionalmente, se documentó un descenso en los DOT del 68.4% en todos los servicios de la clínica, manteniéndose a lo largo del tiempo con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,002$ ). Al comparar los resultados con la literatura, encontramos que son consistentes. Newland *et al.* informó una reducción en los DOT del 17% en el uso de Ceftriaxona, Cefotaxime, Vancomicina, Ceftazidime y Meropenem luego de la ejecución de un PROA (66). Igualmente, Kinoshita *et al.* notificó una caída en los DOT (11.1 vs. 1.9;  $p=0.001$ ) en un hospital pediátrico de tercer nivel de Japón (77). Así mismo, Lee *et al.* implementó un PROA en las unidades de cuidado crítico pediátrico en el Hospital Le Bonheur Children's Hospital incluyendo antibióticos de amplio espectro (Meropenem, Piperacilina Tazobactam y Cefepime), e identificó una disminución del 33% en los DOT ( $p<0.001$ ) (67).

En Latinoamérica, un estudio publicado por Zamora C. *et al.*, cuyo objetivo fue evaluar el impacto de las políticas de vigilancia en el uso de antibióticos en la unidad neonatal del Hospital del Niño, Dr. José Renán Esquivel, en Panamá desde julio 2015 a junio 2016, realizado bajo una perspectiva retrospectiva evaluó los días de terapia (DOT) y las dosis de tratamiento antibiótico en una muestra de 555 recién nacidos en dos períodos separados por una intervención PROA. Al realizar el análisis de proporciones en DOT de ambos períodos hubo una diferencia estadísticamente significativa luego de la intervención ( $p\leq 0.001$ ) (68). Palacios *et al.* observó una mejoría en la prescripción inadecuada de antibióticos en las salas de cirugía de 6 hospitales de Monterrey/México, al reducir momentos inapropiados de inicio ( $p<0.001$ ), esquemas equívocos ( $p=0.003$ ), dosis erróneas ( $p<0.001$ ); así como, el uso de antibióticos restringidos (Carbapenémicos, Cefepime, Glucopépticos, Linezolid, Quinolonas, Piperacilina tazobactam) ( $p=0.003$ ) (78).

En Colombia, Cataño, *et al.* evaluó el impacto de un programa de vigilancia epidemiológica en la formulación de antibióticos en una clínica de tercer nivel en Medellín, demostrando un descenso significativo en el uso de Ceftriaxona ( $p<0.001$ ), Imipinem ( $p<0.01$ ), Meropenem ( $p<0.001$ ) y

glucopéptidos ( $p < 0.04$ ), asociada a un aumento de la formulación de Ampicilina-sulbactam, Piperacilina-tazobactam, quinolonas y aminoglucósidos (69).

Dada la asociación entre el uso de antimicrobianos y la selección de patógenos resistentes, la frecuencia del uso inadecuado de antimicrobianos se utiliza a menudo como un marcador sustituto del impacto evitable sobre la resistencia bacteriana (4). Horikoshi *et al.* examinó la asociación entre las tasas de resistencia a los carbapenémicos y los DOT, observando una correlación positiva entre dichas variables ( $p = 0.04$ ); además de un impacto positivo en la duración de la estancia hospitalaria ( $p < 0.01$ ) y la mortalidad relacionada con la infección ( $p = 0.05$ ) (79). De igual modo, Pallares *et al.* a través de un estudio prospectivo de intervención (antes/después) en dos UCI del Hospital Universitario del Valle Evaristo García E.S.E en Cali, Colombia; documentó una menor incidencia de infección por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE (UCI-1 83%/UCI-2 78%); así como, de *P. aeruginosa* resistente a ciprofloxacina (UCI-1 87%/UCI-2 82%) y cefalosporinas de cuarta generación (UCI-1 83%/UCI-2 76%) (80). La institución no contempló como objetivo las variables relacionadas con la resistencia bacteriana, por lo que se plantea la importancia de realizar seguimientos prospectivos para documentar su efecto a futuro.

Sumado a lo anterior, cabe recalcar la utilidad de los PROA sobre los costos en la atención sanitaria. En el estudio realizado por Mouwen *et al.* en el Meander Medical Center en Holanda, se obtuvo un ahorro total de €145.725 por año, a razón de una reducción de 2 días de la duración del tratamiento endovenoso y 1 día en la estancia hospitalaria (81). Es importante reseñar, que el impacto derivado de estas estrategias de uso racional de antibióticos no se limita únicamente a las instituciones de alta complejidad, ni al entorno hospitalario. Un ejemplo de lo anterior, se describe en el estudio realizado por Day *et al.* en el cual se implementó un PROA en un hospital comunitario de tan solo 70 camas en Virginia, USA; observando un ahorro de \$161.251 tras el primer año de intervención (82). Adicionalmente, Nowak *et al.* reportó un ahorro total de costos acumulados estimados en \$1.7 millones luego de llevar a cabo un

PROA (70). Pallares et al. en Colombia logró un ahorro aproximado de COP \$3.525.212 - 5.269.163 en los costos promedio mensuales en las UCI (80). Standiford *et al.* a través de un análisis descriptivo de costos antes, durante y después de un PROA, notificó una reducción aproximada de \$ 3 millones en los primeros 3 años postintervención. No obstante, tras la suspensión del programa por causas no claras, los costos de los antimicrobianos aumentaron de \$ 23,933 a \$ 31,653 por cada 1,000 días-paciente, alrededor del 32.3% en 2 años que equivale a \$ 2 millones para el centro médico. Lo anterior resalta, la importancia de la continuidad de los programas de optimización de antimicrobianos, con el fin lograr beneficios sostenibles en el tiempo (83). De manera concordante con los resultados descritos, en el presente estudio se observó un ahorro neto de COP \$60.412.500 para la Clínica Infantil Colsubsidio tras la ejecución del PROA por parte de la institución (octubre 2019 - marzo 2020), derivado de la disminución del consumo directo de viales por mes, del 64.6%; sin embargo, hace falta ampliar mejores estimaciones económicas y estudios que comparen variables clínicas y económicas.

Finalmente, diversos autores destacan el beneficio de los programas de optimización de antibióticos en la mejoría de los resultados clínicos, incluyendo la disminución de la mortalidad asociada a infecciones (67, 71, 79, 84, 85, 86). En armonía con lo anterior, no se observaron desenlaces negativos en la atención sanitaria en el periodo de estudio.

Las limitaciones del estudio están en relación con el diseño del estudio que es descriptivo y solo se hicieron algunos acercamientos comparativos para evaluar las diferencias entre dos grupos con y sin PROA; sin embargo, no cumple con las características de un estudio analítico. Adicionalmente se deberían contemplar estudios intervencionales cuasi-experimentales para ampliar los resultados de este estudio y brindar conclusiones con evidencia más fuerte. Otra limitación es el tiempo de por lo que se propone aumentar el periodo de seguimiento después de la implementación del PROA dado que esto permitiría analizar la asociación del tiempo y otras variables; así como, establecer una metodología de

recolección de los DOT para valorar el impacto real de la edad, el peso de los pacientes y otras variables clínicas a través de análisis multivariados. Del mismo modo, la evaluación del periodo posterior a la ejecución del PROA por parte de la institución inició desde el día uno de ejecución del PROA, lo cual incrementa el riesgo de sesgos de información y podría controlarse con un piloto mediante la adecuación de su aplicación en un periodo de pre- intervención, intervención y post intervención. Se usaron escalas no validadas para la calificación de la intervención, por lo que se deben proponer escalas para validar en nuestro contexto. El análisis de costo se limita a un micro-costeo sin asociar los desenlaces clínicos, por lo que puede ser un punto de partida para estudios económicos más robustos que permitan establecer la costo-efectividad de la intervención.

En conclusión, se observó que el consumo antibiótico y los costos hospitalarios de Ampicilina/sulbactam presentaron una disminución posterior a la ejecución del PROA por parte de la institución a partir de estrategias de auditoria y retroalimentación en tiempo real; así como intervenciones educativas que incluyeron elementos presenciales y virtuales.

Con base en los presentes hallazgos, se recomienda realizar estudios analíticos y/o intervencionales que corroboren los resultados del presente estudio.

## REFERENCIAS

1. Massin MM, Montesanti J, Gérard P, Lepage P. Spectrum and frequency of illness presenting to a pediatric emergency department. *Acta Clin Belg*. 2006;61(4):161–5.
2. Waddle E, Jhaveri R. Outcomes of febrile children without localising signs after pneumococcal conjugate vaccine. *Arch Dis Child*. 2009;94(2):144–7.
3. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections: A Call to Action for the Medical Community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46(2):155–64
4. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44:159-177.
5. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Im G, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. 2017 [consultado 2019 Jul 24]; En: Cochrane Base de datos de revisiones sistemáticas [Internet]; (2). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com> Art No.: CD003543. Doi: 10.1002/14651858.CD003543.pub4
6. Hulscher ME, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2010 [consultado 2019 Jul 25];10(3):167–75. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)10027-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)10027-X).
7. Lindbæk M. Antibiotic prescribing does not decrease complications in adult patients with lower respiratory tract infections. *Evid Based Med* [Internet]. 2018 [consultado 2019 Jul 25];23(2):75–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjebm-2017-110794>
8. Anderson EC, Kesten JM, Lane I, Hay AD, Moss T, Cabral C. Primary care clinicians' views of paediatric respiratory infection surveillance information to inform clinical decision-making: a

- qualitative study. *BMJ Paediatr Open* [Internet]. 2019 [consultado 2019 Jul 25];3(1). Disponible en: <http://bmjpaedsopen.bmj.com/> doi: 10.1136/bmjpo-2018-000418
9. Toussaint KA, Gallagher JC.  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations: From Then to Now. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2015 [consultado 2019 Jul 25];49(1):86–98. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1060028014556652>
  10. O’Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations [Internet]. London: Review on Antimicrobial Resistance; 2014 [consultado 2019 Jul 24]. Disponible en: <https://wellcomecollection.org/works/rdpck35v>
  11. Gobierno de Colombia, Ministerio de Salud y Protección social. Plan nacional de respuesta a la resistencia a los antimicrobianos Plan Estratégico. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud; 2018[consultado 2019 Jul 25]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/plan-respuesta-resistencia-antimicrobianos.pdf>
  12. Leal AL, Álvarez CA, Ovalle MV. Boletín informativo GREBO. 2017;(2027):1–24.
  13. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections: A Call to Action for the Medical Community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 [consultado 2019 Jul 25];46(2):155–64. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/524891>
  14. Wilke MS, Lovering AL, Strynadka NCJ.  $\beta$ -Lactam antibiotic resistance: A current structural perspective. *Curr Opin Microbiol*. 2005;8(5):525–33.
  15. Dajani AS. Use of ampicillin/sulbactam and sultamicillin in pediatric infections: A re-evaluation. Vol. 29, *Journal of International Medical Research*. 2001. p. 257–69.
  16. Toussaint KA, Gallagher JC.  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations: From Then to Now. *Ann Pharmacother*. 2015;49(1):86–98.

17. WHO. Global action plan on antimicrobial resistance. Who. 2017;1–28.
18. OPS. Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos - ReLAVRA.
19. Bogotá S (Secretaria D de S de. Boletín epidemiológico de resistencia bacteriana – SIVIBAC año 2014. 2018;(12)
20. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO, Hamilton CW, Jenkins TC, Lipsett PA, Malani PN, May LS, Moran GJ, Neuhauser MM, Newland JG, Ohl CA, Samore MH, Seo SK, Trivedi KK. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 2016 May 15;62(10):e51-77.
21. Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). Infect Control Hosp Epidemiol. 2012 Apr;33(4):322-7.
22. Gobierno de Colombia, Ministerio de Salud y Protección social. Plan nacional de respuesta a la resistencia a los antimicrobianos Plan Estratégico. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud; 2018
23. Albañil M. Mejora tu prescripción de antibióticos en 10 pasos. Introducción. En: AEPap. Congreso de Actualización Pediatría 2019. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2019. p. 79-81
24. Wei X, Zhang Z, Walley JD, Hicks JP, Zeng J, Deng S, et al. Effect of a training and educational intervention for physicians and caregivers on antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in children at primary care facilities in rural China: a cluster-randomised controlled trial. Lancet Glob Heal. 2017

25. O'Sullivan JW, Harvey RT, Glasziou PP, Mccullough A. Written information for patients (or parents of child patients) to reduce the use of antibiotics for acute upper respiratory tract infections in primary care. 2016
26. Ahmed SA, Kumar A, Sethi P, Kapil A, Pandey RM, Wig N. Effectiveness of education and antibiotic control programme at all India institute of medical sciences, New Delhi. Natl Med J India 2018
27. Eilermann K, Halstenberg K, Kuntz L, Martakis K, Roth B, Wiesen D. The Effect of Expert Feedback on Antibiotic Prescribing in Pediatrics: Experimental Evidence. Med Decis Mak 2019
28. Salavert M, Ramírez P, Montero M, Romá E. Implantación de un programa de optimización y uso racional de antimicrobianos en un modelo de área clínica médica. Off J Spanish Soc Chemother [Internet]. 2018 [consultado 2019 Jul 24];31(5):419–26. Disponible en: <https://seq.es/revista-de-la-seq-pag/>
29. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. Farm Hosp [Internet]. 2012 [consultado 2019 Jul 24];36(1) 33.e1-33.e30.
30. CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. 2019
31. Villegas M, Esparza G, Zurita J. Guía para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario. Comité de Antimicrobianos PROA y Resistencia. Asociación Panamericana de Infectología, 2016.
32. Kullar R, Goff DA. Transformation of antimicrobial stewardship programs through technology and informatics. Infect Dis Clin North Am. 2014 Jun;28(2):291-300.

33. 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>
34. Shrestha, P., Cooper, B. S., Coast, J., Oppong, R., Do Thi Thuy, N., Phodha, T., Celhay, O., Guerin, P. J., Wertheim, H., & Lubell, Y. (2018). Enumerating the economic cost of antimicrobial resistance per antibiotic consumed to inform the evaluation of interventions affecting their use. *Antimicrobial resistance and infection control*, 7, 98. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0384-3>
35. 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>
36. 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>
37. Bhatia R. Antimicrobial Resistance: Threat, consequences and options. *Natl Med J India* 2018;31:133-5
38. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott II RD, Foster SD, Abbasi F, et al. Hospital and Societal Costs of Antimicrobial-Resistant Infections in a Chicago Teaching Hospital: Implications for Antibiotic Stewardship. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2009;49(8):1175–84.
39. Castillo JS, Leal AL, Cortes JA, Alvarez CA, Sanchez R, Buitrago G, et al. Mortality among critically ill patients with bacteremia: a multicenter cohort study in Colombia Study setting. *Paho*. 2012;32(1):343–50
40. Lindbæk M. Antibiotic prescribing does not decrease complications in adult patients with lower respiratory tract infections. *BMJ Evid Based Med*. 2018 Apr;23(2):75-76.

41. WHO. World health organization model list of essential medicines. *Ment Holist Heal Some Int Perspect*. 2019;119–34.
42. Audifarma. ¿Cómo está Colombia en el uso de los antibióticos?. Disponible URL: <https://audifarma.com.co/clientes/Boletin-clientes/boletin-informativo-16/antibioticos>
43. Chávez M, Salazar MC, Cabrera CE, et al. Bacterias resistentes a los antibióticos en infecciones nosocomiales de un hospital en Colombia. *Enf Infec Microbiol*. 2013;33(1):19-25.
44. Vodicka TA, Thompson M, Lucas P, Heneghan C, Blair PS, Buckley DI, et al. Reducing antibiotic prescribing for children with respiratory tract infections in primary care: A systematic review. *Br J Gen Pract*. 2013;63(612).
45. La Fauci V, Alessi V. Antibiotic resistance: where are we going? *Ann Ig*. 2018 Jul-Aug;30(4 Supple 1):52-57. doi: 10.7416/ai.2018.2235. PMID: 30062381.
46. Peñuela M, de la Espriella A, Escobar E, Velásquez MV, Sánchez J, Arango A, et al. Factores socioeconómicos y culturales asociados a la autoformulación en expendios de medicamentos en la ciudad de Barranquilla. *Salud Uninorte*. 2002;16:30–8.
47. Vacca CP, Niño CY, Reveiz L. Restriction of antibiotic sales in pharmacies in Bogotá, Colombia: A descriptive study. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2011;30(6):586–91.
48. Nadimpalli M, Delarocque-Astagneau E, Love DC, Price LB, Huynh BT, Collard JM, Lay KS, Borand L, Ndir A, Walsh TR, Guillemot D; Bacterial Infections and antibiotic-Resistant Diseases among Young children in low-income countries (BIRDY) Study Group. *Combating Global Antibiotic Resistance: Emerging One Health Concerns in Lower- and Middle-Income Countries*. *Clin Infect Dis*. 2018 Mar 5;66(6):963-969
49. Pan American Health Organization. Florida International University. *Recommendations for Implementing Antimicrobial Stewardship Programs in Latin America and the Caribbean: Manual for Public Health Decision-Makers*. Washington, D.C.: PAHO, FIU; 2018.

50. Rodrigo C. Uso de los antimicrobianos en la población pediátrica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(5):310–320.
51. Rodrigo C. Uso de los antibióticos en las infecciones respiratorias infantiles. *AnEsp Pediatr*. 2000;52(Supl 5):423–8.
52. Okeke IN, Laxminarayan R, Bhutta ZA, Duse AG, Jenkins P, O’Brien TF, et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(8):481-93.
53. Organización Panamericana de la Salud (PAHO). La resistencia a los antimicrobianos un factor de riesgo para las enfermedades. Disponible en URL: [https://www.paho.org/col/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1447:la-resistencia-a-los-antimicrobianos-un-factor-de-riesgo-para-las-enfermedades-infecciosas&Itemid=487](https://www.paho.org/col/index.php?option=com_content&view=article&id=1447:la-resistencia-a-los-antimicrobianos-un-factor-de-riesgo-para-las-enfermedades-infecciosas&Itemid=487)
54. Organización Mundial de la salud. Ante la lentitud de los progresos realizados, la OMS ofrece una nueva herramienta y establece un objetivo para acelerar las medidas contra la resistencia a los antimicrobianos. Junio 2019. Disponible en URL: <https://www.who.int/es/news/item/18-06-2019-in-the-face-of-slow-progress-who-offers-a-new-tool-and-sets-a-target-to-accelerate-action-against-antimicrobial-resistance>
55. Leal AL, Álvarez CA, Ovalle MV. *Boletín Boletín*. 2012;(2027):1–24
56. Gutiérrez IF, Londoño JP. Recomendaciones uso de antibióticos endovenosos Clínica Infantil Colsubsidio (PROA), 2020.
57. Spratt BG, Cromie KD. Penicillin-Binding Proteins of Gram-Negative Bacteria. 1988;10(4):699–711.

58. Kaczmarek FS, Gootz TD, Dib-Hajj F, Shang W, Hallowell S, Cronan M. Genetic and Molecular Characterization of  $\beta$ -Lactamase-Negative Ampicillin-Resistant Haemophilus influenzae with Unusually High Resistance to Ampicillin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(5):1630–9.
59. Bush LM, Johnson CC. Ureidopenicillins and beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. *Infect Dis Clin North Am.* 2000;14(2):409–33
60. Rodriguez-guardado A. Ampicillin/Sulbactam in Combination: A Review of its Use in the Treatment of Severe Bacterial Infections. *Clin Med Rev Ther.* 2010;2(January 2010):245–57.
61. Lode HM. Rational antibiotic therapy and the position of ampicillin/sulbactam. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32(1):10–28.
62. Nahata MC, Vashi VI, Swanson RN, Messig MA, Chung M. Pharmacokinetics of ampicillin and sulbactam in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(5):1225–9.
63. Fernando TC, Riverón F, López Hernández MJ, Laida D, Ponce Martínez M, Caridad D, et al. Trabajos De Revisión Resistencia Bacteriana. *Rev Cuba Med Milit [Internet].* 2003;32(1):44–8. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v32n1/mil07103.pdf>
64. MacKenzie FM, Struelens MJ, Towner KJ, Gould IM, Goossens H, van der Meer J, et al. Report of the Consensus Conference on Antibiotic Resistance; Prevention and Control (ARPAC). *Clin Microbiol Infect [Internet].* 2005;11(11):938–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01258.x>
65. Infectología-ACIN-Capítulo, A. C. (2019). Central, Ministerio de Salud y Protección Social, Dirección Promoción y Prevención. Lineamientos técnicos para la implementación de programas de optimización de antimicrobianos en el escenario hospitalario y ambulatorio.
66. Newland JG, Stach LM, De Lurgio SA, Hedican E, Yu D, Herigon JC, Prasad PA, Jackson MA, Myers AL, Zaoutis TE. Impact of a Prospective-Audit-With-Feedback Antimicrobial Stewardship Program at a Children's Hospital. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2012 Sep;1(3):179-86.

67. Lee KR, Bagga B, Arnold SR. Reduction of Broad-Spectrum Antimicrobial Use in a Tertiary Children's Hospital Post Antimicrobial Stewardship Program Guideline Implementation. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 Mar;17(3):187-93.
68. Zamora C., et al. Impacto de políticas de vigilancia en el uso de antibióticos en sala de neonatología del Hospital del Niño, Dr. José Renán Esquivel, Panamá julio 2015 a junio 2016. *Pediátr Panamá* 2018; 47 (1): 4-12.
69. Cataño, J. C., & Castaño, O. (2009). Evaluación del impacto de un programa de vigilancia epidemiológica del consumo de antibióticos y la flora en una clínica de tercer nivel. *Infectio*, 13(1), 6-13.
70. Nowak MA, Nelson RE, Breidenbach JL, Thompson PA, Carson PJ. Clinical and economic outcomes of a prospective antimicrobial stewardship program. *Am J Health Syst Pharm*. 2012 Sep 1;69(17):1500-8
71. Malani AN, Richards PG, Kapila S, Otto MH, Czerwinski J, Singal B. Clinical and economic outcomes from a community hospital's antimicrobial stewardship program. *Am J Infect Control*. 2013 Feb;41(2):145-8
72. Hallsworth M, Chadborn T, Sallis A, Sanders M, Berry D, Greaves F, Clements L, Davies SC. Provision of social norm feedback to high prescribers of antibiotics in general practice: a pragmatic national randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1743-52
73. Gu, Y., Fujitomo, Y., Soeda, H., Nakahama, C., Hasegawa, N., Maesaki, S., ... & Ohmagari, N. (2020). A nationwide questionnaire survey of clinic doctors on antimicrobial stewardship in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 26(2), 149-156.
74. Sikkens JJ, Caris MG, Schutte T, Kramer MHH, Tichelaar J, van Agtmael MA. Improving antibiotic prescribing skills in medical students: the effect of e-learning after 6 months. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Aug 1;73(8):2243-2246.

75. Pisano J, Pettit N, Bartlett A, Bhagat P, Han Z, Liao C, Landon E. Social media as a tool for antimicrobial stewardship. *Am J Infect Control*. 2016 Nov 1;44(11):1231-1236
76. Ferrer R, Martínez ML, Gomà G, Suárez D, Álvarez-Rocha L, de la Torre MV, González G, Zaragoza R, Borges M, Blanco J, Herrejón EP, Artigas A; ABISS-Edusepsis Study group. Improved empirical antibiotic treatment of sepsis after an educational intervention: the ABISS-Edusepsis study. *Crit Care*. 2018 Jun 22;22(1):167.
77. Kinoshita N, Komura M, Tsuzuki S, Shoji K, Miyairi I. The effect of preauthorization and prospective audit and feedback system on oral antimicrobial prescription for outpatients at a children's hospital in Japan. *J Infect Chemother*. 2020 Jun;26(6):582-587.
78. Palacios-Saucedo GdC, et al. Evaluación del uso de antibióticos e impacto de una intervención dirigida a modificar la conducta prescriptiva en profilaxis quirúrgica en 6 hospitales del área metropolitana de Monterrey. *Cirugía y Cirujanos*. 2016
79. Horikoshi Y, Suwa J, Higuchi H, Kaneko T, Furuichi M, Aizawa Y, Fukuoka K, Okazaki K, Ito K, Shoji T. Sustained pediatric antimicrobial stewardship program with consultation to infectious diseases reduced carbapenem resistance and infection-related mortality. *Int J Infect Dis*. 2017 Nov;64:69-73.
80. Pallares, C. J., & Martínez, E. (2012). Implementación de un programa de uso regulado de antibióticos en 2 unidades de cuidado intensivo medico-quirúrgico en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia. *Infectio*, 16(4), 192-198.
81. Mouwen AMA, Dijkstra JA, Jong E, Buijtels PCAM, Pasker-de Jong PCM, Nagtegaal JE. Early switching of antibiotic therapy from intravenous to oral using a combination of education, pocket-sized cards and switch advice: A practical intervention resulting in reduced length of hospital stay. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jan;55(1):105769.

82. Day SR, Smith D, Harris K, Cox HL, Mathers AJ. An Infectious Diseases Physician-Led Antimicrobial Stewardship Program at a Small Community Hospital Associated With Improved Susceptibility Patterns and Cost-Savings After the First Year. *Open Forum Infect Dis.* 2015 May 12;2(2):ofv064
83. Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012 Apr;33(4):338-45
84. Kreitmeyr K, von Both U, Pecar A, Borde JP, Mikolajczyk R, Huebner J. Pediatric antibiotic stewardship: successful interventions to reduce broad-spectrum antibiotic use on general pediatric wards. *Infection.* 2017 Aug;45(4):493-504.
85. Velasco-Arnaiz E, Simó-Nebot S, Ríos-Barnés M, López Ramos MG, Monsonís M, Urrea-Ayala M, Jordan I, Mas-Comas A, Casadevall-Llandrich R, Ormazábal-Kirchner D, Cuadras-Pallejà D, Pérez-Pérez C, Millet-Elizalde M, Sánchez-Ruiz E, Fortuny C, Noguera-Julian A. Benefits of a Pediatric Antimicrobial Stewardship Program in Antimicrobial Use and Quality of Prescriptions in a Referral Children's Hospital. *J Pediatr.* 2020 Oct;225:222-230.e1.
86. GolAli E., et al. Antibiotic Prescribing Trends Before and After Implementation of an Audit and Feedback Program in Internal Ward of a Tertiary Hospital in Tehran. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* (2019), 18 (4): 2136-2143

## ANEXOS

**Anexo 1. Tabla operacional de variables**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUA L</b>	<b>DEFINICIÓN OPERATIV A</b>	<b>NATURALEZ A</b>	<b>UNIDAD DE MEDIDA</b>	<b>POSIBLES VALORES</b>
<b>CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS</b>					
Identificador	Número de documento de identidad	Número de documento de identidad registrado en la historia clínica	Cualitativa	Categoría	N/A
Inicio de antibiótico	Fecha de inicio del antibiótico	Fecha de la primera prescripción antibiótica	Cualitativa	Fecha corta	N/A
Fecha de ingreso	Fecha de ingreso al programa PROA	Fecha en la que se documenta el ingreso al programa PROA	Cualitativa	Fecha corta	N/A
Ubicación	Ubicación del paciente en la primera prescripción	Ubicación del paciente en la primera prescripción	Cualitativa	Categoría	1.Urgencias 2.Pisos 3.UCIP 4. Otro

Edad	Edad decimal	Edad decimal de los pacientes	Cuantitativa	Meses	1 a 204
Peso	Peso en kilogramos	Peso en kilogramos	Cuantitativa	Kilogramos	
Comorbilidades	Comorbilidades del paciente	N/A	Cualitativa	Categoría	1: Si 2: No
Patología comorbilidad	Descripción de la comorbilidad	N/A	Cualitativa	Categoría	0. No aplica 1. Asplenia anatómica 2. Asplenia funcional 3. Inmunodeficiencia 4. Neoplasia 5. Uso crónico de esteroide 6. Hemoglobinopatía 7. VIH 8. Cardiopatía 9. Enfermedad pulmonar crónica, no asma. 10. Enfermedad renal crónica 11. Asma 12. Diabetes 13. Otra
Vacunas	Esquema de vacunación completo para la edad	N/A	Cualitativa	Categoría	1.Si 2.No
AB previo	El paciente recibió antibiótico	N/A	Cualitativa	Categoría	1. Si 2. No

	previo en los últimos 3 meses				
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PRESCRIPCIÓN DEL ANTIBIÓTICO					
Diagnostico general	Diagnóstico infeccioso por el que se inició el antibiótico	Diagnóstico infeccioso por el que se inició el antibiótico	Cualitativa	Categoría	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Respiratorio</li> <li>2. Gastrointestinal</li> <li>3. Piel y tejidos blandos</li> <li>4. Otros</li> </ol>
Diagnostico específico	Descripción del diagnóstico general	Descripción del diagnóstico general	Cualitativa	Categoría	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neumonía viral</li> <li>2. Bronquiolitis aguda</li> <li>3. Neumonía multilobar</li> <li>4. Sepsis de origen pulmonar</li> <li>5. OMA</li> <li>6. Neumonía bacteriana</li> <li>7. Sinusitis</li> <li>8. Mordeduras</li> <li>9. Otomastoiditis</li> <li>10. Peritonitis</li> <li>11. Traqueitis</li> <li>12. Parotiditis</li> <li>13. Derrame pleural</li> <li>14. Intususcepción</li> <li>15. Asma</li> <li>16. Adenitis cervical</li> <li>17. Riesgo de mediastinitis</li> <li>18. Dolor abdominal</li> <li>19. Celulitis</li> <li>20. Hirschsprung</li> <li>21. ITU</li> <li>22. Neumonía aspirativa</li> </ol>

					23. Cirugía abdominal 24. Colección perianal 25. Infección sistema biliar 26. Impactación fecal 27. Amigdalitis
Fecha prescripción	Fecha de prescripción	Fecha de la prescripción del antibiótico	Cualitativa	Fecha corta	N/A
Dosis prescrita	Miligramos de ampicilina formulados	Miligramos de ampicilina formulados	Cuantitativa	Mg/kg/día	N/A
Frecuencia prescrita	Intervalo horario en el que se formuló la dosis	Intervalo horario en el que se formuló la dosis	Cualitativa	Horas	1.QD 2.BID 3.TID 4.QID 5.Q4H
MD_prescriptor	Especialidad del médico prescriptor del antibiótico	Especialidad del médico prescriptor del antibiótico	Cualitativa	Categoría	1.MD general 2. Pediatra 3. Subespecialista 4. Infectólogo
Esquema	El antibiótico se administró como esquema primario o como falla terapéutica de otro		Cualitativa	Categoría	1.Esquema primario 2. Falla terapéutica
Tipo prescripción	¿El inicio del antibiótico fue empírico o con aislamiento?	¿El inicio del antibiótico fue empírico o	Cualitativa	Categoría	1.Empírico 2. Etiológico 3. Profiláctico

		con aislamiento?			
ANÁLISIS POR PARTE DEL PROA					
Días de tratamiento	Cuantos días de tratamiento van al ingreso al estudio	Cuantos días de tratamiento van al ingreso al estudio	Cuantitativa	Días	N/A
Dosis adecuada	¿Es adecuada la dosis prescrita?	La dosis está entre 100 y 400 mg/kg/d	Cualitativa	Categoría	1. Si 2. No
Indicación adecuada	¿Es la indicación de prescripción adecuada para este antibiótico?	Definición de adecuada de acuerdo con los criterios expuestos	Cualitativa	Categoría	1. Si 2. No
Razón por la cual no es adecuada	Razón que indica si es adecuada o no la razón de usar el antibiótico		Cualitativa	Categoría	1. Diagnóstico infeccioso erróneo  2. Espectro antibiótico inadecuado
Duración autorizada	Tiempo total del antibiótico autorizado por grupo PROA	Tiempo total del antibiótico autorizado por grupo PROA	Cuantitativa	Días	N/A
Vía oral	Justificación sobre por qué no se utiliza la vía oral en este paciente		Cualitativa	Categoría	0. No aplica 1. No tolera la vía oral 2. Condición clínica crítica 3. Ninguna

LABORATORIOS - MICROBIOLOGÍA					
Cultivos	¿Se tomaron cultivos antes del diagnóstico?	Toma de cultivos antes de inicio de antibiótico	Cualitativa	Categoría	1.Si 2.No
Cual cultivo	Tipo de cultivo en caso de haberse tomado	Tipo de cultivo en caso de haberse tomado	Cualitativa	Categoría	1.Hemocultivos 2.Cultivo traqueal 3.Urocultivo 4. Cultivo de LCR 5. Otro
Resultado Cultivo	Resultado del cultivo con antibiograma	Resultado del cultivo con antibiograma	Cualitativa	Categoría	0. No aplica 1. Gram positivos 2. Gram negativos 3. Negativo
Identificación viral	Identificación de virus en muestra	Identificación de virus en muestra	Cualitativa	Categoría	0. No aplica (No se realizó identificación viral) 1. VSR 2. Influenza 3. Adenovirus 4. Negativo
INTERVENCIÓN DEL PROA					
Comunicación directa con quien prescribió el antibiótico			Cualitativa	Categoría	1.SI 2.No
Discusión del caso con grupo médico a cargo del paciente			Cualitativa	Categoría	1. Si 2. No

Desenlace					
Días de ampicilina - sulbactam	Días que tuvo de tratamiento con el antibiótico	Días que estuvo hospitalización en servicios de la clínica	Cuantitativa	Días	N/A
Días con fiebre (auto calculo)	Días que presento de fiebre en servicios de la clínica	Días que presento de fiebre en servicios de la clínica	Cuantitativa	Días	N/A
Fecha de egreso	Fecha de egreso	Fecha de salida del paciente	Cualitativa	Fecha corta	N/A
Días hospitalización (auto calculo)	Días que estuvo hospitalización en servicios de la clínica	Días que estuvo hospitalización en servicios de la clínica	Cuantitativa	Días	N/A
Conducta del PROA	Referencia a acciones tomadas por el PROA	Referencia a acciones tomadas por el PROA	Cualitativa	Categoría	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sin cambios</li> <li>2. Se cambió el antibiótico</li> <li>3. Se suspendió el antibiótico</li> <li>4. Se ajustó la dosis</li> </ol>

**Anexo 2. Registro fotográfico del programa educativo presencial realizado por parte de la institución.**



### Anexo 3. Información usada para tarjetas virtuales, podcast e implementación del programa por parte de la institución

Versión 3.0 abril 2020



#### PRINCIPALES INFECCIONES EN LA CLÍNICA INFANTIL DE COLSUBSIDIO

Considere esta como una guía general para la prescripción antibiótica que está basada en la mejor evidencia actual y la epidemiología de la clínica. No reemplaza el juicio clínico y el análisis individual de cada paciente. Solo se muestran las primeras opciones de manejo.

	Diagnóstico	Etiología	Tratamiento	Duración	Paso a Vía Oral	Comentarios
Respiratorio superior y cavidad oral	Amigdalitis	Más del 80% son de etiología viral y no requieren tratamiento específico. En los menores de 3 años es excepcional la etiología bacteriana	Penicilina Benzatínica: <27 kg: 600.000UI IM dosis única >27 kg: 1.200.000 IM dosis única Alternativa: Amoxicilina 50 mg/kg/día cada 8 h por 10 días	Dosis única	No aplica	
	<u>Absceso periamigdalino</u>	En orden de frecuencia: <b>S. pyogenes, S aureus</b> , y anaerobios como <i>Prevotella sp, Fusobacterias sp, Bacteroides sp</i> , y <i>Peptostreptococcus sp.</i> menos frecuente <i>H. Influenzae</i> .	<u>Clindamicina</u> 40 mg/kg/día cada 6 – 8 horas. IV	10 días	Usualmente 1-2 IV posterior al drenaje efectivo del absceso. Continuar oral  Clindamicina 10 mg/kg/día cada 6-8 horas	Considere <b>SIEMPRE</b> drenaje con aguja, e indique gram + cultivos de drenaje.
	Otitis media aguda	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> no tipificable <i>M. catarrhalis</i>	Amoxicilina 90 mg/kg/día cada 8 horas	< 2 años: 10 días >2 años: 5-7 días	No requiere manejo endovenoso	La observación sin manejo antibiótico es una opción en un paciente mayor de 2 años, inmunocompetente, con posibilidad de consulta o seguimiento
	<u>Sinusitis aguda</u>	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> no tipificable, y <i>Moraxella catarrhalis</i>	Amoxicilina 90 mg/kg/día cada 8 a 12 horas o Ampicilina 200 mg/kg/día IV cada 6 horas si requiere IV	Moderada a severa: 7 días luego de mejoría de síntomas. Usualmente 10-14 días totales	No requiere manejo endovenoso de rutina Administrar endovenoso de acuerdo con compromiso sistémico Cambiar a vía oral una vez haya mejoría clínica	Considere ampicilina sulbactam si hay falla al tratamiento primario.
	<u>Mastoiditis aguda</u>	Neumococo, <i>Streptococcus del grupo A</i> , en menor proporción <i>Haemophilus influenzae</i> . <i>S. aureus</i>	Ampicilina – Sulbactam 300 mg/kg/día cada 6 horas Si mayor severidad, inadecuada evolución, o antibiótico previo adecuado, considerar <u>Ceftriaxona + Clindamicina</u>	12 a 15 días	Tratamiento IV por mínimo <b>3 a 5 días</b> (de acuerdo con evolución) y luego terapia oral hasta completar tratamiento	Considerar cursos antibióticos más largos en complicaciones como absceso subperióstico
	<u>Celulitis o absceso de origen odontogénico</u>	<i>S. viridans</i> , <i>Peptostreptococcus sp.</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Bacteroides sp.</i> y otros anaerobios orales	Penicilina cristalina 200.000 – 400.000 UI/kg/día	7 a 10 días (hasta resolución completa de datos inflamatorios locales)	Es posible paso a vía oral, por lo general <b>después de 3 a 5 días</b> de iniciado tratamiento antibiótico y de drenaje de absceso (en casos moderados a severos). El inicio de tratamiento oral puede ser antes (desde tercer día) en casos leve o por intolerancia a vía oral.  Las opciones son: Amoxicilina 90 mg/kg/día VO	En infecciones odontogénicas piógenas es fundamental <b>drenaje quirúrgico y la eliminación del tejido necrótico</b> . SIEMPRE indique <b>gram + cultivo</b> .  Considerara ampicilina sulbactam o Clindamicina SOLO en caso de falla terapéutica a penicilina. No se recomienda terapia combinada con penicilina mas clindamicina

Piel y tejidos blandos	<u>Celulitis periorbitaria (Preseptal)</u>	<b>Origen en piel (sitio de entrada):</b> Principalmente <i>Staphylococcus aureus</i> <b>Origen respiratorio:</b> <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> no tipificable, <i>Streptococcus</i> del grupo A y <i>Moraxella catarrhalis</i>	<b>Origen en piel:</b> Oxacilina 200 mg/kg/día cada 4 horas <b>Origen respiratorio:</b> Ampicilina sulbactam 200 a 300 mg/kg/día cada 6 horas	7 a 10 días	Se puede considerar tratamiento oral <b>desde el segundo o tercer día</b> si hay resolución de la fiebre y disminución de eritema y edema Cefalexina 100mg/kg/día cada 6 horas <b>O</b> Sultamicilina 50 mg/kg/d cada 12h	En infecciones severas considerar inicio de manejo con ceftriaxona.  En caso de origen en piel con compromiso moderado o infección supurativa indicar Clindamicina.
	<u>Celulitis orbitaria (Postseptal)</u>	<b>Origen en piel (sitio de entrada):</b> Principalmente <i>Staphylococcus aureus</i> <b>Origen respiratorio:</b> <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> no tipificable, <i>Streptococcus</i> del grupo A y <i>Moraxella catarrhalis</i>	Ampicilina sulbactam 200 a 300 mg/kg/día cada 6 horas  En casos graves considerar Ceftriaxona 100 mg/kg/día + Clindamicina 40 mg/kg/día  Considere vancomicina si hay sospecha de neuroinfección o en compromiso severo de estado general con sospecha de bacteriemia.	14 a 21 días	Asegurar 3 a 4 endovenosos. Realizar cambio a vía oral con mejoría de la fiebre, eritema y dolor.  Si los síntomas persisten, continuar tratamiento.	Los abscesos orbitarios deben ser drenados. En caso de origen en senos paranasales se debe definir en conjunto con ORL necesidad de manejo quirúrgico.
	<u>Adenitis cervical</u>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> principalmente	Oxacilina 200 mg/kg/día cada 6 horas <b>O</b> Clindamicina 40 mg/kg/día cada 8 horas.	5 a 7 días	Puede tratarse por vía oral desde el principio. Considerar IV en aquellos de progresión rápida o con deterioro del estado general. Si después de 48 a 72 horas mejoría clínica considerar egreso con: Cefalexina 100mg/kg/día cada 6 horas <b>O</b> Clindamicina 30 mg/kg/día cada 8 horas	Si se inicio Oxacilina y a las 48 a 72 horas no hay mejoría se indica inicio de Clindamicina, suspendiendo Oxacilina (no terapia combinada).  Adecuar según foco primario, en caso de enfermedad periodontal, se indica manejo con Clindamicina desde el inicio.
	<u>Mordeduras de animales y humanos</u>	<i>Pasteurella multocida</i> , <i>Capnocytophaga canimorsus</i> (animales), <i>Eikenella corrodens</i> (humano), <i>Staphylococcus</i> y <i>Streptococcus</i>	Amoxicilina clavulanato 50 mg/kg/día cada 12 h  Sultamicilina 50 mg/kg/d cada 12h SOLO utilizar IV si no tolera vía oral	En mordeduras leves 3 días pueden ser suficientes  En casos graves hasta 5 días.	<b>No requiere manejo endovenoso.</b>	

Osteoarticular			Ampicilina/Sulbactam 200 mg/kg/día cada 6 horas			
	Celulitis	Usualmente <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>	Oxacilina 200 mg/kg/día cada 6 horas  En lesiones supurativas o falla terapéutica considerar clindamicina	5 a 10 días	Considere siempre iniciar oral en los que no requieran hospitalización o en casos leves. En los demás considerar 1-3 días endovenosos y cambiar con la mejoría de la fiebre y datos inflamatorios locales Cefalexina 100 mg/kg/día cada 6 ho	*** Ver recomendaciones en infecciones por <i>S. aureus</i>  Siempre que sea posible considerar drenaje, con gram y cultivo
	Artritis séptica Osteomielitis	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Kingella kingae</i> (especialmente en menores de 2 años: excepcional en nuestra institución) En no inmunizados <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>S. pneumoniae</i> (Menos de 2 dosis de vacunas)	Clindamicina 40 mg/kg/día cada 6-8 horas (sin sospecha de bacteriemia) <b>O</b> Paciente séptico: Vancomicina 60 mg/kg/día cada 6 h (con sospecha de bacteriemia) <b>O</b> Paciente hipotenso, con choque, con necesidad de ingreso a UCIP, con sospecha de <i>S. aureus</i> (infección potencialmente fatal) Vancomicina 60 mg/kg/día cada 6 h Mas Oxacilina 200 mg/kg/día cada 4 horas	Artritis séptica: 2 a 3 semanas.  Osteomielitis: 3-4 semanas	En artritis séptica tan temprano como desde el 2 a 4 días y en osteomielitis no complicada 3-5 días  <b>Si:</b> 1. Adecuada evolución 2. Sin necesidad de manejo quirúrgico adicional 3. Sin leucocitosis, si la tenia al ingreso 4. Con descenso de PCR > al 50% con respecto al ingreso (o mas alta)	*** Ver recomendaciones en infecciones por <i>S. aureus</i>

Respiratorio Inferior	Neumonía no complicada adquirida en comunidad	<p>&lt; 3 meses: <i>Streptococcus</i> del grupo B, Bacilos Gram negativos, <i>S. pneumoniae</i>. Virus como VSR, influenza, parainfluenza</p> <p>3 meses – 5 años: Virus como VSR, influenza, parainfluenza. Bacterias: neumococo, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i></p> <p>&gt;5 años: <i>M. pneumoniae</i>, <i>S. pneumoniae</i>, Virus: Influenza, adenovirus</p>	<p>Recuerde que la mayoría de las neumonías en la edad pediátrica son causadas por virus y no requerirán antibióticos.</p> <p>&lt; 2 año: Ampicilina 200 a 300 mg/kg/día cada 6 horas</p> <p>&gt;2 año: Penicilina cristalina 300.000 UI/kg/día cada 4 horas</p>	5 a 7 días	De acuerdo a condición clínica del paciente en la mayoría de los casos puede indicarse tratamiento por vía oral	Casos de neumonía multilobar no requieren de “rutina” manejo con Ampicilina - Sulbactam.
	Neumonía complicada con derrame	<p><i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i> no tipificable. En nuestro medio poco frecuente <i>S. aureus</i> (como causa primaria).</p> <p>Menos frecuente son causados por <i>M. pneumoniae</i>. Los virus pueden explicar casos de menor severidad, e incluso con compromiso bilaterales.</p>	<p>Ceftriaxona 100 mg/kg/día cada 12 h Y Clindamicina 40 mg/kg/día cada 8 horas</p> <p>En neumonía con derrame laminar considere esquema primario de no complicada o ampicilina sulbactam.</p>	<p>1 a 3 semanas según evolución</p> <p>Por lo general 10 a 14 días en empiema</p>	El tratamiento inicial debe ser endovenoso	<p>Evaluar siempre necesidad de manejo quirúrgico. Derrames laminares, en paciente en buen estado general, y/o con sospecha de origen viral no requieren de “rutina” ceftriaxona y clindamicina.</p> <p>Con cultivos negativos en primeras 48 horas, sin compromiso severo ni datos clínicos que sugieran <i>S. aureus</i>, podrá suspender Clindamicina. En caso de neumonía necrozante o absceso se individualizaran cursos más prolongados.</p>
Abdominal	Peritonitis / apendicitis / Profilaxis para cirugía gastrointestinal	Habitualmente polimicrobianas 68,3% Aerobios y 31,7% anaerobios <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>B. fragilis</i>	<p>Metronidazol 30-40 mg/kg/día + Amikacina 15 mg/kg/día</p>	<p>En apendicitis no complicada (Fase edematosa, no perforada), solo se recomienda la profilaxis prequirúrgica (SOLO 1 DOSIS)</p> <p>En apendicitis complicada y peritonitis 3 a 7 días</p>	<p>Paso a vía oral cuando tenga signos de tránsito intestinal y mejoría clínica</p> <p>Alternativas orales: Cefalexina 100mg/kg/día cada 6 horas o Cefuroxime 30 mg/kg/día cada 12 horas Mas Metronidazol 30-40 mg/kg/día cada 8 horas</p>	En la CIC el 60% de los aislamientos fueron resistentes a los inhibidores de betalactamasas, por lo que se indicó cambio del esquema a amikacina. En el momento hay un estudio en curso evaluando la efectividad clínica de ampicilina sulbactam vs el esquema actual, por lo que esta recomendación podría cambiar.
Urinario	Infección de vías urinarias – incluida pielonefritis	<i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> spp, <i>Klebsiella</i> spp, y otras enterobacterias.	<p>Cefazolina 100 – 150 mg/kg/día cada 8 horas</p> <p>Se puede iniciar manejo por vía oral</p>	<p>Bajas: 3-4 días</p> <p>Pielonefritis: 7-10 días</p>	No requieren tratamiento endovenoso de rutina. Se considera inicialmente endovenoso en menores de 3 meses y en los que no toleran vía oral, o según condición clínica	Considerar cefuroxime en paciente con falla terapéutica o en quien ha recibido tratamiento antibiótico en las últimas 2 semanas. Amikacina especialmente si hay antecedente reciente (2 meses) de aislamiento BLEE.
Sistema nervioso	Meningitis	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Streptococcus</i> del Grupo B (Neonatos), <i>H. influenzae</i> , <i>L. monocytogenes</i> (neonatos)	<p>Ceftriaxona 100 mg/kg/día cada 12 h Y Vancomicina 60 mg/kg/día cada 6 horas</p>	7 a 21 días dependiendo del microorganismo	Debe completar todo el manejo endovenoso	<p><i>Neisseria meningitidis</i>: 5–7 días</p> <p><i>Haemophilus influenzae</i>: 7–10 días</p> <p><i>S. pneumoniae</i>: 10–14 días</p> <p><i>Streptococcus</i> Grupo B 14–21 días</p> <p>Bacilos Gram negativos: 21 días</p> <p><i>Listeria monocytogenes</i>: 21 días</p>

			Dado que la etiología de CIC muestra un aumento de <i>H. influenzae</i> en menores de 1 año, se recomienda en este grupo etario utilizar dexamentasona (con primera dosis de antibiótico) 0,6 mg/kg/día cada 6 horas por 2 días (la cual podrá suspenderse al descartar <i>Haemophilus influenzae</i> por gram, cultivo o pruebas moleculares)			
Neutropenia febril	Gram negativos predominantes: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , y <i>Klebsiella spp</i>  Gram positivos de acuerdo a factores de riesgo.		Cefepime 150 mg/kg/día cada 8 horas <b>Iniciar vancomicina si:</b> - Choque séptico - Infección de piel y tejidos blandos - Signos de infección de dispositivos endovasculares (datos inflamatorios locales o datos de bacteriemia con la manipulación del dispositivo) - Neumonía <b>Indicaciones de Meropenem</b> - Choque Séptico - Uso de cefepime en las últimas 2 semanas	Mínimo 3 días hasta 2 semanas según el aislamiento	Siempre iniciar endovenoso	En la institución en caso de <b>bajo riesgo</b> , a las 72 horas si: 1. Cultivos negativos 2. Mas de 48 horas sin fiebre 3. Buen estado general, con o sin recuperación en recuento de neutrófilos en conjunto con infectología se suspenderá esquema antibiótico.  En <b>alto riesgo</b> se individualizará la conducta con infectología.
Sepsis neonatal temprana y tardía de la comunidad	Sepsis temprana en los primeros 3-7 días de vida Sepsis tardía: > 3-7 días de vida  <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupo B), <i>E. coli</i> , <i>Listeria monocitogenes</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Otros Gram negativos como klebsiella spp</i> , <i>Enterobacter</i> y <i>Citrobacter</i>  <i>S. aureus</i> en pacientes que tengan foco primario de hueso o piel		Combinación de ampicilina + gentamicina. Dosis según edad gestacional y edad postnatal <b>Ampicilina:</b> 1. <b>≤ 2000 gr:</b> <b>≤ 7 días:</b> 50 mg/kg/dosis cada 12 horas. <b>8-28 días:</b> 75 mg/kg/dosis cada 12 horas <b>29 a 60 días:</b> 50 mg/kg/dosis cada 6 horas 2. <b>&gt; 2000 gr:</b> <b>≤ 28 días:</b> 50 mg/kg/dosis cada 8 horas <b>29 a 60 días:</b> 50 mg/kg/dosis cada 6 horas <b>Gentamicina</b> 1. <b>&lt;30 semanas:</b> <b>≤ 14 días:</b> 5 mg/kg/dosis cada 48 horas, <b>≥ 15 días:</b> 5 mg/kg cada 36 horas 2. <b>30 a 34 semanas:</b> <b>&lt;14 días:</b> 5 mg/kg dosis cada 36 horas <b>15 a 60 días:</b> 5 mg/kg dosis cada 24 a 36 horas 3. <b>&gt; 35 semanas:</b> <b>≤ 7 días:</b> 4 mg/kg/dosis cada 24 horas <b>8 a 60 días:</b> 5 mg/kg/dosis cada 24 horas	En sepsis clínica sin aislamiento microbiológico y mejoría: 5 días  Luego de 48 horas se pueden retirar los antibióticos si hay baja sospecha de sepsis.  De acuerdo a foco identificado se determinará la duración	Iniciar endovenoso	En sepsis neonatal tardía siempre se debe realizar punción lumbar (PL)  En sepsis neonatal temprana se indica PL en caso de mal estado general o alta sospecha de meningitis. También en todo neonato bacteriémico.

Código Blanco (Violencia sexual)	Recuerde que debe iniciar profilaxis para VIH en las primeras 72h si hay sospecha de contacto de riesgo. No olvide antes de iniciar las profilaxis solicitar: VIH (Prueba rápida), AgHBs, IgG HBs, Serología sífilis, prueba de embarazo.	<13 años: 1) <b>Zidovudina</b> x 30 días - 4-9 kg: 12 mg/kg cada 12h - 9-30 kg: 9 mg/kg cada 12h - >30 kg: 300 mg cada 12h 2) <b>Lamivudina</b> x 30 días 4 mg/kg cada 12 horas 3) <b>Lopinavir/ritonavir</b> x 30 días - <12 meses: 300 mg/m <sup>2</sup> cada 12 h - 1-18 años: 230 mg/m <sup>2</sup> cada 12 h 4) <b>Ceftriaxona</b> 50 mg/kg IM DU (Max 500 mg) 5) <b>Metronidazol</b> 20 mg/kg VO DU 6) <b>Azitromicina</b> 10 mg/kg VO DU  > 13 años: 1) <b>Tenofovir/emtricitabina</b> 300/200 mg cada día por 30 días 2) <b>Dolutegravir</b> 50 mg al día por 30 días 3) <b>Ceftriaxona</b> 500 mg IM DU 4) <b>Metronidazol</b> 2 gr VO DU 5) <b>Azitromicina</b> 1 gr VO DU Para esquemas alternativos consulte el Protocolo Colombiano. No olvide la profilaxis para Hepatitis B según el estado serológico	PRESENTACIONES DE LOS ARV: -Zidovudina: Suspensión 10 mg/ml, tabletas 100 y 300 mg -Lamivudina: Suspensión 10 mg/ml, tabletas 150 mg -Lopinavir/ritonavir: Solución oral 400/100 mg en 5 ml, tabletas 100/25 mg y 200/50 mg
----------------------------------	--	--	--

\*\*\* En la institución, teniendo en cuenta que mas del 50% de infecciones SUPURATIVAS por *S. aureus* son causadas por *S. aureus* meticilino resistente, se debe considerar en este escenario el uso de Clindamicina. En infecciones de piel, o en adenitis no supurativa (como arriba indicado) es posible considerar oxacilina, sin embargo con inadecuada respuesta en primeras 48 a 72 horas se deberá considerar ajustar a Clindamicina. En la institución en infecciones osteoarticulares el tratamiento de elección es clindamicina (**ver:** Artritis séptica y osteomielitis). En pacientes con infección en piel y tejidos blandos, infecciones osteoarticulares, en neumonía o en otro tipo de infección con sospecha de *S. aureus* que se encuentren **críticamente enfermos (inestable, con infección potencialmente mortal)**, deben ser tratados con **Vancomicina mas Oxacilina. Este esquema se continua** hasta conocer susceptibilidad del aislamiento. En pacientes con sospecha de bacteriemia (taquicardia, o regular estado general), sin considerarse **críticamente enfermos**, hasta tener reporte de hemocultivos deberá indicarse vancomicina sobre clindamicina (por preferir en infecciones graves un antibiótico bactericida). **No se indica de rutina la adición de clindamicina, salvo en: 1. Choque tóxico o en 2. Fascitis necrozante, o en casos particulares por ejemplo en neumonía necrozante y *S. aureus*, en conjunto con Infectología. En otro tipo de infecciones leves sin Fascitis ni choque toxico no se recomienda el uso combinado de oxacilina y clindamicina.** Tampoco se usan combinaciones como aminoglucósido mas oxacilina o vancomicina de forma rutinaria.

### Recomendaciones uso de antibióticos CLÍNICA INFANTIL COLSUBSIDIO (PROA)

Estas recomendaciones son emitidas por el grupo de infectología de la Institución y tienen en cuenta datos de epidemiología local, microbiología siguiendo las pautas del programa de uso racional de antibióticos de la Organización. NO pretenden reemplazar el juicio clínico, y no abarcan TODAS las indicaciones o dosis. Cada caso debe ser individualizado.

Antibióticos endovenosos					
Antibiótico	Dosis	Intervalo	Máxima	Comentarios	Indicaciones generales más frecuentes
Amikacina	15 -20 mg/kg/día	Cada 24 horas	1000 mg al día		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Profilaxis apendicitis (solo una dosis)</li> <li>2. Peritonitis (sin inestabilidad hemodinámica: individualizar)</li> <li>3. En algunos casos en los que se sospeche IVU resistente (empírico- Cultivo BLEE en los últimos 2 meses)</li> <li>4. Algunas infecciones por BLEE (orina: etiológico)</li> </ol>
Ampicilina	200 a 400 mg/kg/día	Cada 6 horas	12 gramos al día	En neuroinfección usar a 400 mg/kg/día En neumonía 200 a 300 mg/kg/día	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neumonía en menores de 1 años</li> <li>2. Sepsis neonatal</li> </ol>
Ampicilina – sulbactam	200 a 300 mg/kg/día	Cada 6 horas	2000 mg por dosis	En infecciones severas en conjunto con infectología se definirán dosis de hasta 400 mg/kg/dosis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. OMA o sinusitis <b>sin adecuada respuesta a amoxicilina</b></li> <li>2. NO es indicación inicial en neumonía. No de rutina en neumonía multilobar</li> <li>3. Mordeduras con indicación de profilaxis o en infección</li> <li>4. <i>Se individualiza su uso en menores de 4 años e infección respiratoria con inadecuada respuesta a ampicilina</i></li> <li>5. En caso de no mejoría de infección de origen odontogénico con penicilina, se puede indicar ampicilina – sulbactam o clindamicina</li> <li>6. Puede ser alternativa en mastoiditis</li> <li>7. Puede indicarse en colangitis</li> <li>8. Se individualiza su uso en celulitis periorbitaria</li> <li>9. En algunas situaciones de profilaxis abdominal incluyendo apendicitis o de cirugía de cabeza y cuello</li> </ol>
Cefazolina	100 – 150 mg/kg/día	Cada 8 horas	6 gramos al día, y 2 gramos por dosis (cada 8 horas) En mayores de 30 kg 2000 mg cada 8 horas.	En infecciones severas en pacientes mayores en conjunto con infectología la dosis puede ser de hasta 12 gramos/ día En infecciones graves cada 6 horas, (no de rutina)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tratamiento de elección en IVU</li> <li>2. Profilaxis quirúrgica en SOLO una dosis (ver guía)</li> <li>3. En la institución no es tratamiento de elección en <i>S. aureus</i> metilino sensible (es oxacilina)</li> </ol>
Cefepime	50 mg/kg/dosis	Cada 8 horas	2000 mg por dosis		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neutropenia febril (cáncer)</li> <li>2. Algunas (NO TODAS) infecciones asociadas a la atención en salud Sospecha infección asociada a catéter, neumonía asociada a ventilador, bacteriemia hospitalaria por Gram negativos, entre otras</li> <li>3. Patógenos AmpC</li> </ol>
Ceftriaxona	100 mg/kg/día	Cada 12 – 24 horas	En mayores de 40 kg 2000 mg cada 12 horas	En planes de PHD puede indicarse cada 24 horas NO esta indicada dosis mayor a 100 mg/kg/día En profilaxis de ETS 250 mg IM	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neuroinfección</li> <li>2. En algunos casos de neumonía complicada</li> <li>3. Diarrea invasiva con sospecha de bacteriemia (sepsis)</li> <li>4. Fiebre sin foco aparente <b>séptico</b></li> <li>5. NO es manejo de <b>rutina</b> de IVU en la institución</li> <li>6. De acuerdo a severidad y/o en adecuada respuesta a ampicilina – sulbactam se podrá considerar en mastoiditis o sinusitis o en celulitis periorbitaria u orbitaria</li> <li>7. Neumococo resistente</li> </ol>
Cefuroxime	100 - 200 mg/kg/día	Cada 8 horas	1500 mg por dosis		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. En caso de sospecha de resistencia en IVU (ej: aislamiento resistente en últimos 2 meses, uso semana anterior de cefalosporina de primera generación)</li> <li>2. Infección urinaria y neumonía concomitante</li> <li>3. En la institución no se usa de rutina en infecciones respiratorias</li> </ol>
Clindamicina	30 – 40 mg/kg/día	Cada 6 – 8 horas	2700 mg al día	NO se combina en absceso odontogénico con penicilina De rutina no se usan combinaciones como clindamicina mas oxacilina, tampoco clindamicina mas aminoglucósido	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Artritis séptica – osteomielitis (SIN sospecha de bacteriemia estable hemodinamicamente)</li> <li>2. Infecciones en piel extensas y supurativas (no supurativas o de menor extensión pueden recibir oxacilina)</li> <li>3. Absceso periamigdalino</li> <li>4. En algunos casos de neumonía complicada</li> <li>5. Puede usarse en adenitis cervical</li> <li>6. En caso de no mejoría de infección de origen odontogénico con penicilina, se puede indicar clindamicina</li> <li>7. Se agrega en sospecha de choque toxico a betaactámico, o en casos de fascitis necrozante</li> </ol>
Gentamicina	5-7,5 mg/kg/día Para neonatos ver comentarios	Una vez al día		<30 semanas: ≤ 14 días: 5 mg/kg/dosis cada 48 horas, ≥ 15 días: 5 mg/kg cada 36 horas 30 a 34 semanas: <14 días: 5 mg/kg dosis cada 36 horas 15 a 60 días: 5 mg/kg dosis cada 24 a 36 horas > 35 semanas: ≤ 7 días: 4 mg/kg/dosis cada 24 horas 8 a 60 días: 5 mg/kg/dosis cada 24 horas	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sepsis neonatal temprana.</li> <li>2. Profilaxis fracturas abiertas según clasificación</li> </ol>
Meropenem	60 -120 mg/kg/día	Cada 8 horas	2 gr cada 8 horas	Utilizar dosis de 120 mg/kg/día en sospecha de infección meningea o en infecciones severas o ante patógenos resistentes	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neutropenia febril de alto riesgo en choque</li> <li>2. Uso específico con aislamiento de gérmenes productores de BLEE en inóculos altos (Sepsis, Infección el torrente sanguíneo, meningitis)</li> <li>3. En algunos casos particulares de IAAS en conjunto con infectología</li> </ol>

Metronidazol	30 – 40 mg/kg/día	Cada 8 horas	En infecciones severas 4000 mg al día	De acuerdo al peso se definirá dosis máxima teniendo en cuenta que en ocasiones, a nivel local dosis mayores a 500 mg por dosis, especialmente en infecciones	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Profilaxis apendicitis (solo una dosis)</li> <li>2. Peritonitis</li> <li>3. Sospecha de infección por anaerobios ( o clindamicina)</li> <li>4. Infección por <i>Clostridium difficile</i></li> </ol>
--------------	-------------------	--------------	---------------------------------------	---	--

				abdominales se han asociado a intolerancia gastrointestinal	
Oxacilina	100 – 200 mg/kg/día	Cada 4 – 6 horas	12 gr al día	En infecciones graves usar a 200 mg/kg/día cada 4 horas. En infecciones en piel menos graves puede ser 100 – 200 cada 6 horas	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infecciones de piel y tejidos blandos no supurativas</li> <li>2. En infecciones con identificación de <i>S. aureus</i> meticilino sensible</li> <li>3. Puede usarse en adenitis cervical</li> </ol>
Penicilina cristalina	200.000 – 400.000 UI/kg/día	Cada 4 – 6 horas	24.000.000 UI al día	En sospecha de infección por neumococo SIEMPRE usar a 300.000 UI/kg/día cada 4 horas. En otros tipos de infecciones como abscesos odontogénicos puede ser 200.000 UI/kg	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neumonía (incluyendo multilobar comunitaria, derrame laminar: individualizar)</li> <li>2. Celulitis facial o absceso de origen odontogénico en <b>MONOTERAPIA</b></li> </ol>
Penicilina benzatínica	600.000 – 1200.000 UI	Dosis única	< 27 kg 600.000 UI >27 kg 1.200.000 UI		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Faringoamigdalitis Estreptocócica</li> <li>2. Escarlatina</li> </ol>
Piperacilina - tazobactam	300 mg /kg/día	Cada 6 – 8 horas	En mayores de 40 kg o en adolescentes 3000 mg IV cada 8 horas En infecciones severas cada 6 horas Dosis máxima 16 gramos al día en infecciones severas		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. En casos de peritonitis con importante compromiso hemodinámico</li> <li>2. En colecciones, específicamente abscesos intrabdominales (no drenados)</li> <li>3. Colitis neutropénica</li> </ol>
Vancomicina	60 mg/kg/día cada 6 horas	500 mg por dosis	En infecciones severas en conjunto con infectología se usará hasta 1 gramo por dosis	Siempre solicitar niveles 30 minutos antes de la cuarta dosis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neuroinfección</li> <li>2. Artritis séptica – osteomielitis (CON sospecha de bacteriemia con estabilidad hemodinámica)</li> <li>3. Neumonía complicada con inestabilidad hemodinámica</li> <li>4. Infección severa con sospecha de <i>S. aureus</i></li> </ol>

Antibióticos orales					
Antibiótico	Dosis	Intervalo	Máxima	Comentarios	Indicaciones generales más frecuentes
Amoxicilina	50 – 90 mg/kg/día	Cada 8 horas	4000 mg al día	Infecciones por <i>S. pyogenes</i> (faringitis, impétigo): 50 mg/kg/día OMA, Sinusitis: 90 mg/kg/día (puede administrarse 2 veces al día)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. OMA, sinusitis</li> <li>2. Casos de neumonía con adecuada aceptación a vía oral y sin compromiso sistémico grave</li> <li>3. Alternativa en faringoamigdalitis Estreptocócica, escarlatina</li> </ol>
Ampicilina – sulbactam	50 mg/kg/día	Cada 12 horas	En < 30 kg: 50 mg/kg/día En > 30 kg: 375 a 750 mg		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. OMA o sinusitis sin adecuada respuesta a amoxicilina</li> <li>2. Casos específicos de neumonía. NO es indicación inicial. No de rutina en neumonía multilobar</li> <li>3. Mordeduras con indicación de profilaxis o en infección</li> <li>4. Se individualiza su uso en menores de 4 años e infección respiratoria</li> <li>5. En caso de no mejoría de infección de origen odontogénico con penicilina, se puede indicar ampicilina – sulbactam</li> </ol>
Azitromicina	10 mg/kg/día	Cada 24 horas	500 mg por dosis (día)		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tosferina o en Síndrome Coqueluchoide en menores de 1 mes</li> <li>2. En algunos casos de manejo empírico de diarrea invasiva</li> </ol>
Cefalexina	50 – 150 mg/kg/día	Cada 6 - 8 horas	2000 mg por días	En infecciones de piel leves 50 mg/kg/día En infecciones graves 100 mg/kg/día (incluyendo IVU) En terapia oral de infecciones osteoarticulares 150 mg/kg/día cada 6 horas en conjunto con infectología	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infecciones de piel y tejidos blandos</li> <li>2. En manejo ambulatorio de IVU</li> <li>3. En manejo ambulatorio o intrahospitalario oral de infecciones por <i>S. aureus</i> meticilino sensible</li> </ol>
Cefuroxime axetil (oral)	30 mg/kg/día	Cada 12 horas	500 mg por dosis		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. De acuerdo a sensibilidad de aislamiento en IVU</li> <li>2. No indicado de rutina en infecciones respiratorias como sinusitis u OMA ante falla de amoxicilina (en este escenario se prefiere ampicilina – sulbactam, o amoxicilina clavulanato)</li> </ol>
Claritromicina	15 mg/kg/día	Cada 12 horas	En mayores de 33 kg 500 mg cada 12 horas		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Coqueluchoide en mayor de 1 mes</li> <li>2. Neumonía atípica</li> </ol>
Clindamicina	30 – 40 mg/kg/día	Cada 6 – 8 horas	2700 mg al día	NO se combina en absceso odontogénico con penicilina De rutina no se usan combinaciones como clindamicina mas oxacilina, tampoco clindamicina mas aminoglicósido	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Artritis séptica – osteomielitis (SIN sospecha de bacteriemia estable hemodinamicamente)</li> <li>2. Infecciones en piel extensas y supurativas (no supurativas o de menor extensión pueden recibir oxacilina)</li> <li>3. Absceso periamigdalino</li> <li>4. En algunos casos de neumonía complicada</li> <li>5. Puede usarse en adenitis cervical</li> </ol>

Metronidazol oral	30 mg/kg/día	Cada 8 horas	750 mg por dosis (2250 mg al día)		<ol style="list-style-type: none"> <li>De utilidad en manejo ambulatorio de apendicitis perforada</li> <li>Amebiasis</li> <li>Infección por <i>C. difficile</i></li> </ol>
TMP- SMZ	8 – 12 mg/kg/día	Cada 12 horas	160 mg de TMP por dosis	En infecciones por <i>S. aureus</i> , de acuerdo a severidad pueden usarse dosis de hasta 15 mg/kg/día y cada 8 horas (en conjunto con infectología).	<ol style="list-style-type: none"> <li>En tratamiento etiológico en IVU y diarrea invasiva según sensibilidad</li> <li>En algunos casos de infección por <i>S. aureus</i> (según sensibilidad)</li> <li>Profilaxis IVU a 3 mg/kg/día una vez al día</li> <li>Alternativa en manejo de IVU sensible (etiológico)</li> </ol>

#### Anexo 4. Correo del PROA



## Ampicilina Sulbactam

### Indicaciones

#### Empíricas

- Mordedura de perro, humano o reptil
  - Neumonía aspirativa
- OMA o sinusitis con falla a amoxicilina
- Mastoiditis sin compromiso severo
- En casos selectos de neumonías con vacunación incompleta para *H. influenzae* luego de falla a la ampicilina

#### Profilaxis

- Riesgo de mediastinitis
- Algunos casos de cirugía gastrointestinal y cirugía de cabeza y cuello

### No de rutina - Mitos

Neumonía → Lobar o multilobar  
Pansinusitis  
Adenitis cervical  
Absceso odontogénico



Recuerde: no cubre neumococo resistente

Dosis IV: 200-300 mg/kg/día cada 6 horas  
Dosis máxima: 2000 mg por dosis  
Dosis Oral: 50 mg/kg/día cada 12 horas  
Dosis máxima: 750 mg cada 12 horas

#### VIA ORAL:

Recuerde preferir la vía oral cuando sea posible



Hola

Gracias por tomarte un tiempo para revisar las indicaciones, dosis y algunas recomendaciones sobre la Ampicilina Sulbactam en la Clinica Infantil de Colsubsidio

Por favor responde este corto cuestionario luego de revisar

[Start Shopping](#)

## Anexo 5. Cuestionario de evaluación de conocimientos.

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Cargo: \_\_\_\_\_ Turno: Mañana (\_\_\_) Tarde (\_\_\_) Noche (\_\_\_)

1. ¿Cuál de las siguientes no es una reacción adversa de Ampicilina Sulbactam?

- a. Anemia hemolítica
- b. Hepatitis
- c. Leucopenia – Neutropenia
- d. Hipertermia maligna
- e. Colitis Pseudomembranosa

2. ¿Qué son las DOT?

---

---

3. ¿Cuál cree que es la posición de Ampicilina Sulbactam en orden de prescripción antibiótica en la Clínica Infantil Colsubsidio?

- a. Primero
- b. Segundo
- c. Tercero
- d. Cuarto
- e. Quinto

4. ¿Cuál cree que es la principal razón de prescripción de Ampicilina Sulbactam en la Clínica Infantil Colsubsidio?

- a. Neumonía lobar
- b. Neumonía multilobar
- c. Bronquiolitis
- d. Apendicitis aguda
- e. Otitis media aguda supurativa

5. ¿Cuál de los siguientes hace parte del espectro antimicrobiano de Ampicilina Sulbactam?

- a. *SAMS*, *Neumococo* resistente a penicilina, *Moraxella catarrhalis* y *H. influenzae* productores de betalactamasa
- b. *SAMR*, *Neumococo* sensible a penicilina, *Moraxella catarrhalis* y *H. influenzae* productores de betalactamasa
- c. *E.coli* BLEA, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *H. influenzae* productores de betalactamasas, *SAMS*, *Neumococo* resistente a penicilina
- d. *SAMS*, *Moraxella catarrhalis* y *H. influenzae* incluyendo productor de betalactamasa, *Acinetobacter baumannii* sensible a Ampicilina Sulbactam.

6. ¿Cuál de las siguientes **NO** es una indicación de Ampicilina Sulbactam?

- a. Mordedura de perro
- b. Mordedura de réptil
- c. Bacteremia oculta
- d. Neumonía aspirativa