

Vigilancia del consumo de antimicrobianos en 10 instituciones de salud entre 2013 y 2020 en Colombia

Antibiotic consumption surveillance in 10 health institutions between 2013 and 2020 in Colombia

Jobany Castro Espinosa^{1,2} y Elisa María Pinzon Gómez^{1,2}

¹Fundación Universitaria San Martín. Secretaría de Salud Departamental del Valle del Cauca. Colombia.

²Grupo de Investigación en Salud Pública-GISAP.

Ambos declaran no tener conflictos de intereses en su desarrollo.

Recibido: 21 de junio de 2021 / Aceptado: 24 de diciembre de 2021

Resumen

Introducción: El uso de antimicrobianos es el principal factor de resistencia bacteriana. **Objetivo:** Determinar el consumo de antimicrobianos en instituciones de salud de Santiago de Cali entre 2013 y 2020. **Material y Método:** Se empleó la Dosis Diaria Definida por 100 camas-día. Se definieron como criterios de inclusión las instituciones que tuvieran como mínimo 9 reportes anuales y que el reporte fuese superior a 95%. En este caso quedaron incluidas 10 instituciones. **Resultados:** El consumo en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) fue mayor que en servicios diferentes a UCI. Se consumió más ceftriaxona e imipenem en servicios diferentes a UCI, mientras que meropenem, piperacilina/tazobactam y vancomicina lo fueron en UCI. En servicios diferentes a UCI, dos instituciones aumentaron el consumo para ceftriaxona, ciprofloxacina y piperacilina/tazobactam y una para vancomicina, mientras que en UCI en una institución el consumo aumentó para piperacilina/tazobactam. **Conclusión:** El sistema brindó herramientas de vigilancia prospectiva que mostraron necesidades de intervención en instituciones.

Palabras clave: antimicrobiano; agentes antibacterianos; vigilancia epidemiológica; farmacoepidemiología.

Abstract

Background: The use of antibiotics is the main factor of microbial resistance. **Aim:** To determine the consumption of antibiotics in health care institutions in Santiago de Cali between 2013 and 2020. **Methods:** The methodology of the Defined Daily Dose per 100 bed-days was employed. Institutions that had at least 9 annual reports and that the report is greater than 95% were defined as inclusion criteria. In this case, 10 institutions were included. **Results:** Consumption in Intensive Care Units (ICU) was higher than in other units. Ceftriaxone and imipenem were more consumed in units other than ICU, whereas meropenem, piperacillin/tazobactam and vancomycin were more consumed in the ICU. In units other than ICU, two institutions increased the consumption of ceftriaxone, ciprofloxacin and piperacillin/tazobactam and one the consumption of vancomycin, whereas in the ICU, one institution increased the consumption of piperacillin/tazobactam. The endemic range identified that vancomycin located itself in the epidemic zone in one institution. **Conclusion:** The system provided tools for prospective surveillance that showed the need for intervention in institutions.

Keywords: antibiotic; antibacterial agent; epidemiological monitoring; pharmacoepidemiology.

Introducción

El uso irracional de antimicrobianos es una de las causas asociadas a la resistencia bacteriana¹, que es considerada un problema de salud pública mundial². En Colombia, el Plan Nacional de Respuesta a la Resistencia a los Antimicrobianos³,

señala la importancia de implementar programas que identifiquen el consumo de antimicrobianos. En este sentido, el Instituto Nacional de Salud (INS) lo incluyó como un evento de interés en salud pública, siendo su notificación obligatoria en las instituciones de salud⁴. Su vigilancia tiene como propósito determinar la frecuencia y las tendencias de consumo de antimicrobianos, lo que conduce a

Correspondencia a:

Jobany Castro Espinosa
jobanyce@yahoo.es

la implementación de políticas de seguimiento y control que contribuyan a mitigar la resistencia bacteriana⁵. Por este motivo, el objetivo de este estudio es determinar el consumo de antimicrobianos en pacientes adultos de Unidades de Cuidados intensivos (UCI) y servicios diferentes a UCI de instituciones de salud del Valle del Cauca, esto con el fin de identificar patrones de consumo alto que puedan relacionarse con uso inadecuado y a su vez, el incremento de la probabilidad de resistencia bacteriana.

Métodos

El presente es un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo del sistema de vigilancia del consumo de los antimicrobianos meropenem, imipenem, piperacilina/tazobactam, ceftriaxona y vancomicina en UCI y servicios diferentes a UCI, mientras que ciprofloxacina sólo en servicios diferentes a UCI. Estos consumos son reportados mensualmente a la Secretaría de Salud Departamental, a través del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), sistema encargado en Colombia de la provisión sistemática y oportuna de información sobre la dinámica de los eventos que afectan la salud de la población, entre los cuales se encuentra el evento consumo de antimicrobianos en Colombia⁴. Estos antimicrobianos son los definidos para vigilancia por su importancia en salud pública para Colombia. Para éste se emplea la metodología de la Dosis Diaria Definida por 100 camas-día⁶. La población la conforman instituciones de salud del Valle del Cauca con servicios de UCI y servicios diferentes a UCI adulto que emplean los antimicrobianos vigilados. Se estableció como criterios de inclusión que las instituciones tuvieran mínimo 9 reportes anuales desde 2013 a 2020 y que el reporte en ambos servicios superara el 95%. Se excluyeron las instituciones que en el proceso de depuración de datos presentaron errores en el cálculo. Para garantizar la confidencialidad de las instituciones, se enmascararon asignándoles una letra del abecedario. Las instituciones cuentan con infectólogo, epidemiólogo, microbiólogo, y químico farmacéutico; además, vigilan las infecciones asociadas a la atención en salud, incluyendo el monitoreo del consumo de antimicrobianos, a través de los programas de optimización de uso de antibióticos (PROA).

Se estimaron los promedios de consumo de cada antimicrobiano y del total, por servicio para cada institución. Para el análisis estadístico se determinó si el consumo tenía un comportamiento normal (valor de $p \geq 0,05$) o no (valor de $p < 0,05$), a través del test de Barlett. Si el comportamiento fue normal, se empleó como medida de tendencia central el promedio y si no fue normal, se empleó la mediana. Para determinar si

la diferencia del consumo en los años de estudio era estadísticamente significativa, se empleó la prueba de ANOVA (si su comportamiento fue normal) o la prueba de Kruskal Wallis (si su comportamiento no fue normal). Para estos cálculos se utilizó el software Stata versión 14.

Resultados

En total se reportaron 33 servicios de UCI y 79 servicios diferentes a UCI de instituciones de salud, de las cuales 10 cumplieron con los criterios de inclusión. El promedio del consumo fue mayor en UCI que en servicios diferentes a UCI. En servicios diferentes a UCI la institución de mayor consumo es la J, mientras que en UCI es la F. Meropenem fue el antimicrobiano más consumido en ambos servicios, siguiéndole ceftriaxona en servicios diferentes a UCI y vancomicina en UCI. En servicios diferentes a UCI la institución que más consumió meropenem fue la A, mientras que en UCI fue la F. La diferencia entre estos servicios indica que fue más alto el consumo de ceftriaxona e imipenem en servicios diferentes a UCI, mientras que fue más alto el de meropenem, piperacilina/tazobactam y vancomicina en UCI (Tabla 1).

Todos los antimicrobianos mostraron los valores de consumo más altos entre los años 2016 y 2017, mientras que los valores de consumo más bajos entre los años 2018 y 2019, con la excepción de servicios diferentes a UCI donde vancomicina y piperacilina/tazobactam (Figura 1) y en UCI vancomicina (Figura 2), presentaron un incremento entre 2018 y 2020.

Teniendo en cuenta que ceftriaxona es uno de los antimicrobianos de mayor consumo en servicios diferentes a UCI, se analizó el consumo promedio total anual por cada institución. Aquí se identificó que la institución G, la de mayor consumo de este antimicrobiano, mostró una tendencia al aumento de 2017 a 2019, para disminuir de forma abrupta en 2020 (Figura 3).

En la Tabla 2 se muestra el consumo de antimicrobianos en los casos en que la diferencia de este consumo fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$), dependiendo del tipo de prueba empleada (ANOVA o Kruskal Wallis) y en aquellos que se presentaron al menos tres aumentos del consumo entre año y año. Se pudo identificar que piperacilina/tazobactam fue el antimicrobiano con mayores aumentos en UCI, presentados en las instituciones A, G e I. La institución I fue en la que más aumentos del consumo se presentó; meropenem lo fue en servicios diferentes a UCI y piperacilina/tazobactam en UCI. El cambio de consumo de 2015 a 2016 fue el bienio que presentó el mayor número de aumentos de los casos analizados.

Tabla 1. Consumo promedio total para cada institución y el de cada antimicrobiano en servicios diferentes a UCI y en UCI, entre 2013 y 2020

Código de la institución	Consumo total		Consumo en servicios diferentes a UCI						Consumo en UCI				
	Servicios diferentes a UCI	UCI	Ceftriaxona	Imipenem	Mero-penem	Piperacilina/tazobactam	Vanco-micina	Cipro-floxacina	Ceftria-xona	Imipe-nem	Merope-nem	Piperacilina/tazobactam	Vanco-micina
A	5,3	9,1	4,1	0,0	12,3	3,2	5,7	6,3	1,2	0,0	29,9	7,6	16,1
B	4,2	8,7	4,7	0,0	4,9	5,9	5,6	4,2	3,3	0,0	22,7	10,1	16,2
C	4,5	10,1	7,4	0,0	5,8	4,4	2,9	6,6	4,3	0,0	22,6	15,7	7,9
D	4,9	9,2	4,3	0,0	10,8	5,1	4,2	5,0	3,5	0,0	30,3	11,3	10,4
E	3,1	8,9	2,1	0,0	6,0	6,7	2,7	1,4	0,7	0,0	29,8	14,7	8,3
F	5,2	15,0	3,8	0,3	8,8	10,3	4,3	3,5	3,4	0,2	42,5	25,3	18,6
G	4,5	10,5	10,0	0,1	5,6	5,6	2,9	3,0	6,0	0,0	26,2	16,1	14,5
H	5,1	12,3	6,6	0,1	12,2	4,6	4,5	2,7	11,7	0,1	36,1	8,6	17,0
I	2,8	9,7	1,2	0,0	6,3	3,2	5,3	1,1	1,8	0,0	33,7	4,9	17,9
J	5,6	7,4	8,9	0,2	6,6	6,0	4,2	7,7	5,4	0,1	17,1	11,2	10,2
Total	4,5	10,1	5,3	0,1	7,9	5,5	4,2	4,2	4,1	0,0	29,1	12,6	13,7

Consumo de antimicrobianos calculados con DDD x 100 camas-día.

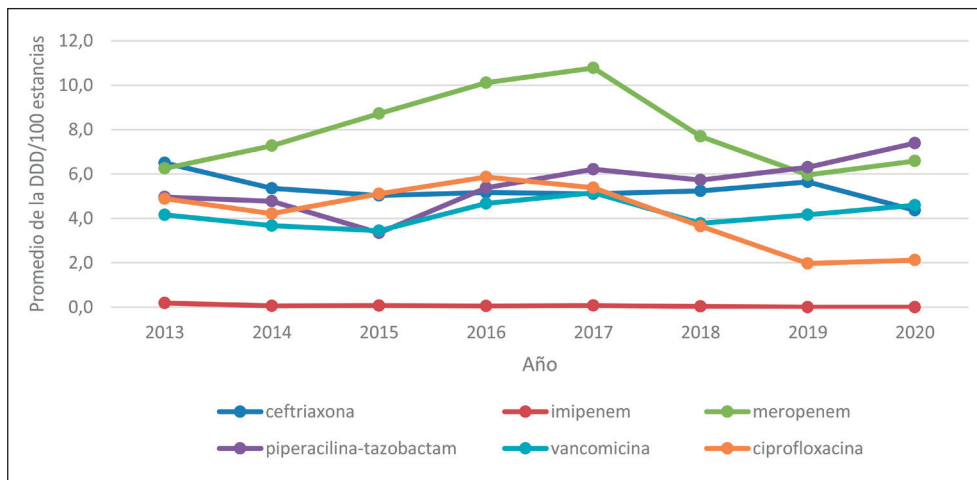


Figura 1. Consumo total de cada antimicrobiano entre 2013 y 2020, en servicios de diferentes a UCI.

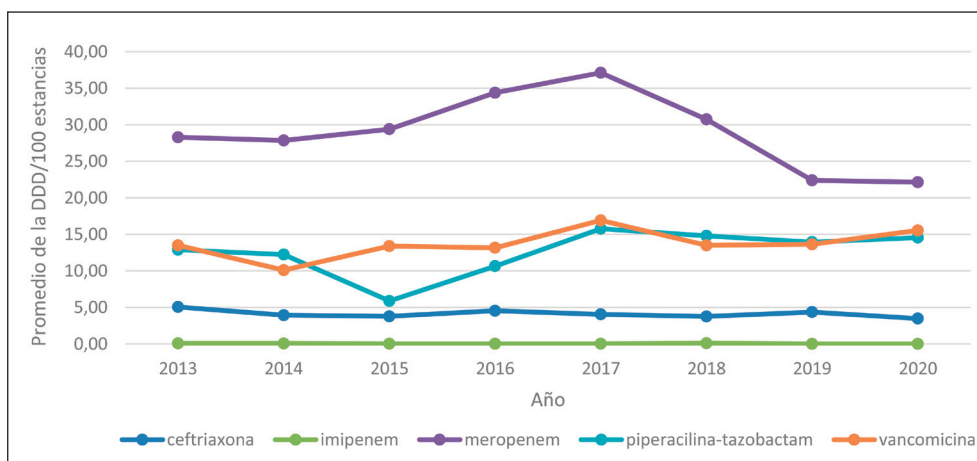


Figura 2. Consumo total de cada antimicrobiano entre 2013 y 2020, en servicios de UCI.

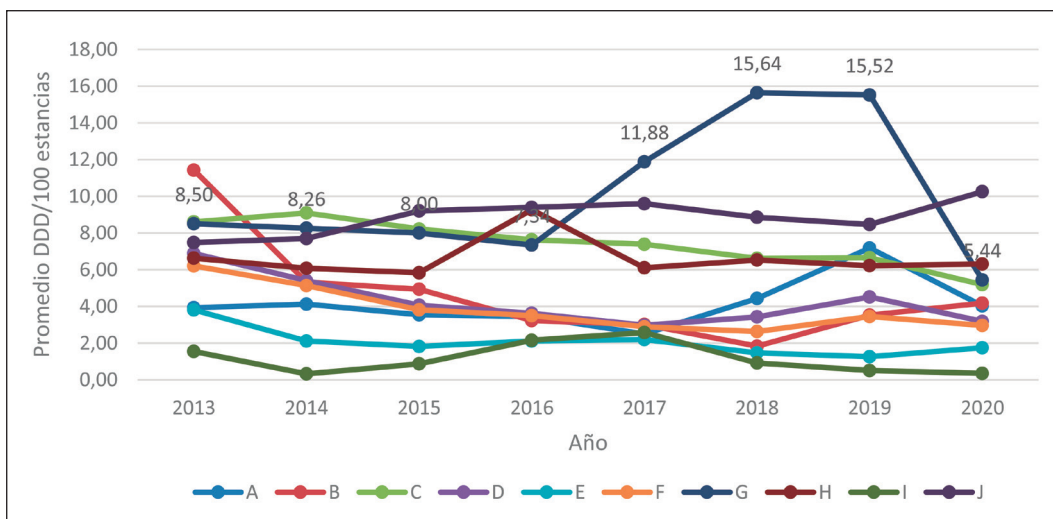


Figura 3. Consumo promedio total de ceftriaxona en servicios diferentes a UCI discriminado por instituciones desde 2013 a 2020.

Tabla 2. Consumo promedio anual de 2013 a 2020 por antimicrobiano para cada institución con al menos 3 casos de aumentos estadísticamente significantes

Código	Antimicrobiano	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Valor de p. Test de Barlett's	Valor de p: Análisis de varianza / Kruskal-Wallis
Consumo anual en servicios diferentes a UCI											
I	Meropenem	2,8	1,1-	1,8+	9,2+	11,9	6,5-	9,7+	7,8	0,0000	0,0001
Consumo anual en UCI											
A	Piperacilina/tazobactam	5,9	12,7+	1,1-	2,7	7,6+	11,1+	9,3	10,6	0,0000	0,0001
G	Piperacilina/tazobactam	14,7	21,9+	0,3-	14,0+	22,5+	27,1	21,4	7,7-	0,0000	0,0001
I	Piperacilina/tazobactam	2,7	1,5-	2,0+	5,8+	5,8	6,2	8,1+	7,4	0,0000	0,0001

*Test de Barlett's: si $p > = 0,05$: Se utiliza el promedio para el consumo y la prueba de ANOVA. Si $p < 0,05$: Se utiliza la mediana para el consumo y la prueba de Kruskal Wallis. **El símbolo dentro de la casilla de consumo es +: si el consumo de ese año aumentó en relación al año anterior. El símbolo dentro de la celda de consumo es -: si el consumo de ese año disminuyó en relación al año anterior.

Discusión

El antimicrobiano más consumido en UCI fue meropenem, mientras que, en servicios diferentes a UCI, después de meropenem, fue ceftriaxona, tal como lo encontrado en otros estudios⁷⁻⁹. Los resultados de 2018 se compararon con los del informe del mismo año del INS para Colombia. En este caso, el consumo total de todos los antimicrobianos para ambos servicios, se ubicó por debajo del percentil 75 del consumo nacional y del Valle del Cauca, excepto en servicios diferentes a UCI para meropenem en el departamento y para piperacilina/tazobactam a nivel nacional; en estos dos superó el percentil 75. Para ceftriaxona, en servicios diferentes a UCI

en el Valle del Cauca, estuvo por debajo del percentil 50¹⁰.

El servicio de UCI presentó menores casos de aumento y de disminución del consumo comparado con servicios diferentes a UCI, lo que presume que en este servicio se ha presentado con el paso de los años un mayor control en el uso de estos medicamentos. Al identificar que en servicios diferentes a UCI el antimicrobiano con los mayores aumentos fue meropenem mientras que en UCI fue piperacilina/tazobactam, sugieren el incremento de neumonías nosocomiales, teniendo en cuenta que estos antimicrobianos se recomiendan en las guías de uso clínico en estas instituciones⁷. Por otro lado, el uso previo de piperacilina/tazobactam puede ser un factor de riesgo para bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* resistente

a carbapenémicos¹¹. Para ello, los estudios *indicación-prescripción* permiten evaluar la adecuación entre el diagnóstico y la prescripción, en los que la atención farmacéutica juega un papel crucial^{12,13}.

Por otro lado, este aumento del consumo también puede ser producto de una prescripción inadecuada, al emplearse sin que halla una etiología infecciosa¹⁴ o la falta de control en el uso de estos medicamentos. En los servicios de instituciones en las que se dieron incrementos del consumo, tales como en el servicio diferente a UCI de la institución F y en UCI de la institución A, se sugiere evaluar aspectos como la implementación de guías de prescripción, la capacitación, el entrenamiento y la rotación del personal médico, como posibles motivos atribuibles a este aumento.

El uso inadecuado de antimicrobianos conlleva a resistencia bacteriana que a su vez es un factor de riesgo para mortalidad¹⁵, por lo que debería monitorearse paralelamente este evento. El informe del INS para Colombia mostró que en el servicio de UCI el segundo antimicrobiano en que se expresa mayor resistencia frente a *Acinetobacter baumannii* fue piperacilina/tazobactam (después de imipenem) y el segundo con mayor resistencia en *Enterococcus faecium*, fue vancomicina (después de ampicilina), razón por lo que en la UCI de las instituciones I y de la E, deberían vigilarse respectivamente, además del consumo, la resistencia de estos microorganismos a estos antimicrobianos. Este mismo informe señala que para servicios diferentes a UCI el segundo antimicrobiano en que expresa mayor resistencia a *Klebsiella pneumoniae* fue ceftriaxona (después de ampicilina/sulbactam), en el caso de *A. baumannii* fue piperacilina/tazobactam (después de imipenem), y vancomicina (después de ampicilina) para cepas de *E. faecium*, por lo que las instituciones A y G, las instituciones A y F y la institución B, deberían vigilar respectivamente además del consumo, la resistencia de estos microorganismos a estos antimicrobianos¹⁶. Un estudio realizado en servicios de UCI de instituciones de Colombia identificó el aumento de la resistencia de *K. pneumoniae* frente a meropenem e imipenem, de *P. aeruginosa* frente a piperacilina/tazobactam, imipenem y meropenem y de *A. baumannii* frente a imipenem y meropenem¹⁷. En este caso es importante la vigilancia de la resistencia de estos microorganismos, sobre todo en la institución F, que fue la de mayor consumo de estos antimicrobianos en UCI comparado con las demás instituciones.

El consumo de ceftriaxona en servicios diferentes a UCI en las instituciones B e I y de piperacilina/tazobactam en la institución G, así como el consumo de piperacilina/tazobactam en servicios de UCI en la institución B y de meropenem en la institución D, mostraron disminuciones en varios años, lo que puede deberse al funcionamiento efectivo de los PROA y de los profesionales alrededor de

la vigilancia del consumo de antimicrobianos, así como de la resistencia bacteriana¹⁸.

Este consumo puede tener un efecto en la resistencia a futuro. Un estudio realizado por Baditoiu y cols., estableció que el modelo que explica la resistencia de *P. aeruginosa* frente a carbapenémicos, es el que incluye, tanto el consumo previo como la incidencia de las cepas en el trimestre anterior¹⁹. Lo que muestra que una forma de evaluar el impacto del consumo de antimicrobianos es analizando la resistencia en períodos posteriores.

El consumo tiene un impacto económico en una institución, dado que antimicrobianos como meropenem, imipenem y vancomicina pueden ser de los de mayor costo⁷; además de esto, los costos asociados al manejo de la resistencia bacteriana.

Con los hallazgos de este estudio se pueden llevar a cabo intervenciones particulares para cada institución; para ello, es importante identificar los factores que se asocian a una prescripción adecuada²⁰, que incluyan medidas tales como la identificación de pacientes que más se beneficiarían con el tratamiento²¹, la realización de capacitaciones²², definición de antimicrobianos a restringir^{5,22}, implementación de guías de diagnóstico²² y de prescripción²³, su seguimiento^{22,23} y adherencia²⁴, seguimiento farmacoterapéutico^{22,23} y seguimiento a la resistencia²⁵, entre otras. De acuerdo a esto, se espera un efecto favorable, teniendo en cuenta que los programas de administración de antimicrobianos pueden ser bien aceptados por los médicos²⁶.

Estas medidas pueden tener un impacto positivo en los gastos²⁴; sin embargo, éstas deben realizarse adecuadamente, porque no necesariamente una reducción de gastos implica una reducción del consumo²⁷. Para esto, O'Sullivan propone un modelo basado en una mejor capacitación de los médicos en enfermedades infecciosas, combinado con información sobre prescripción individualizada para mayor autorregulación de los médicos²⁸.

Se sugiere que al interior de cada institución se identifique la causa del aumento del consumo, para que se intervenga y además se evalúe la efectividad de estas intervenciones. En este sentido, es importante la aplicación de pruebas estadísticas que determinen si estas diferencias son estadísticamente significantes. La forma de evaluarlas puede incluir aspectos como el cambio del consumo, el cambio en los patrones de resistencia bacteriana, el estado clínico de los pacientes, su impacto económico e incluso la mortalidad. En este caso, el diseño del estudio y el uso de técnicas estadísticas adecuadas permiten resultados más válidos, por lo que se deben considerar aspectos como la aleatorización de la intervención y el empleo de las series de tiempo²⁹.

Un programa de vigilancia de consumo de antimicrobianos en un hospital de Santiago de Chile, que incluía una lista de antimicrobianos restringidos, auditorías

con retroalimentación y capacitaciones a los médicos, demostró su efectividad al lograr la reducción del uso de estos medicamentos, así como la reducción del gasto y de la mortalidad por egresos asociados a enfermedades infecciosas³⁰.

Como limitación del estudio, se declara que se excluyó a 87% de las instituciones en servicios diferentes a UCI y a 70% de las instituciones en UCI, debido al bajo volumen de reporte. Se espera entonces, que estas instituciones aumenten su notificación para una vigilancia más representativa. Otra limitación corresponde al carácter retrospectivo de los datos empleados, así como el hecho de no estimar el impacto económico del consumo, la disminución de las infecciones asociadas a la atención en salud o la resistencia bacteriana.

Como fortalezas del estudio, se resalta la determinación del consumo para un grupo de instituciones con reporte representativo, de forma grupal como lo han hecho otros estudios, pero además de forma discriminada para cada institución, de tal manera que identifica problemas específicos de consumo alto de ciertos antimicrobianos

en ciertos servicios, de modo que individualiza la institución que incrementa su consumo para que se realicen actividades de intervención.

Conclusiones

Se identificaron los servicios con aumento del consumo entre 2013 y 2020, que serían objeto de vigilancia intensiva en estas instituciones. En UCI el consumo fue mayor que en servicios diferentes a UCI, siendo meropenem el más consumido en ambos servicios. Piperacilina/tazobactam fue el antimicrobiano con mayores aumentos de consumo de un año a otro, por lo que requiere vigilancia en las instituciones en los que se presentaron estos aumentos.

Agradecimientos. Se agradece muy especialmente a la Fundación Universitaria San Martín y a la Secretaría de Salud Departamental del Valle del Cauca, por aprobar la realización de este proyecto y a esta última, además por suministrar la información necesaria.

Referencias bibliográficas

- Bell B G, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H P M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2014;14(13):1-25. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/13>.
- Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antibióticos [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 31]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibioticos>.
- Ministerio de Salud G de C. Plan Nacional de Respuesta a la Resistencia a los Antimicrobianos-Plan estratégico [Internet]. Bogotá-Colombia; 2018 [cited 2019 Jan 26]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/plan-respuesta-resistencia-antimicrobianos.pdf>.
- Barrero G I, Rivera V S M, Villalobos R A P, Gómez R L L, Ospina M A L, Prieto A M E P G, et al. Protocolo de vigilancia en Salud Pública-Consumo de Antibióticos en el ámbito hospitalario [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 26]. Available from: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/ZIKA/Lineamientos/PRO_Consumo_antibioticos_.pdf.
- Lawes T, López-Lozano J M, Nebot C A, Macartney G, Subbarao-Sharma R, Dare C R J, et al. Effects of national antibiotic stewardship and infection control strategies on hospital-associated and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections across a region of Scotland: A non-linear time-series study. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15 (12):1438-49. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00315-1.
- WHO Collaborating centre for Drug Statics Methodology. Definition and general considerations [Internet]. 2018 [cited 2021 Aug 31]. Available from: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/
- Guzmán T, Rodríguez R, Calderón R. Análisis de usos y resistencia a antibióticos en una UCI de Montería, Colombia. *Rev Med Risaralda* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 26];24(2):75-80. Available from: <http://usc.eologim.com:2245/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=10&sid=a0b1ed40-c8b5-47d6-8dc0-863d177d0580%40sdc-v-sessmgr03>.
- Balkhy H H, El-Saed A, El-Metwally A, Arabi Y M, Aljohany S M, Al Zaibag M, et al. Antimicrobial consumption in five adult intensive care units: a 33-month surveillance study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018; 7(1): 156. doi: 10.1186/s13756-018-0451-9.
- Domínguez I, Rosales R, Cabello Á, Bavestrello L, Labarca J. Evaluación del consumo de antimicrobianos en 15 hospitales chilenos: Resultados de un trabajo colaborativo, 2013. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2016 Jun [cited 2019 Jan 26];33(3):307-12. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000300010&lng=en&nrm=iso&tlng=en.
- Barrero L I, Rivera S M, Villalobos A P, Gómez A L. Instituto Nacional de Salud Minsalud. Informe de evento Consumo de Antibióticos en el ámbito hospitalario en Colombia, 2018. Bogotá; 2018. https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/PRO_Consumo_de_antibioticos.pdf.
- Valderrama S L, González P F, Caro M A, Ardila N, Ariza B, Gil F, et al. Risk factors for hospital-acquired bacteremia due to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a Colombian hospital. *Biomedica*. 2016; 36: 69-77. doi: 10.7705/biomedica.v36i2.2784.
- Romero V, Berrones M. Estudio de prescripción- indicación en pacientes con antimicrobianos de amplio espectro en medicina interna de un hospital del Ecuador. *Rev Ciencias la Salud*. 2019;17(1): 53-69. doi: <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.7613>.
- Holguin H, Amariles P, Ospina W, Pinzon M, Granados J. Intervenciones farmacéuticas y desenlaces clínicos en un programa de gerenciamiento de antimicrobianos. *Rev Chil Infectol*. 2020; 37(4): 343-8. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182020000400343>.
- Kaur A, Bhagat R, Kaur N, Shafiq N, Gautam V, Malhotra S, et al. A study of antibiotic prescription pattern in patients referred to tertiary care center in Northern India. *Ther Adv Infect Dis*. 2018; 5(4): 63-8. doi: 10.1177/2049936118773216.

- 15.- Zaidi M, Rosado R, Sifuentes-Osornio J, Rolón A L, Calva J J, De León-Rosales S P, et al. Inadequate therapy and antibiotic resistance. Risk factors for mortality in the intensive care unit. *Arch Med Res*. 2002; 33(3): 290-4. doi: 10.1016/s0188-4409(01)00380-0.
- 16.- Instituto Nacional de Salud. Informe de Resultados de la vigilancia por laboratorio de resistencia antimicrobiana en Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) 2018. Bogotá-Colombia; 2019. <https://www.ins.gov.co/buscaador-eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Informe-vigilancia-por-laboratorio-resistencia-antimicrobiana-y-whonet-IAAS-2018.pdf>.
- 17.- Hernández-Gómez C, Blanco V M, Motoa G, Correa A, Maya J J, de la Cadena E, et al. Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia. *Biomedica*. 2014; 34 (Supl.1): 91-100. doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.1667>.
- 18.- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo J R, 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. *Enf Infect Microbiol Clin* 2012; 30(1): 33e1-30. doi: 10.1016/j.eimc.2011.09.018.
- 19.- Baditoiu L, Axente C, Lungeanu D, Muntean D, Horhat F, Moldovan R, et al. Intensive care antibiotic consumption and resistance patterns: a cross-correlation analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2017 Dec 13 [cited 2019 Jan 26]; 16(1): 71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29132352>.
- 20.- Osorio G, Fresco L, Monclús E, Carbó M, Ortega Romero M. Adequacy of the special category antibiotics prescriptions in the emergency department of a third level urban hospital. *Rev Esp Quimioter*. 2020; 33(1): 24-31. doi: 10.37201/req/066.2019.
- 21.- Ruiz C, Albañil B. Consumo de antibióticos y prevención de las resistencias bacterianas. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2018;27:13-21. <https://pap.es/articulo/12641/consumo-de-antibioticos-y-prevencion-de-las-resistencias-bacterianas>.
- 22.- Bao L, Peng R, Wang Y, Ma R, Ren X, Meng W, et al. Significant reduction of antibiotic consumption and patients' costs after an action plan in China, 2010-2014. *PLoS One*. 2015; 10(3): 2010-4. doi: 10.1371/journal.pone.0118868.
- 23.- Boyles T H, Whitelaw A, Bamford C, Moodley M, Bonorchis K, Morris V, et al. Antibiotic stewardship ward rounds and a dedicated prescription chart reduce antibiotic consumption and pharmacy costs without affecting inpatient mortality or re-admission rates. *PLoS One*. 2013; 8(12): 1-8. doi: 10.1371/journal.pone.0079747.
- 24.- Pallares C J, Martínez E. Implementation of a regulated antibiotic use program in two medical-surgical intensive units care in a third level mayor teaching hospital in Colombia. *Infectio*. 2012; 16(4): 192-8. scielo.org.co/pdf/inf/v16n4/v16n4a02.pdf.
- 25.- Cui D, Liu X, Hawkey P, Li H, Wang Q, Mao Z, et al. Use of and microbial resistance to antibiotics in China: a path to reducing antimicrobial resistance. *J Int Med Res* 2017; 45(6): 1768-78. doi: 10.1177/0300060516686230.
- 26.- Steinberg M, Dresser LD, Daneman N, Smith OM, Matte A, Marinoff N, et al. A national survey of critical care physicians' knowledge, attitudes, and perceptions of antimicrobial stewardship programs. *J Intensive Care Med*. 2016; 31(1): 61-5. doi: 10.1177/0885066614541922.
- 27.- Sánchez-Núñez M L, Vallina-Victorero M J, Bachiller-Luque M R, Pinilla-Sánchez J M, Eiros J M. Análisis del uso ambulatorio de antibióticos en los hospitales generales de Asturias entre 2006 y 2015. *Rev Esp Quimioter*. 2018; 31(1): 27-34. Available from: <http://usc.elogim.com:2245/eds/detail/detail?vid=19&sid=a0b1ed40-c8b5-47d6-8dc0-863d177d0580%40sdc-v-sessmgr03&bdata=Jmxbmc9ZXMmc210ZT11ZHMtG12ZQ%3D%3D#AN=128300378&db=edb>.
- 28.- O'Sullivan C E. Antimicrobial stewardship failure: Time for a new model. *J Antimicrob Chemother*. 2020; 75(5): 1087-90. doi: 10.1093/jac/dkaa006.
- 29.- Kraker M, Abbas M, Huttner B, Harbarth S. Good epidemiological practice: a narrative review of appropriate scientific methods to evaluate the impact of antimicrobial stewardship intervention. *Clin Microbiol Infect*. 2017; 23: 819-25. doi: 10.1016/j.cmi.2017.05.019.
- 30.- Fica A, Valenzuela C, Leiva I, Vergara T, Soto A, Dabanch J, et al. Long-term impact of competitive biddings and an antimicrobial stewardship program in a general hospital in Chile. *Rev Med Chile* 2018; 146(9): 968-77. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000900968>.