



FACULTAD DE FARMACIA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

“DETERMINACIÓN DE LA RELACIÓN ENTRE CONSUMO Y
RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS EN UN HOSPITAL DE
MEDIANA COMPLEJIDAD”

Trabajo de fin de grado

Q.F. CINTHIA VARNET AÑAZCO

DIRECTOR TFG: PROF. YANNETH MOYA OLAVE

MARZO 2025

RESUMEN

El problema de la resistencia a los antimicrobianos es conocido internacionalmente y considerado por la OMS como una de las 10 principales amenazas de salud pública a las que se enfrenta la humanidad. En nuestro país, se han definido estrategias para el uso racional de los antimicrobianos, que incluyen el uso de indicadores tales como las Dosis Diaria Definidas (DDD) /100 camas-día en pacientes adultos.

El objetivo de este estudio es analizar el consumo de los antimicrobianos utilizados en servicios clínicos a través del tiempo, en un hospital de mediana complejidad, y relacionarlos con la resistencia a dichos antimicrobianos.

Para ello se realiza un estudio retrospectivo analítico observacional en un periodo de 5 años (2019 a 2023), en los servicios clínicos de Medicina, Cirugía y Gineco-obstetricia. Se determina las DDD por 100 camas-día, y el porcentaje de resistencia microbiana por antibiótico y por Servicio Clínico.

Esta información nos permite conocer la situación en la que se encuentra el Hospital de Cauquenes, el cual sirve de insumo en la implementación del Programa de optimización de antimicrobianos (PROA) y en el diseño de estrategias para el uso racional ajustado a la realidad local.

INTRODUCCIÓN

La resistencia de las bacterias a los antimicrobianos se produce por distintos mecanismos que a pesar de ser un fenómeno natural, se ve favorecida por el mal uso y abuso de estos. Puede ser el resultado de mutaciones cromosomales e intercambio de material genético de otras bacterias o fagos (virus que utilizan bacterias para su desarrollo y reproducción) por mecanismos tales como Transformación, Transducción, Transposición y conjugación. Otro tipo de resistencia adquirida por las bacterias es el fenómeno conocido como tolerancia, cuyos principales mecanismos desarrollados son: Bombas de eflujo o de excreción (BE) o expulsión del antibiótico del interior de la célula bacteriana, modificación o inactivación del antibiótico mediante enzimas hidrolíticas, modificación del sitio activo lo que impide la entrada del antibiótico, modificación de la permeabilidad de la membrana celular bacteriana, biofilmes o biopelículas y sobreexpresión del sitio blanco. Se puede incluir también la indiferencia al fármaco (las bacterias que se están dividiendo no son sensibles al fármaco) y la persistencia (resistencia adaptativa o tolerancia fenotípica) (12).

Entre las consecuencias del desarrollo de cepas resistentes (a casi todos los antibióticos existentes) se pueden citar, aumento de la mortalidad, de la morbilidad y por ende de los costos asociados a la prolongación de las hospitalizaciones. (1)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado que la resistencia a los antimicrobianos es una de las 10 principales amenazas de salud pública a las que se enfrenta la humanidad (2)

De esta manera, muchos gobiernos junto con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las Naciones Unidas (ONU) han unido esfuerzos para reducir y prevenir el desarrollo de resistencia, lo cual es una lucha contra el tiempo. El último informe del Foro Económico Mundial 2019 en Davos, Suiza, destaca la necesidad de tomar acciones para combatir la “rápida y masiva propagación de enfermedades infecciosas”, una de las mayores amenazas para la salud humana (WorldEconomicForum, 2019). Las infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos son responsables de alrededor de 700.000 muertes por año en todo el mundo y se estima que serán responsables de más de 10 millones de muertes por año en 2050 (O'Neill, 2014 ; Aslam *et al* , 2018)

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) plantea una grave amenaza global de creciente preocupación para la salud humana, animal y ambiental. Esto se debe a la aparición, propagación y persistencia de bacterias o “superbacterias” resistentes a múltiples medicamentos (MDR).

La resistencia a los antimicrobianos genera una carga económica importante en todo el mundo. En Estados Unidos, por ejemplo, las infecciones adquiridas en hospitales asociadas a patógenos resistentes a antimicrobianos causan 99.000 muertes al año. En el año 2006, 50.000 personas murieron por neumonía y sepsis, lo que tuvo un costo de 8.000 millones de dólares para la economía estadounidense. Los pacientes con infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos deben hospitalizarse mínimo por 13 días, lo que suma 8 millones de días de hospitalización adicionales al año. Se ha calculado que el costo por paciente tratado por una infección bacteriana resistente a los antibióticos es de hasta 29.000 dólares. En total, en Estados Unidos se han registrado pérdidas económicas de unos 20.000 millones de dólares, y de 35.000 millones de dólares anuales por

concepto de pérdida de productividad debido a la resistencia a los antibióticos en los sistemas de atención sanitaria. (3)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha creado la herramienta AWaRe con el objetivo de frenar el aumento de la resistencia y promover el uso seguro y eficaz de los antibióticos. En esta, se clasifica a los antibióticos en tres grupos:

- Antibióticos de **acceso**: son medicamentos de primera línea para el tratamiento de una amplia gama de infecciones comunes. Estos medicamentos deben estar disponibles en el arsenal terapéutico de la institución y su uso no debería estar restringido.
- Antibióticos bajo **vigilancia**: son medicamentos con mayor espectro antimicrobiano que el grupo de acceso. Son indicados como antimicrobianos de primera o segunda línea para un número pequeño de infecciones menos comunes o cuando se requiere como alternativa.
- Antibióticos de **reserva**: son medicamentos de uso restringido, utilizado sólo en indicaciones específicas para patologías graves producidas por microorganismos con susceptibilidad conocida o cuando todos los medicamentos de los del grupo de acceso y vigilancia hayan fracasado.(5)

La OMS con la creación de esta herramienta, se ha puesto como meta, aumentar al 60% la proporción de consumo de antibióticos clasificados de acceso y reducir la utilización de antibióticos bajo vigilancia y de reserva, que son los que están más expuestos al riesgo de resistencia. Al aumentar el uso de antibióticos del grupo de acceso, se disminuye el riesgo de resistencia debido a que corresponden a antibióticos de espectro reducido, es decir, actúan sobre un microorganismo específico. (4)

En este contexto el Ministerio de Salud aprobó mediante Resolución 1146 del año 2020 la “Norma General Técnica N°210 para la Racionalización del uso de antimicrobianos en la atención clínica” cuyo propósito es contribuir al uso racional de antimicrobianos en la práctica clínica a través de estrategias aplicadas a los ámbitos hospitalarios, tanto públicos como privados, para asegurar el acceso a los antimicrobianos y al mismo tiempo, reducir sus efectos indeseados en los pacientes y en la comunidad. Este documento plantea la necesidad de la existencia de programas de optimización de antimicrobianos (PROA) en los hospitales de alta y mediana complejidad para generar acciones destinadas al uso apropiado de los antimicrobianos en las instituciones de salud, de modo de ofrecer mejores resultados clínicos, menor riesgo de efectos adversos, una mayor costo efectividad de las terapias y la reducción o estabilización de los niveles de resistencia bacteriana.(5)

Las actividades desarrolladas por los PROAs se relacionan con la promoción de la selección del régimen farmacéutico óptimo, incluida la dosificación, duración y vía de administración, y abarca los procesos de prescripción, dispensación, administración y evaluación del uso, de manera de asegurar un acceso sostenible y efectivo a los antimicrobianos. (5)

El Hospital de Cauquenes, se encuentra ubicado en la región del Maule, está catalogado como un establecimiento de mediana complejidad, con una dotación de 122 camas, con servicios clínicos de medicina, cirugía, Gineco-obstetricia y pediatría. Corresponde a un hospital provincial, centro de

referencia de las comunas de Chanco, Pelluhue y Cauquenes, atendiendo una población de 62.028 personas.

Respecto al Programa de optimización de antimicrobianos (PROA) en el Hospital de Cauquenes, el año 2019 se designó un equipo conformado por un médico internista, enfermera, químico farmacéutico y tecnólogo médico, con asignación de 1 hora semanal para realizar las funciones de este comité y además se implementó un formulario para la autorización de uso de ciertos antibióticos restringidos (Imipenem/Cilastatina, Vancomicina, Piperazilina/Tazobactam) por parte del médico del PROA antes de la dispensación. La designación de un médico Internista obedece a la carencia de un especialista Infectólogo en el establecimiento.

Para el año 2024 el Ministerio de Salud incorporó el Compromiso de Gestión (COMGES) N°16, cuyo objetivo es diseñar e implementar estrategias para asegurar el uso apropiado de los antimicrobianos en la red asistencial, a través del desarrollo local de los Programas de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA) que permitan mejorar los resultados clínicos, promover la costo-efectividad de las terapias y reducir los niveles de resistencia a los antimicrobianos. Para ello se monitoriza la elaboración de un plan de trabajo anual del PROA en los establecimientos de alta y mediana complejidad, que contenga como mínimo, desarrollo de protocolos locales para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad, infección urinaria y profilaxis quirúrgica, y monitoreo de indicadores establecidos en la norma N°210 con el reporte de consumo y gastos de antimicrobianos a contar de enero de 2024. Este COMGES ha impulsado las actividades del PROA y ha obligado la elaboración de guías clínicas inexistentes en el Hospital de Cauquenes.

Este estudio pretende establecer un diagnóstico de la realidad del consumo de antibióticos y de la resistencia microbiana existente en el hospital de Cauquenes; información que sirva de insumo para la implementación del PROA y para el diseño de estrategias que promuevan el uso racional de estos medicamentos, ajustado a la realidad local.

OBJETIVO GENERAL

Establecer la relación entre el consumo de antimicrobianos y el porcentaje de resistencia local en un periodo de 5 años en los Servicios Clínicos del Hospital de Cauquenes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el consumo de antimicrobianos a través del indicador DDD/100 camas-día por servicio clínico del Hospital de Cauquenes, entre los años 2019 y 2023
2. Determinar el porcentaje de resistencia microbiana por antibiótico y por Servicio Clínico del Hospital de Cauquenes, entre los años 2019 y 2023, según lo informado por el laboratorio clínico.
3. Relacionar los consumos de antimicrobianos con la resistencia local

METODOLOGÍA

Se realiza un estudio retrospectivo analítico observacional, para determinar la tendencia de consumo de antimicrobianos y la resistencia a estos fármacos en el Hospital de Cauquenes entre los años 2019 y 2023, utilizando los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

Antibióticos (orales o inyectables) presentes en el arsenal farmacoterapéutico del hospital de Cauquenes, que hayan sido utilizados en los servicios clínicos de: Medicina, Cirugía y Gineco-obstetricia, durante los años 2019 a 2023. (Tabla 1)

Para la determinación de los antibióticos, se consideran los antimicrobianos del Arsenal farmacoterapéutico y se clasifican según metodología AWaRe propuesto por la OMS, introducido por primera vez el año 2017 en la lista de medicamentos esenciales. (13).

Criterios de exclusión:

Servicios Clínicos que no tengan información al día.

Esta investigación no requirió aprobación de comité de ética, ya que no se trabajó con seres humanos ni con su material biológico o registros médicos (6)

Determinación de consumo

Para determinar el consumo de antimicrobianos, se calcularon las DDD/100 camas-día, según la siguiente fórmula (7):

$$\text{DDD/100 camas-día} = \frac{a}{b} \times \frac{100}{t \times n \times Oc}$$

Donde,

a: consumo del antibacteriano durante el período analizado, en gramos

b: DDD recomendada del fármaco por la OMS en el período analizado, gramos

t: tiempo analizado, en días

n: número de camas del servicio analizado

Oc: Índice ocupacional del servicio analizado

- Los consumos de antimicrobianos se calculan a través de la multiplicación de las unidades de cada medicamento prescrito en cada servicio clínico incluido, obtenido del sistema computacional SISMAULE, por los gramos de cada forma farmacéutica.
- Las DDD recomendadas por la OMS se obtienen del sitio web de WHO Collaborating Centre of Drug Statistics Methodology (8)
- El número de camas y el índice ocupacional son entregados por la Unidad de Estadística del hospital, para el periodo de tiempo estudiado.

Las DDD/100 camas-día, así calculadas fueron clasificadas de acuerdo con lo propuesto por Benavides Plascencia (9), como de

- Bajo consumo: $(\text{DDD}/100 \text{ cama-días}) \leq 1$
- Medio consumo: $(\text{DDD}/100 \text{ cama-días}) \leq 10$
- Alto consumo: $(\text{DDD}/100 \text{ cama-día}) > 10$

Determinación de resistencia microbiana

Para la determinación de resistencia microbiana se utilizará la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ de cepas resistentes}}{\text{N}^\circ \text{ de cepas evaluadas para el antibiótico}} \times 100$$

Se realizará un análisis estadístico de tipo descriptivo, en el que se verá el grupo de antibióticos sensibles y el grupo de antibióticos resistentes y su variación de acuerdo con el consumo.

La información de resistencia a los antimicrobianos en uso será entregada en una planilla Excel por el Laboratorio clínico del Hospital de Cauquenes, sección bacteriología.

Relación entre consumo y resistencia

Para relacionar el consumo y la resistencia se grafica las DDD camas día de los antibióticos utilizados en los servicios clínicos estudiados que estén incluidos en el antibiograma, para los años en estudio y se superpone la curva de resistencias para observar si existe relación entre ambas variables.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Clasificación de antimicrobianos del Arsenal Farmacoterapéutico según AWaRe.

En el Arsenal Farmacoterapéutico existen 259 principios activos, de los cuales 45 (17%) son antibióticos.

De los 24 antibióticos presentes en el Arsenal Farmacoterapéutico, se determina que el 63% (15) corresponden a la clasificación acceso, 33% (8) de vigilancia y 4% (1) de reserva. (Tabla 1)

Tabla 1: Antimicrobianos orales e inyectables incluidos en el Arsenal Farmacoterapéutico del Hospital de Cauquenes

Grupo	Antimicrobiano	Presentación	CLASIFICACIÓN AWaRe de los antimicrobianos
Beta lactámicos	AMOXICILINA	Cápsulas 500 mg	ACCESO
	AMOXICILINA + AC. CLAVULÁNICO	Comprimido 500 mg + 125 mg	ACCESO
	AMPICILINA	Polvo p/solución inyectable 500 mg	ACCESO
	BENCILPENICILINA (Penicilina G Sódica)	Polvo para solución inyectable 1.000.000 UI – 2.000.000 UI	ACCESO
	BENZATINA BENCILPENICILINA	Polvo para solución inyectable 1.200.000 UI	ACCESO
	CLOXACILINA Sódica	Cápsula o comprimido 500 mg - Polvo p/solución inyectable 500 mg	ACCESO
	PIPERACILINA+ TAZOBACTAM	Polvo para solución inyectable 4 g + 0.5 g	VIGILANCIA
	Cefalosporinas	CEFADROXILO	Cápsula 500 mg
CEFAZOLINA		Polvo p/solución inyectable 1 g	ACCESO
CEFTRIAXONA		Polvo para solución inyectable 1 g	VIGILANCIA
Aminoglicósidos	AMIKACINA Sulfato	Solución inyectable 250 mg/ml 2 ml	ACCESO
	GENTAMICINA Sulfato	Solución inyectable 40 mg/ml 2 ml	ACCESO
Macrólidos	CLARITROMICINA	Comprimido 500 mg - Polvo para suspensión oral 250 mg/5 ml	VIGILANCIA
	ERITROMICINA Etilsuccinato	Comprimido 500 mg	ACCESO
	AZITROMICINA	Comprimido 500 mg	VIGILANCIA
Sulfonamidas	COTRIMOXAZOL FORTE	Comprimido SMT 800 mg/TMP 160 mg	ACCESO
Quinolonas	CIPROFLOXACINO	Comprimido 500 mg	VIGILANCIA
	LEVOFLOXACINO	Comprimido 500 mg	VIGILANCIA
Otros antibacterianos	CLINDAMICINA	Solución inyectable 300 mg/ml 2 ml	VIGILANCIA
	METRONIDAZOL	Comprimido 500 mg - Solución inyectable 5 mg/ml 100 ml	ACCESO
	NITROFURANTOINA macrocristales	Cápsula 100 mg – 50 mg	ACCESO
	TETRACICLINA Clorhidrato	Cápsula 250 mg.	ACCESO
	IMIPENEM + CILASTATINA	Polvo para solución inyectable 500 mg + 500 mg	RESERVA
	VANCOMICINA (Clorhidrato)	Polvo para solución inyectable 500 mg	VIGILANCIA

La clasificación AWaRe tiene como finalidad mejorar el acceso y los resultados clínicos, reducir el potencial de desarrollo de resistencia a los antimicrobianos y preservar la eficacia de los antibióticos de último recurso o reserva (14), por lo que identificar a los antimicrobianos con esta clasificación

nos ayuda a relevar la importancia que tienen en el contexto epidemiológico del Hospital de Cauquenes.

Consumo de antibióticos

En relación con las **Dosis Diarias Definidas/100 camas-día** (DDD/100 camas-día) de los años 2019 - 2023: al tabular las DDD/100 camas-día de todos los servicios durante el periodo 2019 - 2023 (tabla 2), se observa un descenso brusco de la DDD/100 camas-día a partir del año 2022, lo que corresponde a un problema en el sistema computacional, derivado de modificaciones realizadas en el programa SISMAULE a partir de este año, quedando de manifiesto al revisar las unidades ingresadas del antibiótico de mayor consumo Ceftriaxona, desde Bodega de Farmacia a la Unidad de Farmacia, las que van en aumento y no en descenso (Tabla 3). Ante esta situación se tomó la decisión de excluir del análisis, los resultados obtenidos en los años 2022 y 2023.

Tabla 2: Nivel de consumo de antibióticos promedio expresados en DDD/100 camas-día en servicios de medicina, cirugía y gineco-obstetricia del Hospital de Cauquenes, entre 2019 a 2023

Antibiótico	2019	2020	2021	2022	2023
Ceftriaxona	58,43	69,58	65,74	11,56	3,60
Metronidazol	40,86	48,00	49,18	12,95	4,03
Amoxicilina	29,42	22,56	19,89	14,25	6,35
Ciprofloxacino	26,97	25,66	28,26	7,15	2,40
Clindamicina	20,17	18,93	16,85	1,83	0,55
Cloxacilina	20,20	18,57	10,88	2,46	1,61
Nitrofurantoina	20,65	10,94	4,61	4,71	8,36
Cotrimoxazol	16,22	18,40	8,17	1,41	0,00
Azitromicina	13,50	6,98	5,56	4,17	4,10
Penicilina	13,93	9,67	5,76	3,33	1,20
Cefadroxilo	7,34	6,35	6,14	4,68	5,42
Claritromicina	11,31	2,49	3,31	4,45	0,00
Amikacina	5,38	4,99	6,70	1,68	0,00
Imipenem	3,34	5,95	4,27	1,08	0,11
Cefazolina	3,05	3,72	4,83	1,05	0,26
Vancomicina	1,65	4,40	3,00	0,50	0,05
Levofloxacino	4,49	2,72	1,55	0,32	0,00
Ampicilina	2,07	1,84	2,68	0,81	0,34
Gentamicina	1,99	1,81	0,97	0,53	0,27
Tetraciclina	1,19	0,00	0,28	0,15	0,00
Eritromicina	0,00	0,07	0,40	0,00	0,05
Piperazilina	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	302,15	283,62	249,03	79,08	38,70

Tabla 3: Unidades de Ceftriaxona recibidas en Unidad de Farmacia desde Bodega de Fármacos entre los años 2019 a 2023.

	2019	2020	2021	2022	2023
Unidades de Ceftriaxona	15.500	11.300	13.025	14.000	18.000

Para el análisis de los datos se incluyó el consumo de Amoxicilina/Ácido Clavulánico en los valores de Amoxicilina. Si sumamos las DDD camas-día totales por año, podemos ver que el año 2020 y 2021 se produce un descenso de los valores, lo que no ocurre con los 2 antibióticos de mayor uso Ceftriaxona y metronidazol, los que sufren un aumento en el consumo lo que probablemente responde al uso excesivo de antibióticos durante la pandemia por el desconocimiento inicial de la enfermedad. Lo mismo ocurre con Imipenem y Vancomicina, los que al igual que Ceftriaxona sufren un leve descenso el año 2021, que coincide con la lenta vuelta a la normalidad ese año.

En el caso Azitromicina, se observa una disminución en sus consumos a pesar de que durante la pandemia hubo estudios que sugerían su uso asociado a Hidroxicloroquina para el tratamiento del COVID 19 (11). Otros antibióticos que sufren un descenso de las DDD camas-día son: Amoxicilina, Cloxacilina y penicilina, lo que podría explicarse por el confinamiento ocurrido durante los años 2020 -2021, que provocó un disminución en la cantidad de pacientes con enfermedades que requerían estos antibióticos en el hospital.

Para un mejor análisis del consumo de antimicrobianos en el periodo 2019 al 2021, se clasifican según lo propuesto por Benavides- Plascencia. (9)

Considerando esta clasificación, se observa en la tabla 4, que de un total de 22 antibióticos analizados, 8 de ellos (36%) se clasifican como de bajo nivel consumo (DDD/100 camas-día \leq 1), otros 12 (55%) se clasifican como nivel medio consumo (DDD/100 camas-día \leq 10), y solo 2 antimicrobianos (9%) como alto Nivel consumo (DDD/100 camas-día $>$ 10).

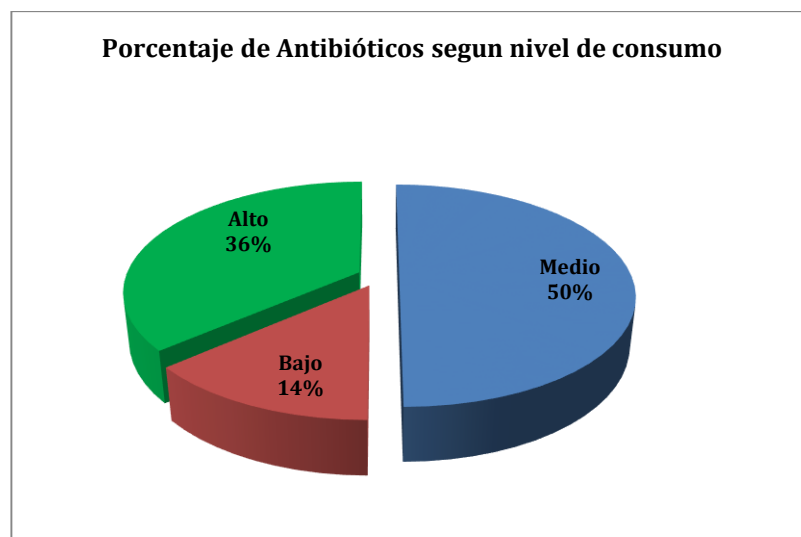


Figura 1. Proporción de antibióticos estudiados según clasificación por nivel de consumo, según Benavides-Plascencia

Haciendo el análisis considerando la clasificación AWaRe, se advierte que 3 medicamentos (Ceftriaxona, Ciprofloxacino, Clindamicina) clasificados de **vigilancia** tienen un nivel alto de consumo. Recordemos que los antimicrobianos de vigilancia deben usarse como fármacos de primera o segunda línea para un número pequeño de infecciones menos comunes o cuando se requiere como alternativa, por lo que sería deseable que tuvieran un nivel medio de consumo.

Por otra parte un antibiótico clasificado de **reserva** debiera encontrarse con un nivel bajo de consumo, ya que debiera ser utilizado sólo en indicaciones específicas para patologías graves producidas por microorganismos con susceptibilidad conocida o cuando todos los medicamentos de los del grupo de acceso y vigilancia hayan fracasado. Este es el caso de Imipenem cuyo nivel de consumo es medio (Tabla 4) (5).

Tabla 4: Nivel de consumo de antibióticos promedio en los servicios de Medicina, cirugía y Gineco-obstetricia del Hospital de Cauquenes, entre los años 2019 al 2021

Clasificación AWaRe	Antibiótico	DDD/100 camas-día	Porcentaje DDD	Nivel de consumo de antibiótico
Acceso	Metronidazol	46,01	16,5%	Alto
	Amoxicilina	23,96	8,6%	Alto
	Cloxacilina	16,55	5,9%	Alto
	Cotrimoxazol	14,26	5,1%	Alto
	Nitrofurantoina	12,07	4,3%	Alto
	Penicilina	9,79	3,5%	Medio
	Cefadroxilo	6,61	2,4%	Medio
	Amikacina	5,69	2,0%	Medio
	Cefazolina	3,86	1,4%	Medio
	Ampicilina	2,20	0,8%	Medio
	Gentamicina	1,59	0,6%	Medio
	Tetraciclina	0,49	0,2%	Bajo
	Eritromicina	0,16	0,1%	Bajo
Total grupo Acceso		143,24	51,5%	
Vigilancia	Ceftriaxona	64,58	23,2%	Alto
	Ciprofloxacino	26,96	9,7%	Alto
	Clindamicina	18,65	6,7%	Alto
	Azitromicina	8,68	3,1%	Medio
	Claritromicina	5,70	2,0%	Medio
	Vancomicina	3,02	1,1%	Medio
	Levofloxacino	2,92	1,0%	Medio
	Piperazilina	0,00	0,0%	Bajo
Total grupo Vigilancia		130,51	46,9%	
Reserva	Imipenem	4,52	1,6%	Medio

Como podemos observar en la tabla 4, la proporción DDD/días cama del grupo Acceso es de un 52%, valor que se acerca al 60% sugerido por la OMS y está por encima de lo encontrado en un hospital de la India en el año 2018, que fue de un 43% (15) pero por debajo de lo informado por Inglaterra el año 2016 que fue de 60,88%(16).

La existencia de 1 antimicrobiano con un nivel alto de consumo catalogado como de vigilancia según la clasificación AWaRe, y otro con un nivel medio de consumo clasificado como de reserva, nos indica que es necesario revisar el uso de estos antimicrobianos, protocolizar su uso haciendo restrictivo a las patologías recomendadas por la OMS o bien replantearse si están bien clasificados de acuerdo al uso que tienen, tal como en el caso de Ceftriaxona que tiene un comportamiento más de acceso que de vigilancia dado por la gran cantidad de guías clínicas donde es usado como tratamiento de primera línea.

Examinando las DDD/100 camas-día promedio en los Servicios clínicos y periodo estudiado, se puede ver que existe para los 3 antibióticos de mayor uso (Ceftriaxona, metronidazol y ciprofloxacino), una tendencia al aumento a través del tiempo, al igual que Amikacina, imipenem, Cefazolina, Vancomicina y Ampicilina. El resto de los antibióticos (Amoxicilina, Clindamicina, Cloxacilina, Cotrimoxazol, Nitrofurantoina, Penicilina, Azitromicina, Cefadroxilo, Claritromicina, Levofloxacino y Gentamicina) presentan una tendencia a disminuir el consumo, algunos de ellos son de uso habitual en Infecciones respiratorias altas (IRA), Infecciones del tracto urinario (ITU) y antibióticos de uso habitual en Servicio Cirugía (Figura 2).

Es evidente también un aumento del consumo en el año 2020 que se escapa de la tendencia en el periodo, de Ceftriaxona, Imipenem, Vancomicina y Cloxacilina. Como se discutió anteriormente este comportamiento puede estar dado por el mayor uso de antibióticos durante la pandemia, ya que prácticamente solo se hospitalizaban pacientes con COVID 19, utilizando las camas de Cirugía y Gineco-obstetricia cuando era necesario y utilizando la estrategia de Hospitalización domiciliaria para otras patologías.

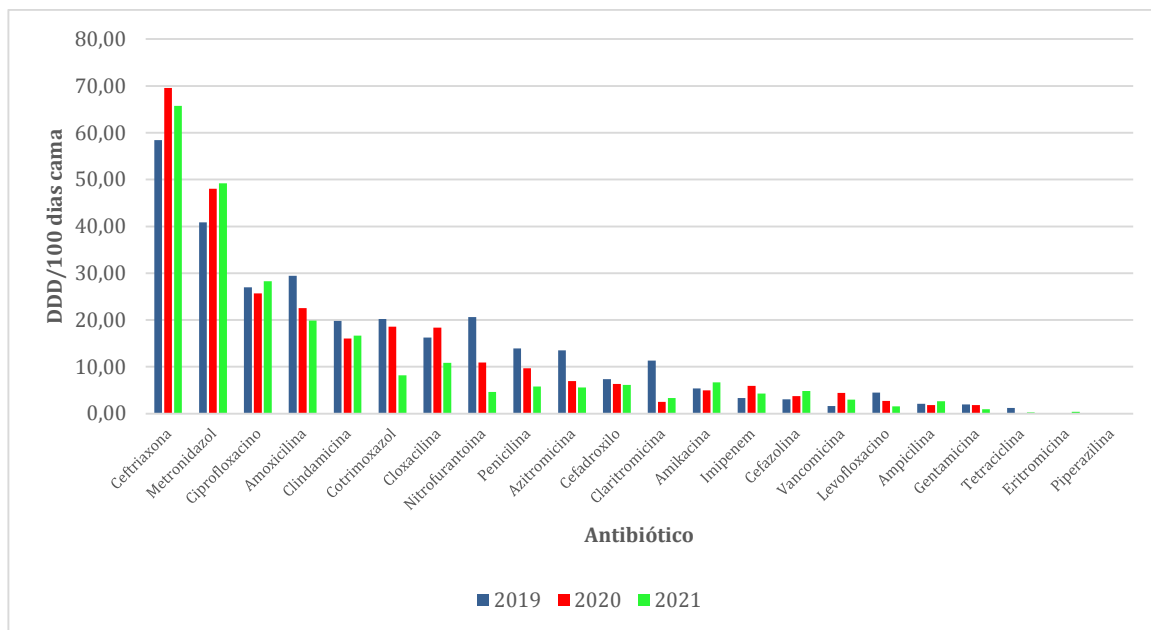


Figura 2: Consumo promedio total de cada antibiótico según DDD/100 camas-día, en los servicios de medicina, cirugía y gineco-obstetricia del Hospital de Cauquenes, entre los años 2019 al 2021

Para el año 2019

Haciendo el análisis por **Servicio clínico**, se puede observar en la figura 3 que el predominio de uso en el Servicio Cirugía es Ceftriaxona y metronidazol, coincidiendo este último con el de mayor consumo junto a nitrofurantoina en servicio de gineco-obstetricia y Ceftriaxona coincidiendo con el servicio de medicina.

El amplio uso de Ceftriaxona en el Servicio de medicina se debe a que la mayoría de sus atenciones corresponden a neumonías e ITU, en los que la recomendación en guías clínicas es iniciar tratamiento con este antibiótico. Este mayor consumo de Ceftriaxona en Medicina y Metronidazol en cirugía, es similar a los encontrados en otros hospitales del país en el año 2013 (10).

En el caso de Cirugía, el amplio uso de Cloxacilina, clindamicina, penicilina y metronidazol, está dado también por la naturaleza de las patologías prevalentes en ese Servicio clínico, al igual que el Servicio de Gineco-obstetricia con el uso de Nitrofurantoina y Ciprofloxacino, ambos antibióticos utilizados en ITU.

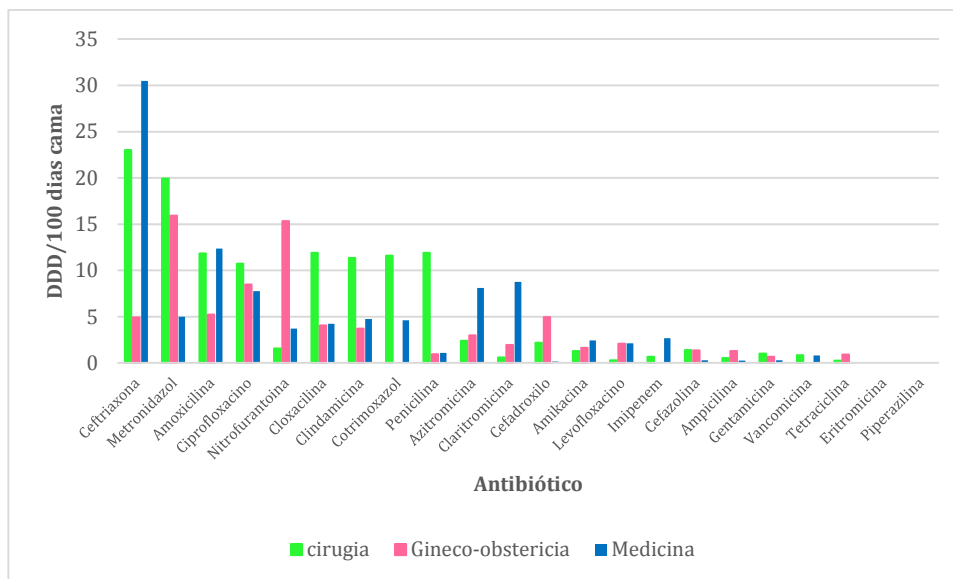


Figura 3: Consumo promedio de cada antibiótico según DDD/100 camas-día, en los **servicio de cirugía, obstetricia y medicina** del Hospital de Cauquenes, entre el año 2019

Para los años 2020 y 2021

Como los años 2020 y 2021 corresponde al periodo en que el mundo enfrentó la Pandemia por COVID 19 y por lo tanto el comportamiento de uso de los antibióticos se vió alterado. Se analizan por separado estos años sin considerar el año 2019 y sin hacer distinción de Servicios clínicos ya que en este periodo prácticamente todas las camas eran ocupadas por pacientes COVID 19.(fig 4)

Es notorio en el 2020, el mayor consumo de Ceftriaxona y que a pesar de que COVID-19 es una enfermedad viral, puede progresar a neumonía bacteriana, coinfección y sobreinfección bacteriana y otras infecciones nosocomiales que requieren administración de antibióticos. Por esta razón se produjo en distintas partes del mundo un excesivo uso de antibióticos para tratar pacientes COVID-19, siendo uno de los más utilizados Ceftriaxona (11).

Se observa que para todos los Servicios clínicos analizados una tendencia a disminuir el consumo hacia el año 2021, año en que se termina gradualmente el confinamiento y la pandemia y por lo tanto el uso de antimicrobianos comienza a descender, excepto Metronidazol, ciprofloxacino, Amikacina, cefazolina, ampicilina, los que sufren un leve aumento, que pudiera explicarse por la vuelta a la normalidad de ese año.

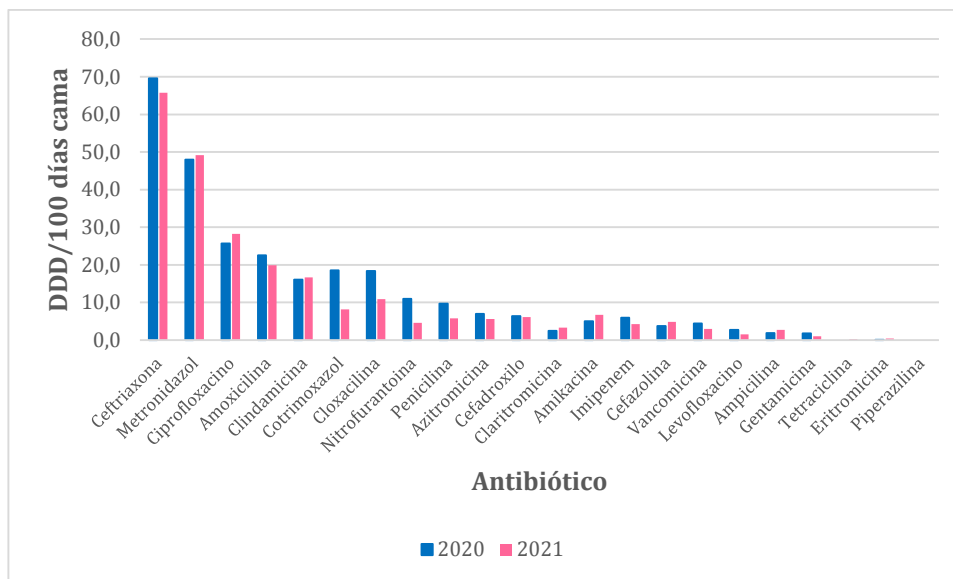


Figura 4: Consumo promedio de cada antibiótico según DDD/100 camas-día, en los **servicio de cirugía, gineco-obstetricia y Medicina** del Hospital de Cauquenes, los años 2020 y 2021

En relación con las **resistencias** observadas:

Las resistencias se obtienen de 1874 muestras en el año 2019, 1446 en el año 2020, 1853 en el año 2021, 2404 en el año 2022 y 3134 en el año 2023 (Tabla 5)

Se excluyen del análisis algunos antibióticos debido a que el número de determinaciones fueron muy bajas: cefadroxilo (1 cepa por año), Levofloxacino (12 promedio anual) y piperazilina que solo tuvo 5 determinaciones en el año 2023(Tabla 5). Tampoco estarán incluidos en el análisis aquellos medicamentos no incluidos en el antibiograma del hospital: Amoxicilina, Azitromicina, Claritromicina y Metronidazol (5).

Tabla 5: Número de cepas resistentes del total de cepas evaluadas en los servicios de cirugía, medicina y gineco-obstetricia del hospital de Cauquenes en los años del 2019 a 2023.

ANTIBIOTICO	2019		2020		2021		2022		2023	
	N° CEPAS RESISTENTES	N° CEPAS EVALUADAS	N° CEPAS RESISTENTES	N° CEPAS EVALUADAS	N° CEPAS RESISTENTES	N° CEPAS EVALUADAS	N° CEPAS RESISTENTES	N° CEPAS EVALUADAS	N° CEPAS RESISTENTES	N° CEPAS EVALUADAS
Amikacina	29	227	14	165	43	392	37	273	123	1057
Ampicilina	139	193	110	159	107	152	156	209	171	220
Cefadroxilo	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1
Cefazolina	15	33	7	24	18	34	35	43	37	46
Ceftriaxona	49	170	24	121	47	137	79	198	121	201
Ciprofloxacino	105	255	79	209	86	222	166	327	179	316
Clindamicina	35	64	21	39	27	64	52	98	40	68
Cotrimoxazol	64	179	34	126	39	151	84	212	102	216
Cloxacilina	29	55	13	32	14	52	40	67	35	60
Eritromicina	0	0	18	32	24	57	46	87	41	63
Gentamicina	37	194	21	143	36	154	63	221	74	231
Imipenem	5	67	0	34	3	60	1	103	5	141
Levofloxacino	0	11	2	9	0	10	5	20	3	10
Nitrofurantoina	43	182	42	157	39	142	66	189	77	207
Penicilina	31	42	15	23	33	50	59	73	51	61
Piperazilina	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5
Tetraciclina	48	129	46	108	38	121	69	183	56	160
Vancomicina	4	72	8	65	2	55	13	100	13	71
		1874		1446		1853		2404		3134

Los antibióticos que presentaron mayor porcentaje de resistencia fueron Penicilina, Ampicilina, Cefazolina, Eritromicina y Clindamicina, por sobre el 50% de las cepas analizadas. (Tabla 6).

Tabla 6: Porcentaje de resistencia a antibióticos en los servicios de Medicina, cirugía y Gineco-obstetricia del Hospital de Cauquenes, entre los años 2019 a 2023

ANTIBIOTICO	2019	2020	2021	2022	2023	TOTAL
Penicilina	74%	65%	66%	81%	84%	76%
Ampicilina	72%	69%	70%	75%	78%	73%
Cefazolina	45%	29%	53%	81%	80%	62%
Eritromicina		56%	42%	53%	65%	54%
Clindamicina	55%	54%	42%	53%	59%	53%
Cloxacilina	53%	41%	27%	60%	58%	49%
Ciprofloxacino	41%	38%	39%	51%	57%	46%
Ceftriaxona	29%	20%	34%	40%	60%	39%
Tetraciclina	37%	43%	31%	38%	35%	37%
Cotrimoxazol	36%	27%	26%	40%	47%	37%
Nitrofurantoina	24%	27%	27%	35%	37%	30%
Gentamicina	19%	15%	23%	29%	32%	24%
Amikacina	13%	8%	11%	14%	12%	12%
Vancomicina	6%	12%	4%	13%	18%	11%
Imipenem	7%	0%	5%	1%	4%	3%

La tendencia a través de los años, en los tres servicios analizados, fue de incrementar la resistencia microbiana como se observa en la Figura 5, siendo Cefazolina la que aumenta en mayor proporción en los años 2021 y 2022, para luego tener un leve descenso. El antibiótico de mayor uso, ceftriaxona destaca por un incremento de su resistencia de manera constante desde el año 2021 hasta el 2023.

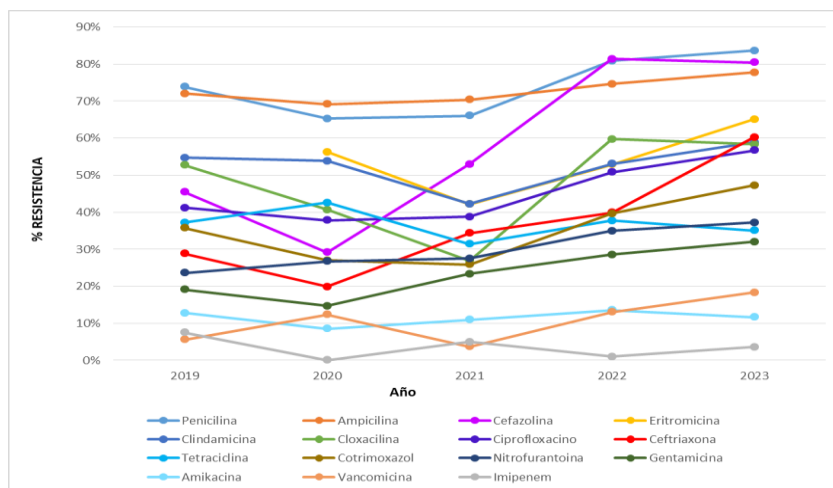


Figura 5: Porcentaje de resistencia microbiana de cada antibiótico, en los servicios de cirugía, medicina y gineco-obstetricia del Hospital de Cauquenes, entre los años 2019 a 2023.

Si separamos en diferentes graficos, las curvas de porcentaje de resistencia de los antimicrobianos, podemos observar que:

- Penicilina, cefazolina, ceftriaxona, ciprofloxacino, cotrimoxazol y gentamicina presentan un leve descenso de la resistencia en el año 2020, para aumentar los años siguientes hasta el año 2023, excepto cefazolina que sufre una leve disminución el año 2023(Figura 6)

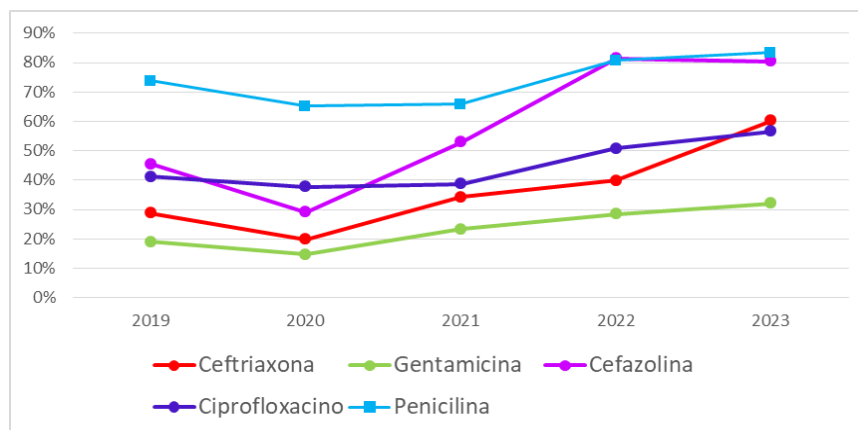


Figura 6: Porcentaje de resistencia microbiana de Ceftriaxona-Gentamicina-Cefazolina – Ciprofloxacino-Penicilina, en los servicios de cirugía, medicina y gineco-obstetricia del Hospital de Cauquenes, entre los años 2019 a 2023.

- Los antibióticos de la figura 7: Vancomicina, Ampicilina, Nitrofurantoina, Imipenem y Amikacina, mantienen sus resistencias a través de los años con pequeñas fluctuaciones en el transcurso de los años.

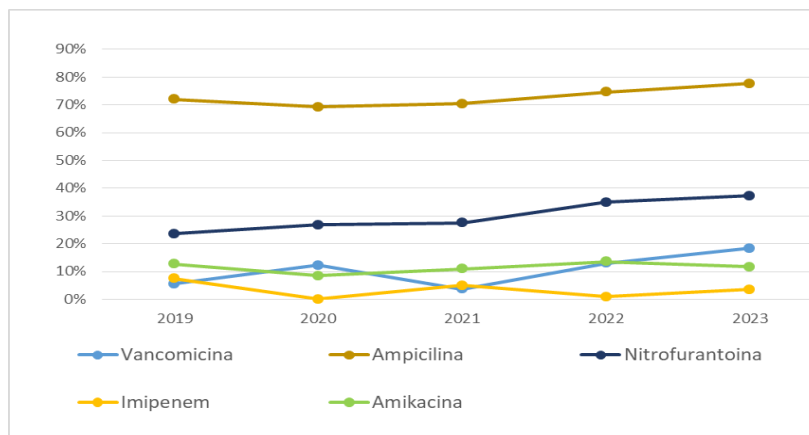


Figura 7: Porcentaje de resistencia microbiana de Vancomicina-Ampicilina– Nitrofurantoina-Imipenem-Amikacina en los servicios de cirugía, medicina y gineco-obstetricia del Hospital de Cauquenes, entre los años 2019 a 2023.

- Eritromicina, clindamicina, cloxacilina, tetraciclina y cotrimoxazol, sufren una importante disminución de la resistencia el año 2021, seguido de un aumento el año 2022 y 2023, a excepción de Cloxacilina y Tetraciclina que presentan una leve disminución de su resistencia en el año 2023(Figura 8).

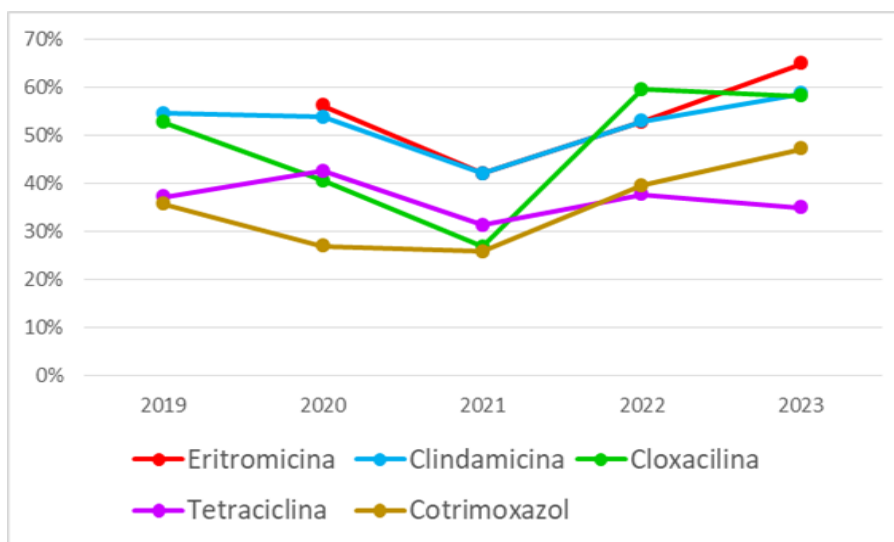


Figura 8: Porcentaje de resistencia microbiana de Eritromicina – Clindamicina-Cloxacilina-Tetraciclina-Cotrimoxazol, en los servicios de cirugía, medicina y gineco-obstetricia del Hospital de Cauquenes, entre los años 2019 a 2023

Resultados por Servicios Clínicos analizados

Estudiando los 8 antibióticos de mayor porcentaje de resistencia en los 3 servicios clínicos considerados, se observa:

En el **servicio de cirugía** todos los antibióticos tienden a aumentar su resistencia por sobre el 50% en el año 2023(Figura 9).

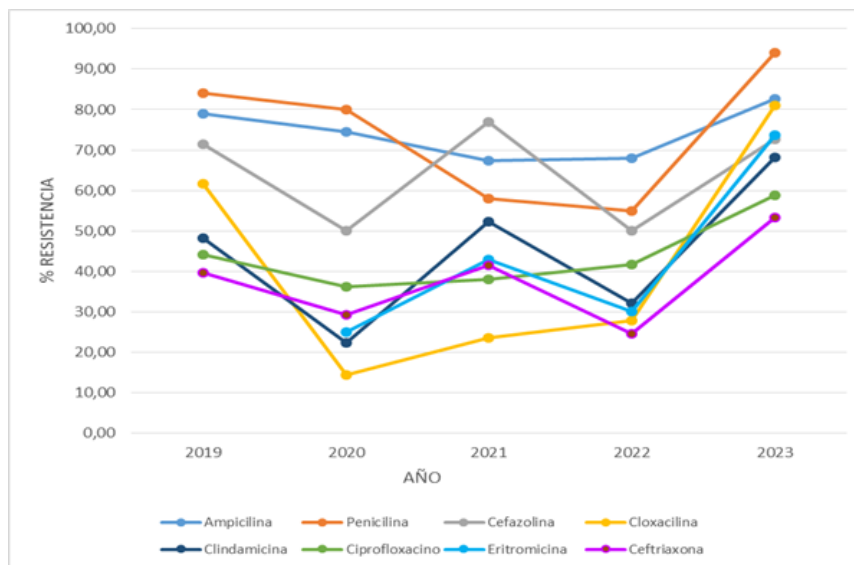


Figura 9: Porcentaje de resistencia microbiana, para los 8 antibióticos de mayor proporción, en el servicio de **cirugía** del hospital de Cauquenes, entre los años 2019 a 2023.

Si separamos los antimicrobianos por grupos y se grafican por separado, se puede apreciar que:

- Ampicilina y penicilina presentan una tendencia a disminuir la resistencia hasta el año 2022, para luego aumentar significativamente el año 2023 (figura 10).
- Ciprofloxacino y cloxacilina tienen una disminución de su resistencia el año 2020 para luego incrementar su resistencia hasta el año 2023 (figura 10).

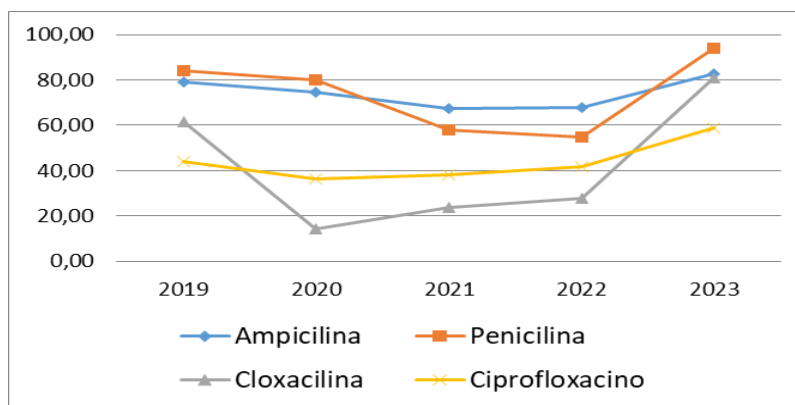


Figura 10: Porcentaje de resistencia microbiana de Ampicilina – Penicilina – Cloxacilina – Ciprofloxacino, en el servicio de **cirugía** del Hospital de Cauquenes, entre los años 2019 a 2023.

- En el grupo de antimicrobianos de la figura 11: cefazolina, clindamicina, eritromicina y ceftriaxona, su tendencia a producir resistencia varia a través de los años, produciéndose descenso de resistencia los años 2020 y 2022 y aumento de ella los años 2021 y 2023.

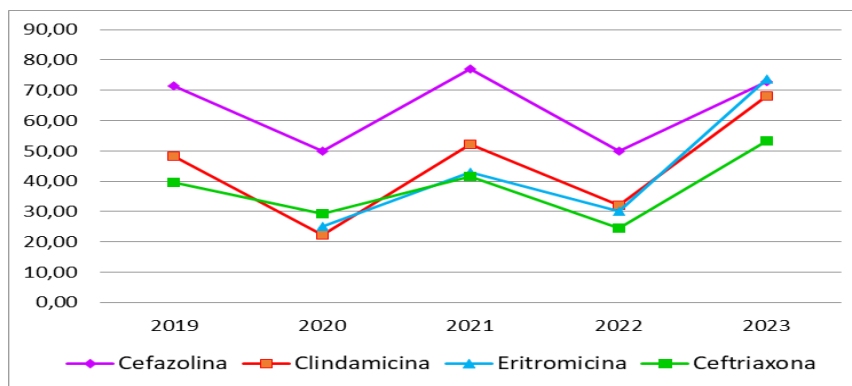


Figura 11: Porcentaje de resistencia microbiana de Cefazolina – Clindamicina- Eritromicina – Ceftriaxona, en el servicio de **cirugía** del Hospital de Cauquenes, entre los años 2019 a 2023

En el **servicio de medicina** se observa una disminución de la resistencia el año 2023 a excepción de ceftriaxona (figura 12), que presenta aumento en relación con el año anterior.

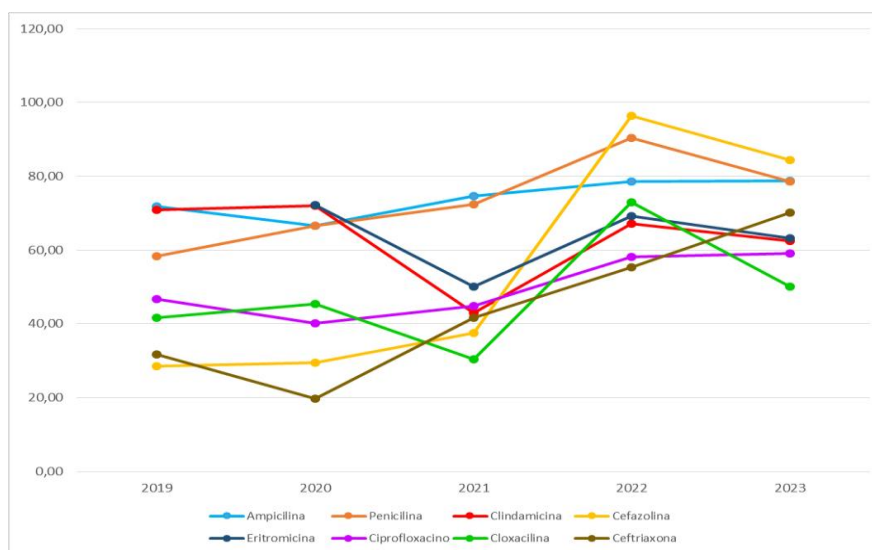


Figura 12: Porcentaje de resistencia microbiana a los 8 antibióticos de mayor proporción, en el servicio de **medicina** del Hospital de Cauquenes, entre los años 2019 a 2023.

- En el análisis individual se observa que del grupo de antimicrobianos de la figura 13, penicilina y cefazolina presentan aumento de la resistencia en el transcurso de los años hasta el año 2022, con disminución en el año 2023. Ampicilina, ciprofloxacino y ceftriaxona tienen el mismo comportamiento salvo por una leve disminución en el año 2020 y aumento de la resistencia el año 2023 para ceftriaxona.

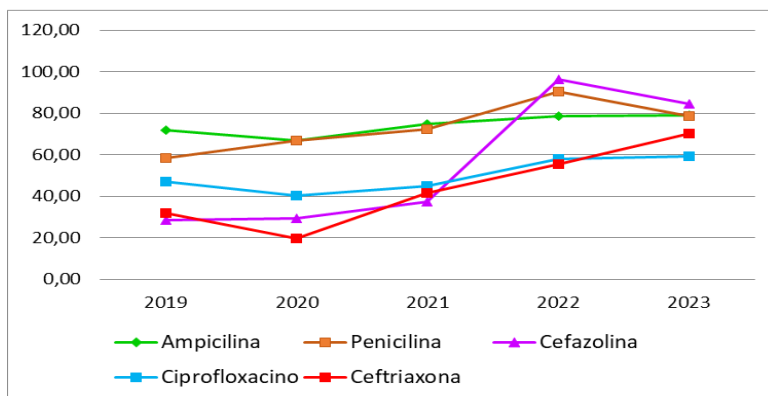


Figura 13: Porcentaje de resistencia microbiana de Ampicilina – Penicilina – Cefazolina – Ciprofloxacino – Ceftriaxona, en el servicio de medicina del Hospital de Cauquenes, entre los años 2019 a 2023

- Clindamicina, Eritromicina y Cloxacilina, presentan disminución importante de su resistencia el año 2021 para luego aumentar considerablemente el año 2022 y finalizar el año 2023 con un leve descenso. (fig 14)

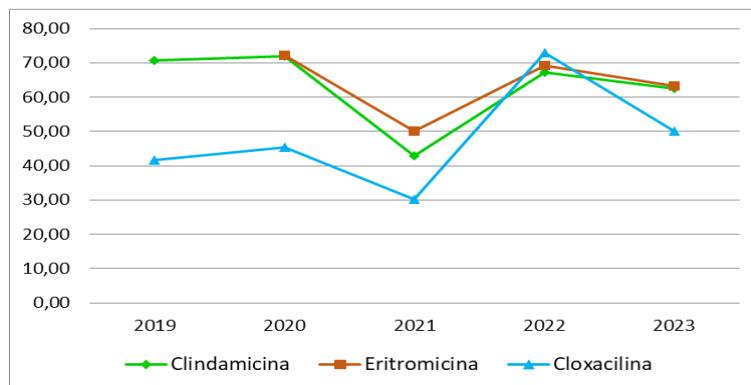


Figura 14: Porcentaje de resistencia microbiana de Clindamicina – Eritromicina - Cloxacilina, en el servicio de medicina del Hospital de Cauquenes, entre los años 2019 a 2023

En el **servicio de gineco-obstetricia**, se observa que 5 antimicrobianos sufren un aumento de su resistencia y los otros 3 un descenso (figura 15).

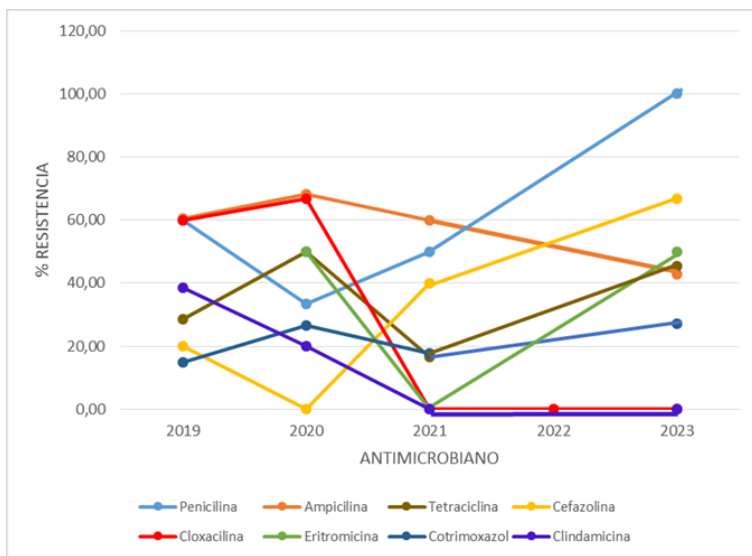


Figura 15: Porcentaje de resistencia antibiótica en los años 2019 a 2023 en el servicio de gineco-obstetricia para los 8 antibióticos de mayor proporción.

Al análisis individual se aprecia que:

- Penicilina y Cefazolina tienen una disminución del porcentaje de resistencia el año 2020, para luego elevarse hasta el 2023 (figura 16).
- Clindamicina y Cloxacilina desde el año 2021 disminuye su resistencia que se mantiene hasta el año 2023 (figura 16)

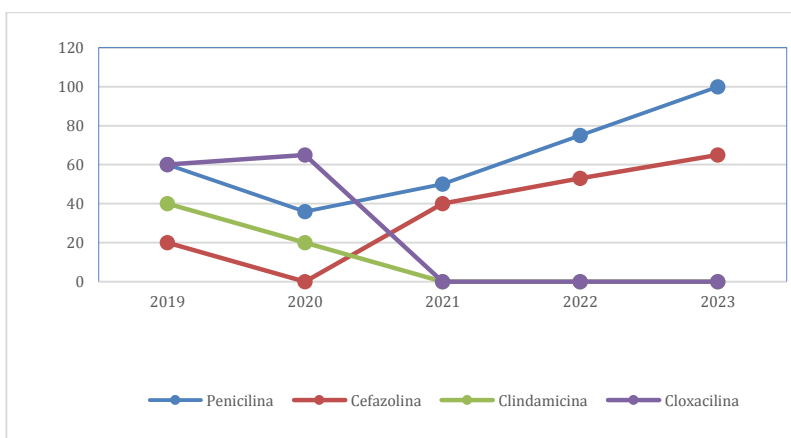


Figura 16: Porcentaje de resistencia microbiana de penicilina, cefazolina, clindamicina_cloxacilina, en el servicio de gineco-obstetricia del Hospital de Cauquenes, entre los años 2019 a 2023

- Ampicilina, Tetraciclina, Cloxacilina, Eritromicina y Cotrimoxazol presentan un alza de su resistencia en el año 2020, para luego disminuir el año 2021 y finalmente elevarse el 2023, excepto ampicilina que sufre una disminución de su resistencia este último año. (figura 17)

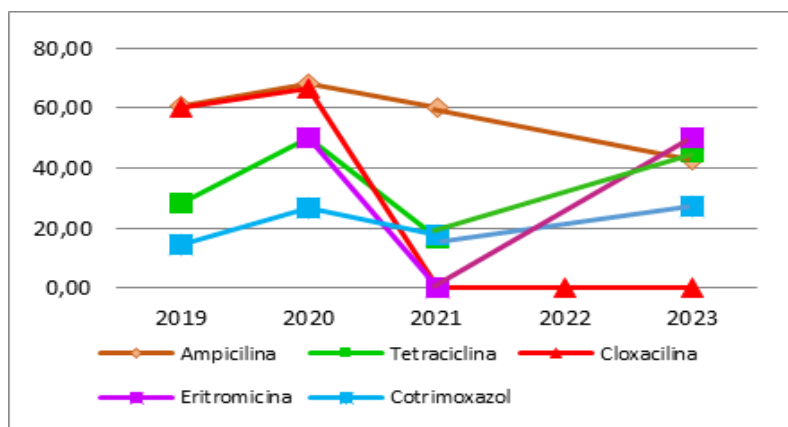


Figura 17: Porcentaje de resistencia microbiana de Ampicilina – Tetraciclina – Cloxacilina – Eritromicina – Cotrimoxazol, en el servicio de gineco-obstetricia del Hospital de Cauquenes, entre los años 2019 a 2023

Al confrontar los datos de consumo de los antibióticos según DDD/100 camas-día que forman parte del antibiograma y la resistencia de ellos, para los años 2019 al 2021 (figuras 19, 20 y 21), se puede observar que los antibióticos de mayor consumo: ceftriaxona y ciprofloxacino, mantienen un porcentaje sobre el 25% de resistencia, lo que corresponde a un número no despreciable de fallo terapéutico por resistencia. Por su parte, y a pesar de mantener un bajo consumo, Penicilina y Ampicilina, presentan el porcentaje más alto de resistencia, por sobre el 60%.

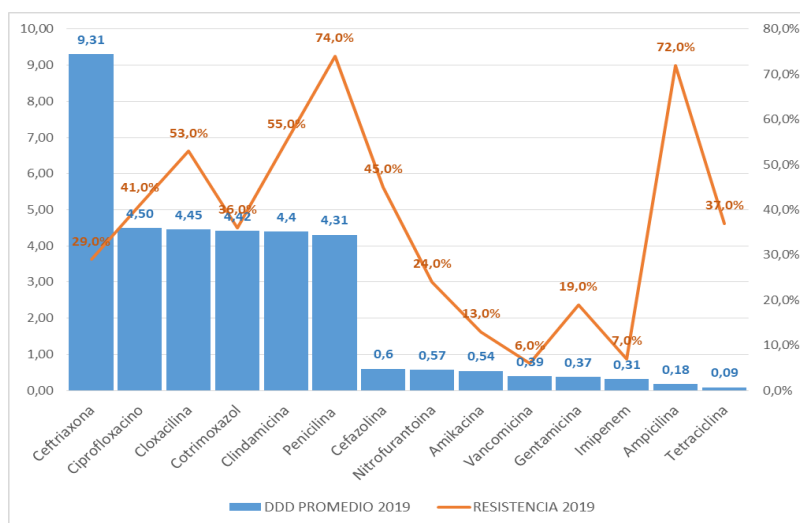


Figura 18: Consumo promedio total de cada antibiótico según DDD/100 camas-día vs Resistencia antibiótica, en los servicios de Medicina, cirugía y Gineco-obstetricia del Hospital de Cauquenes, en el año 2019

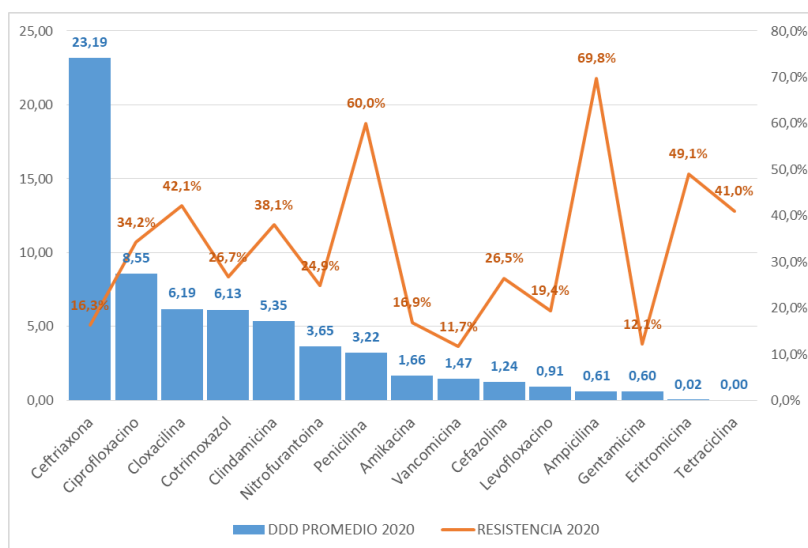


Figura 19: Consumo promedio total de cada antibiótico según DDD/100 camas-día vs Resistencia antibiótica, en los servicios de Medicina, cirugía y Gineco-obstetricia del Hospital de Cauquenes, en el año 2020

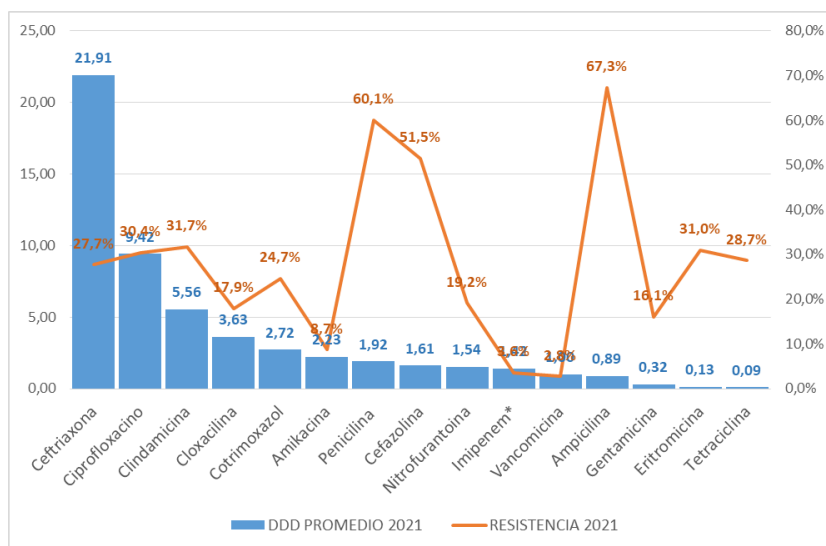


Figura 20: Consumo promedio total de cada antibiótico según DDD/100 camas-día vs Resistencia antibiótica, en los servicios de Medicina, cirugía y Gineco-obstetricia del Hospital de Cauquenes, en el año 2021

CONCLUSIÓN

Se puede confirmar que la metodología de DDD es una metodología fácil de aplicar y que describe adecuadamente el consumo de antibióticos.

Como resultado de este estudio, se encontró que los antibióticos estudiados presentan un perfil de consumo similar al de la literatura (10) siendo betalactámicos y metronidazol los más consumidos en el hospital de Cauquenes. De manera general el mayor consumo de Ceftriaxona durante todo el periodo analizado corresponde a una realidad que se repite también en estudio realizado en hospitales de tercer nivel en ciudad de México, en los que los antibióticos de mayor consumo correspondieron al grupo de las cefalosporinas (9) y en Colombia, un estudio realizado entre los años 2013 al 2020, el segundo antibiótico de mayor consumo después de meropenem fue Ceftriaxona en servicios diferentes a UCI (17).

En una revisión sistemática que compara los datos de 2019 y 2020, sobre el efecto de la pandemia COVID-19 en el consumo de antibióticos (18), muestra que el año 2020 se produjo una disminución constante en el consumo de antibióticos en la comunidad y un aumento en el consumo general de antibióticos en hospitales en comparación con el año 2019.

Esta tendencia de consumo se ve reflejado en:

- El aumento del consumo observado los años 2020 y 2021 en relación con el año 2019, para los antibióticos: Ceftriaxona, Metronidazol, Imipenem, Cefazolina y Vancomicina, lo que podría deberse al uso indiscriminado de antibióticos durante la pandemia, debido al desconocimiento del COVID-19, la similitud de sus síntomas con neumonía y el aumento de la tasa de mortalidad en pacientes de grupos etarios más frágiles (11).
- La disminución de antimicrobianos como amoxicilina, Cloxacilina, penicilina, cefadroxilo, cotrimoxazol y nitrofurantoina, de uso habitual en Infecciones respiratorias altas (IRA), Infecciones del tracto Urinario (ITU) y algunos de ellos de uso habitual en servicio cirugía. Estos antibióticos usados predominantemente en atención primaria coinciden con la disminución observada en países como Jordania, Australia, Canadá, Reino Unido, Japón, Brasil, India, China y Unión europea (18) que puede deberse al confinamiento, uso de elementos de protección personal (EPP) y hospitalización, en este periodo, de prácticamente solo pacientes COVID-19.

En cuanto a su resistencia, que al igual que en Un estudio publicado el año 2018, en Colombia, se determinó que los antibióticos con porcentajes más altos de resistencia fueron, penicilina (90%) y Ampicilina (80%)(19), los cuales coinciden con los antibióticos de mayor resistencia encontrados en el Hospital de Cauquenes, alcanzando proporciones similares en el año 2023, de 84% y 78% respectivamente (tabla 6).

El aumento de la resistencia a Cefazolina alcanzando valores de 81% y 80% en los años 2022 y 2023 respectivamente (tabla 6), es especialmente preocupante si consideramos que este antibiótico es utilizado para la profilaxis antibiótica en la mayoría de las cirugías, dejando un margen muy pequeño de eficacia (20%). Este dato exige analizar el uso de este fármaco y resguardar su uso de manera

exclusiva para profilaxis antibiótica, para poder recuperar su sensibilidad. Otro antibiótico que presenta una resistencia de preocupante magnitud, es Ceftriaxona, por ser el antibiótico más usado en el hospital y presentar una resistencia de un 60%, lo que corresponde a una proporción de fallos terapéuticos importante, lo que obliga a analizar su uso, a la elaboración de guías clínicas locales, acordes a las resistencias encontradas.

Las limitaciones de este estudio están dadas por la información recopilada, que está determinada por la digitación de recetas y el factor de error humano. Además las cantidades arrojadas por el sistema computacional no considera las devoluciones de medicamentos ni lo utilizado por los servicios clínicos del stock de la unidad de emergencia hospitalaria los fines de semana y festivos. Otra limitación fue la falta de información de resistencia de los antibióticos no incluidos en el antibiograma del hospital.

Este estudio aporta los primeros datos de consumos de antimicrobianos y el porcentaje de resistencia microbiana local, de un hospital de mediana complejidad, lo que servirá de insumo para la implementación del Programa de optimización de antimicrobianos (PROA) y el diseño de estrategias para el uso racional ajustado a la realidad local. La falta de un médico y de un químico farmacéutico dedicado al PROA, con horas efectivas para el programa, hacen que no se avance en la elaboración de guías clínicas considerando el análisis de los datos obtenidos de consumos y resistencia a antibióticos. Al ser incluido en los compromisos de gestión del año 2024, obligó a que se conformen los equipos y que trabajen activamente en el programa.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Livermore, D.M., Bacterial Resistance: Origins, Epidemiology, and Impact. *Clinical Infectious Diseases*, 2003. 36(Supplement 1): p. S11-S23.
- (2) <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- (3) Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzammil S, Rasool MH, Nisar MA, Alvi RF, Aslam MA, Qamar MU, Salamat MKF, Baloch Z. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist*. 2018 Oct 10;11:1645-1658. doi: 10.2147/IDR.S173867. PMID: 30349322; PMCID: PMC6188119.
- (4) <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>
- (5) Norma General Técnica N°0210 sobre «Racionalización del Uso de Antimicrobianos en Atención Clínica». Resolución exenta No 1146, diciembre 2020; Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/01/RES.-EXENTA-N%C2%B01146-Prueba-Norma-Gral.-Te%CC%81cnica-N%C2%B00210-para-la-racionalizacio%CC%81n-del-uso-de-antimicrobianos-en-la-Atencio%CC%81n-Cli%CC%81nica_v2.pdf
- (6) Riera, Alejandra V. (2013). Comités de Ética en Investigación: un bien necesario. *Investigación Clínica*, 54(4), 343-345. Recuperado en 20 de noviembre de 2023, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332013000400001&lng=es&tlng=es.
- (7) Rodríguez G, O., et al., Vigilancia del consumo de antimicrobianos en hospitales de México: situación actual y guía práctica para su implementación. *Revista Panam Salud Pública*. 2010;32(5):381-6
- (8) Methodology, W.C.C.o.D.S. ATC/DDD Index 2012. 2012 [citado 2023 20 noviembre]; Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- (9) Benavides-Plascencia L., Aldama-Ojeda L. y Vázquez H. 2005. Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. *Salud pública de México*. 47 (3): 219-226
- (10) Domínguez, Isabel, Rosales, Ruth, Cabello, Ángela, Bavestrello, Luis, & Labarca, Jaime. (2016). Evaluación del consumo de antimicrobianos en 15 hospitales chilenos: Resultados de un trabajo colaborativo, 2013. *Revista chilena de infectología*, 33(3), 307-312. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000300010>

- (11) Malik SS, Mundra S. Increasing Consumption of Antibiotics during the COVID-19 Pandemic: Implications for Patient Health and Emerging Anti-Microbial Resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Dec 28;12(1):45. doi: 10.3390/antibiotics12010045. PMID: 36671246; PMCID: PMC9855050.
- (12) Serra Valdés, Miguel Ángel. (2017). La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 16(3), 402-419. Recuperado en 13 de noviembre de 2024, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000300011&lng=es&tlng=es.
- (13) Simmons B, Ariyoshi K, Ohmagari N, Pulcini C, Huttner B, Gandra S, Satta G, Moja L, Sharland M, Magrini N, Miraldo M, Cooke G. Progress towards antibiotic use targets in eight high-income countries. *Bull World Health Organ*. 2021 Aug 1;99(8):550-561. doi: 10.2471/BLT.20.270934. Epub 2021 Apr 29. PMID: 34354310; PMCID: PMC8319863.
- (14) Sharland M, Pulcini C, Harbarth S, Zeng M, Gandra S, Mathur S, Magrini N; 21st WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines. Classifying antibiotics in the WHO Essential Medicines List for optimal use-be AWaRe. *Lancet Infect Dis*. 2018 Jan;18(1):18-20. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30724-7. Epub 2017 Dec 20. PMID:
- (15) Bansal, A., Jakhar, P., Trivedi, K. K., Bansal, N., Jain, S., & Sharma, N. (2023). Use of a regression model and a statistical process control method to assess AWaRe classification-based antimicrobial consumption in an Indian tertiary care hospital over 5 years. *International Journal of Academic Medicine*, 9(2), 53–59. https://doi-org.bibliotecadigital.uv.cl/10.4103/ijam.ijam_77_22
- (16) Budd E, Cramp E, Sharland M, Hand K, Howard P, Wilson P, Wilcox M, Muller-Pebody B, Hopkins S. Adaptation of the WHO Essential Medicines List for national antibiotic stewardship policy in England: being AWaRe. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Nov 1;74(11):3384-3389. doi: 10.1093/jac/dkz321. PMID: 31361000.
- (17) Castro-Espinosa, Jobany, & Pinzon-Gómez, Elisa María. (2022). Vigilancia del consumo de antimicrobianos en 10 instituciones de salud entre 2013 y 2020 en Colombia. *Revista chilena de infectología*, 39(1), 7-13. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182022000100007>
- (18) Fukushima M, Ngo NH, Lukmanto D, Fukuda S, Ohneda O. Effect of the COVID-19 pandemic on antibiotic consumption: A systematic review comparing 2019 and 2020 data. *Front Public Health*. 2022 Oct 18;10:946077. doi: 10.3389/fpubh.2022.946077. PMID: 36330124; PMCID: PMC9623150.

- (19)** Guzmán-Terán, Camilo, Rodríguez-Rodríguez, Virginia, & Calderón-Rangel, Alfonso. (2018). Análisis de usos y resistencia a antibióticos en una UCI de Montería, Colombia. *Revista Médica de Risaralda* , 24 (2), 75-80. Recuperado el 27 de enero de 2025 de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672018000200075&lng=en&tlng=es.