



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

**IMPACTO DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS EN UN  
PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE USO DE ANTIMICROBIANOS/  
ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAM EN HOSPITALES  
PEDIÁTRICOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

*(Tesis mancomunada)*

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICA FARMACÉUTICO BIÓLOGA**

**PRESENTAN**

**ALEXIA GUADALUPE PONTIFES SANDOVAL**

**ZAIRA VARGAS HERNÁNDEZ**

**TUTOR**

**JESSICA LILIANA VARGAS NERI**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.**

**2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** ALPIZAR RAMOS MARIA DEL SOCORRO  
**VOCAL:** CASTRO TORRES NELLY NORMA  
**SECRETARIO:** VARGAS NERI JESSICA LILIANA (ASESORA)  
**1er. SUPLENTE:** BAUTISTA PORTILLA PAVEL EBER  
**2° SUPLENTE:** CRUZ TRUJILLO ARELI

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: UNIDAD DE EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA EN  
EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ, CDMX.**

**ASESOR DEL TEMA:**

Dra. Jessica Liliana Vargas Neri (nombre y firma)

**SUPERVISOR TÉCNICO:**

Dra. Lucía Méndez Sánchez (nombre y firma)

**SUSTENTANTE (S):**

Alexia Guadalupe Pontifes Sandoval

Zaira Vargas Hernández

# ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS .....	5
1. RESUMEN.....	7
2. INTRODUCCIÓN.....	9
3. MARCO TEÓRICO .....	11
3.1 SISTEMA DE SALUD .....	11
3.2 EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO .....	12
3.3. FARMACÉUTICO .....	14
3.3.1 FARMACIA CLÍNICA.....	16
3.4 ANTIBIÓTICOS .....	18
3.4.1 CLASIFICACIÓN DE ANTIBIÓTICOS .....	19
3.4.2 ANTIBIÓTICOS EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO .....	23
3.5 RESISTENCIA.....	25
3.5.1 MECANISMOS BACTERIANOS QUE GENERAN RESISTENCIA ANTIBIÓTICA.....	26
3.5.2 RESISTENCIA ANTIBACTERIANA GENERADA POR EL USO HUMANO .....	29
3.5.3 ESTRATEGIAS MUNDIALES CONTRA LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA .....	31
3.6 ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAM (ASP) / PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE USO DE ANTIMICROBIANOS (PROA).....	33
3.6.1 MÉTRICAS PARA EVALUAR EL IMPACTO DE ASP/PROA .....	40
3.6.2 BARRERAS DE IMPLEMENTACIÓN .....	43
3.6.3 IMPLEMENTACIÓN DE PROAs/ASPAs ALREDEDOR DEL MUNDO.....	45
3.6.3.1 PROA/ASP EN AMÉRICA LATINA.....	46
3.6.4 PROAs/ASPAs EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA .....	47
4. ANTECEDENTES .....	51
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	62
6. JUSTIFICACIÓN.....	62
7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	63

8. OBJETIVOS.....	63
8.1 OBJETIVO GENERAL.....	63
8.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	63
9. METODOLOGÍA.....	64
9.1 BUSQUEDA SISTEMÁTICA DE ARTÍCULOS.....	64
9.2 PRIMERA FASE DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	65
9.3 SEGUNDA FASE DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	66
9.4 TERCERA FASE DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	67
9.5 EXTRACCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	67
9.6 MANEJO DE DATOS ESPECÍFICOS.....	68
9.7 EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO.....	69
10. RESULTADOS.....	70
10.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ESTUDIOS.....	73
10.2 CARACTERÍSTICAS DEL PROA / ASP.....	79
10.3 PARTICIPACIÓN DEL FARMACÉUTICO EN EL ASP.....	96
10.4 RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS.....	109
10.5 RESULTADOS CLÍNICOS.....	110
10.6 USO APROPIADO DE ANTIBIÓTICOS.....	114
10.7 RESULTADOS ECONÓMICOS.....	116
10.8 ACEPTACIÓN Y CUMPLIMIENTO DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS.....	116
10.9 RIESGO DE SESGO.....	118
11. DISCUSIÓN.....	120
12. CONCLUSIÓN.....	132
13. REFERENCIAS.....	133

## LISTA DE ABREVIATURAS

AMS= Antimicrobial Stewardship.

ASP(s) = Antimicrobial Stewardship Program(s).

AWaRe= Antibióticos de acceso, vigilancia y reserva (Access, Watch, Reserve).

CDC = Centers for Disease Control and Prevention.

DDD = Dosis Diaria Definida (Defined Daily Dose).

DE = Departamento de Emergencias.

DOT = Días de Terapia (Days of Therapy).

EM = Errores de Medicación.

IAAS = Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria.

ICN = Intermediate Care Nursery.

IDSA = Infectious Diseases Society of America.

LOS = Duración de la estancia hospitalaria (Length of Stay).

LOT = Duración de la terapia (Length of Therapy).

NR = No reportado.

OMS = Organización Mundial de la Salud.

OPS = Organización Panamericana de la Salud.

Post = Periodo posterior a la intervención.

Pre = Periodo anterior a la intervención.

PROA(s) = Programa(s) de Optimización de uso de Antimicrobianos.

SHARP= Sharing Antimicrobial Reports for Pediatric Stewardship.

SHEA = Society for Healthcare Epidemiology of America.

UCI = Unidad de Cuidado Intensivos.

UCICV = Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares.

UCIN = Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

UCIP = Unidad de Cuidado Intensivos Pediátricos.

VRS = Virus Respiratorio Sincitial.

# 1. RESUMEN

## *Antecedentes:*

La incorporación de antibióticos como terapia en la salud supuso una perspectiva reconfortante para el tratamiento de infecciones. No obstante, su uso irracional en la práctica clínica ha propiciado la pronta aparición de resistencia antibacteriana, siendo uno de los desafíos más importantes para el sector salud, particularmente para la población pediátrica, en la cual se reporta un alto número de prescripciones de antibióticos que, en su mayoría, son inapropiadas. Se han desarrollado múltiples estrategias mundiales para contrarrestar y contener la resistencia antimicrobiana. En el ambiente hospitalario, la estrategia que parece brindar resultados prometedores es la implementación de Antimicrobial Stewardship Program (ASP) o Programa de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA), por su adaptación al español. Dicha estrategia contempla la formación de un equipo central multidisciplinario, preferentemente co-liderado por un farmacéutico, pues este profesional de la salud es esencial para gestionar, monitorear y optimizar cualquier etapa del proceso de medicación generando buenos resultados terapéuticos, económicos, clínicos, de calidad de atención, satisfacción al paciente, disminución de eventos y reacciones adversas a medicamentos, entre otros. Sin embargo, la evidencia que respalda la importancia de involucrar al farmacéutico dentro de los ASPs es limitada.

## *Objetivo*

A través de una revisión sistemática de la literatura se pretende evaluar el impacto de las intervenciones farmacéuticas en un ASP enfocado en hospitales pediátricos.

## *Metodología:*

Se realizó una búsqueda sistemática por pares, en las plataformas digitales PubMed, TripDataBase, LILACS, SciELO y PubMed Central, en busca de estudios de ASPs o PROAs pediátricos que involucraron al farmacéutico como parte del equipo central, incluyendo artículos originales como ensayos, estudios cuasiexperimentales y observacionales; hasta el 1ro de abril de 2020. Se extrajeron resultados microbiológicos, clínicos, uso apropiado de antibióticos, resultados económicos y aceptación y adherencia a los diversos tipos de intervenciones farmacéuticas.



### *Resultados:*

Se examinaron 233 artículos por texto completo, incluyendo finalmente 35 estudios, de los cuales 34.28% tuvo un riesgo de sesgo alto. En el 34.3% de los artículos, el farmacéutico actuó como líder y colíder y en un 64.7% como miembro activo del programa, con distintos grados académicos y de capacitación. Se involucró en el 79.9% de las intervenciones de ASP; particularmente en intervenciones persuasivas-retroalimentación (92.0%), las cuales incluyen auditorías y retroalimentación. La aceptación de las intervenciones fue del 79.4%, con un porcentaje de cumplimiento del 94.4%.

La participación del profesional farmacéutico en ASPs pediátricos contribuyó a obtener resultados microbiológicos favorables, como una disminución de la resistencia de bacterias gram negativas a antibióticos del grupo de vigilancia. Evaluando resultados clínicos, se reporta una disminución significativa de la duración de la terapia y disminución en el consumo de antibióticos en todos los estudios, en un rango de 4.3 a 64% DOT/1000 días paciente; no encontramos un cambio significativo en mortalidad y tasa de reingreso; los resultados son contradictorios en las tasas de infección y duración de la estancia hospitalaria. Se observó una disminución en la prescripción de antibióticos del grupo de vigilancia, principalmente vancomicina y meropenem, en un porcentaje relevante; hubo una disminución general de 15.1% en el número de pacientes expuestos a antibióticos. Finalmente, se encontró una disminución de los gastos, lo que se traduce en ahorros a las instituciones.

### *Conclusión:*

A pesar de la heterogeneidad y riesgo de sesgo de los estudios, es posible observar un impacto positivo en los resultados clínicos de un ASP/PROA en hospitales pediátricos con intervenciones farmacéuticas; estos resultados son más prometedores si el profesional farmacéutico está capacitado en enfermedades infecciosas y ASP, y realiza intervenciones tipo persuasivas-retroalimentación. Es necesaria la generación de mayor evidencia que respalde la relevancia del profesional farmacéutico como líder y colíder del equipo central de ASP, así mismo la relación de su intervención con la disminución de la resistencia a antibióticos.

## 2. INTRODUCCIÓN

El uso irracional de los antibióticos en la práctica clínica ha propiciado una pronta aparición de mecanismos de resistencia en bacterias, convirtiendo a la resistencia antibacteriana en fenómeno mundial emergente que constituye uno de los problemas en salud más graves de la actualidad.<sup>(1)</sup>

La resistencia antibacteriana tiene múltiples repercusiones negativas en los resultados clínicos del paciente, aumentando su estancia hospitalaria, efectos adversos, mortalidad, entre otros; esto a su vez se ve reflejado en un incremento de los costos derivados de la atención médica y un desvío de los recursos.<sup>(2)</sup> El panorama se vuelve aún más incierto en la población infantil, ya que los antimicrobianos son los medicamentos más prescritos en niños. Algunas estimaciones muestran que entre el 37 y 61% de niños hospitalizados reciben antibióticos y se ha demostrado que entre el 20 y 50% de esas prescripciones son potencialmente innecesarias o inapropiadas.<sup>(3)</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha hecho un llamado a todas las naciones y organizaciones para sumar esfuerzos que aborden este desafío, a través de la estrategia para la contención de la resistencia a los antimicrobianos.<sup>(4, 5)</sup> Múltiples estrategias han surgido de este llamado, sin embargo, la estrategia que parece brindar mejores resultados en el ámbito hospitalario, es la implementación de Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROAs) / Antimicrobial Stewardship Programs (ASPs).<sup>(6)</sup>

Un ASP/PROA es un conjunto de intervenciones coordinadas diseñadas para mejorar y medir el uso apropiado de antimicrobianos promoviendo la selección del régimen óptimo de antimicrobianos (incluyendo la dosis, la duración del tratamiento y la vía de administración) con el fin de que cada paciente reciba el tratamiento de antimicrobianos adecuado y más seguro, además de prevenir el uso excesivo, mal uso y abuso de antimicrobianos para, finalmente, minimizar el desarrollo de resistencia a antimicrobianos.<sup>(7-10)</sup> Para el éxito de los ASPs/PROAs, es imprescindible que estos se constituyan como programas institucionales en los hospitales<sup>(7)</sup> y que sean liderados por los profesionales con el mayor reconocimiento

científico-técnico en el uso de antimicrobianos, en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas; por lo que, en un equipo multidisciplinario que gestione este programa, la participación del profesional farmacéutico es indispensable. <sup>(11)</sup>

## 3. MARCO TEÓRICO

### 3.1 SISTEMA DE SALUD

Un sistema de salud es definido como una organización e institución cuyo objetivo, es mejorar la salud de forma tangible. <sup>(12)</sup> De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), los objetivos finales, básicos o intrínsecos de los sistemas de salud son tres: <sup>(13)</sup>

1. Mejorar la salud de la población.
2. Ofrecer un trato adecuado a los usuarios de los servicios de salud.
3. Garantizar seguridad financiera en materia de salud.

Los sistemas de salud se encuentran en mejora constante para lograr la disponibilidad de insumos, el acceso y la utilización de los servicios, y el uso eficiente de recursos, entre otros, para toda la población. <sup>(13)</sup> Está constituido por las dependencias y entidades de la administración pública, tanto federal como local, y las personas físicas o morales de los sectores social y privado, que prestan servicios de salud, así como por los mecanismos de coordinación de acciones. <sup>(14)</sup>

Los sistemas de salud son sistemas abiertos que interactúan con otros sistemas: el político, el fiscal, educativo y el económico; guardando entre ellos relaciones de interdependencia, es decir, el sector salud depende del accionar de éstos, cualquier variación en alguno de ellos tiene un fuerte impacto en su ejercicio. <sup>(15)</sup>

Algunas características sobresalientes de estos sistemas son las siguientes: <sup>(15)</sup>

- Instrumentos operativos diseñados por la autoridad política de los diferentes países para cumplir con sus modelos teóricos sanitarios.
- Carácter profesional. El médico es el eje del sistema, el tomador de decisiones fundamental (en nombre del paciente) con gran autonomía en sus decisiones, lo que determina la calidad y eficiencia en los sistemas de salud.
- Los sistemas sanitarios permanentemente deben alinear la práctica médica (con sus incentivos e intereses) con la misión y valores del sistema sanitario, articulando la gestión administrativa con la gestión clínica colegiada basada en la autoridad profesional.

El sector salud es cada vez más relevante en los indicadores macroeconómicos de un país, esta cantidad de recursos genera poderosos intereses en actores económicos con gran influencia en decisiones sanitarias. Ejemplo de ellos son: industria farmacéutica, equipamiento médico, profesionales, seguridad social, entre otros. <sup>(15)</sup>

Un sistema de salud fuerte y equitativo no sólo ofrece una mejora en la salud para la población, sino que también depende de la estructura y calidad de este, para brindar atención médica de alta calidad; está preparado para responder a catástrofes y contribuye a la justicia y estabilidad social. Reconocer la importancia de los profesionales de la salud es crucial para lograr el objetivo de cobertura universal de salud. <sup>(15-17)</sup>

Para brindar una atención médica segura y confiable a nivel organizacional, es indispensable la efectividad del modelo de sistema de gestión centrado en la calidad para la atención de la salud. La complejidad y la importancia del trabajo en equipo en el cuidado de la salud exigen una mejora continua en la metodología existente de aseguramiento de la calidad. <sup>(17)</sup>

### 3.2 EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO

La atención médica es cada vez más compleja y necesita aprovechar las habilidades distintas, pero complementarias de varias disciplinas de salud; requiere de un equipo multidisciplinario que involucre a una amplia variedad de profesionales de la salud, que trabajen juntos para brindar atención integral al paciente. <sup>(18, 19)</sup> El estado de bienestar en la población y en el paciente, solo se consigue con un trabajo multidisciplinario, tanto en ambientes hospitalarios como ambulatorios, en el que cada profesional o técnico, aporta su conocimiento teniendo como fuerza motriz el bienestar y la seguridad del paciente. <sup>(20-22)</sup>

Los equipos multidisciplinarios basados en hospitales involucran a personal en todos los niveles de la pirámide de tratamiento.<sup>(23)</sup> Estos equipos eliminan las barreras de comunicación entre especialistas y brindan una mejor cooperación entre ellos, lo cual genera numerosos beneficios tanto a los pacientes como a los profesionales de salud

que conforman el equipo; esto incluye mejores resultados clínicos en los pacientes, como la disminución de la estancia hospitalaria, disminución de eventos adversos, y en general, aumenta la satisfacción del paciente. Entre los beneficios adicionales para el personal se encuentra un mejor desempeño laboral, reducción de costos derivados de la atención médica y una mayor satisfacción laboral. <sup>(14, 23)</sup>

El manejo de enfermedades crónicas como diabetes, enfermedades psiquiátricas, y enfermedades cardiovasculares, a través de un equipo multidisciplinario de profesionales de salud, donde los roles claros, la comunicación efectiva y el trabajo en equipo son imprescindibles, se plantea, de manera indirecta, como pilotos cuyos resultados clínicos favorables en los pacientes, reflejan el éxito de la implementación de estos modelos de trabajo. <sup>(21, 23, 24)</sup>

La atención basada en equipos multidisciplinarios requiere una redistribución de tareas entre el personal existente o, en ocasiones, contratación de nuevo personal. Estos equipos pueden incluir a los propios pacientes, personal médico y a otros profesionales de la salud como personal de enfermería, farmacéuticos, psicólogos, trabajadores sociales, nutricionistas, trabajadores comunitarios, entre otros, de acuerdo con las necesidades del paciente. <sup>(25)</sup>

Los profesionales farmacéuticos agregan valor al equipo de atención médica como expertos en conocimiento y práctica de farmacoterapia. <sup>(26)</sup> Sin embargo, durante siglos, el profesional médico no consideró al farmacéutico como un profesional que forma parte del equipo de atención a la salud. Es hasta 1988 que la Organización Mundial de la Salud comenzó a realizar una serie de reuniones donde se definió el papel que realmente debe ocupar el farmacéutico en el sistema de atención de salud, debiendo formar parte de cualquier sistema sanitario en su más amplio sentido. <sup>(20, 27)</sup>

### 3.3. FARMACÉUTICO

Como profesionales sanitarios, los farmacéuticos tienen la misión de contribuir a la mejora de la salud y ayudar a los pacientes con problemas de salud para que hagan el mejor uso de los medicamentos.<sup>(27)</sup>

Los farmacéuticos tienen la responsabilidad y capacidad de intervenir, gestionar y optimizar cualquier etapa del proceso de uso de medicamentos, siendo cada etapa importante para lograr buenos resultados terapéuticos. Para el farmacéutico es esencial: asegurar la integridad de la cadena de suministro de los medicamentos, incluida la detección de medicamentos de etiquetado engañoso, falsificados o imitaciones; asegurar un almacenamiento adecuado y una correcta preparación de medicamentos cuando sea necesario; garantizar una prescripción apropiada de los medicamentos (medicamento, vía, dosis y horario de administración acordes al estado clínico y características del paciente); que las instrucciones de uso sean claras; prevenir interacciones fármaco-fármaco y fármaco-alimento; evitar reacciones adversas previsibles y conocidas, como alergias y otras contraindicaciones; minimizar tratamientos innecesarios y que se tenga en cuenta el coste de los medicamentos y; monitorear el tratamiento para verificar la eficacia y los efectos adversos que puedan ocurrir. Cabe resaltar que los farmacéuticos son una fuente esencial de información científicamente válida sobre el uso seguro, apropiado y costo eficiente de los medicamentos.<sup>(22, 27)</sup>

El proceso de atención farmacéutica, cuyo enfoque es la atención directa a los pacientes, puede resumirse en: <sup>(28-30)</sup>

1. Identificación de pacientes.
  - a. El farmacéutico recopila la historia clínica y médica relevante del paciente.
2. Evaluación.
  - a. El farmacéutico evalúa la información recopilada y analiza los efectos clínicos de la farmacoterapia del paciente. Este proceso incluye:

- Evaluación de cada medicamento para la adecuación, eficacia, seguridad y adherencia del paciente.
  - Estado funcional y de salud, factores de riesgo, datos de salud, factores culturales, alfabetización de salud y acceso a medicamentos u otros aspectos de la atención.
  - Situación de inmunización y la necesidad de atención preventiva y otros servicios de atención de la salud, cuando proceda.
3. Actuación farmacéutica.
- a. El farmacéutico desarrolla un plan de atención individualizado centrado en el paciente, en colaboración con otros profesionales de la salud y el paciente.
4. Implementación.
- a. El farmacéutico implementa el plan de atención en colaboración con otros profesionales de la salud y el paciente.
5. Seguimiento farmacoterapéutico.
- a. El farmacéutico supervisa el plan de atención y lo modifica con otros profesionales de la salud y el paciente según sea necesario.
6. Evaluación de resultados en el paciente.
- a. El farmacéutico evalúa la eficacia del plan de atención.

El proceso de atención farmacéutica se puede realizar a través de los servicios de farmacia comunitaria o farmacia clínica, según se desarrolle el farmacéutico: <sup>(30)</sup>

- Farmacia comunitaria: el farmacéutico trabaja en una comunidad o farmacia minorista que brinda atención a pacientes en la comunidad.
- Farmacia clínica: el farmacéutico especializado brinda atención a pacientes en varias unidades de un hospital. <sup>(31)</sup>

Estas dos ramas de la profesión se integran cada vez más a través de los esfuerzos para resolver las discontinuidades de la atención. <sup>(30)</sup>



### 3.3.1 FARMACIA CLÍNICA

La farmacia clínica tiene como objetivo el uso óptimo de medicamentos en pacientes hospitalizados, haciendo énfasis en la dosificación, el monitoreo, la identificación de los efectos adversos y la eficiencia económica para lograr resultados óptimos para el paciente. <sup>(22)</sup>

Los farmacéuticos clínicos requieren educación y formación avanzada en terapéutica para brindar atención al paciente en todo tipo de unidades hospitalarias y con un enfoque integral de medicamentos, entendiéndose éste como la evaluación individual de la farmacoterapia para determinar su seguridad, eficacia y si es apropiada para el paciente, según sus comorbilidades y su situación clínica. <sup>(22, 32)</sup>

Los farmacéuticos clínicos pertenecen a una profesión autónoma, pero también funcionan como miembros de un equipo de atención médica. <sup>(33)</sup> Cabe mencionar que la independencia del trabajo del farmacéutico dependerá del acuerdo formal, concedido por cada hospital, de colaborar con los médicos en su área de práctica; por ejemplo, un farmacéutico puede modificar la dosis, la frecuencia o la vía de administración de los medicamentos si hay un acuerdo establecido, de lo contrario su intervención se limita a la recomendación con el médico tratante. También puede iniciar la monitorización de la concentración sérica u ordenar otras pruebas de laboratorio aplicables para controlar los efectos del tratamiento, si el acuerdo lo permite. <sup>(22)</sup>

Usando su extenso conocimiento en medicamentos y manejo de terapia farmacológica, los farmacéuticos clínicos <sup>(22)</sup> proporcionan de forma rutinaria evaluaciones y recomendaciones sobre la farmacoterapia de los pacientes. También participan en investigación, para contribuir a la generación de nuevos conocimientos que mejoren los resultados clínicos y la calidad de la atención a los pacientes. <sup>(33)</sup>

El papel de los farmacéuticos clínicos en el entorno hospitalario es esencial para mejorar la calidad, seguridad y eficiencia de la atención al paciente. Los resultados de la participación del farmacéutico en los hospitales incluyen múltiples beneficios económicos, clínicos, de calidad en la atención, satisfacción del paciente, disminución

de estancia hospitalaria, y disminución de eventos y reacciones adversas a medicamentos. <sup>(32)</sup>

Múltiples estudios han comprobado el éxito de incorporar al profesional farmacéutico en el equipo de atención médica hospitalaria, gracias a ello, los farmacéuticos clínicos actualmente están gozando de gran atención en los sistemas de salud alrededor del mundo. <sup>(22)</sup>

Se puede concluir que la profesión farmacéutica presenta una naturaleza cada vez más compleja y diversa, capaz de fortalecer los sistemas de salud alrededor de todo el mundo.<sup>(30)</sup> Sin embargo, a pesar de los resultados positivos derivados de su integración en equipos multidisciplinarios de atención, tanto en ambientes ambulatorios como hospitalarios, los farmacéuticos se encuentran con frecuencia entre los últimos profesionales de la salud en unirse y pueden enfrentar desafíos al intentar integrarse.<sup>(21)</sup> Un profesional farmacéutico tendrá éxito dentro del sistema de salud en la medida que se apoye una visión unificadora de educación, innovación, mejores prácticas y el desarrollo profesional del farmacéutico, desde su formación inicial hasta la jubilación. Las diversas asociaciones farmacéuticas deben trabajar junto con los órganos de gobierno, alrededor del mundo, para apoyar la profesión farmacéutica en cada país a través de actividades de desarrollo profesional continuo y el establecimiento de un marco regulatorio de competencia farmacéutica que defina los estándares nacionales de servicios farmacéuticos y objetivos de práctica. <sup>(30)</sup>

### 3.4 ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos son considerados como uno de los descubrimientos terapéuticos más importantes de la historia de la medicina.<sup>(34)</sup> El término antibiótico fue acuñado a partir de la palabra "*antibiosis*" que significa "*contra la vida*". En el pasado, se consideraba que los antibióticos eran compuestos orgánicos tóxicos, producidos por algún microorganismo, para otros microorganismos. Como resultado de esta noción, un antibiótico se definía originalmente, como una sustancia producida por un microorganismo o de origen biológico, que en bajas concentraciones puede inhibir el crecimiento de otros microorganismos o ser letal para ellos.<sup>(35)</sup> Sin embargo, según lo estipulado por Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) y la OMS, los antibióticos son medicamentos para prevenir y tratar las infecciones bacterianas en los seres humanos, ya sea matando las bacterias o inhibiendo su crecimiento y multiplicación.<sup>(36-38)</sup>

Un antibiótico interfiere con la supervivencia bacteriana a través de un modo de acción específico, pero lo que resulta relevante es que, a concentraciones terapéuticas, es lo suficientemente potente como para ser efectivo contra la infección y, simultáneamente, presenta una toxicidad mínima para quien lo toma.

La mayoría de las clases de antibióticos que se usan actualmente, se identificaron en la década de 1940-1960, un período conocido como la edad de oro de los antibióticos. Durante este período, fue una creencia común que, dados los antibióticos descubiertos y el éxito en el tratamiento, las enfermedades infecciosas pronto serían un problema controlado de salud pública.<sup>(39)</sup>

La introducción de antibióticos en la práctica clínica revolucionó el tratamiento y manejo de enfermedades infecciosas. Antes de la introducción de los antibióticos, estas enfermedades eran la principal causa de morbilidad y mortalidad en las poblaciones humanas.<sup>(40)</sup> Después de la introducción de los antibióticos en el uso clínico, posiblemente el mayor avance médico del siglo XX, se abrió un camino de enormes dimensiones y dio lugar a un general optimismo, al vislumbrar la posibilidad de tratar enfermedades infecciosas; los antibióticos hicieron posible muchos

procedimientos médicos modernos, incluido el tratamiento del cáncer, los trasplantes de órganos y la cirugía a corazón abierto.<sup>(41, 42)</sup>

### 3.4.1 CLASIFICACIÓN DE ANTIBIÓTICOS

El aumento progresivo en el número de antibióticos disponibles implica una mayor dificultad en el uso de estos medicamentos, ya que exige conocer al detalle sus distintos aspectos: actividad antibacteriana, características farmacocinéticas, toxicidad, etc.;<sup>(43)</sup> De manera general, los antibióticos se clasifican por su estructura molecular, modo de acción y espectro de actividad.<sup>(35)</sup>

Según su espectro de actividad, pueden dividirse en dos tipos: antibióticos de espectro reducido y de amplio espectro.<sup>(44)</sup> Los antibióticos de espectro reducido son eficaces sólo contra algún grupo selectivo de bacterias, mientras que los de amplio espectro son activos contra un grupo mucho más amplio de bacterias y, por lo tanto, pueden utilizarse para tratar una mayor variedad de infecciones.<sup>(44)</sup>

Los antibióticos de espectro reducido se prescriben cuando se han identificado a los microorganismos que provocan la infección. Una ventaja de utilizar un antibiótico de espectro reducido es que no matará tantas bacterias no patógenas residentes en el cuerpo como el antibiótico de amplio espectro; la desventaja de usar antibióticos de espectro reducido es que no pueden matar a todas las especies de bacterias y, por lo tanto, no deben usarse si no se ha identificado la especie infectante.<sup>(44)</sup>

La selección de antimicrobianos debe basarse en la tolerancia del paciente además de la naturaleza de la enfermedad y el patógeno. El objetivo de la terapia antimicrobiana es utilizar un fármaco que sea selectivamente activo contra el patógeno más probable o identificado, y que tenga una menor probabilidad de producir resistencia y otras reacciones adversas.<sup>(45)</sup>

La profilaxis antimicrobiana debe usarse cuando sea apropiado, es decir antes de la cirugía, para reducir la incidencia postoperatoria de infecciones del sitio quirúrgico. En el caso de pacientes inmunodeprimidos, se utiliza una profilaxis prolongada hasta que

se restablezcan los marcadores inmunitarios.<sup>(45)</sup> Este tipo de terapia se basa en la utilización de antibióticos en ausencia de infección para prevenir su desarrollo. Existen unas premisas que deben tenerse muy en cuenta cuando se plantea esta estrategia preventiva, que permiten un adecuado balance entre el beneficio y los riesgos de la medida. Los fármacos utilizados deben: ofrecer una cobertura ajustada a los patógenos más prevalentes para cada indicación concreta, tener un espectro antimicrobiano lo más reducido posible y utilizarse durante un periodo de tiempo breve.<sup>(46)</sup>

Los tratamientos antibióticos empíricos son aquellos que no poseen una guía de análisis microbiológico y deben migrar a una terapia antibiótica definitiva basada en la identificación de etiologías bacterianas relevantes y, opcionalmente, pruebas de susceptibilidad *in vitro*.<sup>(47)</sup> Ante un paciente con sospecha de infección, la instauración en el menor tiempo posible de un tratamiento antibiótico empírico con una amplia cobertura frente a los patógenos que con mayor frecuencia causan ese tipo de infección, consigue mejores resultados clínicos y disminuye la estancia hospitalaria e incluso la mortalidad. Se recomienda que, en los días posteriores, se realice un cambio de la terapia empírica inicial a otra dirigida según los resultados clínicos y microbiológicos, e incluso se suspenda la terapia si el antibiótico no concuerda con el diagnóstico.<sup>(48)</sup> La toma de cultivos microbiológicos previa al comienzo de la terapia empírica permite con posterioridad realizar un diagnóstico microbiológico preciso y un tratamiento antibiótico dirigido. Por ello, se considera un paso previo imprescindible para la reevaluación posterior de dicha terapia. De hecho, en la práctica clínica, esta estrategia es ampliamente recomendada, además de ser considerada un indicador de calidad en el tratamiento del paciente con sospecha de infección.<sup>(48)</sup>

Sin embargo, esta práctica clínica, que aporta grandes beneficios individuales, puede tener consecuencias colectivas no tan beneficiosas, como la aparición y la difusión de resistencias microbianas ante un posible abuso de la antibioterapia de amplio espectro.<sup>(48)</sup>

## CLASIFICACIÓN POR LA OMS

La OMS propone una clasificación de antibióticos basada en el uso adecuado de éstos. Los antibióticos son categorizados en antibióticos de acceso, antibióticos de vigilancia y antibióticos de reserva (AWaRe, por su acrónimo en inglés); cada categoría incluye diferentes recomendaciones específicas para el manejo apropiado de las enfermedades infecciosas.<sup>(38)</sup>

### A. GRUPO DE ACCESO.<sup>(38)</sup>

Este grupo incluye antibióticos y clases de antibióticos que tienen actividad contra una amplia gama de patógenos susceptibles que se encuentran comúnmente, mientras que muestran un potencial de resistencia menor que los antibióticos de los grupos de vigilancia y reserva. Los antibióticos de acceso deben estar ampliamente disponibles, accesibles y de calidad garantizada para promover el uso apropiado. Los antibióticos de grupo de acceso, que se mencionan en la *tabla 1*, se incluyen en la lista de medicamentos esenciales de la OMS como opciones esenciales de tratamiento empírico de primera o segunda elección para síndromes infecciosos específicos.

### B. GRUPO DE VIGILANCIA.<sup>(38)</sup>

Este grupo incluye los antibióticos y las clases de antibióticos que tienen un mayor potencial de resistencia e incluye la mayoría de los agentes de mayor prioridad entre los antimicrobianos de importancia crítica para la medicina humana y/o los antibióticos que tienen un riesgo relativamente alto de selección de resistencia bacteriana. Se debería dar prioridad a los antibióticos del grupo de vigilancia como objetivos clave de los programas de administración y vigilancia, nacionales y locales. Los antibióticos del grupo de vigilancia seleccionados, mencionados en la *tabla 1*, se incluyen en la lista de medicamentos esenciales de la OMS como opciones esenciales de tratamiento empírico de primera o segunda elección para un número limitado de síndromes infecciosos específicos.

### C. GRUPO DE RESERVA. <sup>(38)</sup>

Este grupo incluye antibióticos y clases de antibióticos que deben reservarse para el tratamiento de infecciones confirmadas o sospechosas debidas a organismos multirresistentes a los medicamentos, y tratarse como opciones de "último recurso". Su uso debe adaptarse a pacientes y entornos muy específicos, cuando todas las alternativas han fracasado o no son adecuadas. Se podrían proteger y priorizar como objetivos clave de los programas de gestión nacionales e internacionales, que incluyen la supervisión y la presentación de informes sobre su utilización, para preservar su eficacia. Los antibióticos de grupo de reserva seleccionados, mencionados en la *tabla 1*, se incluyen en la lista de medicamentos esenciales de la OMS cuando tienen un perfil favorable de riesgo-beneficio y actividad probada contra los patógenos de "prioridad crítica" o "alta prioridad" identificados por la Lista de Patógenos Prioritarios de la OMS, en particular los resistentes a los carbapenémicos *Enterobacteriaceae*.<sup>(49)</sup>

Tabla 1. Grupos AWaRe de la OMS y de los antibióticos de la lista de medicamentos esenciales de la OMS. Categoría de antibióticos como opciones de tratamiento recomendadas para síndromes infecciosos específicos.<sup>(38)</sup>

ACCESO	VIGILANCIA	RESERVA
Amikacina	Azitromicina	Ceftazidima + avibactam
Amoxicilina	Cefixima	Colistina
Amoxicilina + Ácido clavulánico	Cefotaxima	Fosfomicina (intravenosa)
Ampicilina	Ceftazidima	Linezolid
Benzatina	Ceftriaxona	Meropenem + vaborbactam
Bencilpenicilina	Cefuroxima	Plazomicina
Cefalexina	Ciprofloxacina	Polimixina B
Cefazolina	Claritromicina	
Cloranfenicol	Meropenem	
Clindamicina	Piperacilina + tazobactam	
Cloxacilina	Vancomicina	
Doxiciclina		
Gentamicina		
Metronidazol		
Nitrofurantoína		
Fenoximetilpenicilina		
Procaína		
bencilpenicilina		
Espectinomomicina		
Sulfametoxazol + trimetoprima		

### 3.4.2 ANTIBIÓTICOS EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO

A pesar del aumento del 36% en el uso humano de antibióticos entre los años 2000 y 2010, aproximadamente el 20% de las muertes en todo el mundo están relacionadas con enfermedades infecciosas en la actualidad. Esta situación se deterioró aún más a medida que las infecciones nosocomiales o infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS) <sup>(50)</sup> agravaron un problema de salud pública con un alto impacto clínico y epidemiológico, aumentando las tasas de morbilidad y mortalidad, e incrementando la resistencia a los antimicrobianos<sup>(45)</sup>, así como la duración de la estancia en el hospital y los costos de atención de la salud asociados a ella<sup>(51)</sup>. Esto es de relevancia hospitalaria, debido a que más del 15% de IAAS ya son causadas



por patógenos resistentes a múltiples fármacos, para algunos de los cuales, no existen antimicrobianos efectivos.<sup>(39)</sup>

Las IAAS son infecciones que se presentan en un paciente hospitalizado, por una razón distinta de esa infección, en quien la infección no se había manifestado ni estaba en período de incubación al momento de la hospitalización. Incluye las infecciones contraídas en el hospital, pero manifestadas después del alta hospitalaria y también las infecciones ocupacionales del personal del establecimiento<sup>(50)</sup> Las IAAS en población adulta representan el 7% en los países desarrollados y el 10% en los países en desarrollo. Según estimaciones de la OMS, aproximadamente el 15% de todos los pacientes hospitalizados padecen estas infecciones,<sup>(52)</sup> mientras que en población pediátrica la incidencia es suficientemente alta en países de ingresos altos, *es decir*, entre el 3,5 y el 12%, mientras que varía entre el 5,7 y el 19,1% en los países de ingresos medios y bajos.<sup>(53)</sup> La frecuencia de infecciones generales en los países de ingresos bajos es tres veces mayor que en los países de ingresos altos, mientras que esta incidencia es de 3 a 20 veces mayor en los recién nacidos.<sup>(45)</sup>

En el estudio de Ramírez, M.<sup>(54)</sup> se encontró la siguiente distribución por edad de estas infecciones en población pediátrica, brindando los siguientes datos: 9% pacientes menores de dos meses, 40% pacientes de dos meses a un año, 14% pacientes de uno a cinco años, 11% pacientes de 5 a 12 años, 12% pacientes de 12 a 15 años y 14% pacientes mayores de 15 años. El promedio de edad fue de 2 años y 2 meses (rango 2 meses a 17 años). El grupo etario más afectado fue el de mayores de 2 meses a 1 año con 26 casos (40%).

Estas infecciones son responsables del 4 al 56% de todas las causas de muerte en recién nacidos y del 25.5% en población adulta.<sup>(45, 55)</sup>

Los patógenos responsables de las infecciones nosocomiales son virus, hongos y bacterias; siendo estas últimas, los patógenos más comunes.<sup>(45)</sup> Estos microorganismos varían en entorno a la institución que brinda la atención, la susceptibilidad y el estado del paciente, y la falta de conocimiento de tales infecciones prevalentes entre el personal y los proveedores de atención médica. Como ejemplo de estos factores se encuentran malas condiciones higiénicas y eliminación inadecuada de residuos de los entornos sanitarios, inmunocompromiso en los

pacientes, estancia prolongada en unidad de cuidados intensivos y uso prolongado de antibióticos, uso inadecuado de las técnicas de inyección, escaso conocimiento de las medidas básicas de control de infecciones, uso inadecuado de dispositivos invasivos (catéteres) y, falta de políticas de control. En los países de bajos ingresos, estos factores de riesgo están asociados con la pobreza, la falta de apoyo financiero, los entornos de atención médica con escasez de personal, el suministro inadecuado de equipos y la falta de conocimiento de tales infecciones prevalentes entre el personal y los proveedores de atención médica.<sup>(45)</sup>

Las infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS), sin lugar a duda, son complicaciones de manera directa de los procedimientos diagnósticos o tratamiento aplicado en el hospital, que existen desde los orígenes de la atención médica.<sup>(54)</sup>

### 3.5 RESISTENCIA

La introducción de antibióticos en el tratamiento de la salud supuso una perspectiva esperanzadora para el tratamiento de infecciones, sin embargo, el uso indebido de estos valiosos compuestos ha dado lugar a un rápido aumento de la resistencia a los antimicrobianos y las infecciones que se vislumbraban erradicadas ahora corren el riesgo de ser intratables.<sup>(41)</sup>

La resistencia a los antimicrobianos está definida por la OMS como la capacidad que tienen los microorganismos (bacterias, virus y parásitos) de impedir que los antimicrobianos (antibióticos, antivíricos y antipalúdicos) actúen contra ellos.<sup>(56)</sup>

La resistencia a los antibióticos es uno de los desafíos más importantes para el sector de la salud en el siglo XXI. La resistencia a los antibióticos genera impacto clínico como mayores costos médicos, estadías hospitalarias prolongadas y una mayor mortalidad.<sup>(56)</sup> Los antibióticos, al perder su eficacia, pierden la capacidad para tratar infecciones y controlar las amenazas a la salud pública.<sup>(57)</sup>

Se dispone de información limitada sobre la prevalencia de patógenos resistentes a los antimicrobianos en los países de bajos y medianos ingresos. Sin embargo, se ha identificado que en América Latina está aumentando la resistencia a las

cefalosporinas de tercera generación en las cepas de *Escherichia coli* (por ejemplo, alrededor del 60% en muchos hospitales mexicanos) y a las fluoroquinolonas (alrededor del 60% en muchos hospitales de Colombia, México y el Perú). También se ha documentado la resistencia a cefalosporinas de tercera generación en cepas de *Klebsiella pneumoniae* (por ejemplo, el 75% en el Perú).<sup>(58)</sup>

Al mismo tiempo, cada vez se han introducido menos antibióticos nuevos en el mercado, ya que la industria farmacéutica considera a los antibióticos como una mala inversión, puesto que la resistencia se produce poco después de la introducción de la venta del nuevo antibiótico al público, lo que deja al sector salud sin muchas alternativas de tratamiento.<sup>(59)</sup>

### 3.5.1 MECANISMOS BACTERIANOS QUE GENERAN RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

La resistencia a los antimicrobianos generalmente se puede lograr a través de múltiples vías bioquímicas, y una célula bacteriana puede ser capaz de utilizar un cuadro de mecanismos de resistencia para sobrevivir al efecto de un antibiótico.<sup>(61)</sup>

La resistencia antibacteriana tiene una base genética intrínseca y una adquirida; se describen a continuación:

La resistencia natural puede ser intrínseca (siempre expresada en la especie) o inducida (los genes ocurren naturalmente en las bacterias, pero solo se expresan a niveles de resistencia después de la exposición a un antibiótico). La resistencia intrínseca puede definirse como un rasgo que se comparte universalmente dentro de una especie bacteriana, es independiente de la exposición previa a antibióticos y no está relacionada con la transferencia horizontal de genes. Los mecanismos bacterianos más comunes involucrados en la resistencia intrínseca son la reducción de la permeabilidad de la membrana externa (más específicamente el lipopolisacárido, LPS, en bacterias gram negativas) y la actividad natural de las bombas de eflujo.<sup>(62)</sup> Por otro lado, la resistencia inducida se produce por la adquisición de material genético a través de mecanismos como transformación, transposición y conjugación de genes; además, las bacterias pueden experimentar

mutaciones en su propio ADN cromosómico. La adquisición puede ser temporal o permanente. La transmisión de genes de resistencia mediada por plásmidos es la ruta más común para la adquisición de material genético externo; la transmisión por bacteriófagos es bastante rara.<sup>(62)</sup>

Desde el punto de vista molecular y bioquímico, los cuales pueden ocurrir simultáneamente, se pueden clasificar a los mecanismos que generan resistencia en:

1. Modificación de la molécula de antibiótico;
2. Alteración en las barreras de permeabilidad;
3. Cambios y / o desvío de sitios blanco;
4. Bombas de eflujo.

Cada una de estas estrategias mecánicas es de destacar por un relevante impacto clínico. Se describen a continuación:<sup>(61)</sup>

1. Modificación de la molécula de antibiótico.

Una de las estrategias bacterianas más exitosas para hacer frente a la presencia de antibióticos es producir enzimas que modifican e inactivan irreversiblemente el fármaco mediante la adición de restos químicos específicos al compuesto o que destruyen la propia molécula, haciendo que el antibiótico no pueda interactuar con su objetivo; es un mecanismo bien conocido de resistencia a los antibióticos, adquirida tanto en bacterias gramnegativas como grampositivas.<sup>(61, 63)</sup> Se han descrito muchos tipos de enzimas modificadoras y de reacciones bioquímicas como acetilación (catalizan aminoglucósidos, cloranfenicol, estreptograminas), fosforilación (catalizan aminoglucósidos, cloranfenicol) y adenilación (catalizan aminoglucósidos, lincosamidas).<sup>(61)</sup>

2. Alteración en las barreras de permeabilidad

Muchos de los antibióticos utilizados en la práctica clínica tienen dianas bacterianas intracelulares o, en el caso de bacterias gramnegativas, localizadas en la membrana citoplasmática (la membrana interna). Por lo tanto, el compuesto debe penetrar la membrana externa y / o citoplasmática para ejercer su efecto antimicrobiano.<sup>(61)</sup>

El equilibrio de la absorción y eliminación de antibióticos determina la susceptibilidad de las bacterias a un fármaco en particular.<sup>(63)</sup> Las bacterias han desarrollado mecanismos para evitar que el antibiótico alcance su objetivo intracelular o periplásmico al disminuir la captación de la molécula antimicrobiana. Las alteraciones de las porinas se logran por un cambio en el tipo de porinas expresadas, cambio en el nivel de expresión de las porinas y deterioro de la función de la porina. Es importante destacar que los cambios en la permeabilidad a través de cualquiera de estos mecanismos con frecuencia dan como resultado una resistencia de bajo nivel y a menudo se asocian con otros mecanismos de resistencia, como una mayor expresión de las bombas de eflujo. Este mecanismo de resistencia afecta a una amplia gama de clases de antimicrobianos, incluidos inhibidores de la síntesis de proteínas, fluoroquinolonas,  $\beta$ -lactámicos, carbapenémicos y polimixinas.<sup>(61)</sup>

### 3. Cambios y / o desvío de sitios blanco

Algunas bacterias resistentes evitan el reconocimiento de los agentes antimicrobianos modificando sus sitios objetivo;<sup>(61, 63)</sup> para lograr esto, las bacterias han desarrollado diferentes tácticas, modificando sitios específicos de la célula bacteriana como la pared celular, la membrana celular, la subunidad 50S o 30S ribosomales, entre otras que resultan en una menor afinidad por la molécula del antibiótico, confiriendo resistencia a gentamicina, tobramicina y amikacina.<sup>(61, 64)</sup>

### 4. Bombas de eflujo

Operan tomando el antibiótico del espacio periplásmico y expulsándolo al exterior, con lo cual evitan que llegue al sitio de acción. Una amplia variedad de bombas de eflujo provee resistencia antimicrobiana tanto en bacterias Gram positivas como en Gram negativas. El eflujo activo de antibióticos es mediado por proteínas transmembranales; en el caso de las bacterias Gram negativas involucra también componentes en la membrana externa y citoplasma. Estas proteínas forman canales que exportan activamente a un agente antimicrobiano fuera de la célula tan rápido como entra. Este mecanismo confiere resistencia a tetraciclinas, quinolonas, cloranfenicol, beta lactámicos, así como a los antisépticos y desinfectantes de tipo amonio cuaternario utilizado para la limpieza de superficies.<sup>(64, 65)</sup>

### 3.5.2 RESISTENCIA ANTIBACTERIANA GENERADA POR EL USO HUMANO

Los estudios epidemiológicos han demostrado una relación directa entre el consumo de antibióticos y la aparición y diseminación de cepas de bacterias resistentes. Los antibióticos prescritos incorrectamente también contribuyen a la promoción de bacterias resistentes. Los estudios han demostrado que la indicación del tratamiento, la elección del agente o la duración de la terapia con antibióticos, son incorrectas en el 30 al 50% de los casos. La falta de regulación resulta en antibióticos que son fácilmente accesibles, abundantes y baratos, lo que promueve el uso excesivo.<sup>(66)</sup>

Entre los factores que han contribuido al creciente problema de la resistencia se encuentra el mayor consumo de medicamentos antimicrobianos por prescripción inadecuada, elección del antibiótico basada en el bajo costo, presión del paciente por recibir antibióticos, e información de representantes de los laboratorios.<sup>(67)</sup>

Desde el punto de vista de la salud y las políticas, la preferencia por las instalaciones del sector privado pasa a ser un problema si los prestadores de este sector son más propensos que los prestadores del sector público a acceder a las exigencias de los “clientes” que pretenden productos y servicios que no son adecuados en términos médicos (antibióticos, por ejemplo) o a manipular un tratamiento para aumentar sus ingresos. Basado en otros estudios, en el sector privado, un 48,2% de profesionales cualificados y un 39,4% de prestadores menos cualificados, administraron antibióticos innecesarios. Los médicos del sector público en clínicas de atención primaria recetaron antibióticos para la diarrea en un 75,9% de los casos, y tardaron 1.5 minutos en llegar a la decisión de un tratamiento. En el sector privado, un mayor cumplimiento de la lista de control y el tratamiento correcto de las afecciones eran sinónimo de precios más altos. Esto es congruente con los modelos del mercado en los que los consumidores pagan una prima a cambio de recibir una mejor calidad de atención, y sugiere que conocen la calidad de los servicios y que les preocupa recibir el tratamiento correcto.<sup>(68)</sup>

Como consecuencia, el uso previo de medicamentos antimicrobianos pone al paciente en riesgo de infección por un organismo resistente a los medicamentos, y

los pacientes con mayor exposición a los antimicrobianos son con mayor frecuencia los que están infectados con bacterias resistentes.<sup>(62)</sup>

Alrededor del 30% de todos los pacientes hospitalizados, en un momento dado, reciben antibióticos; más del 30% de estos antibióticos se prescriben de forma inapropiada en la comunidad y, hasta el 30% de toda la profilaxis quirúrgica es inapropiada.<sup>(58)</sup>

El panorama es aún más oscuro en la población pediátrica puesto que los antimicrobianos son el medicamento que se receta con mayor frecuencia en este grupo etario; algunas estimaciones señalan que entre el 37 y el 72% de los lactantes y niños hospitalizados reciben antibióticos, el número de días que los niños reciben estos medicamentos oscila entre 369 y 601 días de antibiótico por 1000 días paciente, 58% de pacientes reciben al menos 1 día de terapia antimicrobiana innecesaria y 34% 1 día o más de terapia innecesaria.<sup>(69)</sup> Se ha demostrado que entre el 20 y el 50% de estas prescripciones son potencialmente innecesarias o inapropiadas, y que muchos niños todavía reciben antibióticos de amplio espectro para infecciones virales o ciclos de antibióticos significativamente más prolongados de lo necesario, principalmente ceftriaxona (ocupada en primer lugar en Europa del Este, 31.3%; Asia, 13.0%; Europa del Sur, 9.8%), cefepime (en tercer lugar en América del Norte, 7.8%) y meropenem (primer lugar en América Latina, 13.1%). La encuesta identificó un uso preocupantemente alto de antibióticos de importancia crítica para las infecciones adquiridas en el hospital en recién nacidos (34.9%; rango del 14.2% en África al 68.0% en América Latina) en comparación con los niños más grandes (28.3%; rango del 14.5% en África al 48.9% en Latinoamérica). La administración parenteral fue muy común entre los niños de Asia (88%), América Latina (81%) y Europa (67%). La documentación de las razones para la prescripción de antibióticos fue más baja en América Latina (52%). Las tasas de profilaxis quirúrgica prolongada oscilaron entre el 78% (Europa) y el 84% (América Latina). En general, los regímenes prescritos por médicos de medicina interna o de medicina familiar eran significativamente más propensos a ser innecesarios que los prescritos por cirujanos o médicos de obstetricia y ginecología (32% frente a 10%).<sup>(3, 69-71)</sup> Esta exposición innecesaria aumenta el riesgo de efectos secundarios graves (hasta un 25%), eleva los costos sanitarios y contribuye de forma significativa a la emergencia mundial de la resistencia a los

antimicrobianos, lo que revela una oportunidad para mejorar el uso de estos medicamentos.<sup>(3, 69, 71)</sup>

El mundo necesita cambiar urgentemente la forma en que prescribe y usa los antibióticos. Incluso si se desarrollan nuevos medicamentos, sin un cambio de comportamiento, la resistencia a los antibióticos seguirá siendo una gran amenaza. Los cambios de comportamiento también deben incluir acciones para reducir la propagación de infecciones mediante la vacunación, el lavado de manos, entre otras.<sup>(56)</sup>

### 3.5.3 ESTRATEGIAS MUNDIALES CONTRA LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

La OMS advirtió que, sin acciones proactivas coordinadas entre todos los países, para el año 2050 habrá más muertes por resistencia antimicrobiana que por enfermedades como cáncer, debido a que muchas enfermedades infecciosas actualmente controlables y fácilmente curables, se volverán intratables.<sup>(72)</sup>

Esta preocupación llevó a la OMS a lanzar un Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos en 2015.<sup>(62)</sup> Dicho plan de acción mundial planea garantizar la prevención y el tratamiento de las enfermedades infecciosas con medicamentos seguros y eficaces, teniendo 5 objetivos estratégicos:

- Mejorar el conocimiento y la comprensión de la resistencia a los antimicrobianos.
- Fortalecer la vigilancia y la investigación.
- Reducir la incidencia de infecciones.
- Optimizar el uso de medicamentos antimicrobianos.
- Garantizar una inversión sostenible en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos.

Para hacer frente a esta amenaza, las organizaciones públicas y privadas participan en programas para mejorar la vigilancia de organismos resistentes a los antimicrobianos, mejorar la administración de los antibióticos e identificar nuevas terapias, todas las cuales se consideran acciones prioritarias para combatir la



resistencia a los antimicrobianos. Las estrategias adoptadas para limitar la resistencia varían a nivel mundial, particularmente entre países con diferentes grados de riqueza y desarrollo.<sup>(73)</sup>

Se han implementado múltiples iniciativas para abordar la resistencia a los antimicrobianos:<sup>(62)</sup>

- Semana Mundial de Concienciación sobre los Antimicrobianos, la cual tiene como objetivo aumentar la conciencia sobre la resistencia a los antimicrobianos en todo el mundo y fomentar las mejores prácticas entre el público en general, los trabajadores de la salud y los responsables de la formulación de políticas para evitar la aparición y propagación de infecciones resistentes a los medicamentos.
- El sistema global de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos (GLASS, por sus siglas en inglés). El sistema apoyado por la OMS respalda un enfoque estandarizado para la recopilación, análisis e intercambio de datos relacionados con la resistencia a los antimicrobianos a nivel mundial, para informar la toma de decisiones e impulsar la acción local, regional y nacional.
- Asociación mundial de investigación y desarrollo de antibióticos (GARDP, por sus siglas en inglés). Una iniciativa conjunta de la OMS y la iniciativa Medicamentos para enfermedades desatendidas (DNDi, por sus siglas en inglés), GARDP fomenta la investigación y el desarrollo a través de asociaciones público-privadas. Para 2023, la asociación tiene como objetivo desarrollar y administrar hasta cuatro nuevos tratamientos, mediante la mejora de los antibióticos existentes y la aceleración de la entrada de nuevos antibióticos.
- El grupo de coordinación interinstitucional sobre resistencia a los antimicrobianos (IACG, por sus siglas en inglés) mejora la coordinación entre las organizaciones internacionales y garantiza una acción mundial eficaz contra esta amenaza a la seguridad sanitaria.

Sin embargo, la estrategia que parece brindar mejores resultados, en el ámbito hospitalario, es la implementación de Antimicrobial Stewardship Programs (ASPs)/ Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROAs) que se presentan

como estrategias integrales de atención a la salud, para promover el uso apropiado de antimicrobianos mediante la implementación de intervenciones basadas en evidencia.<sup>(6)</sup>

### 3.6 ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAM (ASP) / PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE USO DE ANTIMICROBIANOS (PROA)

El término “Antimicrobial Stewardship” fue utilizado por primera vez en 1996 por John E. McGowan Jr. y Dale N. Gerding, el término incorporaba tanto el uso apropiado de los antimicrobianos cuando están indicados, como evitar el uso innecesario.<sup>(74, 75)</sup> Estos autores entendían la necesidad urgente de establecer medidas preventivas y correctivas que hicieran frente al creciente problema de la resistencia antibacteriana.<sup>(75)</sup> Este término fue incluido en 1997 en las directrices de la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) y la Infectious Diseases Society of America (IDSA) para la prevención de la resistencia a los antimicrobianos en los hospitales.<sup>(74)</sup>

“Stewardship” es un concepto de difícil traducción y comprensión aún para angloparlantes no nativos, debido a la falta de un equivalente en otros idiomas;<sup>(74)</sup> se refiere a la responsabilidad de cuidar u organizar algo que no es propio.<sup>(7)</sup> Debido a esto, el concepto de “Antimicrobial Stewardship” ha tomado diversas definiciones; pero en esencia el Antimicrobial Stewardship se trata de usar antimicrobianos de manera responsable, a través de acciones que equilibren la necesidad del paciente de un tratamiento adecuado con la necesidad social a largo plazo del acceso a una terapia eficaz.<sup>(74)</sup>

Derivado de la gran variabilidad de las intervenciones que pueden llevarse a cabo con el fin de mejorar el uso de los antimicrobianos en los hospitales y la importancia de estas, en el año 2007 la IDSA introdujo formalmente el concepto de “Antimicrobial Stewardship Program (ASP)”, que en español se podría traducir como Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA),<sup>(7)</sup> y lo definió como un *conjunto de intervenciones coordinadas diseñadas para mejorar el uso de antimicrobianos en términos de seleccionar el agente, la dosis, la vía de administración y la duración del tratamiento adecuado sin comprometer los resultados del paciente.*<sup>(3, 8)</sup> En el mismo

documento se establece un marco de acción definido y recomendaciones de los componentes y prácticas esenciales para el funcionamiento de estos programas en hospitales norteamericanos.<sup>(7-9)</sup>

Los ASPs/ PROAs tienen tres principales objetivos: <sup>(7, 8, 10)</sup>

1. El cuidado óptimo del paciente a través de la terapia antimicrobiana adecuada y segura, que optimice los resultados clínicos y minimice la probabilidad de causar consecuencias no deseadas del uso de antimicrobianos, incluida la toxicidad y la aparición de resistencias.
2. Prevenir el uso excesivo, el mal uso y abuso de antimicrobianos.
3. Minimizar el desarrollo de resistencia antimicrobiana

Considerando lo anterior mencionado, una definición más completa de ASP/ PROA sería la siguiente:

*Conjunto de intervenciones coordinadas diseñadas para mejorar y medir el uso apropiado de antimicrobianos promoviendo la selección del régimen óptimo de estos incluyendo la dosis, la duración del tratamiento y la vía de administración, con el fin de que cada paciente reciba el tratamiento antimicrobiano adecuado y más seguro, además de prevenir el uso excesivo, mal uso y abuso de antimicrobianos para, finalmente, minimizar el desarrollo de resistencia a antimicrobianos.* <sup>(7-10)</sup>

La OMS, CDC, y otros organismos referentes en salud, han publicado diversas guías para la implementación de ASPs/ PROAs,<sup>(8, 9, 38, 76-78)</sup> en las cuales se señalan elementos básicos de estos programas, los cuales incluyen; compromiso de la dirección hospitalaria, un líder o colíderes responsables del programa, un colíder experto en medicamentos (farmacéutico), implementación de intervenciones, monitoreo del programa, reporte periódico de los resultados, educación continua al personal sanitario sobre resistencia antimicrobiana y, uso seguro y racional de antimicrobianos.

Queda claro que los ASPs/ PROAs son programas de mejora de la calidad y, para su éxito, es imprescindible que se constituyan como programas institucionales en los

hospitales y no queden como iniciativas personales.<sup>(9)</sup> El programa debe recibir el máximo reconocimiento institucional e incluirse dentro de los objetivos estratégicos del hospital, idealmente, para que sea exitoso.<sup>(7)</sup> En este sentido, el apoyo del personal directivo superior del hospital, especialmente el director médico, el director de enfermería y el director de farmacia, es fundamental para la provisión de recursos tanto económicos, materiales y humanos.<sup>(78)</sup> Si bien es necesaria una inversión inicial, se ha demostrado que estos programas pueden ser económicamente autosuficientes.<sup>(8)</sup> Además, este carácter institucional es básico para facilitar la aceptación del programa por todos los profesionales y personal involucrado, ya que normaliza las actividades del programa al considerarlas tan relevantes como cualquier actividad asistencial.<sup>(7)</sup>

Por otro lado, establecer un equipo multidisciplinario para el desarrollo de un ASP/ PROA es esencial en la promoción de una atención segura a los pacientes.<sup>(76)</sup> El equipo central de ASP/ PROA debe tener un líder designado o colíderes que sean responsables de la gestión y los resultados del programa. Un liderazgo efectivo, buena gestión y comunicación son habilidades esenciales de los líderes del programa, por lo que los programas deben ser liderados por los profesionales con el mayor reconocimiento científico-técnico en el uso de antimicrobianos y, en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas.<sup>(9, 78)</sup> Las guías sugieren que el equipo central del ASP/PROA sea liderado por un médico especialista en enfermedades infecciosas y un profesional farmacéutico hospitalario con estudios en enfermedades infecciosas;<sup>(76)</sup> estos dos miembros básicos, sumados a la inclusión de un microbiólogo clínico, un especialista en sistemas de información, un profesional de control de infecciones y un epidemiólogo hospitalario, idealmente pero sujeto a las condiciones del entorno de atención y el problema antimicrobiano que se esté considerando, permitirán el adecuado desarrollo del ASP/ PROA.<sup>(76, 77)</sup>

Los ASPs/ PROAs altamente exitosos requieren la participación de farmacéuticos hospitalarios, idealmente entrenados en el uso apropiado de antibióticos, para implementar y mantener el programa. Los farmacéuticos capacitados en enfermedades infecciosas son especialmente efectivos para mejorar el uso de antibióticos; los farmacéuticos clínicos generales son más eficaces cuando tienen una formación específica y/ o experiencia en la administración de antibióticos. Estos

farmacéuticos podrán realizar la mayoría de las actividades del día a día del programa, incluyendo la educación institucional en el uso adecuado de antimicrobianos.<sup>(76, 78)</sup> El farmacéutico clínico tiene un papel fundamental en la identificación sistemática precoz de efectos adversos, de pacientes susceptibles de monitorización farmacológica, así como de dosis subóptimas e interacciones farmacológicas; por ello su participación se considera tan importante.<sup>(7)</sup> Los farmacéuticos también se encuentran en una posición única, ya que son uno de los miembros del equipo que puede tener un impacto directo en todos los pacientes. Además, el farmacéutico suele actuar como facilitador o colaborador en la mayoría de las intervenciones.<sup>(79)</sup>

La implementación de un ASP/ PROA pretende cambiar el comportamiento en las prácticas de prescripción de antimicrobianos hacia un uso más responsable de estos, a través de intervenciones estratégicas. Dichas intervenciones deben implementarse de manera progresiva, alinearse con las necesidades de cada hospital, abordar áreas donde las observaciones sugieren la necesidad de mejora y/ o donde los resultados de las intervenciones implementadas sean medibles, maximizar el trabajo en equipo y animar al personal de todo el hospital a participar en el programa. Las actividades de los ASPs/ PROAs pueden dirigirse a pacientes hospitalizados, pacientes ambulatorios y poblaciones especiales (por ejemplo, oncología), de manera que el establecimiento de un ASP/ PROA no estrictamente implica al hospital completo, puede desarrollarse en solo ciertas unidades hospitalarias. Las características de los ASPs/ PROAs pueden variar dependiendo de lo que mejor se ajuste a las necesidades de los diferentes centros de salud.<sup>(3, 38)</sup>

Existen múltiples intervenciones que pueden implementarse en un ASP/ PROA. A pesar de que se considera que en el programa puede realizarse una sola intervención recomendada<sup>(80)</sup>, la evidencia sugiere que la implementación de un conjunto de intervenciones logra mejores resultados.<sup>(38)</sup> La OMS clasifica las intervenciones recomendadas por las diversas guías <sup>(8, 9, 38, 76-78)</sup> de la siguiente manera:

Tabla 2. Tipos de intervenciones de ASP para mejorar las prácticas de prescripción de antibióticos.<sup>(38)</sup>

INTERVENCIÓN	LO QUE ES
Persuasiva (Educación)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reuniones educativas (por ejemplo, conceptos básicos sobre el uso de antibióticos, discusiones basadas en casos, morbilidad y mortalidad, análisis de eventos significativos, conferencias sobre temas específicos).</li> <li>▪ Distribución y capacitación de material educativo (por ejemplo, guías de práctica clínica).</li> <li>▪ Utilizar líderes de opinión locales para promover mensajes clave.</li> <li>▪ Recordatorios proporcionados verbalmente, en papel o electrónicamente.</li> <li>▪ Recursos de aprendizaje electrónico de ASP puesto a disposición de todo el personal sanitario.</li> <li>▪ Educación ASP como parte de la educación médica continua.</li> </ul>
Persuasiva (Retroalimentación)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Auditoría con retroalimentación a los prescriptores sobre su práctica de prescripción.</li> <li>▪ ASP como un componente de las rondas de sala (retroalimentación en tiempo real con componente educativo).</li> <li>▪ Reuniones de entrega de pacientes entre dos turnos con comentarios en tiempo real de los consultores.</li> <li>▪ Procesos de consenso local para cambios en el tratamiento antibiótico o profilaxis quirúrgica.</li> </ul>
Restrictiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Restricciones en el formulario.</li> <li>▪ Receta restringida de antibióticos identificados (aprobación de expertos antes de la prescripción "preautorización").</li> <li>▪ Prescripciones de pedido obligatorios para antibióticos específicos.</li> <li>▪ Órdenes de suspensión automáticas (por ejemplo, después de una dosis única de profilaxis quirúrgica).</li> <li>▪ Informes selectivos de susceptibilidad del laboratorio.</li> </ul>
Estructural	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pruebas de laboratorio rápidas disponibles.</li> <li>▪ Monitoreo de antibioticoterapia.</li> <li>▪ Ordenes electrónicas.</li> </ul>

Se ha demostrado que las intervenciones restrictivas proporcionan resultados positivos rápidos en la reducción del uso de antibióticos; las intervenciones estructurales son igualmente efectivas, al igual que las intervenciones restrictivas y persuasivas a los 6 meses de su implementación.<sup>(38)</sup> La evidencia publicada señala que las 'auditorías prospectivas con retroalimentación', donde los antimicrobianos recetados y dispensados se revisan para determinar la dosis adecuada, vía, duración del tratamiento, agilización y / o desescalamiento, o interrupción; y la 'restricción y preautorización', en la cual la autorización precede a la liberación de antimicrobianos restringidos, son las dos intervenciones más efectivas de un ASP/ PROA; las diversas

guías consideran estas pautas como fundamentales en un ASP/ PROA y recomiendan ampliamente su implementación conjunta con intervenciones educativas. (78, 81, 82)

Cabe mencionar que el farmacéutico puede involucrarse en muchas actividades dentro de un ASP/PROA, entre ellas destaca el contribuir en el desarrollo de protocolos de terapia empírica dirigida desde la perspectiva de farmacodinamia y farmacocinética de los antimicrobianos, y retroalimentación a los equipos clínicos de atención. Además, el farmacéutico puede encargarse de la revisión previa y posterior a la prescripción; revisión de casos complejos junto con el equipo de ASP/ PROA; asistencia a las reuniones educativas y visitas en sala y; actividades dirigidas a la optimización de la antibioticoterapia, como desescalamiento, optimización de la dosis, cambio de vía de administración oral a parenteral, entre otras. (76, 83)

La siguiente figura ejemplifica un flujo de trabajo de un ASP/ PROA, señalando el papel del equipo central de ASP/ PROA y personal de salud involucrado:

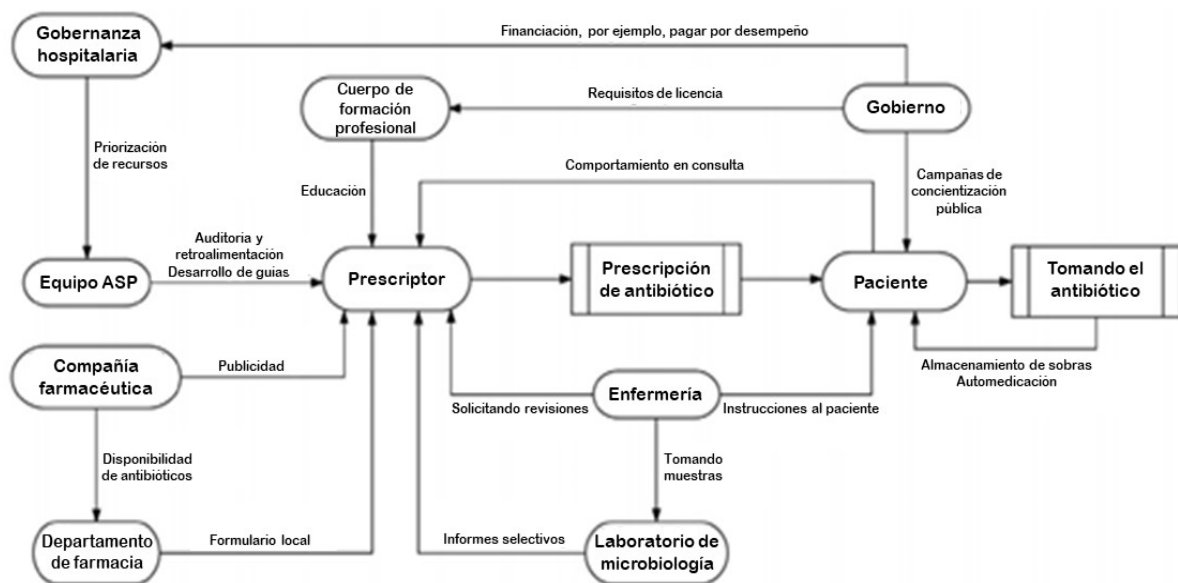


Figura 1. Ejemplos de acciones de diferentes individuos y organizaciones, centrándose en la atención médica humana. (74)

El ASP/ PROA es ampliamente aceptado como una estrategia eficaz para combatir la creciente amenaza de la resistencia a los antimicrobianos. También es claro que la administración de antimicrobianos es un esfuerzo de equipo que debe involucrar a

todos los profesionales de la salud en la continuidad de la atención. Los ASPs/ PROAs pueden variar según la institución de atención a la salud, el enfoque y las necesidades locales; sin embargo, a pesar de estas variaciones, los resultados positivos de los ASP/ PROA se mantienen.<sup>(58, 84)</sup>

Schuts y cols.<sup>(85)</sup> revisaron 145 estudios y encontraron que seis intervenciones de proceso (terapia empírica de acuerdo con guías, reducción de la terapia, cambio de vía intravenosa a oral, monitoreo de medicamentos, uso de una lista de antibióticos restringidos y consulta con médico de cabecera) mostraron algún beneficio en uno o más de cuatro resultados predeterminados (resultados clínicos, efectos adversos, costo y tasas de resistencia bacteriana). Las tasas de resistencia se redujeron en asociación con las restricciones a los antibióticos.

En la revisión sistemática y metaanálisis de Honda et. al.<sup>(86)</sup> se incluyeron 46 estudios de países asiáticos donde, a partir de intervenciones integrales (auditorías prospectivas y retroalimentación, preautorización o restricción del formulario, educación, implementación de políticas o guías de práctica clínica, intervenciones específicas por patología, optimización de dosis, pruebas diagnósticas rápidas, soporte de decisión clínica computarizado), se observó una disminución en la mortalidad y una disminución en la duración de la estancia hospitalaria, después de la implementación de ASP/ PROA. Además, se observó un cambio en el consumo de antibióticos (en particular carbapenémicos), se advirtió una disminución de -9.74% para antibióticos y -10.56% para carbapenémicos. También se observaron tendencias hacia la disminución de la incidencia de organismos multirresistentes y una disminución de costos relacionados con antimicrobianos de 9.7 a 58.1%.

La revisión sistemática de Nasr et. al.<sup>(1)</sup>, en países de Medio Este, muestra que las intervenciones persuasivas y restrictivas de un ASP/ PROA pueden impactar de manera positiva en la prescripción; destacando, una mejora de la idoneidad de prescripción de 30.6 a 100% con auditorías y retroalimentación y aumento en el cumplimiento de las guías de práctica clínica de un 21 a un 85%.

El trabajo de Huebner et. al.<sup>(87)</sup> se centró en los resultados económicos de un ASP/ PROA, encontrando que casi todos los estudios incluidos informaron ahorros de costos en el tratamiento con antibióticos. Esto fue acompañado por una reducción en



el consumo de antibióticos en comparación con el control; este efecto se debe claramente al control específico de la selección de antimicrobianos apropiados por parte del equipo ASP/ PROA. El ahorro de costos también proviene de evitar terapias iniciales inadecuadas, resultando, además, en un tratamiento exitoso más rápido y con menos comorbilidades y mortalidades.

Por su parte, Mas-Morey y Valle<sup>(88)</sup> encontraron que, en hospitales pequeños y medianos, usar estrategias como auditorías prospectivas con retroalimentación y restricción de formulario preautorizado, de manera independiente o conjunta, genera resultados microbiológicos positivos, como la disminución de infecciones por *C. difficile*. Además, señalan disminución en el uso de antimicrobianos generales y disminución del uso de antimicrobianos dirigidos como carbapenémicos, linezolid y daptomicina, lo que conlleva a un ahorro de costos.

La literatura pone en evidencia que, a pesar de las diferentes estrategias que adopte la institución de atención de la salud y las diferencias estructurales y económicas de los programas, la implementación de programas de optimización de uso de antimicrobianos puede tener efectos beneficiosos sobre los costos, seguridad y mejora del paciente, tasas de resistencia a los antimicrobianos, entre otros.<sup>(84)</sup>

### 3.6.1 MÉTRICAS PARA EVALUAR EL IMPACTO DE ASP/PROA

La evaluación de las intervenciones desarrolladas en un ASP requiere el uso de indicadores que permiten la recolección de datos, estos indicadores permiten identificar desafíos clave o beneficios obtenidos del ASP/PROA; aunque se puede lograr una mejora cualitativa sin una recolección de datos exhaustiva, las guías de implementación de ASPs/ PROAs sugieren el uso de al menos una métrica, pues se considera que son una parte esencial de cualquier estrategia de ASP.<sup>(38)</sup>

Por ello, se deben determinar métricas cuantitativas como estructurales, de proceso y de resultados, que se utilizarán para mostrar la mejora; se debe establecer una meta con la implementación de estos programas, la cual debe ser específica, medible, alcanzable, relevante y con un límite de tiempo establecido para revisar el impacto de las intervenciones de ASP/ PROA y ajustarlas. El número y tipo de indicadores a

utilizar dependerá del entorno que lo implementa, sus recursos e infraestructura. Por ejemplo, para intervenciones estructurales se evalúa la capacidad, los sistemas y procesos, empleando listas de verificación como métricas en cada institución u organización.<sup>(38)</sup>

Es recomendable incluir indicadores de proceso como medida indirecta de mejora, por ejemplo, evaluación de resultados clínicos, evaluación de la prescripción y el uso de antibióticos; para lo cual los resultados pueden ser obtenidos de registros de farmacia o expedientes electrónicos, etc. Algunos ejemplos de esas métricas se mencionan en la *tabla 3*.<sup>(38, 89)</sup>

Tabla 3. Métricas para la evaluación de las intervenciones en un ASP. (38, 89)

TIPOS DE MÉTRICAS	INDICADOR	UNIDADES	DESCRIPCIÓN
Resultados	Uso de antimicrobianos	DDD por 100(0) días-paciente  Numerador: DDD del agente Denominador: Número total de días-paciente dentro de un periodo de tiempo	Medida de cantidad de uso de antimicrobianos comúnmente utilizada.
Resultados	Uso de antimicrobianos	DOT por 100(0) días-paciente pediátrico	Medida de cantidad de uso de antimicrobianos de datos a nivel individual.
Resultados	Resultados clínicos	Mortalidad a 30 días	Número de muertes durante la hospitalización/ número total de hospitalizaciones.
Resultados	Resultados clínicos	LOS	Días de hospitalización por tipo de infección/Número total de pacientes con la infección.
Resultados	Resultados clínicos	Readmisión dentro de los 30 días después de ser dado de alta	Pacientes readmitidos con infecciones <30 días después del alta/Número total de pacientes dados de una con infección específica.
Resultados	Resultados microbiológicos	Tasa de infección	Número de infecciones asociadas a la atención sanitaria en un periodo de tiempo/Número total de días-paciente dentro de este periodo x100000.
Proceso	Complimiento con las guías de tratamiento actuales	Tasa de cumplimiento	Número de pacientes con una indicación que reciben tratamiento empírico con antibiótico(s) según las guías clínicas/ el número total de pacientes con esa indicación.
Proceso	Duración de la terapia por indicación	LOT	Número total de días de tratamiento con antibióticos para una indicación específica/Número total de pacientes tratados con antibiótico(s) para esta indicación.
Proceso	Uso apropiado de antibióticos		Porcentaje de procedimientos quirúrgicos para pacientes hospitalizados en el momento y la duración adecuada.

### 3.6.2 BARRERAS DE IMPLEMENTACIÓN

La mayoría de los ASPs/ PROAs, en mayor o menor medida, e incluso aquellos consolidados en hospitales con mayores ingresos, han enfrentado o siguen teniendo dificultades para su implementación y continuidad.<sup>(76)</sup>

La implementación de programas efectivos y sustentables se enfrenta a diversas barreras que no están estrictamente relacionadas con la escasez de recursos humanos o materiales. Se ha observado que las principales barreras residen en elementos subjetivos: pobre percepción del problema y su impacto o desinterés por parte de los directivos administrativos; aunado a esto, se encuentra una limitada educación y entrenamiento sobre el serio problema que representa el uso y abuso de los antimicrobianos.<sup>(76)</sup>

Algo semejante ocurre con el conflicto de intereses de los involucrados (por ejemplo, el médico de cabecera frente al farmacéutico de enfermedades infecciosas), que pueden conducir a límites en la libertad de prescripción y a la insatisfacción, resultando en ambientes laborales tensos y poco cooperativos que dificultan el éxito de las intervenciones del ASP/ PROA.<sup>(82)</sup>

Además, los ASPs/ PROAs pueden enfrentarse a desafíos logísticos que dificultan la comunicación efectiva entre los miembros de la institución y que pueden comprometer la atención del paciente debido a tiempos de espera de aprobación prolongados o dosis perdidas.<sup>(82)</sup>

Otro reto que enfrentan los ASPs/ PROAs se relaciona con las métricas mal definidas para medir el impacto de los ASPs/ PROAs. Definir y medir con precisión el éxito de los ASPs/ PROAs (de forma estandarizada) es esencial para el progreso de estos programas. Los ASPs/ PROAs necesitan métricas simples y viables para guiar sus iniciativas. Se necesita más investigación para desarrollar definiciones de las medidas del proceso.<sup>(90)</sup>

Por otro lado, a pesar de los esfuerzos de la OMS, CDC, IDSA y otros entes regulatorios en materia de salud, por desarrollar guías que establezcan claramente una ruta para establecer un ASP/ PROA exitoso, se ha observado que el cumplimiento

de los estándares ASP/ PROA es bastante deficiente, siendo una constante la falta de recursos y personal inadecuado.<sup>(76, 90)</sup>

La falta de recursos debe ser abordada mediante la implementación del programa como prioridad institucional, con el respaldo total del área administrativa y la participación del grupo multidisciplinario del ASP/ PROA. El respaldo del área administrativa puede lograrse desde la perspectiva económica, demostrando que estos programas demandan un costo asequible y además generan ahorros para la institución.<sup>(76)</sup>

Las barreras relacionadas al personal pueden enlistarse de la siguiente manera:<sup>(76, 90)</sup>

- Baja disponibilidad de diferentes especialistas para crear y mantener un equipo ASP/ PROA activo. Personal disponible sin capacitación o experiencia en enfermedades infecciosas y / o en ASP/ PROA;
- Los especialistas disponibles están sobrecargados con otras tareas;
- Las actividades de optimización y control del uso de antimicrobianos no suelen ser remuneradas, pese a los beneficios que otorgan.

Estas barreras pueden superarse alertando a las autoridades de la institución para que se procure la remuneración de estas actividades a sus integrantes clave, la capacitación en enfermedades infecciosas y/ o administración de antibióticos a médicos, enfermeras, microbiólogos y farmacéuticos, y/ o contratación de nuevo personal.<sup>(76, 90)</sup>

Es de suma importancia que, de acuerdo con el tipo de hospital y la prevalencia de resistencia, los líderes del ASP/ PROA decidan cuidadosamente en qué estrategias y tecnologías vale la pena invertir los recursos. Esta decisión deberá tener en cuenta el tamaño del hospital, la densidad de uso de antibióticos, la capacidad de sistematizar la información y el personal disponible.<sup>(76, 79, 90)</sup> Lo que es una intervención ASP/ PROA exitosa en un hospital podría ser ineficaz en otro hospital si no se personalizan las intervenciones del ASP/ PROA. En este sentido, las autorías prospectivas representan una estrategia inteligente pues podrían identificar intervenciones ineficaces y sugerir modificaciones o enfoques innovadores completamente nuevos.<sup>(91)</sup>

### 3.6.3 IMPLEMENTACIÓN DE PROAs/ASP<sub>s</sub> ALREDEDOR DEL MUNDO

A pesar de que la resistencia antimicrobiana es un problema que afecta todas las naciones, y quizá con mayor fuerza en países subdesarrollados, no todos los países han implementado estos programas de optimización de uso de antimicrobianos como estrategia de salud, es posible observar distribuciones geográficas desiguales en la implementación de estos programas.

Una revisión sistemática, que pretendía evaluar la implementación y los resultados de los ASPs/ PROAs en los que participaron farmacéuticos clínicos en hospitales de tamaño pequeño a mediano, Incluyó 28 artículos de los cuales 21 corresponden a Canadá y Estados Unidos.<sup>(88)</sup>

En la revisión sistemática de Losier et al, se evaluaron las intervenciones de ASPs/ PROAs en los departamentos de emergencias en pacientes pediátricos y adultos; se incluyeron 43 estudios publicados entre 1946 y 2016, de los cuales, la mayoría (23 estudios) corresponden a programas en Estados Unidos, seguidos por 3 estudios en Australia; Francia, Canadá, Noruega y España presentan 2 estudios por país, mientras que Reino Unido, Alemania, Italia, Suecia y Ecuador solo tienen un estudio incluido.<sup>(11)</sup>

Una de las revisiones más extensa en pacientes adultos la presenta Nathwani et. al;<sup>(92)</sup> quien pretendía actualizar, evaluar y resumir el impacto clínico de los ASPs/ PROAs reportados de 2000 a 2017, su revisión incluyó 146 artículos; la mayoría de los estudios analizados se realizaron en América del Norte (49%) y Europa (25%), seguidos de Asia (14%), Sudamérica (3%), Australia (3%), África (3%), Medio Oriente (2%), y Multirregionales (1%).

Por su parte Van et. al.<sup>(93)</sup> se enfocó en programas de pacientes adultos hospitalizados en países de ingresos bajos y medios; se incluyeron 27 estudios publicados entre 1996 and 2015 en 13 diferentes países: 10 estudios en China, 3 en Brasil, 2 estudios India, Colombia y Kenia; 1 estudio en Irán, Sudáfrica, Indonesia, Turquía, Tailandia, Serbia, y Perú; y un estudio Multirregional (México y Tailandia).

Estas revisiones ponen en evidencia la proporción desigual de programas implementados en países desarrollados, respecto a subdesarrollados. En revisiones

por continente o regiones específicas<sup>(83, 86, 94, 95)</sup> podemos notar que América del Norte y Europa son los que más estudios realizan.

### 3.6.3.1 PROA/ASP EN AMÉRICA LATINA.

En septiembre de 2017, la OPS/OMS inició un proyecto de implementación y/ o fortalecimiento de los ASPs/PROAs en América Latina, a través de un contacto con los responsables en salud de los países potencialmente interesados en la implementación o fortalecimiento de ASPs/PROAs.<sup>(96)</sup> En noviembre de 2018, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en conjunto con el Global Health Consortium de la Universidad Internacional de Florida, lanzaron un manual con recomendaciones para la implementación de ASPs/PROAs en América Latina y el Caribe; en este manual se pone en manifiesto que los principales obstáculos que enfrentan los ASPs/PROAs en hospitales de América Latina son similares a los observados en la mayor parte de los países de ingresos bajos y medianos a nivel mundial, entre ellos destaca la escasa atención institucional prestada al problema de la resistencia antimicrobiana y al uso racional de estos fármacos, así como la escasez de recursos humanos.<sup>(58, 96)</sup>

La Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED) reportó<sup>(96)</sup> que hasta noviembre del 2018 se encontraban en implementación y/ o fortalecimiento alrededor de 30 hospitales en países Latinoamericanos; entre ellos Costa Rica, El Salvador, Perú, Paraguay y Cuba. Esta situación se entiende porque los ASPs/PROAs son relativamente nuevos para América Latina, y hasta antes de 2017 estos programas se implementaban como iniciativas individuales y no como respuestas a políticas nacionales.

En un estudio más reciente, realizado por Hegewish J. y cols. incluyeron 147 estudios publicados en América Latina entre 1985 y 2019. Los ASPs publicados se encontraron principalmente en Brasil, Argentina, Colombia, Cuba, México y Chile, quienes concentran el 59%(n=86) del total de estudios incluidos. La distribución geográfica de estudios publicados en Latinoamérica se muestra en la *figura 2*.

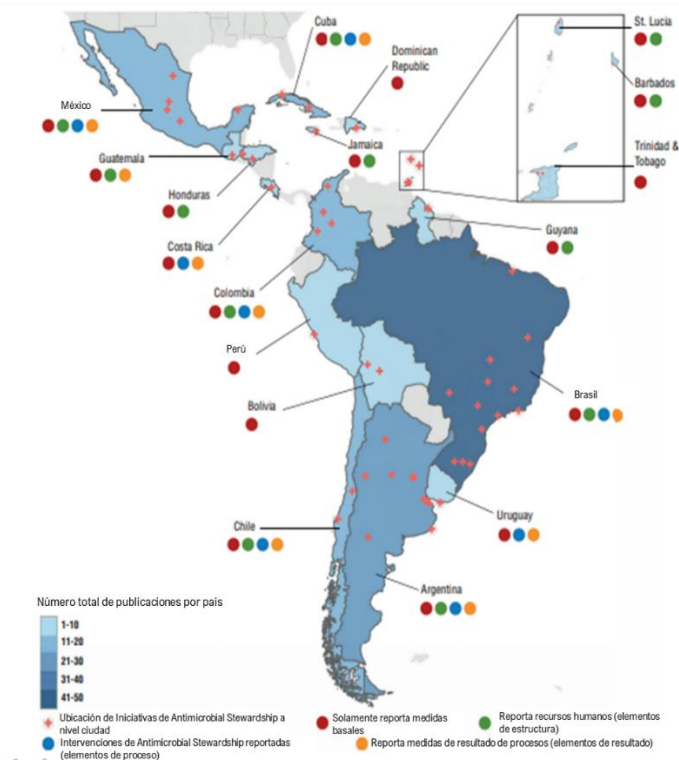


Figura 2. Densidad de publicaciones por país, localización de ciudades con iniciativas de ASP y sus elementos reportados en América Latina y el Caribe, 1985-2019.(97)

Dentro de estos estudios, las intervenciones más frecuentes son intervenciones educativas en un 42%, seguido de intervenciones persuasivas o de retroalimentación en un 31% e intervenciones restrictivas en un 27%; en menor proporción reportan intervenciones estructurales en un 18%. Este estudio también reporta que algunas barreras de implementación a los que se enfrentan los hospitales en América Latina se relacionan con recursos financieros y humanos limitados, pocas oportunidades de formación y otros factores. Finalmente, aunque se menciona que algunos estudios incluyen al farmacéutico como parte del equipo en ASP, no se menciona el rol que desempeña, el perfil profesional, ni las intervenciones que éste realiza. (97)

### 3.6.4 PROAs/ASPs EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Queda claro que los ASPs/PROAs han sido efectivos para mejorar el uso de antimicrobianos, reducir los costos y la resistencia a los antimicrobianos, y mejorar los resultados de los pacientes. Sin embargo, a pesar de la abrumadora evidencia que respalda las intervenciones los programas de optimización de uso de



antimicrobianos en los centros de atención médica para adultos, pocos hospitales de niños han implementado ASPs/PROAs integrales y los datos sobre el efecto de los ASPs/PROAs en entornos pediátricos han sido limitados.<sup>(98, 99)</sup>

Además, más allá de informar las proporciones de niños hospitalizados que han recibido antimicrobianos durante su hospitalización, actualmente no existen datos completos sobre el alcance del uso de antimicrobianos en los hospitales pediátricos antes y después de la implementación de ASPs/PROAs.<sup>(99)</sup>

La revisión sistemática más completa en ASPs/PROAs pediátricos, hasta el momento, la abordan Donà y Daverio<sup>(3)</sup>, quienes incluyen ASPs/PROAs dirigidos tanto a pacientes pediátricos hospitalizados como ambulatorios; a través de un total de 113 estudios incluidos, esta revisión pone en manifiesto que la distribución geográfica de ASPs/PROAs en niños es similar a la presentada en adultos, ya que la mayoría de los estudios (98/113, 86,7%) son originados en países de altos ingresos, la mayoría implementados en Estados Unidos (59/113, 52,2%). Solo 28/113 (24,7%) artículos describen ASPs/PROAs en Europa (Irlanda, Chipre, República Checa, Alemania, Grecia, España, Francia, Holanda, Suiza, Reino Unido e Italia); 20/113 (17,7%) hablan de ASPs/PROAs en Asia (India, Indonesia, Israel, Filipinas, Rusia, Arabia Saudita, Singapur, Corea del Sur, Pakistán, Bangladesh, Japón y China), y el resto describe ASPs/PROAs implementados en Argentina y Canadá. La distribución geográfica de los estudios se muestra en la *figura 3*.

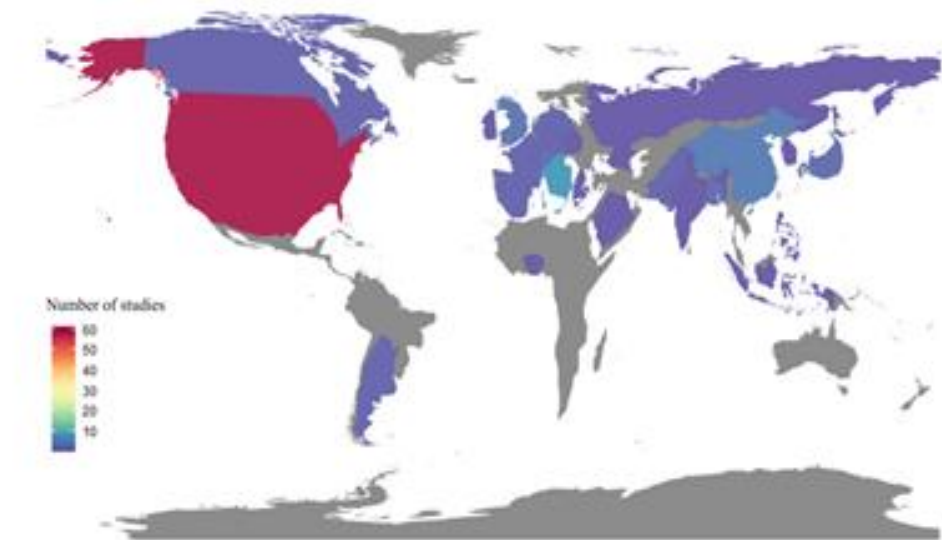


Figura 3. Cartograma de área o el mundo con cada país reescalado en proporción al número de estudios incluidos en la revisión.<sup>(3)</sup>

La necesidad de ASPs/PROAs en pediatría fue reconocida oficialmente de manera reciente, considerando el uso generalizado de antibióticos en niños y los diferentes patrones de resistencia a los antimicrobianos que estos pacientes presentan, en comparación con los pacientes adultos y ancianos.<sup>(100)</sup> En 2007, la IDSA identificó a la pediatría como un área prioritaria para futuras investigaciones sobre la eficacia de las actividades de ASPs/PROAs<sup>(8)</sup>; desde entonces, el número de ASPs/PROAs en pediatría ha aumentado considerablemente.<sup>(101)</sup>

Varios estudios de ASPs/PROAs pediátricos han mostrado resultados favorables, incluyendo reducciones y mejora en la prescripción de antibióticos y disminución de costos. La literatura evidencia cada vez más que los ASPs/PROAs son eficaces y seguros entre los niños.<sup>(100, 102)</sup> Sin embargo, aunque parecen prometedores, la literatura se limita a una pequeña cantidad de estudios los cuales, en su mayoría, son de un solo centro. Esto supone que la evidencia respecto a la efectividad de los ASPs/PROAs pediátricos podría estar sujeta a múltiples sesgos, incluido el sesgo de publicación (es decir, solo se informan las intervenciones exitosas).<sup>(100, 101)</sup> Son los estudios multicéntricos, las revisiones sistemáticas y metaanálisis los que proporcionan una fuerte evidencia de que los ASPs/PROAs son efectivos para reducir el uso de antibióticos, pero la proporción de estos estudios de alta calidad metodológica en adultos, sigue siendo menor respecto a los estudios en adultos.<sup>(3, 100, 101)</sup>

Las barreras relacionadas con la implementación de ASPs/PROAs en hospitales pediátricos son similares a las que presentan los ASPs/PROAs para población adulta, además de una necesidad urgente de formar de pediatras capacitados en enfermedades infecciosas y/o administración de antibióticos, elaborar guías para el apropiado uso de antimicrobianos en población infantil, e incorporar a farmacéuticos pediatras especializados en enfermedades infecciosas.<sup>(101)</sup>

## 4. ANTECEDENTES

Para establecer la pregunta de investigación realizamos un estudio utilizando el acrónimo FINER con el objetivo de verificar que la investigación a desarrollar fuese Factible, Interesante, Novedosa, Ética y Relevante.

A través de búsquedas sistemáticas en diversas plataformas digitales (PubMed, Epistemonikos, PubMed Central, TripDataBase, LILACS, SciELO), identificamos revisiones sistemáticas relacionadas con ASPs/PROAs y población infantil. Se retornaron los términos libres y MeSH: “Antimicrobial Stewardship Program”, “ASP”, “Antimicrobial Stewardship”, “Antimicrobial”, “Stewardship”, “Hospital”, “Children”, “Child”, “Infant”, “Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos”, “PROA”, “Niños”, “Infantes” y “Pediátricos”; adaptados a cada base de datos. También se aplicaron filtros de tipo de estudio, idioma, edad de la población y otros permitidos por la plataforma, para identificar la mayor cantidad posible de revisiones sistemáticas.

Para cada revisión sistemática se extrajo la siguiente información:

- Autor y año de la revisión.
- Título de la revisión sistemática.
- Tipos de estudios incluidos.
- Distribución geográfica de los estudios incluidos.
- Tipo de pacientes incluidos.
- Intervenciones realizadas en cada estudio.
- Resultados generales.
- Identificación de la participación del farmacéutico.
- Observaciones relacionadas al ASP.

La información detallada de cada estudio se muestra en la *tabla 4*.

Tabla 4. Revisiones Sistemáticas y metaanálisis para el análisis de factibilidad.

AUTOR / AÑO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDIOS	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LOS ESTUDIOS	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	¿CONSIDERA PARTICIPACIÓN DEL FARMACÉUTICO?	OBSERVACIONES
Patel, et. al; 2007	A review of Antimicrobial Control Strategies in Hospitalized and Ambulatory Pediatric Populations.	n=28 estudios (9) Estudios no aleatorizados de antes y después (9) Series de tiempo interrumpidas (7) Estudios controlados aleatorizados (2) Estudios de cohorte (1) Estudio transversal prospectivo.	(15) Estados Unidos (8) Europa (5) Sudamérica, Asia, Israel y Australia	Pacientes pediátricos, ambulatorios y hospitalizados, UCIP y UCIN; Pacientes adultos-pediátricos segregados	Pe, Pr, R, E	Mejora en cuanto a resultados clínicos, los pacientes se recuperan en menor tiempo Disminución en el consumo de antibióticos Disminución en cuanto a resistencia antimicrobiana Mejoría en tasa de prescripción médica en cuanto a antimicrobianos	No	Los artículos incluidos no evalúan un ASP, solo incluye artículos que abordan intervenciones específicas.
Smith, et. al; 2015	Inpatient Antimicrobial Stewardship in Pediatrics: A Systematic Review	n=17 estudios (5) Estudios de antes y después (3) Estudios descriptivos (2) Encuesta electrónica (2) Evaluación entre grupos (1) Cohorte retrospectiva (1) Cuasiexperimental con grupo control (1) Series de tiempo interrumpidas (1) Métodos de mejora de la calidad (1) Regresión de mínimos cuadrados de 3 etapas	(17) Estados unidos	Pacientes pediátricos, hospitalizados, UCIP, UCIN.	Pe, Pr, R, E	Disminución en el consumo de antibióticos del grupo de vigilancia y mayor consumo de antibióticos del grupo de acceso Disminución en LOT Temprana detección de errores de medicación, prevención de eventos adversos Sin cambio significativo/disminución en la incidencia de resistencia Mejoría en el uso de antimicrobianos, aceptación de intervenciones por prescriptor; disminución en costos asociadas a restricción.	Si	Solo 9 estudios evalúan una ASP formal, 8 estudios incluidos abordan intervenciones específicas que no forman parte de un programa

AUTOR / AÑO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDIOS	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LOS ESTUDIOS	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	¿CONSIDERA PARTICIPACIÓN DEL FARMACÉUTICO?	OBSERVACIONES
Da Silva, et.al; 2017	The role of antimicrobial stewardship programmes in children: a systematic review.	n= 9 estudios (3) Estudios de antes y después, no controlados (1) Estudio de antes y después, controlados (2) Series de tiempo interrumpidas, controladas (2) Series de tiempo interrumpidas, no controladas (1) Cohorte	(6) Estados Unidos (1) Alemania (1) Singapur (1) Indonesia	Pacientes pediátricos hospitalizados, UCIP/UCIN; Pacientes de países desarrollados y subdesarrollados.	Pe, Pr, R	Disminución en el consumo de antibióticos de amplio espectro y de uso restringido, aumenta el consumo de antibióticos del grupo de acceso Disminución de LOT Disminución en tasas de infección Reducción en resistencia antimicrobiana Aumento de apego a guías; aumento en cuanto a cumplimiento de intervenciones Disminución en costos	No	
Honda, et. al; 2017	Antimicrobial Stewardship in Inpatient settings in the Asia Pacific region: A Systematic Review and Meta analysis	n=46 estudios (24) Estudios de antes y después (10) Estudios retrospectivos con comparador (3) Estudios controlados aleatorizados (2) Estudios cuasiexperimentales controlados (2) Estudios prospectivos con comparador (2) Cohorte prospectiva sin comparador (1) Cohorte retrospectiva sin comparador (1) Estudio transversal (1) Series de tiempo interrumpidas	(9) Japón (8) Australia (7) Singapur (6) China (4) Taiwán (4) Tailandia (2) Hong Kong (1) Indonesia	Pacientes adultos, hospitalizados; Pacientes de Asia-Pacífico.	Pe, Pr, R, E	Disminución en el uso de medicamentos Disminución de LOT Disminución/sin cambio significativo de LOS Disminución de tasa de mortalidad Disminución de incidencia y tasa de resistencia Disminución de costos	No	

AUTOR / AÑO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDIOS	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LOS ESTUDIOS	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	¿CONSIDERA PARTICIPACIÓN DEL FARMACÉUTICO?	OBSERVACIONES
Losier, et. al; 2017	A systematic review of Antimicrobial Stewardship Interventions in the emergency Department	n=43 estudios (36) Estudios de antes y después (3) Estudios de antes y después, controlados (2) Estudios controlados aleatorizados (1) cohorte retrospectiva (1) Estudios controlados no aleatorizado	(23) Estados Unidos (3) Australia (2) Canadá (2) España (2) Francia (2) Noruega (1) Reino Unido (1) Alemania (1) Suecia (1) Italia (4) No reportados	Pacientes adultos; Pacientes en DE/ UCI.	Pe, Pr, R, E	Disminución en el uso de antibióticos de vigilancia y aumento en antibióticos de acceso Disminución en LOS, mortalidad y tasa de reingreso Sin datos microbiológicos relevantes Apego a intervenciones y mejoría en cuanto a la prescripción antimicrobiana.	Si	
Nasr, et. al; 2017	The impact of antimicrobial stewardship strategies on antibiotic appropriateness and prescribing behaviors in selected countries in the Middle East: a systematic review.	n= 20 estudios (11) Estudios observacionales retrospectivos (5) Estudios observacionales prospectivos (2) Estudios intervencionales prospectivos (1) Encuesta de punto de prevalencia (1) Estudio cuasiexperimental	(6) Arabia Saudita (3) Catar (3) Líbano (2) Omán (2) Emiratos Árabes Unidos (1) Jordania (1) Kuwait (1) Baréin (1) Palestina	Todo tipo de pacientes de Medio Oriente	Pe, Pr, R, E	No diferencia significativa en resultados clínicos Disminución en el consumo de antimicrobianos Sin resultados microbiológicos Aumento de la adherencia a intervenciones Mejora en uso de antimicrobianos Disminución en el costo asociado al mismo.	Algunos estudios lo consideran	No todos los artículos son de un ASP, la mayoría se basa en intervenciones específicas que no forman parte de un programa

AUTOR / AÑO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDIOS	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LOS ESTUDIOS	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	¿CONSIDERA PARTICIPACIÓN DEL FARMACÉUTICO?	OBSERVACIONES
Mas-Morey, et.al; 2017	A systematic review of inpatient antimicrobial stewardship programmes involving clinical pharmacists in small-to-medium-sized hospitals	n= 23 estudios (23) Series de tiempo interrumpidas, con comparador aleatorizados (3) Estudios controlados aleatorizados (1) Estudio prospectivo intervencional (1) Estudio cuasiexperimental de cuña escalonada, controlado	(17) Estados Unidos (4) Canadá (1) Arabia Saudita (1) Brasil (1) Japón (1) Taiwán (1) Israel (1) Australia (1) España	Pacientes pediátricos-adultos, hospitalizados y segregados	Pr, R, Pr+R	Sin diferencia significativa en resultados microbiológicos Disminución del uso de antibióticos generales y dirigidos Aumento del uso de betalactámicos, quinolonas y clindamicina Disminución del gasto en antibióticos Rango de aceptación de intervenciones de 50.5% a 94% Sin disminución significativa en rangos de readmisión Resultados contradictorios en LOS	Si	
Van Dijk, et.al; 2018	Antibiotic stewardship intervention in hospitals in low and middle income countries: a systematic review	n= 27 estudios (12) Series de tiempo interrumpidas (9) Estudios controlados aleatorizados (3) Estudios controlados aleatorizados grupales (3) Estudios controlados no aleatorizados	(10) China (3) Brasil (2) Colombia (2) Kenia (2) India (1) Indonesia (1) Serbia (1) Perú (1) Irán (1) Sudáfrica (1) Turquía (2) Tailandia y México	Pacientes adultos-pediátricos hospitalizados, en DE y UCI; en hospitales de medianos y bajos ingresos	Pr, Pe, E	Reducción cuantitativa en la prescripción de antibióticos, no estrictamente relacionada con disminución de consumo Resultados contradictorios de la efectividad de los ASP debido a las variaciones y baja calidad de los estudios incluidos	Algunos estudios lo consideran	Los artículos incluidos no evalúan un ASP, solo incluye artículos que abordan intervenciones específicas que no forman parte de un programa



AUTOR / AÑO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDIOS	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LOS ESTUDIOS	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	¿CONSIDERA PARTICIPACIÓN DEL FARMACÉUTICO?	OBSERVACIONES
Fan Lee, et.al; 2018	Impact of antibiotic stewardship programmes in Asia: a systematic review and meta-analysis.	n= 77 estudios (60) Estudios de antes y después (4) Estudios controlados aleatorizados (7) Estudios controlados no aleatorizados (6) Estudios prospectivos observacionales	(16) China (9) Tailandia (9) Japón (8) Taiwán (7) Singapur (6) India (5) Hong Kong (5) Corea del Sur (3) Vietnam (2) Bangladesh (2) Indonesia (2) Irán (1) Pakistán (1) Sri Lanka (1) Cambodia	Pacientes adultos, asiáticos hospitalizados	Pe, Pr, R, E	Disminución del uso de antibióticos Disminución del gasto en antibióticos No hay aumento significativo en la mortalidad	No	
Huebner, et.al; 2019	The economic impact of antimicrobial stewardship programmes in hospitals: a systematic literature review	n=16 estudios (11) Estudios controlados, no aleatorizados (2) Estudios retrospectivos (1) Análisis descriptivo de costos (1) Estudio controlado de cuña escalonada (1) Series de tiempo interrumpidas	(5) Estados Unidos (3) Alemania (2) Japón (1) Países Bajos (1) Irlanda (1) Canadá (1) Sudáfrica (1) Taiwán (1) Hong Kong	NR	Pe, Pr, R, E	Disminución del uso de antibióticos Disminución del gasto en antibióticos Resultados contradictorios en los cambios de la duración de la estancia hospitalaria y tasas de mortalidad	No	

AUTOR / AÑO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDIOS	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LOS ESTUDIOS	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	¿CONSIDERA PARTICIPACIÓN DEL FARMACÉUTICO?	OBSERVACIONES
Hui-Chih Wu, et.al; 2019	Antimicrobial stewardship programs in long-term care settings: a meta-analysis and systematic review	n= 18 (9) Estudios de antes y después (4) Estudios de antes y después controlados (4) Estudios controlados aleatorizados grupales (1) Estudio controlado aleatorizado nivel paciente	(12) Estados Unidos (1) Australia (1) Canadá (1) Suecia (1) Noruega (1) Reino Unido (1) Canadá + Estados Unidos	Pacientes sin distinciones de edad, género o raza; Cuidado en casa y servicios de enfermería.	Pe, Pr, E	Sin datos clínicos significativos Disminución en el consumo de antibióticos Mejoría en cuanto a la aplicación de intervenciones	Si	
Nathwani, et.al; 2019	Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASP]: a systematic review	n= 146 estudios (77) Estudios cuasiexperimentales (16) Series de tiempo interrumpidas (15) Estudios observacionales (14) Estudios controlados aleatorizados (11) Evaluaciones retrospectivas, (10) Análisis de costos (2) Encuestas transversales (1) No clasificado	(72) Norte América (37) Europa (20) Asia (5) Sudáfrica (4) África (4) Australia (3) Este Medio (1) Multirregión	Pacientes hospitalizados	Pe, Pr, R, E	Disminución del uso total de antibióticos Disminución en el gasto en antibióticos Resultados contradictorios en los cambios de la duración de la estancia hospitalaria y en las tasas de reingreso Sin incremento en las tasas de mortalidad Los ahorros generados por el ASP parecen compensar la implementación del programa	Algunos estudios lo consideran	

AUTOR / AÑO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDIOS	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LOS ESTUDIOS	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	¿CONSIDERA PARTICIPACIÓN DEL FARMACÉUTICO?	OBSERVACIONES
Donà, et.al; 2020	Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: a systematic scoping review	n= 113 (74) Estudios de antes y después (12) Estudios observacionales prospectivos (16) Estudios aleatorizados (11) Estudios observacionales retrospectivos	(59) Estados Unidos (28) Europa [Irlanda, Chipre, Republica Checa, Alemania, Grecia, España, Francia, Países Bajos, Suiza, Reino Unido, Italia] (20) Asia [India, Indonesia, Israel, Filipinas, Rusia, Bangladesh, Arabia Saudita, Singapur, Corea del Sur, Pakistán, Japón, China] (6) Benín, Argentina y Canadá	Pacientes pediátricos, ambulatorios y hospitalizados; Pacientes de países desarrollados.	Pe, Pr, R, E	Reducción en la prescripción inapropiada Disminución de costos derivados de la disminución de administración de antimicrobianos Reducción en los días de terapia antimicrobiana	No	

Se realizó una evaluación de riesgo de sesgo de cada revisión sistemática con la herramienta de ROBIS para revisiones sistemáticas, adaptada a un puntaje tipo semáforo, donde verde significa que se realizó y se realizó de manera correcta, amarillo que se realizó, pero de forma inadecuada o no clara, y rojo que no se realizó. La evaluación detallada del riesgo de sesgo de cada revisión se muestra en la *tabla 5*.

Tabla 5. Evaluación de riesgo de sesgo con herramienta ROBIS ajustada a evaluación tipo semáforo.

#	PREGUNTAS DE VERIFICACIÓN	ARTÍCULOS											
		Patel, 2007 <sup>(6)</sup>	Smith, 2015 <sup>(148)</sup>	Da Silva, 2018 <sup>(147)</sup>	Honda, 2017 <sup>(86)</sup>	Losier, 2017 <sup>(11)</sup>	Nasr, 2017 <sup>(1)</sup>	Mas-Morey, 2017 <sup>(88)</sup>	Van Dijk, 2018 <sup>(93)</sup>	Fan Lee, 2018 <sup>(94)</sup>	Huebner, 2019 <sup>(87)</sup>	Hui-Chih Wu, 2019 <sup>(146)</sup>	Nathwani, 2019 <sup>(82)</sup>
Dominio 1. Criterios de elegibilidad de estudios													
1.1	¿Se adhirió la revisión a objetivos predefinidos y criterios de elegibilidad?	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo
1.2	¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de revisión?	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo
1.3	¿Eran inequívocos los criterios de elegibilidad?	No claro	bajo	bajo	bajo	bajo	No claro	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo
1.4	¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basados en las características del estudio?	bajo	bajo	bajo	bajo	alto	bajo	bajo	No claro	bajo	bajo	No claro	bajo
1.5	¿Se aplicaron restricciones en los criterios de elegibilidad basados en las fuentes de información?	bajo	bajo	No claro	No claro	bajo	No claro	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo
Sesgo en Dominio 1		bajo	bajo	bajo	bajo	No claro	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo
Dominio 2. Identificación y selección de estudios													
2.1	¿La búsqueda incluyó una gama adecuada de bases de datos / fuentes electrónicas para informes publicados y no publicados?	No claro	bajo	No claro	alto	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo
2.2	¿Se utilizaron métodos adicionales a la búsqueda en la base de datos para identificar informes relevantes?	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo
2.3	¿Es probable que los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda recuperen tantos estudios elegibles como sea posible?	No claro	bajo	No claro	bajo	bajo	alto	bajo	bajo	No claro	No claro	bajo	bajo
2.4	¿Las restricciones se basaron en la fecha, el formato de publicación o el idioma apropiado?	No claro	bajo	alto	bajo	No claro	bajo	No claro	bajo	No claro	bajo	bajo	bajo
2.5	¿Se hicieron esfuerzos para minimizar los errores en la selección de estudios?	alto	bajo	bajo	No claro	bajo	alto	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo
Sesgo en Dominio 2		No claro	bajo	No claro	No claro	bajo	No claro	alto	bajo	bajo	bajo	No claro	bajo
Dominio 3. Colección de datos y evaluación de estudios													
3.1	¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recopilación de datos?	alto	alto	alto	alto	bajo	alto	bajo	bajo	bajo	alto	No claro	alto
3.2	¿Hubo suficientes características de estudio disponibles tanto para los revisores como para	alto	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	No claro	bajo	No claro	bajo

#	PREGUNTAS DE VERIFICACIÓN	ARTÍCULOS											
		Patel, 2007 <sup>(6)</sup>	Smith, 2015 <sup>(148)</sup>	Da Silva, 2018 <sup>(147)</sup>	Honda, 2017 <sup>(86)</sup>	Losier, 2017 <sup>(11)</sup>	Nasr, 2017 <sup>(1)</sup>	Mas-Morey, 2017 <sup>(88)</sup>	Van Dijck, 2018 <sup>(93)</sup>	Fan Lee, 2018 <sup>(94)</sup>	Huebner, 2019 <sup>(87)</sup>	Hui-Chih Wu, 2019 <sup>(146)</sup>	Nathwani, 2019 <sup>(92)</sup>
	los lectores para poder interpretar los resultados?												
3.3	¿Se recopilaron todos los resultados relevantes del estudio para su uso en la síntesis?	No claro	bajo	No claro	bajo	bajo	alto	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo
3.4	¿Se evaluó formalmente el riesgo de sesgo (o calidad metodológica) utilizando los criterios apropiados?	bajo	alto	alto	bajo	bajo	alto	bajo	bajo	bajo	alto	bajo	alto
3.5	¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgo?	bajo	NA	NA	No claro	bajo	NA	alto	bajo	alto	NA	No claro	NA
Sesgo en Dominio 3		No claro	No claro	No claro	bajo	bajo	alto	bajo	bajo	bajo	alto	bajo	alto
Dominio 4. Síntesis y hallazgos													
4.1	¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?	bajo	bajo	No claro	bajo	bajo	bajo	No claro	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo
4.2	¿Se siguieron todos los análisis predefinidos o se explicaron las salidas?	alto	bajo	bajo	bajo	bajo	alto	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo
4.3	¿Fue apropiada la síntesis dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, los diseños de estudio y los resultados en los estudios incluidos?	No claro	alto	alto	bajo	alto	alto	alto	No claro	bajo	bajo	bajo	alto
4.4	¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?	alto	alto	alto	bajo	No claro	alto	alto	No claro	bajo	alto	bajo	alto
4.5	¿Fueron robustos los resultados, por ejemplo, como se demostró a través de gráficos en embudo o análisis de sensibilidad?	alto	alto	alto	alto	alto	alto	alto	alto	bajo	alto	bajo	alto
4.6	¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?	bajo	alto	alto	bajo	bajo	alto	No claro	bajo	alto	alto	No claro	alto
Sesgo en Dominio 3		alto	alto	alto	bajo	No claro	alto	alto	bajo	No claro	No claro	bajo	alto
Fase 3. Juzgar el riesgo de sesgo													
A	¿La interpretación de los resultados abordó todas las preocupaciones identificadas en la evaluación de la Fase 2?	No claro	bajo	bajo	bajo	bajo	No claro	No claro	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo
B	¿Se consideró adecuadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?	alto	alto	alto	bajo	No claro	alto	alto	bajo	No claro	No claro	bajo	alto
C	¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados sobre su significancia estadística?	alto	bajo	alto	bajo	bajo	alto	alto	bajo	bajo	bajo	bajo	No claro
RIESGO TOTAL DE SESGO		alto	No claro	alto	bajo	bajo	alto	alto	bajo	No claro	No claro	bajo	alto

NA: No Aplica

La información mostrada en este análisis de factibilidad permitió visualizar que las revisiones sistemáticas en el tema de ASP/PROA están limitadas en número, distribución geográfica y calidad metodológica. Particularmente notamos que las revisiones sistemáticas incluyen estudios que corresponden a iniciativas de optimización de uso de antimicrobianos, pero no forman parte de un programa formal de ASP/PROA. Además, el número de revisiones sistemáticas de ASP enfocados en población pediátrica es mucho menor que en adultos.

Por otra parte, 7 revisiones sistemáticas consideraron la participación del profesional farmacéutico en el equipo central de ASP de los estudios originales, sin embargo, ninguna revisión se centró en las intervenciones o resultados derivados del papel que este profesional desempeña, ni realiza una descripción de lo que dicha participación involucra.

En los resultados mostrados por estas revisiones, en general, no hay datos contundentes que establezcan una relación directamente proporcional entre la implementación de ASP y disminución de la resistencia antimicrobiana, algo que notamos es que los ASP de los estudios en cada revisión sistemática son ambiciosos al considerar todos los grupos de antimicrobianos (antifúngicos, antivirales y antibióticos), lo que implica muchas variables a considerar y disminuye la calidad metodológica.

Las revisiones sistemáticas encontradas permitieron establecer las plataformas digitales, términos libres o términos MeSH y criterios de inclusión y exclusión a utilizar en la presente revisión sistemática. El análisis de factibilidad también permitió definir la pregunta de investigación, delimitar la revisión a antibióticos y, establecer los parámetros a evaluar en este trabajo, en conjunto con el acrónimo PICOST:

Población= Pediátricos hospitalizados,

Intervención= Participación del farmacéutico en ASP,

Comparador= Sin comparador,

Resultados= Cualquier resultado derivado de intervenciones farmacéuticas,

Estudio= Estudios originales observacionales o internacionales y,

Temporalidad=Sin temporalidad.

## 5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con la creciente necesidad de combatir la resistencia antimicrobiana en todos los sistemas de salud, es de suma importancia describir no solo el uso actual de los antimicrobianos sino demostrar la importancia de desarrollar Programas de Optimización de uso de Antimicrobianos; principalmente en población pediátrica, donde la evidencia de la efectividad de estos programas es limitada.

Además, no se percibe la importancia del involucramiento del profesional farmacéutico dentro de estos programas, no sólo como miembros que participen activamente en las intervenciones, sino como el experto en medicamentos que colidiere y coordine el equipo central de un ASP/PROA y las diversas actividades que engloba.

## 6. JUSTIFICACIÓN

Se necesita exponer la importancia de la participación del profesional farmacéutico en las diversas actividades que competen a un Programa de Optimización de uso de Antimicrobianos, dirigido a población pediátrica en los resultados clínicos de los pacientes, ahorros de costos, uso apropiado y disminución de resistencia antibiótica; a través de la generación de evidencia de alta calidad metodológica que sintetice y analice, de forma exhaustiva y reproducible, los estudios primarios que conforman la evidencia actual existente; con la finalidad de proporcionar a los profesionales de la salud una referencia útil que les permita justificar la implementación de estos programas, involucrando al farmacéutico para mejorar la calidad de atención de los pacientes pediátricos hospitalizados.

## 7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el impacto de las intervenciones farmacéuticas en un Programa de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA) / Antimicrobial Stewardship Program (ASP) en hospitales pediátricos?

## 8. OBJETIVOS

### 8.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar el impacto de las intervenciones farmacéuticas en un Programa de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA) / Antimicrobial Stewardship Program (ASP) en hospitales pediátricos a través de una revisión sistemática de la literatura.

### 8.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar el rol de los farmacéuticos dentro del equipo central de ASP en hospitales pediátricos.
- Identificar el perfil del o los farmacéuticos que forman parte del equipo central de ASP en hospitales pediátricos.
- Identificar las intervenciones de un ASP pediátrico realizadas por el farmacéutico.
- Evidenciar el impacto de las intervenciones realizadas por el farmacéutico en los resultados clínicos.
- Evidenciar el impacto de las intervenciones realizadas por el farmacéutico en el uso de antimicrobianos.
- Evidenciar el impacto de las intervenciones realizadas por el farmacéutico en perfiles de susceptibilidad y resistencia de antimicrobianos.
- Evidenciar el impacto económico de las intervenciones realizadas por el farmacéutico.



## 9. METODOLOGÍA

### 9.1 BUSQUEDA SISTEMÁTICA DE ARTÍCULOS

Dos investigadores (ZV, AP), de manera independiente, realizaron una búsqueda en las plataformas PubMed, TripDataBase, LILACS, SciELO y PubMed Central; sin restricción de fecha inicial, hasta el 1° de abril del 2020; retando los términos libres y términos MeSH, con y sin ayuda de los operadores booleanos (AND, OR, NOT), mostrados en la *tabla 6*, adaptados a cada base de datos y sin aplicación de algún límite o filtro:

*Tabla 6. Términos libres y términos MeSH retados en las plataformas de búsqueda.*

ASP	PEDIÁTRICOS	FARMACÉUTICO	OTROS
"Antimicrobial Stewardship"	"Child"	"Pharmacist"	"Quality improvement"
"Antimicrobial control"	"Children"	"Pharmacists"	"Quality assurance, health care"
"Antibiotic control"	"Pediatric"	"Health care"	"Process assessment (health care)"
"Antibiotic Stewardship"	"Paediatric"	"Clinical pharmacy"	"Outcome and process assessment (health care)"
"Antibiotic Stewardship Program"	"Infant"	"Pharmacy"	
"Antibiotic Stewardship Programs"	"Neonate"	"Pharmacist interventions"	
"Antibiotic Stewardship Programs"	"Adolescent"	"Community hospital"	
"Antimicrobial Stewardship Program"	"Newborn"	"Community Hospitals"	
"Antimicrobial Stewardship Programms"		"Pharmaceutical care"	
"Antimicrobial Stewardship Programme"			
"Antimicrobial Stewardship Community hospital"			
"Stewardship"			

## 9.2 PRIMERA FASE DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Los dos investigadores, de manera independiente, revisaron todos los títulos y resúmenes, de cada artículo encontrado en cada búsqueda de las diversas plataformas. Los artículos elegidos para revisión por artículo completo fueron aquellos cuyos títulos y resúmenes cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos originales (Ensayos clínicos, cuasiexperimentales, observacionales, de antes y después).
- Artículos en idioma inglés y español.
- Estudio de un Antimicrobial Stewardship Program (ASP), Antimicrobial Stewardship (AMS), Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA), o Sharing Antimicrobial Reports for Pediatric Stewardship (SHARP).
- Población estudiada: pacientes pediátricos (Menores a 21 años), pacientes pediátricos en combinación con pacientes adultos.
- Desarrollo del estudio en ambiente hospitalario.
- Resumen disponible (en caso de encontrar un artículo que por título cumpla con los criterios de inclusión, se incluiría para revisión de texto completo).

Los artículos fueron excluidos por cualquiera de las siguientes razones:

- El artículo correspondía a metaanálisis, revisiones sistemáticas, reporte de casos, comentarios, cartas al editor, revisiones narrativas y/o encuestas.
- Artículos diferentes a idioma inglés o español.
- Únicamente se estudiaba población adulta.
- El estudio se centraba en pacientes ambulatorios.
- Se trataba de estudios descriptivos de antibióticos, sin intervención.

Cualquier desacuerdo, en la primera fase de inclusión, fue discutido con la intervención de un tercer investigador (LV). En caso de discordancia por parte de los tres investigadores, la inclusión se determinó por revisión de texto completo.

### 9.3 SEGUNDA FASE DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

La selección por texto completo se realizó por pares, de manera independiente. Se incluyeron los artículos que cumplieron los siguientes criterios:

- El texto se encontraba en idioma inglés o español.
- El artículo correspondía a un estudio de un Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA), Antimicrobial Stewardship Program (ASP), Antimicrobial Stewardship (AMS), o Sharing Antimicrobial Reports for Pediatric Stewardship (SHARP).
- El artículo evaluaba hospitales y pacientes hospitalizados.
- El estudio incluía únicamente población pediátrica (menor a 21 años), o población pediátrica-adulta, pero segregaba a la población pediátrica.
- Se realizaba al menos una intervención de ASP.
- El estudio se centraba en antibióticos.
- Señalaba participación del farmacéutico en el ASP.
- El farmacéutico o departamento de farmacia realizaba alguna intervención de ASP.
- Existían resultados de las intervenciones de ASP (descriptivos o analíticos).

Los artículos fueron excluidos por cualquiera de las siguientes razones:

- El texto completo se encontraba en idioma diferente a español o inglés.
- El estudio evaluaba a pacientes ambulatorios.
- El estudio se centraba solamente en adultos.
- El estudio no segregaba resultados de población pediátrica y adulta.
- Programas de ASP, PROA, AMS, SHARP dirigido exclusivamente a antimicrobianos, antivirales, y/o antiparasitarios.
- Estudio se centraba en tratamientos profilácticos.
- No señalaba participación del departamento de farmacia o farmacéutico.
- No describía la intervención farmacéutica.
- Estudios descriptivos de antibióticos sin intervención realizada.
- Estudios de encuesta de implementación de ASP.

En caso de discordancia, tres investigadores, de manera independiente revisaron el texto completo y determinaron los artículos a incluir, cualquier desacuerdo se llevó a discusión.

#### 9.4 TERCERA FASE DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Se realizó una búsqueda intencionada en las referencias de los artículos seleccionados en la segunda fase. Los artículos de las referencias pasaron por los filtros establecidos en la primera y segunda fase para su inclusión en la revisión.

#### 9.5 EXTRACCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Dos investigadores, de manera independiente, extrajeron la información de cada artículo mediante un formulario de extracción de datos previamente diseñado y aprobado por los investigadores y el asesor (LV). Para cada uno de los artículos seleccionados se extrajo la siguiente información:

- **Características generales del estudio:** Autor, país, año de publicación, año de creación del ASP, diseño del estudio, duración del estudio, objetivos del estudio, datos demográficos de la población incluida (Descripción de pacientes en cuanto a edad, comorbilidades y diagnóstico, si aplica), número de pacientes, grupo control, áreas del hospital donde se llevó a cabo el ASP (por ejemplo; el hospital completo, Unidad de Cuidados Intensivos, Departamento de Emergencias, etc.), miembros del equipo ASP, estrategias de ASP, personal a quien va dirigido el programa y comparador o basal.
- **Participación del farmacéutico:** Perfil del farmacéutico, rol en el equipo ASP, intervenciones realizadas, resultados directos de las intervenciones farmacéuticas.
- **Intervenciones farmacéuticas:** Número de intervenciones farmacéuticas, tipo de intervención farmacéutica, tasas de aceptación de las intervenciones, tasa de cumplimiento de las intervenciones.
- **Resultados microbiológicos:** Cambios en la susceptibilidad de los antibióticos, patrones de resistencia antimicrobiana

- **Resultados Clínicos:** Duración de la terapia antimicrobiana (LOT, por sus siglas en inglés ), duración de la estancia hospitalaria (LOS, por sus siglas en inglés), días de terapia antimicrobiana (DOT, por sus siglas en inglés) o dosis diaria definida (DDD, por sus siglas en inglés), tasa de mortalidad, tasa de readmisiones, eventos adversos, errores de medicación, tasa de infecciones.
- **Uso de antibióticos, tasas de aceptación y costos:** Antibióticos estudiados, errores de medicación, uso apropiado de antibióticos, mejora de la terapia antimicrobiana, tasa de aceptación del ASP, tasa de cumplimiento de recomendaciones de ASP, y ahorros económicos.

## 9.6 MANEJO DE DATOS ESPECÍFICOS

Los resultados de la población adulta en los artículos que incluyen población adulta-pediátrica son omitidos en esta revisión.

Los resultados derivados de las intervenciones y uso de antivirales y antifúngicos son omitidos en esta revisión.

Los resultados presentados en la revisión sólo corresponden a las intervenciones donde participa el farmacéutico, otros resultados son omitidos.

Los antibióticos estudiados en cada artículo fueron agrupados de acuerdo con la clasificación propuesta por la OMS en la guía Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries.<sup>(38)</sup>

El tipo de intervenciones reportadas en los distintos ASP se agruparon de acuerdo con la clasificación propuesta por la OMS, en la guía Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries,<sup>(38)</sup> en intervenciones persuasivas-retroalimentación (Pr), persuasivas-educación (Pe), estructurales (E) y restrictivas (R).

Las recomendaciones emitidas por el farmacéutico se clasificaron de la siguiente manera:

- Modificación de antibioticoterapia
  - Cambio de antibiótico
  - Eliminación de terapia duplicada
  - Conversión de la vía de administración
  - Extensión de la duración de la terapia
  - Adición de antibiótico
  - Suspensión de tratamiento
  - Discontinuación prematura de antibióticos
  - Cambio en la duración de la terapia
  - Discontinuación de antibióticos
- Optimización de dosis
  - Incremento de dosis
  - Discontinuación de dosis
  - Ajuste de dosis
  - Desescalamiento
  - Ajuste de frecuencia
  - Ajuste de Dosis basado en la disfunción renal
  - Escalamiento de dosis
  - Disminución de la concentración
  - No especificado
- Otras recomendaciones al prescriptor
  - Diagnóstico adicional
  - Monitoreo de antibioticoterapia
  - Monitoreo clínico
  - Necesidad de Pre-autorización

## 9.7 EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO

La evaluación de riesgo de sesgo de cada artículo incluido en la revisión sistemática se evaluó con la herramienta Cochrane *Effective Practice and Organisation of Care* (EPOC), adaptada a un puntaje tipo semáforo.(103)

## 10. RESULTADOS

La búsqueda en las plataformas digitales arrojó un total de 1255 artículos, de los cuales se excluyeron 199 artículos por duplicidad. En la primera fase de selección por título y resumen se excluyeron un total de 961 artículos, considerando los criterios de inclusión y de exclusión antes mencionados para esta fase.

De la primera fase se incluyeron 95 artículos, además se contemplaron 138 artículos de las referencias, sumando un total de 233 estudios. Tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión de la segunda fase, se excluyeron un total de 198 artículos. Las razones de exclusión se detallan en la *figura 4*. Se incluyen en la presente revisión un total de 35 artículos.

La concordancia de los investigadores se evaluó con el índice *Kappa* de Cohen, obteniendo un resultado de  $K=0.8$ , siendo un resultado sustancial.(104)

El cálculo del índice *Kappa* de Cohen se muestra a continuación.

*Tabla 7. Tabla de contingencia General.*

		General A		Total
		0	1	
General Z	0	890	68	958
	1	27	270	297
Total		917	338	1255

Para calcular la proporción de artículos incluidos.

$$P_c = \frac{\sum_{i=1}^r n_{ii}}{N} = \frac{890 + 270}{1255} = 0.9243027888$$

Donde;  $n_{ii}$ = frecuencia de coincidencia de ambos investigadores.  
 $N$ =número total de artículos.

Proporción de acuerdo esperado por azar.

$$Pa = \sum_{i=1}^r \frac{n_i \cdot n_i}{N^2} = \frac{(917 \times 958) + (338 \times 297)}{(1255)^2} = 0.6214961667$$

Donde;  $n_i$  = frecuencia marginal.

$N$  = número total de artículos.

Para calcular el coeficiente de kappa de cohen

$$K = \frac{Pc - Pa}{1 - Pa} = \frac{0.9243027888 - 0.6214961667}{1 - 0.6214961667}$$

$$K = 0.8000093935$$



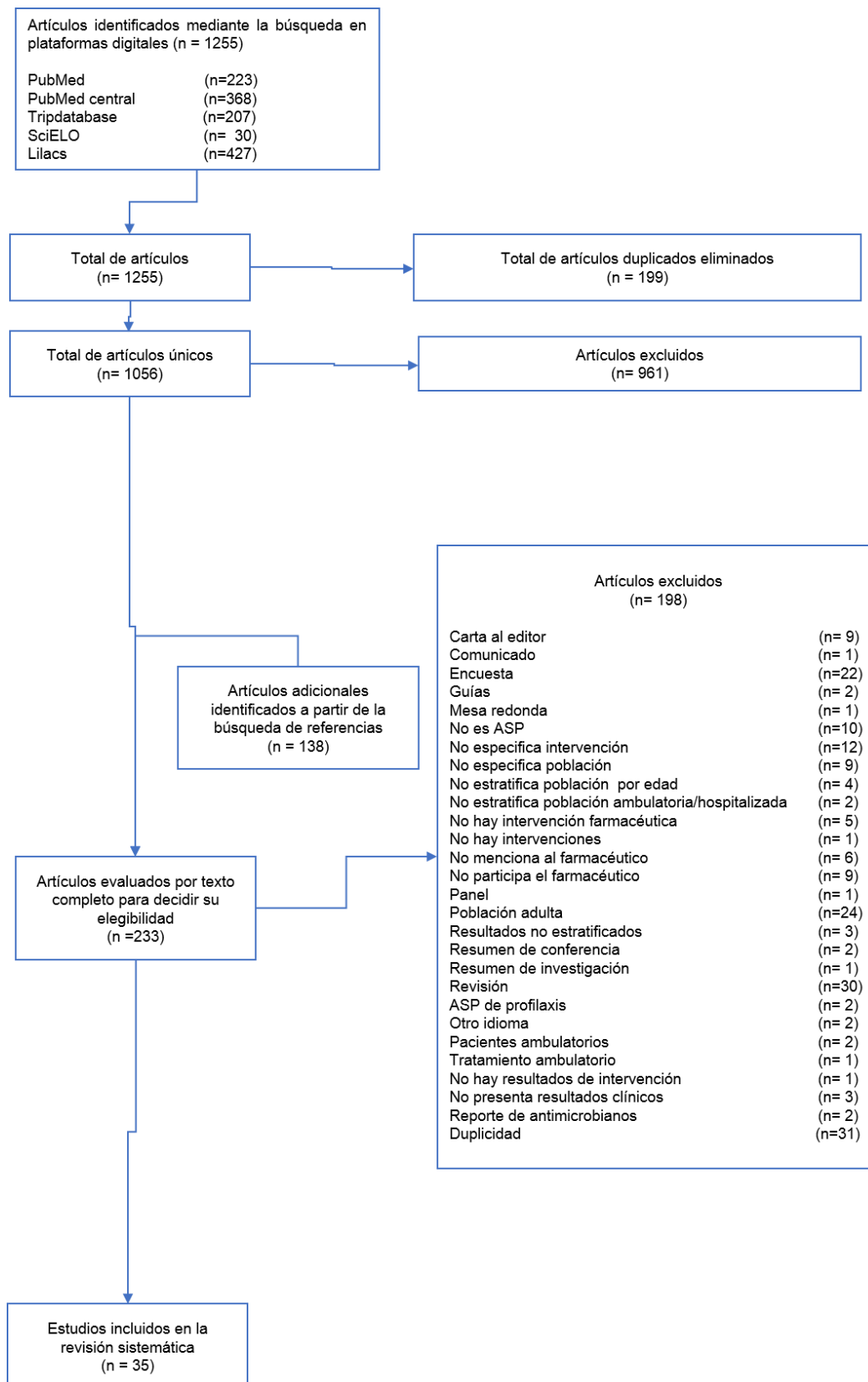
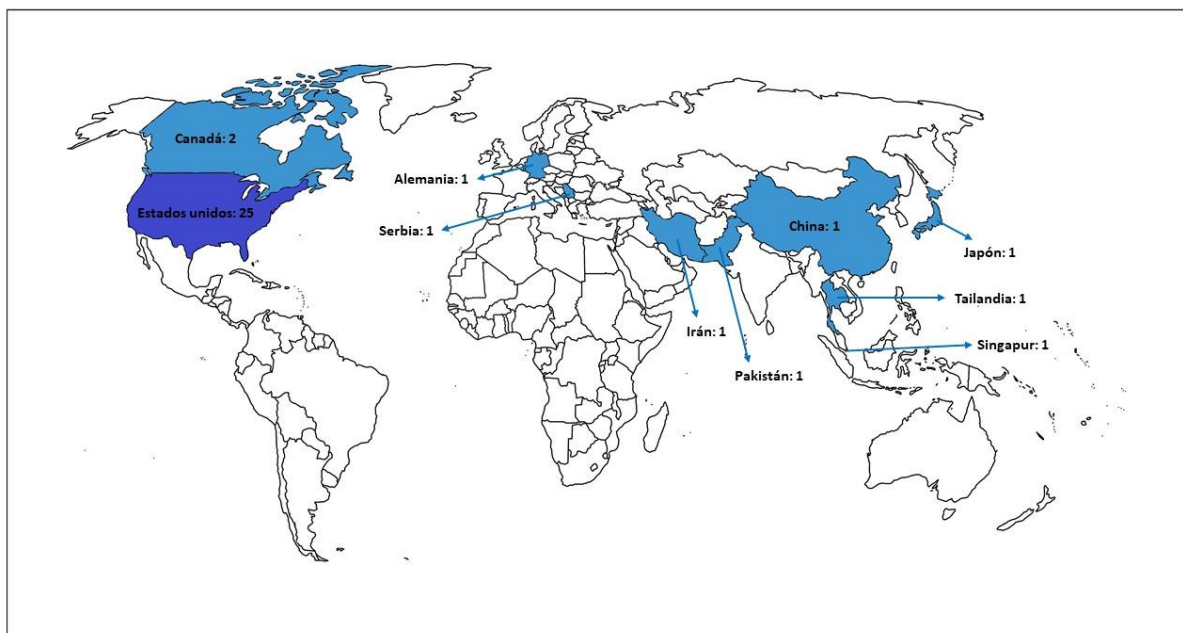


Figura 4. Diagrama de flujo PRISMA de elegibilidad de estudios.

## 10.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ESTUDIOS

La mayoría de los estudios, como se aprecia en la *figura 5*, se concentran en América del Norte, siendo Estados Unidos el país con mayor número de estudios reportados (71.4%, n=25), seguido por Canadá (5.7%, n=2), otros estudios se desarrollaron en Asia (17.1%, n=6) y Europa (5.7%, n=2). No se reportó ningún estudio en África, Oceanía ni en América Latina.



*Figura 5. Distribución geográfica de los estudios.*

El año de creación de ASP de los artículos abarcan desde 2004 a 2017, el mayor porcentaje de inicio de estudios se concentra en el año 2012 (20.0%, n=7). Sólo un artículo<sup>(105)</sup> reporta tener un ASP establecido previo al estudio desarrollado. La duración de los estudios abarca un rango de 4 a 85 meses, la mayoría de los artículos reporta un periodo de estudio de 12 a 34 meses (54.3%, n=19).

La pre-implementación fue el comparador más común entre los estudios (71.4%, n=25), el 11.4% (n=4) no reporta ningún comparador, el 2.9% (n=1) reporta el uso de datos basales, otros métodos de equiparación de resultados incluyen: comparación con otros pacientes (5.7%, n=2), pacientes fuera del ASP (5.7%, n=2), comparación entre pre-implementación, implementación y post- implementación (2.9%, n=1) y comparación con otros hospitales (5.7%, n=2). Los objetivos, diseño de estudio y otras características de los estudios se detallan en la *tabla 8*.

Tabla 8. Características generales de los estudios.

AUTOR / AÑO	PAÍS	DISEÑO DEL ESTUDIO	PERIODO DE ESTUDIO	COMPARADOR O BASAL	OBJETIVO
Metjian, et.al; 2008 <sup>(106)</sup>	Estados Unidos	Prospectivo observacional	Abr 2005 - Jul 2005	NR	Describir las consultas e intervenciones realizadas por, y costo asociado a, un ASP totalmente implementado en un hospital infantil de tercer nivel de atención
DiPentima, et.al; 2009 <sup>(107)</sup>	Estados Unidos	Analítico transversal	Abr 2004 - Mar 2005	NR	Evaluar el impacto de la implementación de ASP en la detección temprana de errores en la prescripción de antimicrobianos y estrategias potencialmente preventivas para reducir la tasa de errores en la prescripción de antimicrobianos
DiPentima, et.al; 2010 <sup>(98)</sup>	Estados Unidos	Estudio cuasiexperimental de antes y después	Pre: Abr 2003 - Mar 2004 Periodo de estudio: Abr 2004 - Mar 2007	Pre-implementación	Evaluar el impacto de la implementación del ASP en la densidad del uso de vancomicina Intravenosa, la detección temprana de errores en la prescripción de vancomicina, las intervenciones y los resultados del ASP y las tasas de infección por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina y enterococos resistentes a la vancomicina en un hospital pediátrico de enseñanza de tercer nivel de atención
Levy, et.al; 2012 <sup>(108)</sup>	Estados Unidos	Retrospectivo observacional	Feb 2007 - Dic 2010	Diferencias en la tasa anual de la utilización de medicamentos.	Cuantificar el uso de antibióticos en pacientes pediátricos hospitalizados en un centro médico académico para evaluar la apropiada prescripción de antibióticos con el fin de diseñar intervenciones efectivas para el ASP pediátrico
Newland, et.al; 2012 <sup>(109)</sup>	Estados Unidos	Cuasiexperimental de antes y después con grupo control	Pre: Ene 2004 - Feb 2008 Periodo de estudio: Mar 2008 - Dic 2010	Pre- intervención y el uso combinado de antibióticos de 25 hospitales infantiles miembros del Child Health Corporation of America	Demostrar el impacto de un ASP con auditoría prospectiva y retroalimentación en el uso de antimicrobianos en un hospital infantil
Valerie-Seah, et.al; 2014 <sup>(110)</sup>	Singapur	Cuasiexperimental de antes y después	Pre: Oct 2009 - Jun 2011 Periodo de estudio: Jul 2011 - Dic 2013	Datos basales sobre el uso y manejo de carbapenémicos	Describir y evaluar el impacto de un ASP formal implementado en el hospital con respecto a una adecuada prescripción y utilización de carbapenémicos

AUTOR / AÑO	PAÍS	DISEÑO DEL ESTUDIO	PERIODO DE ESTUDIO	COMPARADOR O BASAL	OBJETIVO
Goldman, et.al; 2015 <sup>(111)</sup>	Estados Unidos	Observacional retrospectivo	Mar 2008 - May 2013	NR	Determinar cuáles son los antimicrobianos y los diagnósticos más fuertemente asociados con una recomendación de auditoría prospectiva y retroalimentación.
McCulloh, et.al; 2015 <sup>(112)</sup>	Estados Unidos	Observacional retrospectivo	Mar 2008 - Jun 2013	Grupo de pacientes sin recomendación de ASP	Caracterizar los factores a nivel del paciente asociados con los cambios recomendados por ASP para los pacientes ingresados en los servicios de medicina hospitalaria pediátrica en el hospital infantil de atención terciaria.
Gong, et.al; 2016 <sup>(113)</sup>	China	Cuasiexperimental de series temporales de 2 o más intervenciones	Pre: Ene 2011 - Abr 2011 Fase 1: May 2011 - Sep 2011 Fase 2: Oct 2011 - Nov 2012	Pre-implementación	Determinar el efecto incrementado de auditoría y retroalimentación con sanción financiera, para discutir la efectividad de intervenciones simples y económicas en contexto pediátrico y proporcionar referencias para hospitales comunitarios y contrapartes internacionales
Hurst, et.al; 2016 <sup>(114)</sup>	Estados Unidos	Cuasiexperimental de series temporales de 2 o más intervenciones	Pre: Oct 2010 - Sep 2011 Implementación: Oct 2011 - Sep 2013 Post: Oct 2013 - Sep 2014	Comparación entre las 3 fases	Evaluar el Handshake stewardship en el uso de antimicrobianos
Lee K, et.al; 2016 <sup>(115)</sup>	Estados Unidos	Cuasiexperimental de series temporales de 2 o más intervenciones	Pre: Sep 2010 - Ago. 2011 Periodo de implementación: Sep 2011 - Ago. 2012 Post: Sep 2012 - Ago. 2013	Pre-implementación	Determinar si el desarrollo y la implementación de las guías podrían reducir el uso y el costo de los antibióticos de más amplio espectro
Nguyen-Ha, et.al; 2016 <sup>(116)</sup>	Estados Unidos	Cuasiexperimental de series temporales de 2 o más intervenciones	Pre: 2008 -2009 Periodo de estudio: 2009 - Mar 2013	Pre-implementación	Analizar la efectividad de un modelo ASP alternativo para mejorar la idoneidad de los inicios y el uso general de 3 agentes antimicrobianos específicos
Dorzin, et.al; 2017 <sup>(117)</sup>	Estados Unidos	Cuasiexperimental de series temporales de 2 o más intervenciones	Pre (fase 1): Nov 2015 Fase 2: Dic 2015 - Ene 2016 Fase 3: Feb 2016 - Mar 2016	Resultados de la revisión institucional previa sobre el uso de antibióticos en niños ingresados por asma	Implementar un ASP dirigido específicamente para asma en niños para reducir la prescripción injustificada de antibióticos de 7.8% a 5.9%, una diferencia de 25%
Gillon, et.al; 2017 <sup>(118)</sup>	Estados Unidos	Cuasiexperimental de antes y después con grupo control	Pre: Ene 2009- Feb 2012 Post: Mar 2012 - Jun 2014	Pre-implementación Hospitales académicos para niños con ASP bien establecidos. Controles de no intervención (2 instituciones académicas pediátricas con características similares y sin un ASP)	Evaluar el impacto de auditorías prospectivas con retroalimentación en tiempo real en el uso de vancomicina y costos farmacéuticos

AUTOR / AÑO	PAÍS	DISEÑO DEL ESTUDIO	PERIODO DE ESTUDIO	COMPARADOR O BASAL	OBJETIVO
Kreitmeyr, et.al; 2017 <sup>(105)</sup>	Alemania	Cuasiexperimental de antes y después	Pre: Sep 2014 - Dic 2014 Implementación: Ene 2015 – Ago 2015 Post: Sep 2015 - Dic 2015	Pre-implementación	Mejorar los logros previos y extender el programa de mejora en áreas definidas Evaluar el impacto de ASP de intervenciones específicas en consumo de antibióticos en salas generales de pediatría
Lee B, et.al; 2017 <sup>(119)</sup>	Estados Unidos	Cohorte retrospectiva	Mar 2008 - Mar 2014	Comparación entre pacientes con enfermedades crónicas complejas o no, y línea de servicio de medicina o cirugía	Determinar el impacto de ASP en un hospital pediátrico en la duración de la estancia hospitalaria (LOS) y en la tasa de readmisión
Lighter-Fisher, et.al; 2017 <sup>(120)</sup>	Estados Unidos	Cuasiexperimental de antes y después	Pre: Ene 2010 - Dic 2011 Post: Ene 2014 - Dic 2015	Pre-implementación	Informar sobre el efecto de implementar un programa ASP pediátrico hospitalario dentro de un centro médico más grande
Messacar, et.al; 2017 <sup>(121)</sup>	Estados Unidos	Cuasiexperimental de antes y después	Pre: Oct 2010 - Sep 2011 Post: Oct 2013 - Dic 2016	Pre-implementación	Investigar el impacto de un ASP pediátrico en enfermedades infecciosas en un hospital infantil de cuidados cuaternarios
Nzegwu, et.al; 2017 <sup>(122)</sup>	Estados Unidos	Cuasiexperimental de series de tiempo interrumpidas	Pre: Ene 2011 - Jun 2012 Periodo de estudio: Jul 2012 - Jun 2016	Pre-implementación	Evaluar el impacto del ASP en las prácticas de prescripción de antimicrobianos y su utilización en la UCIN
Quintos-Alagheband, et.al; 2017 <sup>(123)</sup>	Estados Unidos	Cuasiexperimental de series temporales de 2 o más intervenciones	Basal: Nov 2011 - Feb 2012 Rendimiento monitoreado durante la temporada alta de VRS (Nov 2013 a Feb 2014; Nov 2014 a Feb 2015)	Pre-implementación	Reducir el porcentaje de pacientes con bronquiolitis por Virus respiratorio sincitial (VRS) expuesto a los antibióticos en la siguiente temporada del VRS en un 25% y reducir el número de días de antibiototerapia por 1000 pacientes VRS
Turner, et.al; 2017 <sup>(124)</sup>	Estados Unidos	Cuasiexperimental de antes y después con grupo control	Pre: Abr 2012 - Abr 2013 Post: Abr 2013 - Ene 2015	Pre-implementación Índice de mezcla de casos agregado mensual para controlar la gravedad promedio del paciente ASP-adulto como control adicional	Evaluar el impacto de en ASP en el uso general de antibióticos

AUTOR / AÑO	PAÍS	DISEÑO DEL ESTUDIO	PERIODO DE ESTUDIO	COMPARADOR O BASAL	OBJETIVO
Wattier, et.al; 2017 <sup>(125)</sup>	Estados Unidos	Cuasiexperimental de series temporales de 2 o más intervenciones	Pre: Oct 2011 – Ago 2013 Fase 1: Sep 2013 - Jun 2015 Periodo de estudio (Fase 2): Jul 2015 - Jul 2016	Pre-implementación	Informar los resultados de una intervención de varios pasos para reducir el uso rutinario de antibióticos comúnmente utilizados como segundos agentes gramnegativos para tratar la neutropenia febril en la institución
Willis, et.al; 2017 <sup>(126)</sup>	Estados Unidos	Cuasiexperimental de antes y después	Pre: Ene 2009 - Feb 2012 Periodo de estudio: Mar 2012 - Sep 2015	Pre-implementación y base de datos del Sistema de Información de Salud Pediátrica	Evaluar si la implementación de ASP resultaría en una disminución en el uso de antimicrobianos y que esta disminución excedería la predicho por las tendencias en otros hospitales infantiles independientes, además de estar asociado con una disminución de los costos de farmacia relacionados con los antimicrobianos
Bio, et.al; 2018 <sup>(127)</sup>	Estados Unidos	Cuasiexperimental con grupo control no equivalente, con evaluación solo después de la intervención	Mar 2015 - Abr 2017	Grupo de pacientes donde las recomendaciones del ASP no fueron seguidas	Avanzar en la base de conocimiento actual y examinar si factores adicionales a nivel de paciente, antimicrobianos, programáticos y a nivel de prescriptor también podrían predecir el desacuerdo a recomendaciones de las auditorías prospectivas y recomendaciones de retroalimentación en la institución
Dassner, et.al; 2018 <sup>(128)</sup>	Estados Unidos	Observacional retrospectivo	Jul 2014 - Jun 2015	Pre-implementación del proceso de segunda firma	Evaluar el proceso de la “segunda firma” y su efectividad como una estrategia de ASP
Haque, et.al; 2018 <sup>(129)</sup>	Pakistán	Cuasiexperimental de antes y después	Pre: Ene 2016 - Mar 2016 Periodo de estudio: Abr - Jun 2016	Pre-implementación	Evaluar el efecto de la implementación de ASP personalizado dirigido por el farmacéutico y compararlo con el control histórico sobre el uso de antibióticos y costo de terapia en la UCIP
Horikoshi, et.al; 2018 <sup>(130)</sup>	Japón	Cuasiexperimental de antes y después	Pre: Abr 2010 - Sep 2011 Periodo de estudio: Oct 2011 - Sep 2015	Pre-implementación	Evaluar el impacto de un ASP persuasivo y restrictivo en niños inmunocomprometidos empleando métricas de procesos y resultados
Kalaba, et.al; 2018 <sup>(131)</sup>	Serbia	Cuasiexperimental de series temporales	Pre: 2010 Periodo de estudio: 2012 - 2014 Post: 2014	Pre-implementación	Combinar las recetas de antibióticos y los resultados de las pruebas de microbiología, que a menudo se registran en piezas de papel separadas por diferentes departamentos, dentro de un hospital infantil líder en Serbia para guiar el uso empírico futuro como parte de los ASP
Chautrakarn, et.al; 2019 <sup>(132)</sup>	Tailandia	Cohorte retrospectiva	Pre: Nov 2016 - Abr 2017 Periodo de estudio: Jul 2017 - Dic 2017	Pre-implementación	Describir la estructura, función e impacto clínico de un ASP pediátrico en uso de antimicrobianos y resultados de pacientes en un hospital de enseñanza de tercer nivel de atención en Tailandia

AUTOR / AÑO	PAÍS	DISEÑO DEL ESTUDIO	PERIODO DE ESTUDIO	COMPARADOR O BASAL	OBJETIVO
Hsu, et.al; 2019 <sup>(133)</sup>	Estados Unidos	Cuasiexperimental de series temporales de 2 o más intervenciones	Pre: Feb 2015 - Jul 2015 Periodo de estudio: Ago 2015 - Ene 2016	Pre-implementación	Realizar auditoria prospectiva y retroalimentación diaria para todos los niños que recibieron vancomicina para determinar si esto puede resultar en una futura reducción en incidencia de vancomicina asociada a lesión real aguda en niños hospitalizados
Kalil, et.al; 2019 <sup>(134)</sup>	Canadá	Cuasiexperimental de series temporales de 2 o más intervenciones	Pre: Dic 2011 - Abr 2012 Fase 1: Dic 2012 - Abr 2013 Fase 2: Dic 2013 - Abr 2014 Fase 3: Dic 2014 - Abr 2015 Post: Dic 2015 - Abr 2016	Pre-implementación	Implementar rondas generales de administración de antimicrobianos para disminuir el uso de antimicrobianos en niños hospitalizados <2 años con bronquiolitis por VRS documentada
Rahbarimanesh, et.al; 2019 <sup>(135)</sup>	Irán	Cuasiexperimental de series temporales de 2 o más intervenciones	Pre: Sep 2014 - Sep 2015 Periodo de estudio: Oct 2015 - Oct 2016	Grupo de pacientes con tratamiento de meropenem o vancomicina pre-ASP	Comparar la eficacia de un ASP versus un método convencional, para los antibióticos meropenem y vancomicina, en pacientes pediátricos iraníes para optimizar los resultados de los pacientes relacionados con la infección
Stultz, et.al; 2019 <sup>(136)</sup>	Estados Unidos	Cuasiexperimental de series temporales de 2 o más intervenciones	Pre: 2008 - 2012 Post: 2013 - 2017	Pre-implementación	Comparar los perfiles de susceptibilidad de <i>P. aeruginosa</i> con el de meropenem, después del desarrollo de la guía de práctica clínica y la implementación de auditoria prospectiva y retroalimentación.
Ting, et.al; 2019 <sup>(137)</sup>	Canadá	Cuasiexperimental de antes y después	Pre: Jul 2010 - Jun 2013 Post: Oct 2014 - Sep 2015	Pre-implementación	Evaluar la efectividad de un ASP en UCIN en optimización de prácticas en prescripción de antibióticos
MacBrayne, 2020 <sup>(138)</sup>	Estados Unidos	Cohorte retrospectiva	Pre: Oct 2010 - Sep 2011 Periodo de estudio: Oct 2011 - Sep 2013 Post: Oct 2013 - Sep 2018	Pre-implementación	Replicar el análisis inicial de 2016 con los siguientes 4 años de datos de handshake stewardship para evaluar la durabilidad del enfoque

## 10. 2 CARACTERÍSTICAS DEL PROA / ASP

### ***Datos demográficos de la población incluida***

Clasificando a los pacientes pediátricos por grupo etario, con base en la FDA y la NOM-008-SSA2<sup>(139, 140)</sup>, las poblaciones más estudiadas son la escolar (17.1%, n=6)<sup>(98, 107, 117, 127, 128, 133)</sup> y la preescolar (17.1%, n=6)<sup>(105, 109-111, 129, 132)</sup>, los infantes corresponden al 8.6% (n=3) de los estudios<sup>(122, 123, 134)</sup> y solo un estudio (2.9%) evalúa a lactantes mayores<sup>(135)</sup>. Tres estudios (8.6%)<sup>(108, 119, 131)</sup> no especifican el promedio de las edades, solo mencionan que evalúan a pacientes menores de 18 años; Los 16 artículos restantes, no reportan la edad de los pacientes incluidos en el estudio, pero refieren población pediátrica.

La mayoría de los estudios (82.9%, n=29) no reporta comorbilidades de los pacientes; Algunas de las comorbilidades mencionadas son: condiciones crónicas complejas, inmunosupresión, enfermedad respiratoria/pulmonar, bronquitis/neumonía por virus sincitial respiratorio, exacerbación de asma, muy bajo peso al nacer, insuficiencia intestinal y nefrotoxicidad, recurrentes asociadas a vancomicina.

Los datos demográficos de cada paciente, incluidos los diagnósticos más frecuentes, se detallan en *la tabla 9*.



Tabla 9. Características del PROA/ASP.

AUTOR / AÑO	NÚMERO DE PACIENTES	EDAD MEDIA (RANGO)	COMORBILIDADES	DIAGNÓSTICOS MÁS FRECUENTES	ANTIBIÓTICOS ESTUDIADOS	ÁREAS DEL HOSPITAL DONDE SE LLEVÓ A CABO EL ASP	MIEMBROS DEL EQUIPO ASP	ESTRATEGIAS DE ASP	PERSONAL A QUIEN ESTA DIRIGIDO EL PROGRAMA
Metjian, et.al; 2008(106)	69	NR	NR	-Sospecha de sepsis. -Infección en torrente sanguíneo asociada a línea central. -Sospecha de infección en torrente sanguíneo asociado a línea central.	Antibióticos de acceso, de vigilancia y de reserva; antivirales y antifúngicos	Todas las áreas del hospital	Farmacéuticos y un Médico de enfermedades infecciosas	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Consulta con expertos Autorización de prescripción Revisión de la prescripción	Médicos y personal del hospital
DiPentima, et.al; 2009 <sup>(107)</sup>	257	8.5 años (11 días - 21 años)	NR	-Infecciones intraabdominales -Infecciones de derivación ventriculoperitoneal -Meningitis bacteriana -Neumonía nosocomial -Neutropenia febril.	Antibióticos de acceso, de vigilancia y de reserva; antifúngicos	Todas las áreas del hospital	Un farmacéutico y un médico pediatra de enfermedades infecciosas.	Recomendaciones Evaluación de errores en la prescripción Rondas clínicas Consulta con expertos Implementación de guías Ingreso de órdenes médicas por sistemas computarizados Revisión de la prescripción	Médicos

AUTOR / AÑO	NÚMERO DE PACIENTES	EDAD MEDIA (RANGO)	COMORBILIDADES	DIAGNÓSTICOS MÁS FRECUENTES	ANTIBIÓTICOS ESTUDIADOS	ÁREAS DEL HOSPITAL DONDE SE LLEVÓ A CABO EL ASP	MIEMBROS DEL EQUIPO ASP	ESTRATEGIAS DE ASP	PERSONAL A QUIEN ESTA DIRIGIDO EL PROGRAMA
DiPentima, et.al; 2010 <sup>(98)</sup>	Grupo de intervención: 139 Total: 1709	Grupo de intervención: 7.8 años (10 días a 21 años) Total: 3 años (10 días a 21 años)	NR	NR	Antibióticos de acceso, de vigilancia y de reserva; antifúngicos	Todas las áreas del hospital	Un farmacéutico clínico y un médico pediatra de enfermedades infecciosas	Retroalimentación Recomendaciones Comunicación con prescriptor Evaluación de los errores en la prescripción Rondas clínicas Consulta con expertos Implementación de guías Ingreso de órdenes médicas por sistemas computarizados Preautorización Revisión de la prescripción	Médicos
Levy, et.al; 2012 <sup>(108)</sup>	12908	<18 años	NR	-Sepsis -Fiebre e inmunosupresión -Enfermedades respiratorias/Neumonía	Antibióticos de acceso, de vigilancia y de reserva; antivirales y antifúngicos	Todas las áreas del hospital	Un farmacéutico y un médico de enfermedades infecciosas	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Evaluación de los errores en la prescripción Consulta con expertos Implementación de guías Educación Revisión de la prescripción	Médicos

AUTOR / AÑO	NÚMERO DE PACIENTES	EDAD MEDIA (RANGO)	COMORBILIDADES	DIAGNÓSTICOS MÁS FRECUENTES	ANTIBIÓTICOS ESTUDIADOS	ÁREAS DEL HOSPITAL DONDE SE LLEVÓ A CABO EL ASP	MIEMBROS DEL EQUIPO ASP	ESTRATEGIAS DE ASP	PERSONAL A QUIEN ESTA DIRIGIDO EL PROGRAMA
Newland, et.al; 2012 <sup>(109)</sup>	Total: 8765	2.5 años (68 días a 10 años)	NR	-Sospecha de sepsis -Fiebre y neutropenia -Infecciones intraabdominales	Antibióticos de acceso, de vigilancia y de reserva	Todas las áreas del hospital	Un farmacéutico clínico, un médico de enfermedades infecciosas, un analista de datos	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Comunicación con el prescriptor Consulta con expertos Monitoreo de antibioticoterapia Revisión de la prescripción	Médicos
Valerie-Seah, et.al; 2014 <sup>(110)</sup>	350	2 años (6.1 desviación estándar)	NR	-Sepsis -Neutropenia febril -Infecciones de torrente sanguíneo	Antibióticos de vigilancia	Medicina pediátrica, Cirugía pediátrica, Hemo-oncología pediátrica, Neonatología	Un médico de enfermedades infecciosas y un farmacéutico de tiempo completo	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Comunicación con el prescriptor Consulta con expertos Implementación de guías Educación Revisión de la prescripción	Médicos
Goldman, et.al; 2015 <sup>(111)</sup>	14,402	2.5 años (68 días a 10 años)	NR	Sospecha de sepsis, condiciones quirúrgicas y fiebre en el entorno de la neutropenia.	Antibióticos de acceso, de vigilancia y de reserva	Todas las áreas del hospital	Un farmacéutico y un médico de enfermedades infecciosas	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Comunicación con el prescriptor Consulta con expertos Preautorización Revisión de la prescripción	Médicos

AUTOR / AÑO	NÚMERO DE PACIENTES	EDAD MEDIA (RANGO)	COMORBILIDADES	DIAGNÓSTICOS MÁS FRECUENTES	ANTIBIÓTICOS ESTUDIADOS	ÁREAS DEL HOSPITAL DONDE SE LLEVÓ A CABO EL ASP	MIEMBROS DEL EQUIPO ASP	ESTRATEGIAS DE ASP	PERSONAL A QUIEN ESTA DIRIGIDO EL PROGRAMA
McCulloh, et.al; 2015 <sup>(112)</sup>	2,163	No se especifica	NR	Neumonía adquirida en la comunidad	Antibióticos de acceso, de vigilancia y de reserva	Todas las áreas del hospital	Un farmacéutico clínico y un médico pediatra de enfermedades infecciosas	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Seguimiento	Médicos
Gong, et.al; 2016 <sup>(113)</sup>	NR	NR	NR	NR	Antibióticos de acceso y de vigilancia	Todas las áreas del hospital	Grupo de administración: administradores de hospitales Grupo de supervisión: farmacéuticos, un profesional certificado en enfermedades infecciosas pediátricas, expertos en sistemas de información y microbiólogos.	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Consulta con expertos Implementación de guías Preautorización Autorización de la prescripción Revisión de la prescripción Orden de suspensión	Médicos
Hurst, et.al; 2016 <sup>(114)</sup>	Pre:12,257 Fase de planeación: 28,424 Post: 25,760	NR	NR	NR	Antibióticos de acceso, de vigilancia y de reserva; antivirales y antifúngicos	Todas las áreas del hospital	Médico, farmacéutico y analista de datos	Rondas clínicas Encuestas Implementación de guías Educación Revisión de la prescripción	Médicos

AUTOR / AÑO	NÚMERO DE PACIENTES	EDAD MEDIA (RANGO)	COMORBILIDADES	DIAGNÓSTICOS MÁS FRECUENTES	ANTIBIÓTICOS ESTUDIADOS	ÁREAS DEL HOSPITAL DONDE SE LLEVÓ A CABO EL ASP	MIEMBROS DEL EQUIPO ASP	ESTRATEGIAS DE ASP	PERSONAL A QUIEN ESTA DIRIGIDO EL PROGRAMA
Lee K, et.al; 2016 <sup>(115)</sup>	NR	NR	NR	NR	Antibióticos de vigilancia	UCIP, UCICV y UCIN	Un farmacéutico y un médico de enfermedades infecciosas	Auditoria Retroalimentación Recomendación Comunicación con el prescriptor Discusión con especialistas de ASP Implementación de guías Educación Revisión de la prescripción	Médicos y farmacéuticos
Nguyen-Ha, et.al; 2016 <sup>(116)</sup>	Pre: 282 Post: 3410 total pacientes por trimestre	NR	NR	NR	Antibióticos de vigilancia; antifúngicos	Todas las áreas del hospital	Médicos de enfermedades infecciosas y farmacéuticos clínicos.	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Rondas clínicas Seguimiento Consulta con expertos Implementación de guías Educación Implementación de Sistema de comunicación electrónico	Médicos
Dorzin, et.al; 2017 <sup>(117)</sup>	68	5.9 años (1.2-16 años)	Exacerbación de asma	NR	Antibióticos de acceso, de vigilancia y de reserva	Pediatría general, UCIP, y la sala de emergencias pediátricas	Un residente de farmacia, un farmacéutico pediátrico, un neumólogo pediátrico, un especialista en enfermedades infecciosas pediátricas, un responsable de la mejora de la calidad y miembros del departamento de pediatría.	Auditoria Retroalimentación Consulta con expertos Implementación de guías	Médicos

AUTOR / AÑO	NÚMERO DE PACIENTES	EDAD MEDIA (RANGO)	COMORBILIDADES	DIAGNÓSTICOS MÁS FRECUENTES	ANTIBIÓTICOS ESTUDIADOS	ÁREAS DEL HOSPITAL DONDE SE LLEVÓ A CABO EL ASP	MIEMBROS DEL EQUIPO ASP	ESTRATEGIAS DE ASP	PERSONAL A QUIEN ESTA DIRIGIDO EL PROGRAMA
Gillon, et.al; 2017 <sup>(118)</sup>	Pre: 2,123,509 Todos: 1,503,938	NR	NR	Infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a la metilicina	Antibióticos de vigilancia, y de reserva	NR	Un farmacéutico y un médico pediatra de enfermedades infecciosas	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Consulta con expertos Preautorización	Médicos
Kreitmeyr, et.al; 2017 <sup>(105)</sup>	Pre: 273 Post: 263	Pre 3.7 años (1 día-29.7 años) Post: 3.6 años (1 día-30.5 años)	NR	Neumonía adquirida en comunidad	Antibióticos de acceso, de vigilancia y de reserva	Cuatro unidades de pediatría general	Dos pediatras especialistas en enfermedades infecciosas y 2 farmacéuticos clínicos	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Revisión de indicación de antibiótico Rondas clínicas Consulta con expertos Implementación de guías Educación Dispensación por farmacia central Notificación de susceptibilidad-resistencia Preautorización Revisión de resultados de cultivos Revisión de la prescripción	Médicos
Lee B, et.al; 2017 <sup>(119)</sup>	Total: 8038	<18 años	Condiciones crónicas complejas	Sospecha de sepsis y neumonía adquirida en la comunidad	Antibióticos de acceso, de vigilancia y de reserva	UCIP, UCIN y el servicio de hematología/oncología	Un farmacéutico de enfermedades infecciosas y un médico de enfermedades infecciosas	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Consulta con expertos Monitoreo de antibioticoterapia Revisión de la prescripción	Médicos

AUTOR / AÑO	NÚMERO DE PACIENTES	EDAD MEDIA (RANGO)	COMORBILIDADES	DIAGNÓSTICOS MÁS FRECUENTES	ANTIBIÓTICOS ESTUDIADOS	ÁREAS DEL HOSPITAL DONDE SE LLEVÓ A CABO EL ASP	MIEMBROS DEL EQUIPO ASP	ESTRATEGIAS DE ASP	PERSONAL A QUIEN ESTA DIRIGIDO EL PROGRAMA
Lighter-Fisher, et.al; 2017 <sup>(120)</sup>	NR	NR	NR	NR	Antibióticos de acceso, de vigilancia y de reserva; antivirales y antifúngicos	Todas las áreas del hospital	Un médico de enfermedades infecciosas, un epidemiólogo y 2 Farmacéuticos pediatras clínicos con nivel doctoral	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Seguimiento Consulta con expertos Implementación de guías Educación Desarrollo de antibiogramas Restricción de medicamentos Preautorización	Médicos
Messacar, et.al; 2017 <sup>(121)</sup>	NR	NR	NR	NR	Antibióticos de acceso, de vigilancia y de reserva	Todas las áreas del hospital	Un médico especialista en enfermedades infecciosas pediátricas y dos farmacéuticos especialistas en enfermedades infecciosas.	Auditoria Retroalimentación Consulta con expertos Decisiones en tiempo real para un diagnóstico rápido	Médicos
Nzegwu, et.al; 2017 <sup>(122)</sup>	Pre:1,204 Post: 3,347	Edad gestacional Pre: 35.4 +/- 4.7 semanas Post:35.5 +/- 4.5 semanas	NR	NR	Antibióticos de acceso, de vigilancia y de reserva	UCIN	Un neonatólogo, un becario de medicina perinatal, un médico de enfermedades infecciosas pediátricas, un farmacéutico clínico pediátrico, una enfermera registrada de la UCIN y un profesional del control de infecciones.	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Rondas clínicas Discusión con especialistas de ASP Implementación de guías Educación Revisión de la prescripción	Médicos y enfermeras

AUTOR / AÑO	NÚMERO DE PACIENTES	EDAD MEDIA (RANGO)	COMORBILIDADES	DIAGNÓSTICOS MÁS FRECUENTES	ANTIBIÓTICOS ESTUDIADOS	ÁREAS DEL HOSPITAL DONDE SE LLEVÓ A CABO EL ASP	MIEMBROS DEL EQUIPO ASP	ESTRATEGIAS DE ASP	PERSONAL A QUIEN ESTA DIRIGIDO EL PROGRAMA
Quintos-Alagheband, et.al; 2017 <sup>(123)</sup>	Pre: 73 Grupo de estudio: 217 Total: 290	5.0 meses (2.0-13.0 meses)	Bronquiolitis viral o neumonía viral confirmada como positiva para el Virus Sincitial Respiratorio (RSV)	NR	Antibióticos de acceso, de vigilancia y de reserva	DE	Médicos, enfermeras, farmacéuticos clínicos, especialistas en microbiología, experto en tecnología de la información, el departamento de emergencias pediátricas y el departamento de mejora de la calidad	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Rondas clínicas Consulta con expertos Implementación de guías Educación Ingreso de órdenes médicas por sistemas computarizados Implementación de pruebas virales	Médicos y personal del hospital
Turner, et.al; 2017 <sup>(124)</sup>	NR	NR	NR	NR	Antibióticos de acceso, de vigilancia y de reserva	Todas las unidades de pediatría	Médicos de enfermedades infecciosas y farmacéuticos pediátricos	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Comunicación con el prescriptor Implementación de guías Revisión de la prescripción	Médicos
Wattier, et.al; 2017 <sup>(125)</sup>	NR	NR	NR	NR	Antibióticos de vigilancia	Servicios de oncología y trasplante de células madre hematopoyéticas	Un médico de enfermedades infecciosas y un farmacéutico de enfermedades infecciosas	Auditoria Retroalimentación Comunicación con prescriptor Discusión con especialistas de ASP Restricción de medicamentos Preautorización	Médicos



AUTOR / AÑO	NÚMERO DE PACIENTES	EDAD MEDIA (RANGO)	COMORBILIDADES	DIAGNÓSTICOS MÁS FRECUENTES	ANTIBIÓTICOS ESTUDIADOS	ÁREAS DEL HOSPITAL DONDE SE LLEVÓ A CABO EL ASP	MIEMBROS DEL EQUIPO ASP	ESTRATEGIAS DE ASP	PERSONAL A QUIEN ESTA DIRIGIDO EL PROGRAMA
Willis, et.al; 2017 <sup>(126)</sup>	NR	NR	NR	NR	Antibióticos de acceso, de vigilancia y de reserva; antivirales y antifúngicos	Todas las áreas del hospital	Un farmacéutico y un médico pediatra de enfermedades infecciosas.	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Seguimiento Consulta con expertos Implementación de guías Monitoreo de antibioticoterapia Preautorización Revisión de la prescripción	Médicos, farmacéuticos y profesional en enfermería
Bio, et.al; 2018 <sup>(127)</sup>	Pacientes que seguían recomendaciones de ASP: 1,046 Pacientes que no seguían las recomendaciones de ASP: 187 Total: 1593	Pacientes que seguían recomendaciones de ASP: 5.6 +/- 6.7 años Pacientes que no seguían recomendaciones de ASP: 8.2 +/- 9.5 años	NR	Sepsis e infección respiratoria	Antibióticos de acceso, de vigilancia y de reserva	UCIP, UCIN, ICN, UCICV, servicio de cardiología, servicio de hematología-oncología. (posteriormente ampliado a todos los hospitales)	Director médico y farmacéuticos	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Comunicación con el prescriptor Discusión con los especialistas de ASP Restricción de medicamentos Preautorización	Médicos

AUTOR / AÑO	NÚMERO DE PACIENTES	EDAD MEDIA (RANGO)	COMORBILIDADES	DIAGNÓSTICOS MÁS FRECUENTES	ANTIBIÓTICOS ESTUDIADOS	ÁREAS DEL HOSPITAL DONDE SE LLEVÓ A CABO EL ASP	MIEMBROS DEL EQUIPO ASP	ESTRATEGIAS DE ASP	PERSONAL A QUIEN ESTA DIRIGIDO EL PROGRAMA
Dassner, et.al; 2018 <sup>(128)</sup>	Pre: 219 Post:170	Pre: 6 años (0.98–13 años) Post: 6 años (1–13 años)	NR	Infección en huesos, articulaciones y/o piel, sepsis, infección en línea central, fiebre y neutropenia.	Antibióticos de vigilancia y de reserva	UCIP, UCIN, DE, así como para pacientes en cualquier lugar con shock séptico, meningitis, neutropenia febril, o perioperativo	Médicos de enfermedades infecciosas, farmacéuticos de enfermedades infecciosas y residentes en farmacia de enfermedades infecciosas	Autorización de la prescripción Revisión de la prescripción	Médicos y enfermeras
Haque, et.al; 2018 <sup>(129)</sup>	Pre: 135 Post:127	Pre: 26 meses (1 mes - 16 años) Post: 24 meses	NR	Tratamiento empírico, profilaxis, enfermedades quirúrgicas, enfermedades del sistema cardiovascular y enfermedades neurológicas	Antibióticos de acceso, de vigilancia y de reserva	UCIP, Unidad de cuidados intensivos cardiovasculares	Intensivista pediátrico, farmacéutico de cuidados intensivos y médico de enfermedades infecciosas pediátricas	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Monitoreo de antibioticoterapia Detección y prevención de interacciones farmacéuticas	Médicos

AUTOR / AÑO	NÚMERO DE PACIENTES	EDAD MEDIA (RANGO)	COMORBILIDADES	DIAGNÓSTICOS MÁS FRECUENTES	ANTIBIÓTICOS ESTUDIADOS	ÁREAS DEL HOSPITAL DONDE SE LLEVÓ A CABO EL ASP	MIEMBROS DEL EQUIPO ASP	ESTRATEGIAS DE ASP	PERSONAL A QUIEN ESTA DIRIGIDO EL PROGRAMA
Horikoshi, et.al; 2018 <sup>(130)</sup>	NR	NR	NR	Neutropenia febril y bacteremia	Antibióticos de acceso y de vigilancia; antifúngicos	Unidad de Hematología-Oncología y trasplante de células madre hematopoyéticas	Farmacéuticos y médicos de enfermedades infecciosas	Auditoria Retroalimentación Implementación de guías Monitoreo de antibioticoterapia Resultados en tiempo real Implementación de pruebas virales Restricción de antibióticos Preautorización	Médicos
Kalaba, et.al; 2018 <sup>(131)</sup>	NR	<18 años	NR	NR	Antibióticos de acceso, de vigilancia y de reserva; Antifúngicos	Todas las unidades de cirugía pediátrica y pediatría	Farmacólogos clínicos, especialistas en enfermedades infecciosas y microbiólogos	Consulta con expertos Implementación de guías Restricción de medicamentos Preautorización	Médicos

AUTOR / AÑO	NÚMERO DE PACIENTES	EDAD MEDIA (RANGO)	COMORBILIDADES	DIAGNÓSTICOS MÁS FRECUENTES	ANTIBIÓTICOS ESTUDIADOS	ÁREAS DEL HOSPITAL DONDE SE LLEVÓ A CABO EL ASP	MIEMBROS DEL EQUIPO ASP	ESTRATEGIAS DE ASP	PERSONAL A QUIEN ESTA DIRIGIDO EL PROGRAMA
Chautrakar n, et.al; 2019 <sup>(132)</sup>	Pre: 1055 Post: 1184	Pre: 45 meses (14 - 96 meses) Post: 40 meses (11 - 95 meses)	NR	NR	Antibióticos de vigilancia y de reserva	Todas las unidades de pediatría	Pediatras de enfermedades infecciosas y farmacéuticos con formación en enfermedades infecciosas	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Rondas clínicas Implementación de guías Educación Revisión de la prescripción	Médicos
Hsu, et.al; 2019 <sup>(133)</sup>	Pre: 200 Post: 186	Pre: 7.6 años (1.6-15.7) Post: 5.9 años (0.5-14.6)	Nefrotoxinas concurrentes, Inmunocomprometido, Enfermedad cardiovascular, Enfermedad pulmonar estructural, Insuficiencia intestinal	Sepsis, infección del sistema nervioso central e infecciones de piel y tejidos blandos	Antibióticos de vigilancia	Todas las áreas del hospital	Farmacéuticos	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Servicio de farmacocinética clínica Comunicación con el prescriptor Implementación de guías Monitoreo de antibioticoterapia Restricción de medicamentos Preautorización Revisión de la prescripción	Médicos

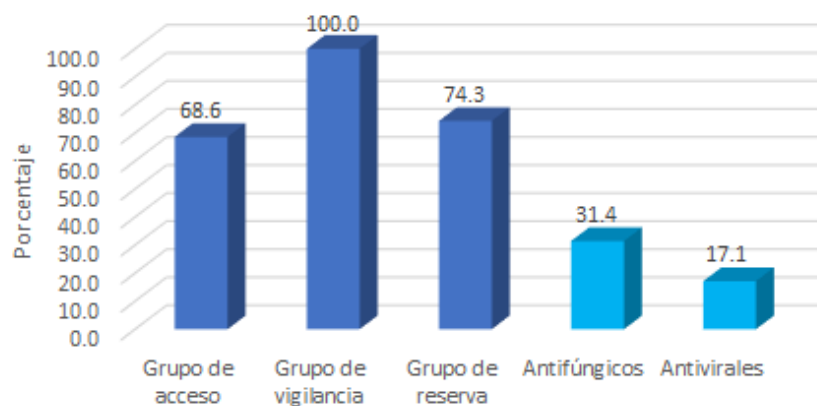
AUTOR / AÑO	NÚMERO DE PACIENTES	EDAD MEDIA (RANGO)	COMORBILIDADES	DIAGNÓSTICOS MÁS FRECUENTES	ANTIBIÓTICOS ESTUDIADOS	ÁREAS DEL HOSPITAL DONDE SE LLEVÓ A CABO EL ASP	MIEMBROS DEL EQUIPO ASP	ESTRATEGIAS DE ASP	PERSONAL A QUIEN ESTA DIRIGIDO EL PROGRAMA
Kalil, et.al; 2019 <sup>(134)</sup>	Post: 398	Pre: 3.6 meses (1.7-9.0 meses) Post: 3.7 meses (1.5-7.5 meses)	Bronquiolitis causada por el Virus Sincitial Respiratorio	NR	Antibióticos de acceso, de vigilancia y de reserva	UCI, servicio general de pacientes pediátricos	Un médico de enfermedades infecciosas pediátricas y un farmacéutico clínico	Auditoria Retroalimentación Comunicación con el prescriptor	Médicos
Rahbarimaneh, et.al; 2019 <sup>(135)</sup>	Pre: 67 Post: 68 Total:135	Total: (12.2–20.6 meses)	NR	Sepsis, neumonía, Meningitis y Urosepsis.	Antibióticos de vigilancia	Todas las áreas del hospital	Médicos de enfermedades infecciosas y farmacéuticos de enfermedades infecciosas, personas capacitadas en el seguimiento de brotes (epidemiólogos), prevenciónistas de infecciones, microbiólogos clínicos y dos científicos en datos	Retroalimentación Recomendaciones Comunicación con el prescriptor Discusión con especialistas de ASP Consulta con expertos Resultados en tiempo real Autorización de la prescripción Revisión de resultados de cultivos Revisión de la prescripción	Médicos

AUTOR / AÑO	NÚMERO DE PACIENTES	EDAD MEDIA (RANGO)	COMORBILIDADES	DIAGNÓSTICOS MÁS FRECUENTES	ANTIBIÓTICOS ESTUDIADOS	ÁREAS DEL HOSPITAL DONDE SE LLEVÓ A CABO EL ASP	MIEMBROS DEL EQUIPO ASP	ESTRATEGIAS DE ASP	PERSONAL A QUIEN ESTA DIRIGIDO EL PROGRAMA
Stultz, et.al; 2019 <sup>(136)</sup>	NR	NR	NR	NR	Antibióticos de vigilancia	Todas las áreas del hospital	Farmacéuticos y médicos en enfermedades infecciosas	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Educación Revisión de la prescripción	Médicos
Ting, et.al; 2019 <sup>(137)</sup>	Pre: 2003 Post: 667	NR	muy-bajo peso al nacer	NR	Antibióticos de vigilancia y de reserva	UCIN	Un farmacéutico clínico, un neonatólogo con formación de postgrado en enfermedades infecciosas, y un médico de enfermedades infecciosas pediátricas	Auditoria Retroalimentación Implementación de guías Educación Desarrollo de antibiogramas Restricción de medicamentos Revisión de la prescripción	Médicos y enfermeras

AUTOR / AÑO	NÚMERO DE PACIENTES	EDAD MEDIA (RANGO)	COMORBILIDADES	DIAGNÓSTICOS MÁS FRECUENTES	ANTIBIÓTICOS ESTUDIADOS	ÁREAS DEL HOSPITAL DONDE SE LLEVÓ A CABO EL ASP	MIEMBROS DEL EQUIPO ASP	ESTRATEGIAS DE ASP	PERSONAL A QUIEN ESTA DIRIGIDO EL PROGRAMA
MacBrayne , 2020 <sup>(138)</sup>	NR	NR	NR	NR	Antibióticos de acceso, de vigilancia y de reserva; antivirales y antifúngicos	Todas las áreas del hospital	Un médico de enfermedades infecciosas pediátricas y 2 farmacéuticos de enfermedades infecciosas pediátricas	Retroalimentación Rondas clínicas Consulta con expertos Educación Revisión de la prescripción	Médicos

### **Antibióticos estudiados**

Como muestra la *figura 6*, todos los estudios enfocan sus intervenciones a los antibióticos del grupo de vigilancia, especialmente vancomicina y meropenem; los antibióticos del grupo de reserva son los segundos más estudiados (74.3%, n=26), con el uso de Colistina y Linezolid; los antibióticos del grupo de acceso fueron los menos estudiados de manera directa (68.6%, n=24).



*Figura 6. Antibióticos estudiados.*

### **Área del hospital donde se llevó a cabo el ASP**

Los estudios, en su mayoría, se desarrollaron en todo el hospital (48.6%, n=17); el resto de los estudios se llevaron a cabo en áreas específicas de la institución, como en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, departamento de emergencias, etcétera; sólo un artículo no reportó el área del hospital donde se llevó a cabo el estudio.<sup>(118)</sup> Las áreas del hospital donde se llevó a cabo el ASP de cada estudio se detallan en la *tabla 9*.



### ***Miembros del equipo central de ASP y estrategias generales del ASP***

El equipo multidisciplinario que conforma el equipo central del ASP, además del profesional farmacéutico, incluye a médicos (97.1%, n=34), personal de enfermería (5.7%, n=2) y otros profesionales como microbiólogos, responsables de mejora de calidad, expertos en tecnología de la información y analistas de datos (22.9%, n=8).

Las estrategias generales que utilizó el equipo central en cada ASP se detallan en la *tabla 9*.

### ***Personal a quien está dirigido el programa***

Las diversas actividades del ASP son dirigidas al personal médico en el 100% de los estudios; además hay estudios que reportan actividades dirigidas a otros profesionales de la salud, como el personal de enfermería (11.4%, n=4), farmacéuticos (5.7%, n=2) y personal del hospital (5.7%, n=2).

## **10.3 PARTICIPACIÓN DEL FARMACÉUTICO EN EL ASP**

La participación detallada del farmacéutico en cada estudio se describe en la *tabla 10*.

### ***Perfil del profesional farmacéutico***

Los artículos seleccionados incluyen al farmacéutico como miembro del equipo ASP; sin embargo, el grado de preparación de este varía en cada estudio, desde residentes de farmacia, farmacéuticos o farmacéuticos clínicos, farmacéuticos con especialidad en pediatría, farmacéuticos con formación en enfermedades infecciosas o en ASP, hasta farmacéuticos con formación postdoctoral, los porcentajes se muestran en la *figura 7*.

Dassner et. al., es el único que reporta la participación simultánea de farmacéuticos con diferente grado de preparación, un farmacéutico de enfermedades infecciosas y residentes de farmacia.

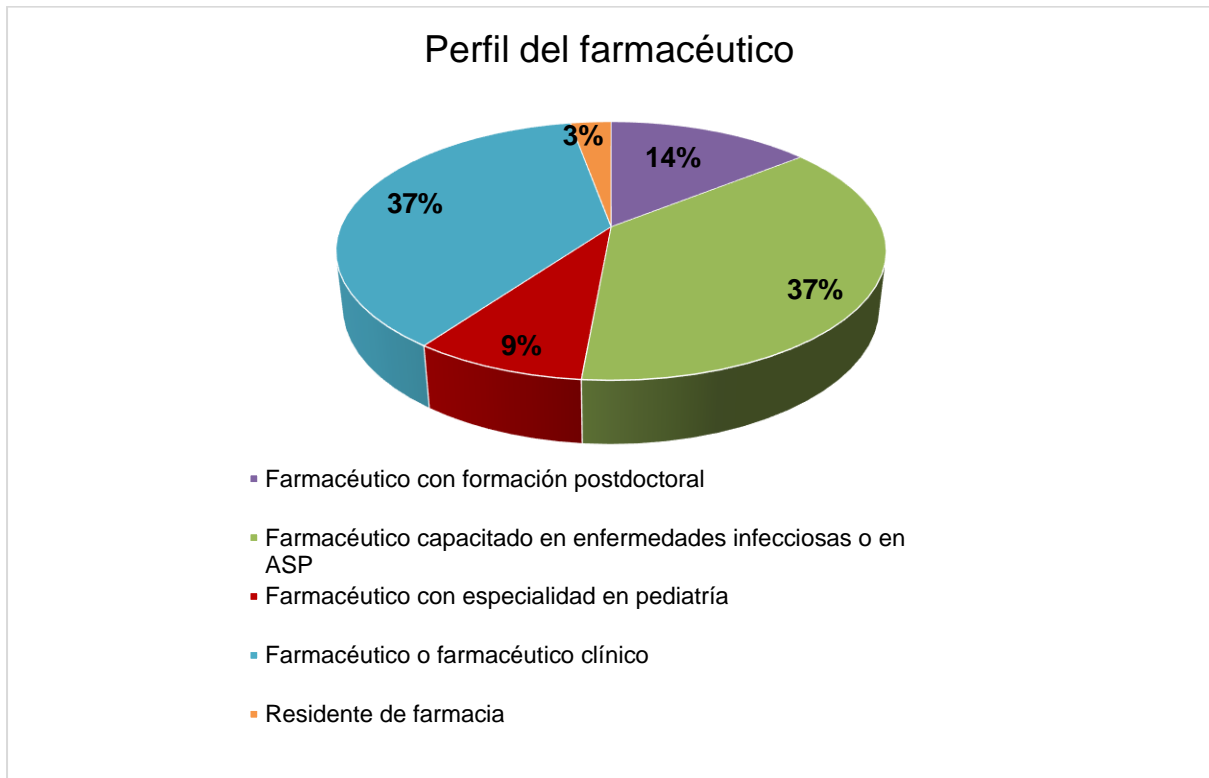


Figura 7. Perfil del profesional farmacéutico en el ASP.

### **Rol del profesional farmacéutico en el equipo ASP**

Solo 4 estudios de los estudios reportan que el farmacéutico lidera el equipo central del ASP; ocho estudios indican que el farmacéutico es colíder del equipo; la mayoría de los estudios señala que el farmacéutico solamente es un miembro activo del equipo. Los porcentajes se muestran en la *figura 8*.

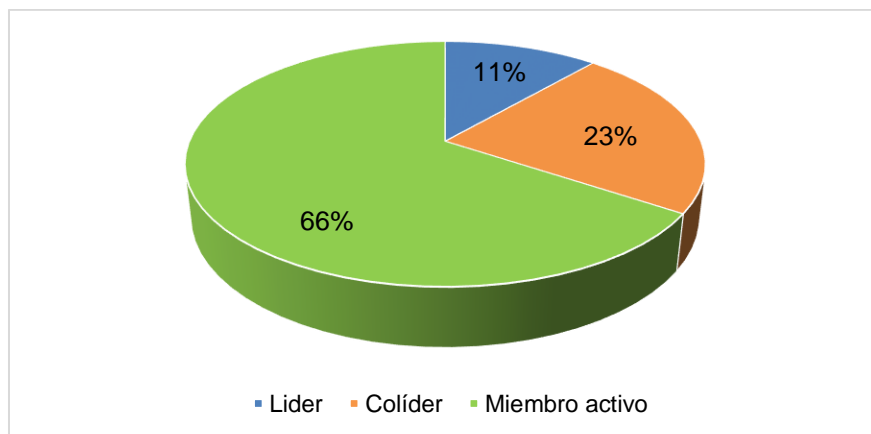
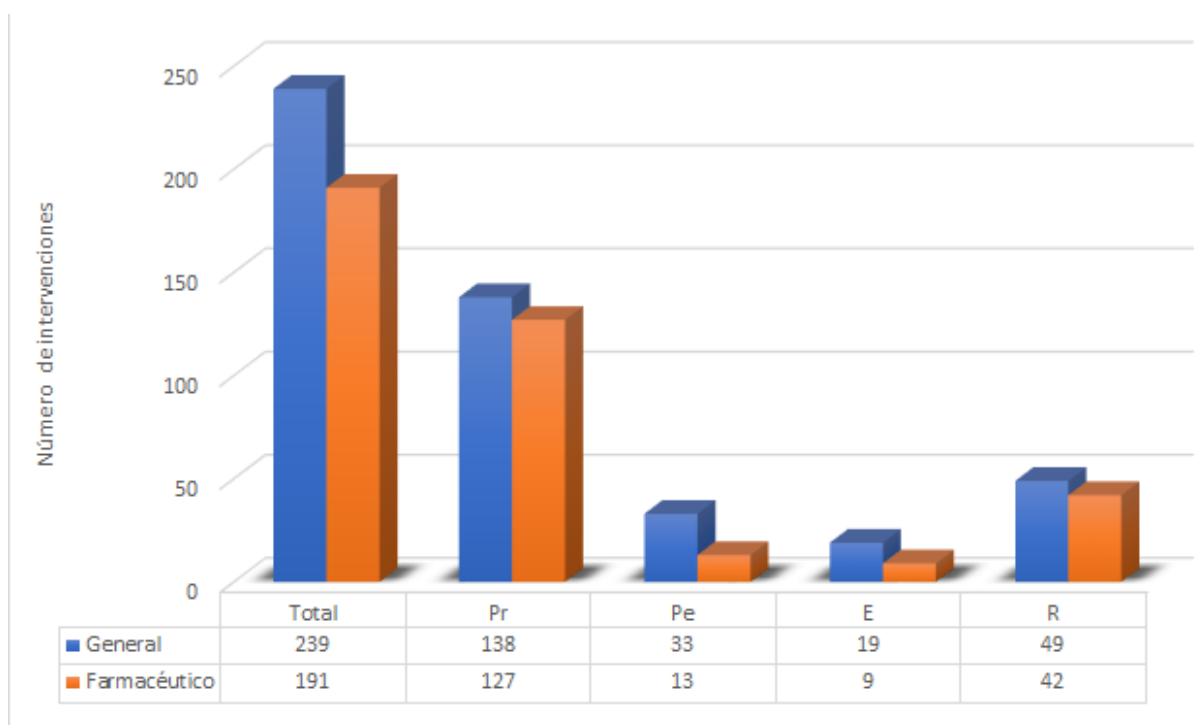


Figura 8. Rol del farmacéutico en el equipo central del ASP.

### **Tipo de intervenciones que realiza el farmacéutico**

Según se observa en la *figura 9*, el farmacéutico participa en 191 intervenciones de las 239 totales resultantes de la sumatoria de los estudios; esto es, el farmacéutico tiene una participación general del 79.9% en las intervenciones de ASP. La menor participación del farmacéutico, respecto a las intervenciones generales implementadas, se observa en las intervenciones del tipo persuasivo-educación (Pe) con un 60.6%, seguido por las intervenciones del tipo estructurales (E) 52.6%. Se observa una perspectiva favorable en las intervenciones del tipo persuasivo-retroalimentación (Pr) y restrictivas (R), donde el farmacéutico se involucra en un 92.0% y 85.7%, respectivamente.



*Figura 9. Comparación de la participación del farmacéutico en las intervenciones realizadas en el ASP.*

Respecto a las intervenciones donde participa directamente el farmacéutico, el menor porcentaje de las intervenciones realizadas por el mismo, corresponden a las intervenciones de tipo estructural (4.7%), seguido por intervenciones persuasivas-educación (6.8%), intervenciones restrictivas (22.0%) y finalmente, las intervenciones persuasivas-retroalimentación son las más reportadas (66.5%); entre estas últimas destacan la retroalimentación, auditorías, recomendaciones y consulta con expertos. Todas las intervenciones tipo Persuasiva-retroalimentación se muestran en la *figura 10*.



*Figura 10. Intervenciones Persuasiva-retroalimentación (Pr).*

Comparando el perfil de farmacéutico con el tipo de intervenciones que realiza notamos que solo el farmacéutico con formación en enfermedades infecciosas o ASP y el farmacéutico clínico o farmacéutico, realizan los cuatro tipos de intervenciones, mientras que el farmacéutico con formación postdoctoral y el farmacéutico con especialidad en pediatría realizan intervenciones Pr, Pe y R; finalmente, el farmacéutico residente solo realiza intervenciones del tipo Pr. Las comparaciones se muestran en la *figura 11*.

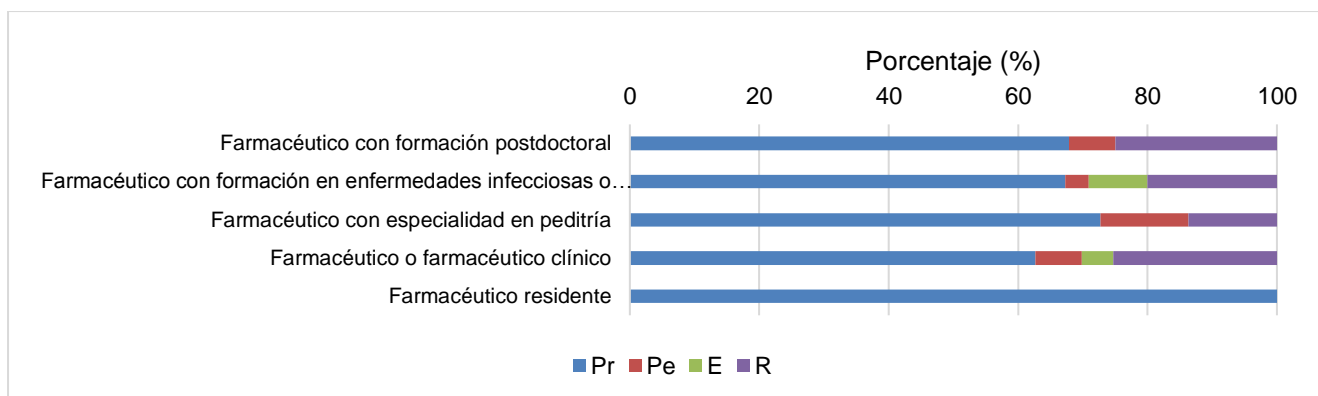


Figura 11. Proporción de intervenciones que realiza el profesional farmacéutico respecto al perfil especificado en los estudios.

Se reporta un total de 100 recomendaciones emitidas por el farmacéutico, de las cuales las que van enfocadas a la modificación de la antibioticoterapia son las más reportadas (59%); destacando, entre éstas, el cambio, la discontinuación del antibiótico y conversión de la vía de administración ( $n=17/59$ ,  $17/59$  y  $8/59$ , respectivamente). Las recomendaciones dirigidas a la optimización de la dosis representan un 32% del total de las recomendaciones. Otras recomendaciones al prescriptor, como diagnóstico adicional, monitoreo de antibioticoterapia, monitoreo clínico y tratamiento incorrecto para diagnóstico basado en los resultados clínicos, representan un 9% del total de las recomendaciones.

Algunos estudios también reportan cuáles fueron los antibióticos que precisaron con mayor frecuencia la revisión e intervención por el equipo ASP<sup>(106, 109-111, 113, 118, 120, 126-128)</sup>; en este sentido, la vancomicina es el antibiótico más revisado ( $n= 7/10$ ). Otros antibióticos comúnmente revisados fueron las cefalosporinas de segunda y tercera generación, piperacilina-tazobactam, meropenem y penicilinas.

Tabla 10. Descripción de la participación del farmacéutico en el ASP.

AUTOR / AÑO	PERFIL DEL FARMACÉUTICO	ROL DEL FARMACÉUTICO EN EL EQUIPO ASP	TIPO DE INTERVENCIÓN QUE REALIZA EL FARMACÉUTICO	TIPO DE RESULTADOS DERIVADOS DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA
Metjian, et.al; 2008 <sup>(106)</sup>	Farmacéutico clínico con nivel doctoral, formación de posgrado en pediatría en enfermedades infecciosas	Miembro activo	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Consulta con expertos Autorización de prescripción Revisión de la prescripción	Uso de antibióticos
DiPentima, et.al; 2009 <sup>(107)</sup>	Farmacéutico capacitado en enfermedades infecciosas	Miembro activo	Recomendaciones Evaluación de errores en la prescripción Rondas clínicas Consulta con expertos Ingreso de órdenes médicas por sistemas computarizados Revisión de la prescripción	Errores de medicación
DiPentima, et.al; 2010 <sup>(98)</sup>	Farmacéutico clínico con nivel doctoral, formación postdoctoral en enfermedades infecciosas	Miembro activo	Retroalimentación Recomendaciones Comunicación con prescriptor Evaluación de los errores en la prescripción Rondas clínicas Consulta con expertos Preautorización Revisión de la prescripción	Errores de medicación Tasa de infección Consumo de antibióticos, DDD, DOT Uso apropiado de antibióticos Resultados económicos
Levy, et.al; 2012 <sup>(108)</sup>	Farmacéutico especialista en terapia antimicrobiana	Miembro activo	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Evaluación de los errores en la prescripción Revisión de la prescripción	Consumo de antibióticos, DDD, DOT Uso apropiado de antibióticos Resultados económicos Tasa de aceptación

AUTOR / AÑO	PERFIL DEL FARMACÉUTICO	ROL DEL FARMACÉUTICO EN EL EQUIPO ASP	TIPO DE INTERVENCIÓN QUE REALIZA EL FARMACÉUTICO	TIPO DE RESULTADOS DERIVADOS DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA
Newland, et.al; 2012 <sup>(109, 141)</sup>	Farmacéutico clínico	Colíder	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Comunicación con el prescriptor Consulta con expertos Monitoreo de antibioticoterapia Revisión de la prescripción	Duración de la terapia Mortalidad Tasa de reingreso Tasa de infección Consumo de antibióticos, DDD, DOT Tasa de aceptación Tasa de cumplimiento Uso de antibióticos
Valerie-Seah, et.al; 2014 <sup>(110)</sup>	Farmacéutico de Enfermedades Infecciosas	Colíder	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Comunicación con el prescriptor Consulta con expertos Implementación de guías Educación Revisión de la prescripción	Duración de la terapia Consumo de antibióticos, DDD, DOT Uso apropiado de antibióticos Uso de antibióticos
Goldman, et.al; 2015 <sup>(111)</sup>	Farmacéutico	Colíder	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Comunicación con el prescriptor Consulta con expertos Preautorización Revisión de la prescripción	Tasa de aceptación Uso de antibióticos
McCulloh, et.al; 2015 <sup>(112)</sup>	Farmacéutico clínico	Colíder	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Seguimiento	Duración de la estancia hospitalaria Tasa de reingreso Uso apropiado de antibióticos Tasa de aceptación

AUTOR / AÑO	PERFIL DEL FARMACÉUTICO	ROL DEL FARMACÉUTICO EN EL EQUIPO ASP	TIPO DE INTERVENCIÓN QUE REALIZA EL FARMACÉUTICO	TIPO DE RESULTADOS DERIVADOS DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA
Gong, et.al; 2016 <sup>(113)</sup>	Farmacéutico clínico	Miembro activo	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Consulta con expertos Preautorización Autorización de la prescripción Revisión de la prescripción Orden de suspensión	Uso apropiado de antibióticos Resultados económicos Uso de antibióticos
Hurst, et.al; 2016 <sup>(114)</sup>	Farmacéutico	Miembro activo	Rondas clínicas Educación Revisión de la prescripción	Errores de medicación Consumo de antibióticos, DDD, DOT
Lee K, et.al; 2016 <sup>(115)</sup>	Farmacéutico	Líder	Auditoria Retroalimentación Recomendación Comunicación con el prescriptor Discusión con especialistas de ASP Implementación de guías Educación Revisión de la prescripción	Duración de la estancia hospitalaria Consumo de antibióticos, DDD, DOT Resultados económicos
Nguyen-Ha, et.al; 2016 <sup>(116)</sup>	Farmacéutico clínico	Miembro activo	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Rondas clínicas Consulta con expertos Educación	Consumo de antibióticos, DDD, DOT Uso apropiado de antibióticos Tasa de aceptación
Dorzin, et.al; 2017 <sup>(117)</sup>	Residentes de farmacia	Miembro activo	Auditoria Retroalimentación Consulta con expertos	Duración de la terapia Duración de la estancia hospitalaria Uso apropiado de antibióticos



AUTOR / AÑO	PERFIL DEL FARMACÉUTICO	ROL DEL FARMACÉUTICO EN EL EQUIPO ASP	TIPO DE INTERVENCIÓN QUE REALIZA EL FARMACÉUTICO	TIPO DE RESULTADOS DERIVADOS DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA
Gillon, et.al; 2017 <sup>(118)</sup>	Farmacéutico clínico con nivel doctoral, formación postdoctoral en enfermedades infecciosas	Miembro activo	Retroalimentación Recomendaciones Consulta con expertos Preautorización	Tasa de infección Consumo de antibióticos, DDD, DOT Resultados económicos Uso de antibióticos
Kreitmeyr, et.al; 2017 <sup>(105)</sup>	Farmacéutico clínico capacitado en ASP y enfermedades infecciosas	Miembro activo	Retroalimentación Recomendaciones Revisión de indicación de antibiótico Rondas clínicas Dispensación por farmacia central Revisión de resultados de cultivos Revisión de la prescripción	Duración de la terapia Duración de la estancia hospitalaria Mortalidad Consumo de antibióticos, DDD, DOT Uso apropiado de antibióticos Tasa de cumplimiento
Lee B, et.al; 2017 <sup>(119)</sup>	Farmacéutico en enfermedades infecciosas	Colíder	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Consulta con expertos Monitoreo de antibioticoterapia Revisión de la prescripción	Duración de la estancia hospitalaria Tasa de reingreso Tasa de aceptación
Lighter-Fisher, et.al; 2017 <sup>(120)</sup>	Farmacéuticos pediatras clínicos con nivel doctoral, especializados en farmacología en neonatología, y en farmacología en niños tratados por cáncer, respectivamente	Miembro activo	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Seguimiento Consulta con expertos Implementación de guías Educación Preautorización	Duración de la terapia Resultados microbiológicos Tasa de infección Consumo de antibióticos, DDD, DOT Uso de antibióticos
Messacar, et.al; 2017 <sup>(121)</sup>	Farmacéutico capacitado en enfermedades infecciosas	Miembro activo	Auditoria Retroalimentación Consulta con expertos Decisiones en tiempo real para un diagnóstico rápido	Tasa de aceptación

AUTOR / AÑO	PERFIL DEL FARMACÉUTICO	ROL DEL FARMACÉUTICO EN EL EQUIPO ASP	TIPO DE INTERVENCIÓN QUE REALIZA EL FARMACÉUTICO	TIPO DE RESULTADOS DERIVADOS DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA
Nzegwu, et.al; 2017 <sup>(122)</sup>	Farmacéutico clínico pediátrico	Miembro activo	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Rondas clínicas Discusión con especialistas de ASP Implementación de guías Educación Revisión de la prescripción	Tasa de infección Consumo de antibióticos, DDD, DOT Tasa de cumplimiento
Quintos-Alagheband, et.al; 2017 <sup>(123)</sup>	Farmacéutico clínico pediátrico	Miembro activo	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Rondas clínicas Consulta con expertos	Duración de la estancia hospitalaria Tasa de reingreso Consumo de antibióticos, DDD, DOT Uso apropiado de antibióticos
Turner, et.al; 2017 <sup>(124)</sup>	Farmacéutico pediátrico	Miembro activo	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Comunicación con el prescriptor Revisión de la prescripción	Duración de la estancia hospitalaria Mortalidad Consumo de antibióticos, DDD, DOT Resultados económicos
Wattier, et.al; 2017 <sup>(125)</sup>	Farmacéutico en enfermedades infecciosas	Colíder	Auditoria Retroalimentación	Duración de la estancia hospitalaria Resultados microbiológicos Mortalidad Tasa de reingreso Consumo de antibióticos, DDD, DOT

AUTOR / AÑO	PERFIL DEL FARMACÉUTICO	ROL DEL FARMACÉUTICO EN EL EQUIPO ASP	TIPO DE INTERVENCIÓN QUE REALIZA EL FARMACÉUTICO	TIPO DE RESULTADOS DERIVADOS DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA
Willis, et.al; 2017 <sup>(126)</sup>	Farmacéutico capacitado en enfermedades infecciosas	Colíder	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Consulta con expertos	Consumo de antibióticos, DDD, DOT Uso de antibióticos
Bio, et.al; 2018 <sup>(127)</sup>	Farmacéutico	Miembro activo	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Comunicación con el prescriptor Discusión con los especialistas de ASP Restricción de medicamentos Preautorización	Tasa de aceptación Uso de antibióticos
Dassner, et.al; 2018 <sup>(128)</sup>	Farmacéutico de enfermedades infecciosas y Residentes de farmacia de enfermedades infecciosas	Líder	Autorización de la prescripción Revisión de la prescripción	Uso apropiado de antibióticos Uso de antibióticos
Haque, et.al; 2018 <sup>(129)</sup>	Farmacéutico de cuidados intensivos especialmente capacitado en ASP	Líder	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Monitoreo de antibioticoterapia Detección y prevención de interacciones farmacéuticas	Mortalidad Consumo de antibióticos, DDD, DOT Uso apropiado de antibióticos Resultados económicos

AUTOR / AÑO	PERFIL DEL FARMACÉUTICO	ROL DEL FARMACÉUTICO EN EL EQUIPO ASP	TIPO DE INTERVENCIÓN QUE REALIZA EL FARMACÉUTICO	TIPO DE RESULTADOS DERIVADOS DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA
Horikoshi, et.al; 2018 <sup>(130)</sup>	Farmacéutico	Miembro activo	Auditoria Retroalimentación Implementación de guías Monitoreo de antibioticoterapia Restricción de antibióticos Preautorización	Consumo de antibióticos, DDD, DOT Uso apropiado de antibióticos Resultados económicos
Kalaba, et.al; 2018 <sup>(131)</sup>	Especialista en farmacología clínica	Miembro activo	Consulta con expertos Restricción de medicamentos Preautorización	Resultados microbiológicos Consumo de antibióticos, DDD, DOT Resultados económicos
Chautrakarn, et.al; 2019 <sup>(132)</sup>	Farmacéutico capacitado en enfermedades infecciosas	Miembro activo	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Rondas clínicas Revisión de la prescripción	Duración de la estancia hospitalaria Mortalidad Consumo de antibióticos, DDD, DOT Uso apropiado de antibióticos Tasa de aceptación
Hsu, et.al; 2019 <sup>(133)</sup>	Farmacéutico clínico	Líder	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Servicio de farmacocinética clínica Comunicación con el prescriptor Implementación de guías Monitoreo de antibioticoterapia Restricción de medicamentos Preautorización Revisión de la prescripción	Duración de la terapia Consumo de antibióticos, DDD, DOT Tasa de aceptación
Kalil, et.al; 2019 <sup>(134)</sup>	Farmacéutico clínico	Colíder	Auditoria Retroalimentación Comunicación con el prescriptor	Duración de la estancia hospitalaria Tasa de reingreso Consumo de antibióticos, DDD, DOT

AUTOR / AÑO	PERFIL DEL FARMACÉUTICO	ROL DEL FARMACÉUTICO EN EL EQUIPO ASP	TIPO DE INTERVENCIÓN QUE REALIZA EL FARMACÉUTICO	TIPO DE RESULTADOS DERIVADOS DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA
Rahbarimanesh, et.al; 2019 <sup>(135)</sup>	Farmacéutico de enfermedades infecciosas	Miembro activo	Retroalimentación Recomendaciones Comunicación con el prescriptor Consulta con expertos Resultados en tiempo real Autorización de la prescripción Revisión de resultados de cultivos	Duración de la terapia Mortalidad Tasa de infección Consumo de antibióticos, DDD, DOT Uso apropiado de antibióticos
Stultz, et.al; 2019 <sup>(136)</sup>	Farmacéutico	Miembro activo	Auditoria Retroalimentación Recomendaciones Revisión de la prescripción	Resultados microbiológicos Consumo de antibióticos, DDD, DOT
Ting, et.al; 2019 <sup>(137)</sup>	Farmacéutico clínico con nivel doctoral	Miembro activo	Retroalimentación Revisión de la prescripción	Duración de la terapia Consumo de antibióticos, DDD, DOT Uso apropiado de antibióticos
MacBrayne, 2020 <sup>(138)</sup>	Farmacéutico pediátrico de enfermedades infecciosas	Miembro activo	Retroalimentación Rondas clínicas Educación Revisión de la prescripción	Consumo de antibióticos, DDD, DOT

## 10.4 RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS

Solamente 4 estudios reportan cambios en los patrones de resistencia, de los cuales 3 resultan favorables, los detalles se describen a continuación:

- Lighter-Fisher et. al. muestra disminución de la resistencia a bacterias gram negativas. También reporta disminución de la resistencia de *E. cloacae* y *K. pneumoniae* a piperacilina-tazobactam; *P. aeruginosa* a gentamicina; *E. coli* a cefotaxima; y *S. aureus* a clindamicina.
- Stultz et. al. reporta disminución, en un 9%, de la resistencia de *P. aeruginosa* a meropenem.
- Kalaba et. al. señala una disminución en la resistencia acumulada a ceftriaxona, cefalexina, amikacina y cefotaxima. No obstante, también menciona un aumento en la resistencia a azitromicina, amoxicilina y meropenem.
- El único autor que no menciona resultados favorables es Wattier, et. al; quien señala un aumento en la resistencia a tobramicina en la fase de estudio y no encuentra diferencia significativa en la resistencia a ciprofloxacino.

## 10.5 RESULTADOS CLÍNICOS

### ***Duración de la terapia (LOT)***

No se reportan cambios significativos en dos de los ocho estudios que evalúan la duración de la terapia.<sup>(133, 137)</sup>

Cinco estudios señalan una disminución significativa de la duración<sup>(105, 109, 117, 120, 135)</sup>. Vale la pena resaltar el ambicioso estudio de Newland, et. al. que evaluó el cambio en LOT por 1000 días paciente no solo con un riguroso análisis entre su periodo pre y post intervención, sino también con una comparación multicéntrica, encontrando una disminución significativa en la LOT por 1000 días paciente en todos antibióticos (menos 6% y menos 8%, respectivamente); dicha disminución se vuelve aún más notoria en antibióticos seleccionados (menos 13% en el análisis pre-post ASP y menos 17% en el análisis multicéntrico).

Solo un estudio reporta una extensión de la duración de la antibioticoterapia en un 11.3%<sup>(110)</sup>

### ***Errores de Medicación***

Solamente 3 estudios reportan resultados relacionados a errores de medicación:

- Di Pentima et. al, 2010, reporta una reducción de errores de medicación relacionados al uso de vancomicina de 1.8 a 1.4 errores por 1000 días-paciente.
- Hurst et. al. indica que los antibióticos más asociados a errores en la prescripción fueron: ceftriaxona, piperacilina-tazobactam, cefepime y vancomicina.
- Di Pentima et. al, 2009, menciona que los antibióticos más comúnmente relacionados a la prevención de reacciones adversas a medicamentos fueron: vancomicina (18%), piperacilina-tazobactam (13%), cefepime (11%) y gentamicina (9%).

### ***Duración de la estancia hospitalaria (LOS)***

Diez estudios brindan resultados de la estancia hospitalaria.

Dos estudios mencionan disminuciones en la duración de la estancia<sup>(125, 134)</sup>, sin embargo, solo dos de estos son resultados significativos. Kalil et.al. reporta una reducción significativa de 5 a 4 días de estancia antes y después del ASP. Por su parte, Wattier et.al. señala una disminución significativa solo en el departamento de oncología, el departamento de trasplante de células madre hematopoyéticas no mostró tendencias claras.

Por otro lado, tres estudios parecen encontrar un incremento en la duración de la estancia hospitalaria, pero los resultados no son significativos.<sup>(115, 117, 124)</sup>

Solo McCulloh, et. al, tuvo un incremento significativo en la estancia de 15.4 horas en los pacientes cuyas recomendaciones de ASP fueron aceptadas, aunque no se encontraron cambios significativos entre los grupos que recibían o no recomendaciones del ASP.

Lee B et. al. sí reporta una prolongación significativa de la estadía hospitalaria en el grupo que recibió recomendaciones de ASP, esto para el grupo de pacientes sin cirugía; sin embargo, no estaba relacionado a las realizadas.

Finalmente, tres estudios no encuentran diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria antes y después del programa.<sup>(105, 123, 132)</sup>

### ***Mortalidad***

Siete estudios evaluaron los cambios en las tasas de mortalidad, de los cuales, cinco reportan que no se observaron cambios significativos en estas<sup>(105, 109, 124, 125, 132)</sup>. De manera favorable, dos estudios reportan una disminución del 0.5% y 22.5%, respectivamente<sup>(129, 135)</sup>.



### **Tasas de reingreso**

Seis estudios evalúan las tasas generales de reingreso, todos ellos reportan no tener cambios significativos<sup>(109, 112, 119, 123, 125, 134)</sup>. Sin embargo, McCulloh et.al. menciona que, a pesar de no ser significativo, parece haber una disminución de la tasa de reingreso cuando se estuvo de acuerdo con las recomendaciones del ASP (1.1% comparado con el 2.2% del no acuerdo). Además, Lee B, et.al. reporta una disminución significativa del 3% en la tasa de reingreso del grupo de pacientes donde se realizó una recomendación ASP respecto al grupo en la que no se emitieron recomendaciones ASP.

### **Tasa de infección**

Dos estudios reportan aumentos significativos en las tasas de infecciones ocasionadas por *S. aureus*<sup>(98, 120)</sup>. Las infecciones por *Enterococcus* sensible a vancomicina también incrementan en el estudio de Di Pentima 2010 quien, simultáneamente, reporta una disminución de infecciones ocasionadas por *Enterococcus* resistente a vancomicina.

Por su parte, Newland et.al. no encuentra cambios estadísticamente significativos en la tasa de infección mensual antes y después del ASP. Gillon et.al. Tampoco encuentra cambios significativos en infecciones respiratorias ni en sangre por *S. aureus* resistente a metilina, pero este microorganismo si tuvo incrementos significativos en las infecciones de tejidos blandos y piel.

Dos estudios reportan una disminución significativa del número de cultivos de sangre positivos<sup>(135)</sup> y de casos de sepsis neonatal tardía por 100 días paciente.<sup>(122)</sup>

## **Consumo de antibióticos, DDD o DOTs**

Veintitrés estudios reportan una disminución en el consumo de antibióticos, los detalles se explican a continuación:

Disminución significativa del **uso total de antibióticos** en un rango de 4.3 a 64% DOT/1000 días paciente.<sup>(105, 109, 114, 120, 122-124, 126, 129, 131, 134, 138)</sup>

- Vale la pena resaltar el estudio de Newland et. al, donde se reporta una disminución del 6% del uso de todos los antibióticos por DOT/1000 días paciente en el análisis antes y después de la pre-implementación y menos un 7% DOT/1000 días paciente en el análisis multicéntrico; para antibióticos selectos la disminución mensual es del 18 % DOT/1000 días paciente.

Solo tres estudios reportan disminución significativa para **antibióticos de acceso**: disminución de uso de ampicilina en un 12.8% DOT/1000 días paciente<sup>(122)</sup>, disminución de clindamicina de 33 a 24 DOT/1000 días paciente<sup>(118)</sup> y disminución de gentamicina, ampicilina y rifampicina.<sup>(108)</sup>

Dieciséis estudios reportan disminuciones significativas para **antibióticos de vigilancia**<sup>(98, 110, 114-116, 118, 120, 122, 125, 130, 132-136, 138)</sup>, el menor porcentaje de disminución lo presenta vancomicina (10.3% DOT/1000 días paciente) y el mayor para meropenem (57% DOT/1000 días paciente).

- Vancomicina es el antibiótico con disminuciones más comúnmente reportadas; el rango de disminución de uso va de 10.3 a 38% DOT/1000 días paciente.<sup>(98, 114, 116, 118, 122, 130, 132, 133, 138)</sup>
- Los carbapenémicos es la clase de antibióticos más comúnmente reportadas, con un rango de disminución de uso de en un rango de 31 a 57% DOT/1000 días paciente.<sup>(114, 116, 130, 136, 138)</sup>. Sorprende el estudio de Valerie Seah et. al. quien reporta una reducción significativa en las DDD/100 días paciente en un 55,6% pero no encuentra reducción significativa calculando DOT/100 días paciente.<sup>(110)</sup>

La disminución en el uso de **antibióticos de reserva** sólo es reportada por un estudio, el cual señala una disminución del 61.9% de DOT/1000 días paciente<sup>(132)</sup>.

Por otra parte, ocho estudios reportan un incremento en el consumo de antibióticos, los detalles se explican a continuación:

Cinco estudios reportaron un aumento significativo para **antibióticos de acceso**, que abarca un rango de 20.8 a 78.8%.<sup>(98, 105, 108, 120, 122)</sup>

Tres estudios reportaron aumento significativo para **antibióticos de vigilancia**, en un rango de 10 DOT/1000 días paciente a 49 DOT/1000 días paciente.<sup>(108, 114, 138)</sup>

- Solo un estudio señala un aumento significativo del uso de vancomicina<sup>(108)</sup>, no se especifica el valor del cambio absoluto.

El aumento en el uso de **antibióticos de reserva** es reportado por 2 estudios, mencionando un aumento de 3.4 DOT/1000 días paciente del uso de linezolid<sup>(120)</sup> y un aumento significativo del uso de colistina.<sup>(108)</sup>

Finalmente, tres estudios no encuentran cambios significativos en el consumo de antibióticos de vigilancia<sup>(108, 120, 132, 137)</sup> y solo un estudio reporta no tener cambios significativos en antibióticos de reserva (específicamente, colistina).<sup>(129)</sup>

## 10.6 USO APROPIADO DE ANTIBIÓTICOS

### *Mejora en la prescripción de antibióticos*

- Los cambios en la terapia empírica son reportados por tres estudios. Un estudio reporta incremento significativo en el uso apropiado de la terapia antibiótica empírica en un 39%<sup>(129)</sup>. Por otro lado, dos estudios señalan no tener cambios significativos en la terapia antibiótica empírica.<sup>(110, 130)</sup>
- La mejora en el uso total apropiado de antibióticos es reportada por 5 estudios<sup>(105, 112, 117, 123, 128)</sup>, en un rango de 8.4 a 83.8%, con un promedio de 34%. Otros estudios indican mejora solo para antibióticos específicos: mejora en carbapenémicos del 89.2%<sup>(110)</sup>; vancomicina del 6%<sup>(137)</sup> 21%<sup>(128)</sup>,

39%<sup>(98)</sup> y 88.6%<sup>(108)</sup>; cefotaxima del 4.5%<sup>(137)</sup>; y cefepime del 94%<sup>(108)</sup>. Solo un estudio reporta no encontrar cambios significativos en la prescripción apropiada de meropenem y linezolid<sup>(137)</sup>.

- Solo un estudio reporta cambios en el tiempo de inicio de antibióticos, con una disminución de 12% para vancomicina y 21% para meropenem<sup>(116)</sup>.

### ***Número de pacientes que reciben antibióticos***

Cuatro estudios reportan una disminución en el número de pacientes que reciben antibióticos, después de la implementación del ASP<sup>(113, 114, 118, 134)</sup>; el rango de disminución en la proporción de pacientes va de 6 al 15.1%.

- Vale la pena destacar el estudio de Gong et.al, quien reportó una disminución del 6% del número de pacientes que recibieron antibióticos después de la implementación de preautorizaciones; posteriormente, el número de pacientes se redujo otro 11% con la implementación de sanciones financieras.

Por otro lado, Kreitmeyer, et. al. no encuentra cambios significativos en el número de pacientes que reciben antibióticos después del ASP; en cambio, Dorzin, et. al. encuentra resultados contradictorios, pero muestra una tendencia al alza, posterior al ASP.

### ***Cambios en la prescripción de antibióticos de reserva y vigilancia***

Tres estudios reportan una reducción en la prescripción de antibióticos de vigilancia<sup>(113, 134, 135)</sup>, la mayor reducción reportada es del 31% para vancomicina<sup>(135)</sup> y 26.7% para cefuroxima<sup>(134)</sup>. Solo un estudio reporta una disminución en la prescripción de antibióticos de reserva, particularmente colistina<sup>(132)</sup>.

## 10.7 RESULTADOS ECONÓMICOS

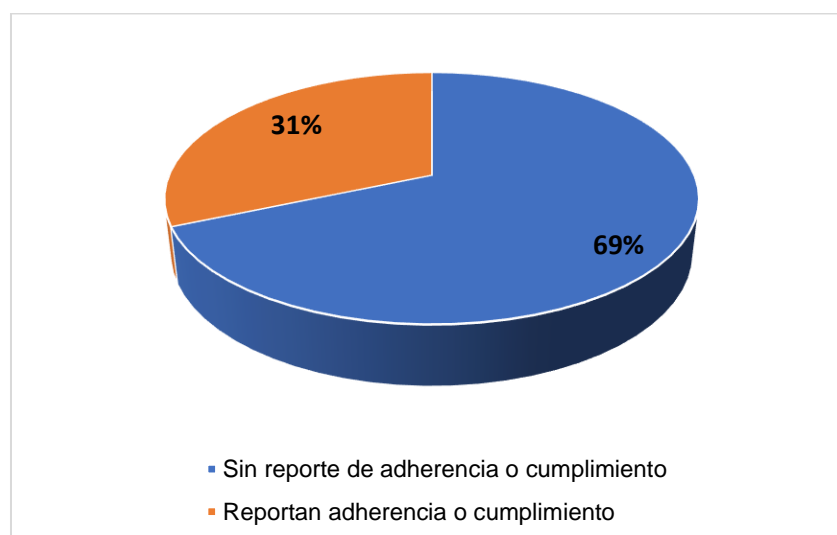
Nueve estudios reportan resultados económicos relacionados con la intervención del profesional farmacéutico<sup>(98, 110, 113, 115, 118, 124, 129-131)</sup>. La mayoría de los estudios reportan una disminución significativa de los costos que abarca un rango de 7 al 62%.

La disminución en las compras anuales o mensuales de antibióticos después de la implementación del ASP<sup>(110, 124, 129)</sup>, disminución en la compra y uso de antibióticos de vigilancia<sup>(115, 118, 130, 131)</sup>.

Solo un estudio señala incremento en la compra de antibióticos de espectro reducido<sup>(115)</sup>.

## 10.8 ACEPTACIÓN Y CUMPLIMIENTO DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS

Del total de estudios incluidos, solamente 11 (31%) reportan algún porcentaje de cuánto se aceptaron las intervenciones o recomendaciones emitidas por el farmacéutico o cuántas de sus recomendaciones fueron acatadas. *Ver figura 12.*



*Figura 12. Reporte de adherencia o cumplimiento de las intervenciones del farmacéutico*

### ***Tasa de aceptación de intervenciones***

Siete estudios reportan aceptación de las intervenciones/recomendaciones en un rango de 43.5 a un 100% (108, 109, 116, 121, 127, 132, 133), con un promedio de 79.4% de aceptación de las intervenciones.

Además, se reportan desacuerdos con las intervenciones en cuatro estudios<sup>(111, 112, 119, 127)</sup>, en un rango de 15 al 25%. Las principales razones para que los profesionales de la salud estén en desacuerdo son: paciente con riesgo de sepsis, paciente con enfermedad crónica compleja, además de recomendaciones de suspensión de antibióticos, recomendaciones enfocadas a antibióticos de restricción, entre otros. Cabe mencionar un artículo en que se comparó la aceptación de las recomendaciones del ASP con la experiencia del médico tratante, y se encontró que los médicos con mayor experiencia laboral aceptaron menos las recomendaciones<sup>(127)</sup>.

### ***Tasa de cumplimiento de las recomendaciones***

Solo tres estudios reportan adherencia a las intervenciones/recomendaciones emitidas<sup>(105, 109, 122)</sup>, con una media de 94.4%. Cabe mencionar que uno de estos estudios reporta un cumplimiento de las intervenciones en un rango de 83 a 100% pero no fue significativo<sup>(109)</sup>.

## 10.9 RIESGO DE SESGO

El 22.86% de los estudios (N=8) tuvieron un riesgo de sesgo bajo; 42.86% (N=15) de los artículos tuvieron un riesgo de sesgo no claro y; otro 34.28% de los artículos tuvo un riesgo de sesgo alto (N=12). La evaluación detallada del sesgo se especifica en la *tabla 11*.

Tabla 11. Evaluación de riesgo de sesgo.

Autor / Año	Criterio de riesgo de sesgo														Riesgo Total
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	
Metjian, et.al; 2008 <sup>(106)</sup>															No claro
DiPentima, et.al; 2009 <sup>(107)</sup>															Alto
DiPentima, et.al; 2010 <sup>(98)</sup>															Alto
Levy, et.al; 2012 <sup>(108)</sup>															Bajo
Newland, et.al; 2012 <sup>(109)</sup>															Alto
Valerie-Seah, et.al; 2014 <sup>(110)</sup>															Bajo
Goldman, et.al; 2015 <sup>(111)</sup>															Bajo
McCulloh, et.al; 2015 <sup>(112)</sup>															Bajo
Gong, et.al; 2016 <sup>(113)</sup>															Alto
Hurst, et.al; 2016 <sup>(114)</sup>															Alto
Lee K, et.al; 2016 <sup>(115)</sup>															Alto
Nguyen-Ha, et.al; 2016 <sup>(116)</sup>															No claro
Dorzin, et.al; 2017 <sup>(117)</sup>															Alto
Gillon, et.al; 2017 <sup>(118)</sup>															No claro
Kreitmeyr, et.al; 2017 <sup>(105)</sup>															Bajo
Lee B, et.al; 2017 <sup>(119)</sup>															Bajo
Lighter-Fisher, et.al; 2017 <sup>(120)</sup>															Bajo
Messacar, et.al; 2017 <sup>(121)</sup>															Bajo
Nzegwu, et.al; 2017 <sup>(122)</sup>															No claro
Quintos-Alagheband, et.al; 2017 <sup>(123)</sup>															Alto
Turner, et.al; 2017 <sup>(124)</sup>															Alto
Wattier, et.al; 2017 <sup>(125)</sup>															No claro
Willis, et.al; 2017 <sup>(126)</sup>															No claro
Bio, et.al; 2018 <sup>(127)</sup>															No claro
Dassner, et.al; 2018 <sup>(128)</sup>															No claro
Haque, et.al; 2018 <sup>(129)</sup>															No claro

Autor / Año	Criterio de riesgo de sesgo														Riesgo Total				
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N					
Horikoshi, et.al; 2018 <sup>(130)</sup>	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	No claro	
Kalaba, et.al; 2018 <sup>(131)</sup>	Rojo	Rojo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Alto
Chautrakarn, et.al; 2019 <sup>(132)</sup>	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	No claro
Hsu, et.al; 2019 <sup>(133)</sup>	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	No claro
Kalil, et.al; 2019 <sup>(134)</sup>	Rojo	Verde	Rojo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Alto
Rahbarimanesh, et.al; 2019 <sup>(135)</sup>	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	No claro
Stultz, et.al; 2019 <sup>(136)</sup>	Rojo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	No claro
Ting, et.al; 2019 <sup>(137)</sup>	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	No claro
MacBrayne, 2020 <sup>(138)</sup>	Rojo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Alto

A = Intervención independiente de otros cambios;

B= Forma de intervención preespecificada;

C= Intervención no parece afectar la recolección de datos;

D= Describe un comparador o basal;

E= Estacionalidad tomada en cuenta;

F= Datos de resultado incompletos tratados adecuadamente;

G= Estudio libre de reporte selectivo de resultados;

H= Especifica criterios de inclusión y exclusión;

I= Considera las características demográficas de los pacientes en el reporte de resultados clínicos;

J= Resultados basales con midendos similares;

K= Características del basal similares;

L= Estudio protegido de contaminación;

M= Uso de herramientas o métricas de población adulta en población infantil.

N= Adherencia a intervenciones y/o aceptación como causalidad de los resultados.

Verde= Riesgo de sesgo bajo; Amarillo= Riesgo de sesgo no claro;

Rojo= Riesgo de sesgo alto;

Blanco= No aplica para este tipo de estudio.

#### CRITERIO PARA RIESGO TOTAL DE SESGO:

1 amarillo o rojo= Bajo riesgo de sesgo;

2-3 amarillo o rojo= Riesgo de sesgo no claro;

> 3 amarillo o rojo = Alto riesgo de sesgo.



## 11. DISCUSIÓN

La resistencia a antibióticos es un problema de importancia global. Uno de los factores que contribuyen a este problema en el ámbito clínico es el uso excesivo e inadecuado de los agentes antibióticos y que estos se encuentran entre los fármacos más prescritos en pediatría, debido a la naturaleza de las enfermedades infantiles.<sup>(142-144)</sup>

Durante la hospitalización en pediatría, la evidencia muestra que del 38 al 89.2% de los pacientes están expuestos a antibióticos, particularmente antibióticos de reserva y vigilancia; además, un 60% de esta población recibe al menos un antibiótico durante la estancia hospitalaria.<sup>(70, 71)</sup> Aunado a esto, hay un gran número de prescripciones inapropiadas en la población infantil, lo cual resulta muy alarmante.<sup>(144)</sup>

Diversas organizaciones de salud apoyan la implementación de ASPs en hospitales como estrategia para combatir la resistencia a antibióticos, reducir las tasas de infecciones y mejorar los resultados clínicos de los pacientes, sin incrementar las tasas de mortalidad o de readmisiones asociadas a infecciones, y evitando cualquier daño al paciente relacionado al consumo de antimicrobianos.<sup>(143, 145, 146)</sup>

La literatura desarrollada hasta el momento sobre la implementación de ASPs en población pediátrica es muy limitada. Mediante una búsqueda sistematizada solo logramos identificar 4 revisiones sistemáticas que evalúan ASP exclusivamente en población infantil y dos más que mezclan población pediátrica con adulta. El estudio más completo lo presenta Donà et. al. con 113 artículos, el cual incluye tanto población pediátrica hospitalizada como ambulatoria. Sin embargo, ninguna revisión evalúa formalmente la participación del profesional farmacéutico pese a que los organismos de salud recomiendan la participación de éste como un miembro clave para el éxito de los PROAs.<sup>(76, 147, 148)</sup> Si bien los resultados reportados son positivos, principalmente los resultados clínicos y de uso apropiado de antibióticos, estos estudios tienen severas limitaciones metodológicas, dificultando la obtención de resultados contundentes. Una de las principales limitaciones que presentan es la inclusión de estudios que no son ni forman parte de un programa formal de ASP, más bien corresponden a iniciativas de mejora de uso de antimicrobianos. Creemos que la inclusión de este tipo de estudios es debida a un sesgo en la selección de artículos que reportan un “Stewardship”, término que en sí mismo no implica un programa formal de ASP, sino que solo hace referencia al buen uso de los antimicrobianos.

La distribución geográfica de los ASPs en población pediátrica sigue patrones similares a los programas en adultos<sup>(1, 11, 86-88, 92, 94, 149)</sup>, aunque el número de estudios pediátricos es considerablemente menor. Las revisiones sistemáticas de ASP en niños reportan una concentración de programas en Estados Unidos de América, seguido por algunos países europeos y asiáticos.<sup>(3, 6, 150, 151)</sup> Estos hallazgos son similares a los que nosotros reportamos y pueden explicarse a través de las políticas de salud, obligatoriedad y/o apoyo económico que brinda cada región o país para el desarrollo de estos programas.<sup>(146)</sup> En Estados Unidos, por ejemplo, la preocupación por el tema de la resistencia a Antibióticos se dio al involucrarse la Casa Blanca dando mayor reconocimiento a la problemática, un soporte legal y por ende una visión obligatoria de los ASPs.<sup>(152-155)</sup> Algo similar ocurre con Canadá y Australia, quienes, desde el 2013, establecieron que los ASPs sean una práctica organizativa requerida para la acreditación de las instituciones de atención médica para pacientes hospitalizados.<sup>(156, 157)</sup> De manera que, el respaldo político, financiero y la inclusión de los ASP en Estándares Nacionales de servicios de salud, como también es el caso de varios países en Europa y Asia<sup>(86, 158-160)</sup>, obliga a todos los involucrados a invertir y participar en el desarrollo de ASPs; a diferencia de la región de África, América Latina y el Caribe donde, hasta hace poco, los ASPs se desarrollaban más bien como iniciativas individuales de profesionales de la salud preocupados por el tema de la resistencia, pero que paulatinamente van adoptando carácter formal y se busca la inclusión en planes nacionales.<sup>(96, 161)</sup> Por otra parte, el hecho de que la distribución geográfica de los ASPs esté orientada hacia países de América del Norte y Europa, dificulta la aplicación de los hallazgos de estos programas a nivel mundial. Para que los hallazgos sean globalmente relevantes, y pueda apreciarse el verdadero valor de éstos, deben desarrollarse más estudios alrededor del mundo, particularmente en regiones de bajos y medianos ingresos.<sup>(92)</sup>

Otra posible explicación de esta concentración geográfica en países desarrollados radica en la importancia que se da al profesional farmacéutico en los sistemas de salud de dichos países, donde el farmacéutico se enfrenta con menos barreras para integrarse en los equipos multidisciplinarios de atención en salud dentro de los hospitales, pues se le reconoce como el experto en medicamentos que interviene, gestiona y optimiza cualquier etapa del proceso del uso de medicamentos.

Si bien las guías de implementación de ASPs consideran el colíderazgo del farmacéutico como uno de los elementos esenciales para estos programas<sup>(8, 9, 38, 76-78)</sup> llama la atención que en la mayoría de los programas evaluados en esta revisión el farmacéutico toma un rol terciario como miembro activo del equipo central de ASP y solo en un 23% de los estudios, el farmacéutico toma el rol que las guías le destinan como colíder. El farmacéutico también llega a liderar estos programas, sin embargo, lo hace solo en un 11%. Curiosamente, no parece haber una relación entre el grado de preparación del farmacéutico y el cargo que desempeña en el equipo central del ASP. Notamos que de los farmacéuticos que asumieron el cargo de liderazgo y colíderazgo sólo el 50% (6/12) llega a tener una preparación en enfermedades infecciosas o ASP. Esto es preocupante porque, como líder o colíder del equipo, el profesional farmacéutico suele ser la fuente principal de apoyo a los prescriptores en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes, incluido el uso óptimo de antibióticos para tratar infecciones.<sup>(38, 149)</sup>

Por otra parte, las guías también sugieren que, además del médico y el farmacéutico, se incluya a otros profesionales de salud, científicos de datos, personal administrativo, entre otros, en el equipo central de ASP<sup>(8, 38, 146)</sup>; sin embargo, los estudios presentados en este trabajo tienen una baja inclusión de otros miembros del hospital. Estos hallazgos son similares a los reportados por Hui-Chin Wu et. al., quien observa que el 44.4% de los estudios contempla la participación de personal médico, 38.9% personal de enfermería y muy pocos estudios consideran a otros miembros en combinaciones multidisciplinarias.<sup>(149)</sup> La participación de personal de diversas disciplinas como enfermería, epidemiología, laboratorios clínicos, calidad, administración, entre otras, también debe considerar la capacitación de estos miembros en materia de ASP y/o enfermedades infecciosas ya que su trabajo en conjunto ayudará a mejorar la calidad de atención y los resultados del paciente; más aún, la capacitación podrá incrementar la aceptación de todo el personal involucrado en las intervenciones del programa y promover una cultura de administración de antimicrobianos dentro de toda la institución.<sup>(1, 159)</sup>

La participación directa del profesional farmacéutico fue clasificada con base en los 4 tipos de intervenciones establecidos en la guía para la implementación de ASPs de la OMS<sup>(38)</sup>: Persuasiva-educación (Pe), Persuasiva-retroalimentación (Pr), Restrictiva

(R) y Estructural (E). El tipo de intervenciones que el farmacéutico realiza o puede realizar dentro del ASP no son desconocidas para su profesión pues corresponden a las actividades que comúnmente realiza en la farmacia clínica (1), con la diferencia de que estarían enfocadas a uso de antibióticos; por ejemplo, las intervenciones persuasiva-retroalimentación corresponden a actividades que forman parte del proceso de atención farmacéutica y las actividades restrictivas corresponden al proceso de idoneidad de la prescripción.

Comparando el total de intervenciones que contempla el programa con aquellas donde el profesional farmacéutico se involucra, notamos que el farmacéutico tiene una participación general del 79.9% en el programa, siendo las intervenciones persuasivas-retroalimentación en las que más colabora, particularmente realizando auditorías y proporcionando recomendaciones. Esta incidencia pone de manifiesto que las actividades del farmacéutico funcionan como barreras críticas en el proceso de uso de medicamentos (antibióticos) para la prevención de daño al paciente ocasionado por cualquier problema relacionado a estos. El hecho que la mayoría de los estudios reporten que el farmacéutico realiza recomendaciones está relacionado a la falta de libertad del farmacéutico para modificar la antibioticoterapia pues depende de la valoración y aprobación del médico prescriptor, es por lo que, es de especial interés para este trabajo el evaluar la adherencia y aceptación de las recomendaciones del farmacéutico dentro del programa.

Dividimos, para su estudio, el impacto de la intervención del profesional farmacéutico dentro del ASP en 5 secciones: resultados microbiológicos, resultados clínicos, uso apropiado de los antibióticos, resultados económicos y aceptación-cumplimiento de las intervenciones.

En primer lugar, los resultados microbiológicos presentados en esta revisión son, en general, positivos. La implementación de los ASP contribuye a la disminución de la resistencia de enterobacterias a antibióticos como beta lactámicos, cefalosporinas de 3ra generación; *Pseudomonas aeruginosa* a aminoglucósidos y carbapenémicos; *Staphylococcus aureus* a lincosamidas. En 2017, la OMS publicó una lista de bacterias de importancia a nivel mundial debido a la alta resistencia que presentan a los antibióticos<sup>(162)</sup>, notamos que algunas bacterias que se encuentran en prioridad crítica y elevada están teniendo un incremento en sus perfiles de susceptibilidad,

después de la implementación del ASP; por ejemplo, *P. aeruginosa* incrementó susceptibilidad a carbapenémicos y cefalosporinas. Lo anterior supone un respiro para los sistemas de salud pues, gracias a los ASPs, se estaría prolongando el uso de estos antibióticos como una alternativa para tratamiento terapéutico y no habría necesidad urgente del desarrollo de nuevos agentes. Similares resultados han sido reportados por otros autores, como disminución de productores de beta-lactamasas de espectro extendido como *E. coli* y *K. pneumoniae*; una reducción en la tasa de resistencia a carbapenémicos de *P. aeruginosa* y aumento en la sensibilidad de *S. pyogenes* a eritromicina.<sup>(3)</sup> No obstante, los trabajos de Patel, et. al. y Da Silva et. al. no muestran cambios significativos en resultados de resistencia a antibióticos.

Por otro lado, también encontramos resultados desfavorables en la resistencia a antibióticos aminoglucósidos, macrólidos y carbapenémicos, pero la evidencia es limitada al respecto. A pesar de ello, la evidencia presentada en esta y en otras revisiones pediátricas<sup>(3, 6)</sup> es el resultado de un bajo número de artículos, por lo que consideramos que es necesario el desarrollo de más estudios enfocados en patrones de resistencia tras la implementación de ASP antes de establecer resultados contundentes.

En segundo lugar, analizamos la evolución clínica de los pacientes. Los estudios señalan que hay una disminución significativa de la duración de la terapia y disminución en el consumo de antibióticos; en general, no muestran cambios significativos en mortalidad ni en tasa de reingreso, posterior a la intervención del profesional farmacéutico; los resultados son contradictorios en las tasas de infección y duración de la estancia hospitalaria; por otro lado, los estudios que reportan resultados relacionados a errores de medicación parecen alentadores pero la evidencia es muy limitada. La disminución en el consumo de antibióticos es reportada por otras revisiones en población infantil <sup>(6, 150, 151)</sup>; asimismo, la disminución de la duración de la terapia es significativa para otros autores<sup>(150, 151)</sup>; por otra parte, Smith et. al. tampoco encuentra cambios significativos en la mortalidad ni tasas de reingreso. A diferencia de nosotros, otros autores sí encuentran una disminución en la tasa de infecciones<sup>(6, 150)</sup>; en cuanto a la duración de la estancia hospitalaria. Patel et. al. indica que hay una disminución<sup>(6)</sup> y Smith et. al. no encuentra diferencia significativa al respecto<sup>(151)</sup> por lo que los resultados permanecen contradictorios.

Solamente Smith et. al. evalúa errores de medicación y señala que hay una detección temprana y disminución de éstos.

Es evidente que el ASP en pediatría tiene un impacto positivo en diversos aspectos clínicos como son la duración de la terapia, disminución en el consumo de antibióticos, mortalidad y tasas de reingreso. Ahora bien, es necesaria la generación de más evidencia que avale la efectividad en la duración de la estancia hospitalaria; aunque la perspectiva es alentadora, puesto que estos programas han mostrado resultados positivos para la población adulta<sup>(11, 88)</sup>. También se requiere, de manera imperiosa, evaluar el efecto de los ASPs en los errores de medicación pues, en este rubro, la información es escasa en ambas poblaciones.

En tercer lugar, el uso apropiado de antibióticos incluyó el monitoreo de antibióticos de vigilancia, además del número de pacientes que recibían antibióticos y mejora de la prescripción. Todos los estudios incluidos en esta revisión contemplan en su programa intervenciones dirigidas a antibióticos de vigilancia, particularmente meropenem y vancomicina; además, este último fue el antibiótico que más requirió una revisión e intervención del equipo ASP. Lo anterior va de acuerdo con el programa de 12 pasos de la CDC para reducir la resistencia a los antimicrobianos en los niños, el cual recomienda que se monitoree el uso de antibióticos de vigilancia (amplio espectro) que incluyen vancomicina, cefalosporinas de espectro extendido, carbapenémicos, linezolid y fluoroquinolonas orales.<sup>(163)</sup>

La importancia de evaluar el uso apropiado de cada grupo de antibióticos radica en la asociación entre la prescripción de antibióticos con el desarrollo de la resistencia, así como un elevado porcentaje de prescripción inadecuada en el ámbito hospitalario.<sup>(164, 165)</sup> Con estos programas se busca la mejora de la prescripción de antibióticos y, con ello, lograr resultados beneficiosos para los pacientes.<sup>(92)</sup> En esta y otras revisiones sistemáticas en población pediátrica<sup>(3, 6)</sup>, se muestran resultados favorables en cuanto a la mejora de la prescripción de antibióticos por la implementación de estos programas, tanto para prescripciones de tratamiento empírico como para terapias dirigidas. También encontramos una disminución en la prescripción de antibióticos del grupo de vigilancia en un porcentaje relevante; aunque es bajo el número de artículos que lo reportan, el hallazgo es importante puesto que estos antibióticos juegan un papel de importancia crítica y tienen un porcentaje elevado de uso pediátrico global

(entre 22.9% y 76.1%).<sup>(166)</sup> Finalmente, como consecuencia de la implementación de las intervenciones del ASP, encontramos una disminución de 15.1% en el número de pacientes expuestos a antibióticos, menor al 30% de los pacientes hospitalizados que reciben antibióticos, según lo alerta la OMS.<sup>(58)</sup>

En cuarto lugar, identificamos un bajo número de estudios que evaluaron los resultados económicos del ASP, a pesar de esto, se reporta una disminución de los gastos que se traduce en ahorros a los hospitales. Otros autores también señalan un bajo número de estudios que evalúan costos, pero todos ellos refieren ahorros económicos.<sup>(3, 11, 151)</sup> Los resultados de ASPs en población adulta también son positivos pues reportan ahorros significativos en altos porcentajes.<sup>(86, 88, 94, 146)</sup> Nuestros hallazgos y los otros mencionados sugieren que los costos asociados con la implementación de los programas son compensados con los ahorros de costos posteriores.<sup>(86, 92)</sup> No obstante, la alta complejidad de la evaluación de costos dificulta establecer conclusiones contundentes que sean aplicables a cualquier programa; una de las principales barreras que se presentan es la variabilidad de la moneda reportada y su respectiva tasa de inflación, pues va de acuerdo al país donde se desarrolla el programa, lo cual imposibilita la comparación de los resultados económicos.<sup>(92)</sup> Es importante que los programas de ASP calculen e informen los costos de los antimicrobianos, las diferentes intervenciones, sueldos de los involucrados y su contraste con los determinados efectos del ASP<sup>(87)</sup>, para que de esta manera se tengan bases suficientes para realizar análisis económicos formales y completos de los ASPs pediátricos, e incluso en adultos cuya existencia también es limitada, que incluyan aportaciones de los economistas de la salud<sup>(151)</sup>, para demostrar el verdadero impacto del ASP en todos los costos y no solo en el gasto de antibióticos como se limita la mayoría de los estudios.

En quinto lugar, se analizó la aceptación y adherencia, por parte de otros profesionales de la salud, a las intervenciones en las que el farmacéutico formó parte. Obtuvimos un alto promedio porcentual en ambos casos, 79.4% de aceptación y 94.4% de adherencia. En la literatura también hay evidencia que los pediatras aceptan bien los ASP a pesar de las preocupaciones teóricas sobre la pérdida de autonomía<sup>(151)</sup>; algo similar ocurre en los ASPs de población adulta.<sup>(88)</sup> No fue posible establecer una relación entre la aceptación o adherencia a las intervenciones con el

grado de preparación del farmacéutico. Por otro lado, los estudios muestran una tendencia a la desaprobación de las intervenciones cuando los farmacéuticos eran colíderes del equipo ASP, aunque un estudio indica que esta desaprobación disminuía si el farmacéutico colaboraba simultáneamente con el médico de enfermedades infecciosas.<sup>(167)</sup> A pesar de lo señalado, no muchos artículos analizan las principales barreras que obstaculizan la aceptación y adherencia, se llega a mencionar una preocupación por pérdida de autonomía y desconocimiento entre los profesionales de salud de lo que el programa involucra, por lo que deben realizarse mayores esfuerzos para entender las barreras que limitan la aceptación y adherencia al programa, así como fortalecer los programas de educación médica en materia de ASP existentes.<sup>(127, 168, 169)</sup>

Al igual que nosotros, otros estudios en entornos pediátricos donde se ve involucrado el profesional farmacéutico en actividades como retroalimentación, recomendaciones y auditorías, se asocian a mejoría en resultados clínicos y en la utilización de antibióticos<sup>(3, 127, 136)</sup>; de manera semejante, en programas de adultos donde el farmacéutico realiza dichas intervenciones, los resultados han sido satisfactorios.<sup>(6, 38, 149)</sup>

El éxito obtenido a través de las actividades persuasivas-retroalimentación ha hecho que las auditorías prospectivas sean establecidas por las guías como uno de los componentes centrales de los ASPs, seguidas por la preautorización, uso de guías y educación al personal de salud, lo cual explica su alta preferencia en los programas mostrados en esta revisión<sup>(8, 150)</sup>. Esta última actividad, también compete especialmente al farmacéutico y se ha demostrado su efectividad en conjunto con auditorías y retroalimentación<sup>(6, 38, 149, 170)</sup>; sin embargo, solo 5 estudios de nuestra revisión sistemática reportan educación y auditorías con retroalimentación de manera simultánea, aunque todos señalan resultados favorables. Existen limitadas estrategias de capacitación al farmacéutico, las cuales se necesitan fortalecer debido a la escasez de farmacéuticos especializados en enfermedades infecciosas, lo cual también es visible en este estudio; aunque no debemos desestimar los beneficios obtenidos en un ASP liderado por un farmacéutico sin especialización.<sup>(30, 63, 64, 171-173)</sup>

Las intervenciones del tipo restrictivas fueron las segundas más comunes y, si bien este y otros trabajos han enfatizado su efectividad<sup>(38, 174)</sup>, debemos recordar que estas



intervenciones tienen menos posibilidades de ser aceptadas por el personal sanitario pues suponen una amenaza a la autonomía del prescriptor, la molestia del personal y la subversión del sistema.<sup>(6)</sup> Tanto las estrategias restrictivas como las persuasivas pretenden modificar los comportamientos de los prescriptores<sup>(175)</sup>; por consiguiente, garantizar la seguridad de los ASPs es en extremo importante, además de tomar en cuenta los factores pragmáticos y a nivel del personal hospitalario, que pudieran estar influyendo negativamente en las tasas de desacuerdo para emplear intervenciones específicas según sea necesario, y así lograr la promoción, adherencia y cumplimiento de lo que involucra el programa en su totalidad.<sup>(86, 127)</sup>

Hasta donde sabemos, esta es la primera revisión sistemática que evalúa el involucramiento de farmacéuticos en los Programas de optimización de uso de antimicrobianos en pacientes pediátricos hospitalizados. A través de este trabajo determinamos que la participación del profesional farmacéutico conduce a buenos resultados en el aspecto clínico, económicos y cambios positivos en los patrones de prescripción en pacientes pediátricos; estos resultados son aún más satisfactorios si el farmacéutico está capacitado en enfermedades infecciosas y ASPs. Sin embargo, a través de las experiencias reportadas por cada autor incluido en la revisión, es evidente que para ejecutar con éxito un ASP se requiere competencia social además de competencia técnica (específica de antibióticos). El farmacéutico, con su buena disposición y amplio conocimiento, por sí solo no basta para la implementación de un programa pues, partiendo de la misma definición, un programa implica un conjunto de intervenciones coordinadas en las que se verán involucrados muchos actores; es por lo que, la implementación de un ASP en un hospital debe ser concebida como un proceso de cambio cultural y de sistema para la institución. Previendo que, si el equipo central del ASP no posee la competencia de gestión del cambio, pueda ser necesario involucrar a expertos externos con esta competencia para el asesoramiento y la capacitación.<sup>(159)</sup> Por otra parte, además de las métricas de resultados y procesos, se debe poner particular atención en las tasas de adherencia y aceptación del programa para poder establecer intervenciones correctivas en las situaciones que limiten el buen desarrollo del programa. Por ejemplo, algunos autores mencionan reservas por parte del personal médico por un miedo a la pérdida de autonomía o interferencia en las decisiones clínicas, nosotros notamos que esta preocupación era especialmente importante en pacientes con situaciones clínicas complejas; la incorporación de un

médico, altamente especializado en patologías específicas, en el equipo central del ASP que actúe como consultor y, sobre todo, como puente entre el equipo ASP y prescriptores, podría disminuir la reticencia de estos últimos.

Más allá de las barreras que se presenten dentro de la institución, existen otros factores que obstaculizan el éxito de los ASPs pediátricos como la, ya mencionada, falta de formación clínica en enfermedades infecciosas y ASPs para los farmacéuticos hospitalarios; la escasez de especialistas en enfermedades infecciosas para supervisar los ASPs<sup>(86)</sup>; y brechas en la investigación y desarrollo de ASP en ciertas áreas del mundo, principalmente en países de ingresos medios-bajos o bajos.<sup>(3)</sup> Aunado a esto, actualmente, se sabe poco sobre el uso de antibióticos en pediatría y son escasos los sistemas de salud que han introducido al ASP de manera oficial<sup>(71)</sup>; así mismo, debemos recordar que los niños son particularmente vulnerables a los errores de medicación por múltiples razones: uso de dosis basadas en el peso o la superficie corporal, mayor sensibilidad a reacciones adversas a medicamentos y capacidad variable para metabolizar y excretar medicamentos.<sup>(176)</sup> Es por ello que no se pueden extrapolar directamente los resultados exitosos de otros ASPs en población adulta, y que se solicita a las autoridades en salud que desarrollen guías para implementación de ASPs específicos para ambientes hospitalarios pediátricos donde, entre otras preocupaciones, se estandaricen las métricas aplicables a niños, como el uso de DOT en lugar de DDD para evaluar consumo de antibióticos debido a la dosificación basada en el peso en niños.<sup>(177)</sup>

Otros trabajos también recomiendan sumar esfuerzos en la incorporación de sistemas de prescripción electrónica para reducir la tasa de error y mejorar la seguridad del paciente pediátrico, gracias a las herramientas de apoyo para la toma de decisiones clínicas que posee, como la verificación automática de interacciones medicamentosas o problemas de dosis, sin mencionar que estos sistemas facilitan la comunicación rápida de pedidos de medicamentos e informes de laboratorio y radiología a farmacias, lo que ahorra tiempo y mejora la eficiencia del ASP.<sup>(176, 178)</sup>

Nuestro estudio tiene algunas consideraciones que mencionar. En primera instancia, solo buscamos artículos de manera sistemática en 5 bases de datos, no realizamos búsquedas en literatura gris y excluimos artículos en idioma diferente a inglés o

español, por lo que podríamos haber perdido algunos estudios y estar expuestos al sesgo de publicación.

También es importante mencionar la calidad metodológica de los artículos incluidos; la evaluación de riesgo de sesgo determinó que solo el 20% de los artículos tuvieron un riesgo de sesgo bajo, el resto de ellos tuvo un riesgo alto o no claro; entre las principales preocupaciones al respecto destaca la imposibilidad de obtener ciertos resultados de algunos artículos debido a que englobaban población pediátrica y adulta o antibióticos con antifúngicos/antivirales, por lo que podríamos estar desestimando el impacto real al excluir dichos resultados. Por otra parte, algunos estudios incluidos se publicaron en las mismas instituciones, con lo que es posible que se hayan duplicado algunos datos y, por ende, estaríamos sobrestimando la eficacia de algunos resultados.

Debido a que las guías de ASPs presentan una amplia gama de estrategias que se pueden adaptar a las necesidades de cada hospital, hay una alta heterogeneidad entre los estudios como el diseño y duración del estudio, tamaño de muestra, el tipo y número de intervenciones implementadas, resultados medidos, antibióticos a los que iba dirigido el programa y áreas del hospital donde se implementó el programa; lo anterior explicaría por qué varía la efectividad de las intervenciones entre los estudios aun cuando se implementaron intervenciones similares; también dificulta las comparaciones, haciendo difícil determinar qué elementos centrales contribuyeron principalmente al éxito de los ASP. Por lo tanto, una descripción detallada de la intervención y la estrategia de implementación es obligatoria para interpretar los hallazgos del estudio; por ejemplo, la falta de impacto puede deberse a la duración relativamente corta y prematura de algunos estudios y no precisamente a las intervenciones realizadas, no así en estudios que consideran tiempos de implementación, tiempos de estudio y posteriores.

Aunado a esto, para la realización de esta revisión clasificamos los antibióticos a los que iba dirigido el ASP en base a la guía de la OMS<sup>(38)</sup>, sin embargo, la mayoría de los artículos utiliza la clasificación de antibióticos de amplio o reducido espectro, que incluye antibióticos no considerados por la OMS; esta situación podría generar la estimación errónea de algunos resultados.

Por otro lado, la evaluación del papel del farmacéutico en los resultados del programa fue especialmente compleja debido a que no todos los autores especifican el cargo

del farmacéutico en el equipo, ni describen de manera detallada las intervenciones que este realiza; en los estudios que solo informaban quienes conformaban el equipo ASP, sin mencionar liderazgos, nosotros determinamos que el farmacéutico se desarrollaba como un miembro activo, con lo que posiblemente estaríamos desestimando algunos liderazgos del farmacéutico y los resultados derivados de estos.

A pesar de las consideraciones mencionadas, que podrían estar subestimando el éxito de la participación del farmacéutico en los resultados de los ASPs pediátricos, es posible observar tendencias generales de que el farmacéutico es un recurso valioso que mejora los resultados de los programas.

Finalmente, consideramos que es necesario realizar más esfuerzos en el desarrollo y evaluación de ASPs pediátricos, particularmente para mejorar la recopilación de datos de vigilancia sobre el uso de antibióticos, las tasas de resistencia a estos y la prevención de errores de medicación derivados de la implementación de los ASPs pediátricos. Además, es urgente la armonización de términos y métricas que competan a un ASP pediátrico; más aún, se debe fortalecer la evidencia a través de la realización de estudios metodológicamente sólidos y que posean descripciones precisas de intervenciones, estrategias de implementación e inclusión de aspectos conductuales. Es importante mencionar que, mientras se espera el efecto de estas acciones, la actual falta de evidencia no debería impedir que los hospitales pediátricos se involucren en el desarrollo de ASPs, por el contrario, la evidencia y los ejemplos mostrados en este trabajo pueden inspirar y proporcionar orientación para el desarrollo de Programas de Optimización de Antimicrobianos en hospitales pediátricos donde se involucre al profesional farmacéutico.

## 12. CONCLUSIÓN

A través de esta revisión sistemática logramos determinar que, de manera general, las intervenciones farmacéuticas en un Programa de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA) / Antimicrobial Stewardship Program (ASP) en hospitales pediátricos generan un impacto positivo en los resultados clínicos, mejoran la prescripción, producen ahorros económicos y tienen una alta tasa de aceptación y adherencia; estos resultados son más prometedores si el farmacéutico está capacitado en enfermedades infecciosas y ASP, y realiza intervenciones tipo persuasivo-retroalimentación. Sin embargo, todavía es necesaria la generación de mayor evidencia, particularmente en países de bajos y medianos recursos, de alta calidad metodológica, que respalde la relevancia del farmacéutico como líder o colíder del equipo central de ASP, así como evidencia que determine el impacto que tienen la participación del farmacéutico en la disminución de la resistencia a antibióticos y errores de medicación.

## 13. REFERENCIAS

1. Nasr Z, Paravattil B, Wilby KJ. The impact of antimicrobial stewardship strategies on antibiotic appropriateness and prescribing behaviours in selected countries in the Middle East: a systematic review. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit*. 2017;23(6):430-40.
2. Quiñones Pérez D. Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud". *Rev Cubana Med Trop*. 2017;69:1-17.
3. Donà D, Barbieri E, Daverio M, Lundin R, Giaquinto C, Zaoutis T, et al. Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: a systematic scoping review. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2020;9(1):3.
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
5. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance Suiza: WHO; 2001. Available from: [https://www.who.int/drugresistance/WHO\\_Global\\_Strategy\\_English.pdf](https://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf).
6. Patel SJ, Larson EL, Kubin CJ, Saiman L. A review of antimicrobial control strategies in hospitalized and ambulatory pediatric populations. *The Pediatric infectious disease journal*. 2007;26(6):531-7.
7. Rodriguez-Bano J, Pano-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*. 2012;30(1):22 e1- e3.
8. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44(2):159-77.
9. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;62(10):e51-77.
10. Doron S, Davidson LE. Antimicrobial stewardship. *Mayo Clinic proceedings*. 2011;86(11):1113-23.
11. Losier M, Ramsey TD, Wilby KJ, Black EK. A Systematic Review of Antimicrobial Stewardship Interventions in the Emergency Department. *The Annals of pharmacotherapy*. 2017;51(9):774-90.
12. Organización Mundial de la Salud. ¿Qué es un sistema de salud?. 2005 [updated 2020]. Available from: <https://www.who.int/features/qa/28/es/>.
13. Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño, Subsecretaría de Innovación y Calidad, Secretaría de Salud. Salud: México 2002. Información para la rendición de cuentas 2002. Available from: <http://www.salud.gob.mx/unidades/evaluacion/saludmex2002/saludmexico2002.pdf>.
14. Secretaría de salud. Ley General de Salud. . 2019.
15. Plataforma de información para políticas públicas. Caracterización de Modelos Sanitarios y Sistemas Sanitarios. Argentina2020. Available from: <http://www.politicaspUBLICAS.uncuyo.edu.ar/articulos/index/caracterizacion-de-modelos-sanitarios-y-sistemas-sanitarios>.
16. The World Medical Association, Inc. Health systems. Francia: WMA; 2020. Available from: <https://www.wma.net/es/que-hacemos/sistemas-de-salud/>.

17. Munechika M, Sano M, Jin H, Kajihara C. Quality management system for health care and its effectiveness. *Total Quality Management & Business Excellence*. 2014;25(7-8):889-96.
18. National Institute of Health Policy. Different Types of Healthcare Providers and What They Do. USA: National Institute of Health Policy; 2017. Available from: <https://www.nihp.org/6-different-types-of-healthcare-providers-and-what-they-do/>
19. HealthOne NSW Government. Multidisciplinary Team Care. Sidney, Australia: NSW Government; 2014 [updated 2014, Enero 28]. Available from: <https://www.health.nsw.gov.au/healthone/Pages/multidisciplinary-team-care.aspx>.
20. Debesa García F. El farmacéutico y la salud pública. *Revista Cubana de Farmacia*. 2006;40:0-.
21. Wilbur K, Kur J. Multidisciplinary members' perspectives on a pharmacist joining a rheumatology practice team. *Canadian pharmacists journal : CPJ = Revue des pharmaciens du Canada : RPC*. 2015;148(4):200-8.
22. Jacobi J. CLINICAL PHARMACISTS: PRACTITIONERS WHO ARE ESSENTIAL MEMBERS OF YOUR CLINICAL CARE TEAM. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2016;27(5):571-7.
23. Epstein NE. Multidisciplinary in-hospital teams improve patient outcomes: A review. *Surgical neurology international*. 2014;5(Suppl 7):S295-303.
24. Cry MJ, Hebbar KB, Colman N, Pierson A, Clarke SA. Multidisciplinary Simulation-Based Team Training: Knowledge Acquisition and Shifting Perception. *Clinical Simulation in Nursing*. 2020;41(C):14-21.
25. HEARTS. Paquete técnico para el manejo de las enfermedades cardiovasculares en la atención primaria de salud. Trabajo basado en equipos multidisciplinarios. Washington, D.C: Organización Panamericana de la Salud; 2019. Available from: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50855/OPSNMH19004\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50855/OPSNMH19004_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
26. Negaard BJ, Lyons KP, Nichol CL, Polgreen LA. What does a pharmacist do? A time and motion study. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2020;16(9):1314-7.
27. Federación Internacional Farmacéutica. Directrices conjuntas FIP/OMS sobre Buenas Prácticas en Farmacia: Estándares para la calidad de los servicios farmacéuticos: Federación Internacional Farmacéutica20FIP%20OMS.pdf; 2011. Available from: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/farmacaiinternacional/fip/declaracionquias/Documentos/Buenas%20practicas%20FIP%20OMS.pdf>.
28. Joint Commission of Pharmacy Practitioners. Pharmacists' Patient Care Process: Joint Commission of Pharmacy Practitioners; 2014. Available from: <https://jcpp.net/wp-content/uploads/2016/03/PatientCareProcess-with-supporting-organizations.pdf>.
29. Climente Martí MN, Jiménez Torres V. Manual para la Atención Farmacéutica Valencia: AFAHPE; 2005. Available from: [https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/manual\\_AF/Manual\\_AF05\\_3edHpeset.pdf](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/manual_AF/Manual_AF05_3edHpeset.pdf).
30. Federación Internacional Farmacéutica. FIP REFERENCE GUIDE ON GOOD PHARMACY PRACTICE IN COMMUNITY AND HOSPITAL SETTINGS Estambul: International Pharmaceutical Federation; 2009. Available from: [https://www.fip.org/files/content/publications/2009/Final\\_GPP\\_reference\\_paper\\_Final.pdf](https://www.fip.org/files/content/publications/2009/Final_GPP_reference_paper_Final.pdf).
31. Bhattacharjee M. Chemistry of antibiotics and related drugs. 2016.
32. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Archives of internal medicine*. 2006;166(9):955-64.
33. The definition of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(6):816-7.
34. Belloso W. Historia de los antibióticos. *Rev Hosp Ital BAires*. 2009;29(2):102-11.
35. Etebu E, Arikekpar I. Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *Int J Appl Microbiol Biotechnol Res*. 2016;4:90-101.
36. World Health Organization. What is the difference between antibiotic and antimicrobial resistance? 2020. Available from: <http://www.emro.who.int/health-topics/drug-resistance/what-is-the-difference-between-antibiotic-and-antimicrobial-resistance.html>.

37. Centers for Disease Control and prevention. Antibiotic Prescribing and Use in Doctor's Offices 2020. Available from: [https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/about/should-know.html#anchor\\_1572452896928](https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/about/should-know.html#anchor_1572452896928).
38. World Health Organization. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries: a WHO practical toolkit. World Health Organization; 2019.
39. Aminov R. History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. *Biochemical pharmacology*. 2017;133:4-19.
40. American Academy of pediatrics. The History of Antibiotics Estados Unidos: AAP; 2006 [updated 2019, Noviembre 15]. Available from: <https://www.healthychildren.org/english/health-issues/conditions/treatments/pages/the-history-of-antibiotics.aspx>.
41. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Current opinion in microbiology*. 2019;51:72-80.
42. Oromí Durich J. Importancia y limitaciones de la utilización de los antimicrobianos. *Medicina Integral*. 2000;36(9):321-2.
43. Paredes F, Roca J. Acción de los antibióticos. Perspectiva de la medicación antimicrobiana. 2004; 23:[116-24 pp.]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13059414>.
44. Ribeiro da Cunha B, Fonseca LP, Calado CRC. Antibiotic Discovery: Where Have We Come from, Where Do We Go? *Antibiotics (Basel)*. 2019;8(2).
45. Khan HA, Baig FK, Mehboob R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2017;7(5):478-82.
46. Marés Bermúdez J. Profilaxis microbiana y postexposición 2014; XVIII:[75-88 pp.]. Available from: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-antteriores/publicacion-2014-03/profilaxis-antimicrobiana-y-postexposicion/>.
47. Moser C, Lerche CJ, Thomsen K, Hartvig T, Schierbeck J, Jensen PO, et al. Antibiotic therapy as personalized medicine - general considerations and complicating factors. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2019;127(5):361-71.
48. Marquez-Saavedra E, Corzo Delgado JE, Artacho S, Gomez-Mateos J. [Modification of empirical antimicrobial regimen during the first 72 hours of hospitalisation]. *Farmacia hospitalaria : organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*. 2008;32(4):208-15.
49. World Health Organization. The Selection and Use of Essential Medicines Suiza: WHO; 2019. Available from: [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/UNEDITED TRS 2019 EC22\\_Sept.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/UNEDITED_TRS_2019_EC22_Sept.pdf?ua=1).
50. Organización Mundial de la Salud. Carga mundial de infecciones asociadas a la atención sanitaria [Suiza]: OMS; 2020. Available from: [https://www.who.int/gpsc/country\\_work/burden\\_hcai/es/#:~:text=Las%20IAS%2C%20tambi%C3%A9n%20denominadas%20infecciones,el%20momento%20de%20su%20ingreso](https://www.who.int/gpsc/country_work/burden_hcai/es/#:~:text=Las%20IAS%2C%20tambi%C3%A9n%20denominadas%20infecciones,el%20momento%20de%20su%20ingreso).
51. Álvarez-Hernández G, Amaro-Ortega C. Attributable costs and risk factors for nosocomial infection in a pediatric Hospital of Sonora, Mexico: 2008. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2010;67:116-25.
52. Organización Mundial de la Salud. Una atención limpia es una atención más segura Suiza: OMS; 2020. Available from: <https://www.who.int/gpsc/background/es/>.
53. Rodríguez M. Frecuencia de infecciones asociadas a la atención de la salud en los principales sistemas de información en México. México.
54. Ramírez M, Barragán E, Robles J, Varela M, Escudero J, Pérez A, et. al. Infecciones nosocomiales en la unidad de cuidados intensivos pediátricos en un hospital de tercer nivel. *Rev Enfer Infec Pediatr*. 2012;25(99):94-100.
55. López J, Méndez A, Bobadilla R, Zacate J. Infecciones nosocomiales, mortalidad atribuible y sobre estancia hospitalaria. *Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc*. 2012;20(2):85-90.



56. Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science*. 2020;367(6485):1412-3.
57. Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *The American journal of Chinese medicine*. 2020:1-26.
58. 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.
59. Wright GD. Antibiotics: a new hope. *Chemistry & biology*. 2012;19(1):3-10.
60. Wilson DN, Haurlyuk V, Atkinson GC, O'Neill AJ. Target protection as a key antibiotic resistance mechanism. *Nature reviews Microbiology*. 2020;18(11):637-48.
61. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology spectrum*. 2016;4(2).
62. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS microbiology*. 2018;4(3):482-501.
63. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *BioMed research international*. 2016;2016:2475067.
64. Pérez H, Robles A. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *Revista Médica MD* 2013;4(3):187-91.
65. Tafur J, Torres J, Villegas M. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Infect*. 2008;12(3):217-22.
66. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*. 2015;40(4):277-83.
67. Organización Mundial de la salud. Guía de la Buena prescripción Suiza: OMS; s.f. Available from: [https://www.agamfec.com/pdf/MIR/Guia\\_OMS.pdf](https://www.agamfec.com/pdf/MIR/Guia_OMS.pdf).
68. Coarasa J, Das J, Hammer J. Privado o público. *Finanzas & Desarrollo*. 2014:34-6.
69. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Archives of internal medicine*. 2003;163(8):972-8.
70. Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H. The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016;71(4):1106-17.
71. Gerber JS, Newland JG, Coffin SE, Hall M, Thurm C, Prasad PA, et al. Variability in antibiotic use at children's hospitals. *Pediatrics*. 2010;126(6):1067-73.
72. Pérez Á. Cumplimento normativo en el control de la venta y la dispensación de antibióticos en farmacias y perspectivas en México en combate a la Resistencia Antimicrobiana (RAM) México: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 2018.
73. Ramay BM, Caudell MA, Cordon-Rosales C, Archila LD, Palmer GH, Jarquin C, et al. Antibiotic use and hygiene interact to influence the distribution of antimicrobial-resistant bacteria in low-income communities in Guatemala. *Scientific reports*. 2020;10(1):13767.
74. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2017;23(11):793-8.
75. McGowan JE, Jr., Gerding DN. Does antibiotic restriction prevent resistance? *New Horiz*. 1996;4(3):370-6.
76. Villegas V, Esparza G, Zurita J. Guía para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario. Quito, Ecuador: Asociación Panamericana de Infectología (API); 2016.
77. National Institute for Health and Care Excellence. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use. Reino Unido: National Institute for Health and Care Excellence; 2015.

78. Centers for Disease Control and Prevention. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019.
79. Bishop BM. Antimicrobial Stewardship in the Emergency Department: Challenges, Opportunities, and a Call to Action for Pharmacists. *Journal of pharmacy practice*. 2016;29(6):556-63.
80. Markley D, Pakyz AL, Stevens M. Antimicrobial Stewardship in the Hospital Setting.. 2018. In: GUIDE TO INFECTION CONTROL IN THE HEALTHCARE SETTING [Internet]. Brookline: International Society for Infectious Diseases. Available from: [http://www.isid.org/wp-content/uploads/2018/05/ISID\\_InfectionGuide\\_Chapter12.pdf](http://www.isid.org/wp-content/uploads/2018/05/ISID_InfectionGuide_Chapter12.pdf).
81. Pitiriga V, Dimitroulia E, Saroglou G, Tsakris A. The challenge of curbing aminoglycoside resistance: can antimicrobial stewardship programs play a critical role? *Expert review of anti-infective therapy*. 2017;15(10):947-54.
82. Agwu AL, Lee CK, Jain SK, Murray KL, Topolski J, Miller RE, et al. A World Wide Web-based antimicrobial stewardship program improves efficiency, communication, and user satisfaction and reduces cost in a tertiary care pediatric medical center. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;47(6):747-53.
83. Akpan MR, Isemin NU, Udoh AE, Ashiru-Oredope D. Implementation of antimicrobial stewardship programmes in African countries: a systematic literature review. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2020;22:317-24.
84. Rice LB. Antimicrobial Stewardship and Antimicrobial Resistance. *The Medical clinics of North America*. 2018;102(5):805-18.
85. Schuts EC, Hulscher M, Mouton JW, Verduin CM, Stuart J, Overdiek H, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2016;16(7):847-56.
86. Honda H, Ohmagari N, Tokuda Y, Mattar C, Warren DK. Antimicrobial Stewardship in Inpatient Settings in the Asia Pacific Region: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(suppl\_2):S119-S26.
87. Huebner C, Flessa S, Huebner NO. The economic impact of antimicrobial stewardship programmes in hospitals: a systematic literature review. *The Journal of hospital infection*. 2019;102(4):369-76.
88. Mas-Morey P, Valle M. A systematic review of inpatient antimicrobial stewardship programmes involving clinical pharmacists in small-to-medium-sized hospitals. *European journal of hospital pharmacy : science and practice*. 2018;25(e1):e69-e73.
89. Morris AM. Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. *Current treatment options in infectious diseases*. 2014;6(2):101-12.
90. Emberger J, Tassone D, Stevens MP, Markley JD. The Current State of Antimicrobial Stewardship: Challenges, Successes, and Future Directions. *Current infectious disease reports*. 2018;20(9):31.
91. Cunha CB. Antimicrobial Stewardship Programs: Principles and Practice. *The Medical clinics of North America*. 2018;102(5):797-803.
92. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2019;8:35.
93. Van Dijck C, Vlieghe E, Cox JA. Antibiotic stewardship interventions in hospitals in low- and middle-income countries: a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*. 2018;96(4):266-80.
94. Lee CF, Cowling BJ, Feng S, Aso H, Wu P, Fukuda K, et al. Impact of antibiotic stewardship programmes in Asia: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018;73(4):844-51.

95. Alghamdi S, Shebl NA, Aslanpour Z, Shibl A, Berrou I. Hospital adoption of antimicrobial stewardship programmes in Gulf Cooperation Council countries: A review of existing evidence. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2018;15:196-209.
96. Levy Hara G. Panorama sobre los Programas de Optimización de Antimicrobianos en América Latina. Buenos Aires, Argentina: Comisión Nacional de Arbitraje Médico, 2018.
97. Hegewisch-Taylor J, Dreser-Mansilla A, Romero-Monico J, Levy-Hara G. Antimicrobial stewardship in hospitals in Latin America and the Caribbean: a scoping review. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*. 2020;44:e68.
98. Di Pentima MC, Chan S. Impact of antimicrobial stewardship program on vancomycin use in a pediatric teaching hospital. *The Pediatric infectious disease journal*. 2010;29(8):707-11.
99. Di Pentima MC, Chan S, Hossain J. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *Pediatrics*. 2011;128(6):1062-70.
100. Hersh AL, De Lurgio SA, Thurm C, Lee BR, Weissman SJ, Courter JD, et al. Antimicrobial stewardship programs in freestanding children's hospitals. *Pediatrics*. 2015;135(1):33-9.
101. Principi N, Esposito S. Antimicrobial stewardship in paediatrics. *BMC infectious diseases*. 2016;16(1):424.
102. Aizawa Y, Suwa J, Higuchi H, Fukuoka K, Furuichi M, Kaneko T, et al. Antimicrobial Stewardship Program in a Pediatric Intensive Care Unit. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2018;7(3):e156-e9.
103. The Cochrane collaboration. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPoC). [epoc.cochrane.org/resources/epoc-resources-review-authors](http://epoc.cochrane.org/resources/epoc-resources-review-authors) [19 feb 2021].
104. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia medica*. 2012;22(3):276-82.
105. 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;45(4):493-504.
106. Metjian TA, Prasad PA, Kogon A, Coffin SE, Zaoutis TE. Evaluation of an antimicrobial stewardship program at a pediatric teaching hospital. *The Pediatric infectious disease journal*. 2008;27(2):106-11.
107. Di Pentima MC, Chan S, Eppes SC, Klein JD. Antimicrobial prescription errors in hospitalized children: role of antimicrobial stewardship program in detection and intervention. *Clinical pediatrics*. 2009;48(5):505-12.
108. Levy ER, Swami S, Dubois SG, Wendt R, Banerjee R. Rates and appropriateness of antimicrobial prescribing at an academic children's hospital, 2007-2010. *Infection control and hospital epidemiology*. 2012;33(4):346-53.
109. Newland JG, Stach LM, De Lurgio SA, Hedican E, Yu D, Herigon JC, et al. Impact of a Prospective-Audit-With-Feedback Antimicrobial Stewardship Program at a Children's Hospital. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2012;1(3):179-86.
110. Seah XF, Ong YL, Tan SW, Krishnaswamy G, Chong CY, Tan NW, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program on the use of carbapenems in a tertiary women's and children's hospital, Singapore. *Pharmacotherapy*. 2014;34(11):1141-50.
111. Goldman JL, Lee BR, Hersh AL, Yu D, Stach LM, Myers AL, et al. Clinical diagnoses and antimicrobials predictive of pediatric antimicrobial stewardship recommendations: a program evaluation. *Infection control and hospital epidemiology*. 2015;36(6):673-80.
112. McCulloh RJ, Queen MA, Lee B, Yu D, Stach L, Goldman J, et al. Clinical Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on Pediatric Hospitalist Practice, a 5-Year Retrospective Analysis. *Hospital pediatrics*. 2015;5(10):520-7.
113. Gong S, Qiu X, Song Y, Sun X, He Y, Chen Y, et al. Effect of Financially Punished Audit and Feedback in a Pediatric Setting in China, within an Antimicrobial Stewardship Program, and as Part of an International Accreditation Process. *Frontiers in public health*. 2016;4:99.

114. Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK. Handshake Stewardship: A Highly Effective Rounding-based Antimicrobial Optimization Service. *The Pediatric infectious disease journal*. 2016;35(10):1104-10.
115. Lee KR, Bagga B, Arnold SR. Reduction of Broad-Spectrum Antimicrobial Use in a Tertiary Children's Hospital Post Antimicrobial Stewardship Program Guideline Implementation. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2016;17(3):187-93.
116. Nguyen-Ha PT, Howrie D, Crowley K, Vetterly CG, McGhee W, Berry D, et al. A Quality Assessment of a Collaborative Model of a Pediatric Antimicrobial Stewardship Program. *Pediatrics*. 2016;137(5).
117. Dorzin SE, Halaby C, Quintos ML, Noor A, El-Chaar G. Antimicrobial Stewardship Program Using Plan-Do-Study-Act Cycles to Reduce Unjustified Antibiotic Prescribing in Children Admitted With an Asthma Exacerbation. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG*. 2017;22(6):436-43.
118. Gillon J, Xu M, Slaughter J, Di Pentima MC. Vancomycin Use: Room for Improvement Among Hospitalized Children. *Journal of pharmacy practice*. 2017;30(3):296-9.
119. Lee BR, Goldman JL, Yu D, Myers AL, Stach LM, Hedican E, et al. Clinical Impact of an Antibiotic Stewardship Program at a Children's Hospital. *Infectious diseases and therapy*. 2017;6(1):103-13.
120. Lighter-Fisher J, Desai S, Stachel A, Pham VP, Klejmunt L, Dubrovskaya Y. Implementing an Inpatient Pediatric Prospective Audit and Feedback Antimicrobial Stewardship Program Within a Larger Medical Center. *Hospital pediatrics*. 2017;7(9):516-22.
121. Messacar K, Campbell K, Pearce K, Pyle L, Hurst AL, Child J, et al. A Handshake From Antimicrobial Stewardship Opens Doors for Infectious Disease Consultations. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(10):1449-52.
122. Nzegwu NI, Rychalsky MR, Nallu LA, Song X, Deng Y, Natusch AM, et al. Implementation of an Antimicrobial Stewardship Program in a Neonatal Intensive Care Unit. *Infection control and hospital epidemiology*. 2017;38(10):1137-43.
123. Quintos-Alagheband ML, Noyola E, Makvana S, El-Chaar G, Wang S, Calixte R, et al. Reducing Antibiotic Use in Respiratory Syncytial Virus-A Quality Improvement Approach to Antimicrobial Stewardship. *Pediatric quality & safety*. 2017;2(6):e046.
124. Turner RB, Valcarlos E, Loeffler AM, Gilbert M, Chan D. Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on Antibiotic Use at a Nonfreestanding Children's Hospital. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2017;6(3):e36-e40.
125. Wattier RL, Levy ER, Sabnis AJ, Dvorak CC, Auerbach AD. Reducing Second Gram-Negative Antibiotic Therapy on Pediatric Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Services. *Infection control and hospital epidemiology*. 2017;38(9):1039-47.
126. Willis ZI, Gillon J, Xu M, Slaughter JC, Di Pentima MC. Reducing Antimicrobial Use in an Academic Pediatric Institution: Evaluation of the Effectiveness of a Prospective Audit With Real-Time Feedback. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2017;6(4):339-45.
127. Bio LL, Kruger JF, Lee BP, Wood MS, Schwenk HT. Predictors of Antimicrobial Stewardship Program Recommendation Disagreement. *Infection control and hospital epidemiology*. 2018;39(7):806-13.
128. Dassner AM, Giroto JE. Evaluation of a Second-Sign Process for Antimicrobial Prior Authorization. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2018;7(2):113-8.
129. Haque A, Hussain K, Ibrahim R, Abbas Q, Ahmed SA, Jurair H, et al. Impact of pharmacist-led antibiotic stewardship program in a PICU of low/middle-income country. *BMJ open quality*. 2018;7(1):e000180.
130. Horikoshi Y, Kaneko T, Morikawa Y, Isogai M, Suwa J, Higuchi H, et al. The North Wind and the Sun: Pediatric Antimicrobial Stewardship Program Combining Restrictive and Persuasive Approaches in Hematology-Oncology Ward and Hematopoietic Stem Cell Transplant Unit. *The Pediatric infectious disease journal*. 2018;37(2):164-8.

131. Kalaba M, Kosutic J, Godman B, Radonjic V, Vujic A, Jankovic S, et al. Experience with developing antibiotic stewardship programs in Serbia: potential model for other Balkan countries? *Journal of comparative effectiveness research*. 2018;7(3):247-58.
132. Chautrakarn S, Anugulruengkitt S, Puthanakit T, Rattananupong T, Hiransuthikul N. Impact of a Prospective Audit and Feedback Antimicrobial Stewardship Program in Pediatric Units in Tertiary Care Teaching Hospital in Thailand. *Hospital pediatrics*. 2019;9(11):851-8.
133. Hsu AJ, Tamma PD. Impact of an Antibiotic Stewardship Program on the Incidence of Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury in Hospitalized Children. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG*. 2019;24(5):416-20.
134. Kalil J, Bowes J, Reddy D, Barrowman N, Le Saux N. Pediatric Inpatient Antimicrobial Stewardship Program Safely Reduces Antibiotic Use in Patients with Bronchiolitis Caused by Respiratory Syncytial Virus: A Retrospective Chart Review. *Pediatric quality & safety*. 2019;4(5):e211.
135. Rahbarimanesh A, Mojtahedi SY, Sadeghi P, Ghodsi M, Kianfar S, Khedmat L, et al. Antimicrobial stewardship program (ASP): an effective implementing technique for the therapy efficiency of meropenem and vancomycin antibiotics in Iranian pediatric patients. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2019;18(1):6.
136. Stultz JS, Arnold SR, Shelton CM, Bagga B, Lee KR. Antimicrobial stewardship impact on *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to meropenem at a tertiary pediatric institution. *Am J Infect Control*. 2019;47(12):1513-5.
137. Ting JY, Paquette V, Ng K, Lisonkova S, Hait V, Shivanada S, et al. Reduction of Inappropriate Antimicrobial Prescriptions in a Tertiary Neonatal Intensive Care Unit After Antimicrobial Stewardship Care Bundle Implementation. *The Pediatric infectious disease journal*. 2019;38(1):54-9.
138. MacBrayne CE, Williams MC, Levek C, Child J, Pearce K, Birkholz M, et al. Sustainability of Handshake Stewardship: Extending a Hand Is Effective Years Later. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;70(11):2325-32.
139. U.S. Food & Drug Administration. Pediatric Medical Devices Estados Unidos: U.S. FDA; s.f. [updated 2019, Agosto 07]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/products-and-medical-procedures/pediatric-medical-devices>.
140. NORMA Oficial Mexicana NOM-008-SSA2-1993, Control de la nutrición, crecimiento y desarrollo del niño y del adolescente. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio, NOM-008-SSA2-1993(1994).
141. Newland JG, Gerber JS, Kronman MP, Meredith G, Lee BR, Thurm C, et al. Sharing Antimicrobial Reports for Pediatric Stewardship (SHARPS): A Quality Improvement Collaborative. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2018;7(2):124-8.
142. Duarte-Raya F, Rodriguez-Lechuga M, De Anda-Gomez MA, Granados-Ramirez MP, Vargas-Rodriguez AG. [Adequate antimicrobial drug use in a third level pediatric hospital]. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2015;53(2):150-7.
143. Godbout EJ, Pakyz AL, Markley JD, Noda AJ, Stevens MP. Pediatric Antimicrobial Stewardship: State of the Art. *Current infectious disease reports*. 2018;20(10):39.
144. Quaak CH, Cove E, Driessen GJ, Tramper-Stranders GA. Trends in paediatric inpatient antibiotic therapy in a secondary care setting. *European journal of pediatrics*. 2018;177(8):1271-8.
145. Mistry RD, Newland JG, Gerber JS, Hersh AL, May L, Perman SM, et al. Current State of Antimicrobial Stewardship in Children's Hospital Emergency Departments. *Infection control and hospital epidemiology*. 2017;38(4):469-75.
146. Nathwani D, Sneddon J. *Practical Guide to Antimicrobial Stewardship in Hospitals*. Francia: Biomérieux; 2014.
147. ASHP statement on the pharmacist's role in antimicrobial stewardship and infection prevention and control. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2010;67(7):575-7.

148. Baird J, Brandt N, Clackum S, Heil E, LaPlante K, Marek J, et. al. The Essential Role of Pharmacists in Antibiotic Stewardship Programs (ASP) in Long-Term Care Facilities (LTCFs). American Society of Consultant Pharmacists, Society of Infectious Diseases Pharmacists, 2018.
149. Wu JH, Langford BJ, Daneman N, Friedrich JO, Garber G. Antimicrobial Stewardship Programs in Long-Term Care Settings: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019;67(2):392-9.
150. Araujo da Silva AR, Albernaz de Almeida Dias DC, Marques AF, Biscaia di Biase C, Murni IK, Dramowski A, et al. Role of antimicrobial stewardship programmes in children: a systematic review. *The Journal of hospital infection*. 2018;99(2):117-23.
151. Smith MJ, Gerber JS, Hersh AL. Inpatient Antimicrobial Stewardship in Pediatrics: A Systematic Review. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2015;4(4):e127-35.
152. The White House, President Barack Obama. Executive Order -- Combating Antibiotic-Resistant Bacteria. Estados Unidos: The White House; 2014.
153. The White House, President Barack Obama. NATIONAL ACTION PLAN FOR COMBATING ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA. Estados Unidos: The White House; 2015.
154. The White House, President Barack Obama. FACT SHEET: Obama Administration Releases National Action Plan to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria. In: House TW, editor. Estados Unidos: The White House; 2015.
155. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Action to Combat Antibiotic Resistance Estados Unidos: CDC; 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/us-activities.html>.
156. Leung V, Wu JH, Langford BJ, Garber G. Landscape of antimicrobial stewardship programs in Ontario: a survey of hospitals. *CMAJ open*. 2018;6(1):E71-E6.
157. World Health Organization Western Pacific Region. Antimicrobial resistance in the Asia Pacific region: a development agenda. Manila, Philippines: WHO; 2017.
158. Pulcini C. Antibiotic stewardship: a European perspective. *FEMS microbiology letters*. 2017;364(23).
159. Allerberger F, Gareis R, Jindrak V, Struelens MJ. Antibiotic stewardship implementation in the EU: the way forward. *Expert review of anti-infective therapy*. 2009;7(10):1175-83.
160. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-8.
161. Peng H, Gao P, Xu Q, Liu M, Peng J, Wang Y, et al. Coronavirus disease 2019 in children: Characteristics, antimicrobial treatment, and outcomes. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2020;128:104425.
162. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics Suiza: WHO; 2017. Available from: <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>.
163. Newland JG, Hersh AL. Purpose and design of antimicrobial stewardship programs in pediatrics. *The Pediatric infectious disease journal*. 2010;29(9):862-3.
164. Croche Santander B, Campos Alonso E, Sanchez Carrion A, Marcos Fuentes L, Diaz Flores I, Vargas JC, et al. [Appropriateness of antibiotic prescribing in paediatric patients in a hospital emergency department]. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88(5):259-65.
165. Mather MW, Drinnan M, Perry JD, Powell S, Wilson JA, Powell J. A systematic review and meta-analysis of antimicrobial resistance in paediatric acute otitis media. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2019;123:102-9.
166. Hsia Y, Lee BR, Versporten A, Yang Y, Bielicki J, Jackson C, et al. Use of the WHO Access, Watch, and Reserve classification to define patterns of hospital antibiotic use (AWaRe): an analysis of paediatric survey data from 56 countries. *The Lancet Global health*. 2019;7(7):e861-e71.

167. Molloy L, McGrath E, Thomas R, Kaye KS, Rybak MJ. Acceptance of Pharmacist-Driven Antimicrobial Stewardship Recommendations With Differing Levels of Physician Involvement in a Children's Hospital. *Clinical pediatrics*. 2017;56(8):744-51.
168. Papoutsi C, Mattick K, Pearson M, Brennan N, Briscoe S, Wong G. Social and professional influences on antimicrobial prescribing for doctors-in-training: a realist review. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017;72(9):2418-30.
169. S. A. Redefining the Antibiotic Stewardship Team: Recommendations from the American Nurses Association/Centers for Disease Control and Prevention Workgroup on the Role of Registered Nurses in Hospital Antibiotic Stewardship Practices: CDC; 2017. Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/ANA-CDC-whitepaper.pdf>.
170. Bessesen MT, Ma A, Clegg D, Fugit RV, Pepe A, Goetz MB, et al. Antimicrobial Stewardship Programs: Comparison of a Program with Infectious Diseases Pharmacist Support to a Program with a Geographic Pharmacist Staffing Model. *Hosp Pharm*. 2015;50(6):477-83.
171. Zhang J, Qian X, Zhang L, Hu L, Fan L, Wang Q, et al. Evaluation of the Effectiveness of Clinical Pharmacists' Consultation in the Treatment of Infectious Diseases: A Single-Arm, Prospective Cohort Study. *Frontiers in pharmacology*. 2019;10:187.
172. Gilchrist M, Wade P, Ashiru-Oredope D, Howard P, Sneddon J, Whitney L, et al. Antimicrobial Stewardship from Policy to Practice: Experiences from UK Antimicrobial Pharmacists. *Infectious diseases and therapy*. 2015;4(Suppl 1):51-64.
173. Garau J, Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *International journal of clinical pharmacy*. 2018;40(5):948-52.
174. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(4):CD003543.
175. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2020.
176. Fanelli U, Chine V, Pappalardo M, Gismondi P, Esposito S. Improving the Quality of Hospital Antibiotic Use: Impact on Multidrug-Resistant Bacterial Infections in Children. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:745.
177. Tersigni C, Venturini E, Montagnani C, Chiappini E, de Martino M, Galli L. Antimicrobial stewardship in children: more shadows than lights? Expert review of anti-infective therapy. 2019;17(11):871-6.
178. Dubrovskaya Y, Scipione MR, Siegfried J, Jen SP, Pham V, Papadopoulos J, et al. Multilayer Model of Pharmacy Participation in the Antimicrobial Stewardship Program at a Large Academic Medical Center. *Hosp Pharm*. 2017;52(9):628-34.