ONCOLOGÍA
roe-solca.ec
ARTICULO ORIGINAL

Estudio Observacional: Uso de Antimicrobianos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital SOLCA Guayaquil-Ecuador. Observational Study: Use of Antimicrobials in the Intensive Care Unit of the SOLCA-Guayaquil Hospital.

Carlos Enrique García Cruz[1], Janeth Alexandra Zambrano Meza[1], José Mauricio Fajardo Herrera[1], Aquiles Eduardo Bowen Flores*[1]

1. Unidad de Cuidados Intensivos, SOLCA - Guayaquil

***Correspondencia:**

bowenaquiles@hotmail.com
Teléfono [593] 043 71 83 00 Ext 2158

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fondos: Ver la página 175

Recibido: 19 Enero 2019
Aceptado: 11 Agosto 2019
Publicado: 30 Diciembre 2019

Membrete bibliográfico:
Bowen A, Gutiérrez J, Quinde A, Zambrano M, Fajardo J, Moreira K. Estudio Observacional: Uso de Antimicrobianos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de SOLCA Guayaquil-Ecuador. Rev. Oncol. Ecu 2019;29(3):165-178.

ISSN: 2661-6653

DOI: https://doi.org/10.33821/450

Copyright Bowen A. Este artículo es distribuido bajo los términos de Creative Commons Attribution License, el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

Resumen

Introducción: Los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) surgen ante la necesidad de disminuir el porcentaje de infecciones por microorganismos resistentes a los antimicrobianos, lo cual beneficiaria con mejores resultados clínicos, disminuyendo efectos adversos y reduciendo el gasto que involucra el uso de los mismos. Este programa se implementó en la unidad de cuidados intensivos del hospital oncológico SOLCA Guayaquil, durante un año. Es objetivo del presente estudio fue establecer la tasa de uso de antimicrobianos en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) el porcentaje de descalamiento y la epidemiología de las infecciones en UCI.

Métodos: En este estudio observacional prospectivo, con muestra no probabilística se incluyeron todos los casos ingresados en la UCI del Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanca Marengo de la ciudad de Guayaquil, en el período julio 2018 a junio 2019. Las variables fueron prevalencia del uso de antibióticos, tipo de antibiótico usado, descalamiento de antibioterapia, adherencia del personal a las guías clínicas y dosis diarias definidas (DDD) y el índice días-paciente mes por área de internación.

Resultados: Se incluyeron 246 pacientes; el 81% se encontraba recibiendo antibióticos, con un máximo de dos antibióticos por paciente; la profilaxis quirúrgica se mantuvo dentro de las primeras 24 horas en el 50 % de la veces y el 25.66 % la recibió por un periodo mayor a 24 horas; 57.25 % tuvo un decalamiento mantenido, en el 20.75 % de tipo escalado y el 13.66 % de tipo descalado. Entre los patógenos aislados están las enterobacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido positivas (BLEE+) con un 57 % y las enterobacterias resistentes a los carbapenémicos con un 32%. El mayor consumo fue de carbapenémicos con 625.24 g. seguidos de los inhibidores de betalactamasas con 402.94 g. La tasa de tratamientos empíricos del 49.58 % vs el 26.41 % de tratamientos dirigidos; y mortalidad bruta del 22.76 %.

Conclusión: La tasa de uso de antibióticos en UCI es alta, el porcentaje de descalamiento fue aceptable comparada con las tasas reportadas regionalmente, la epidemiología de gérmenes reportados más frecuentes son las enterobacterias productoras de beta lactamasa espectro extendido.

Palabras Claves: INFECCIÓN HOSPITALARIA, RESISTENCIA BETA-LACTÁMICA, UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS, PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE LOS ANTIMICROBIANOS.

DOI: 10.33821/450

Abstract

Introduction: Antimicrobial use optimization programs (PROA) arise due to the need to decrease the percentage of infections by antimicrobial resistant microorganisms, which would benefit from better clinical results, reducing adverse effects and reducing the expense involved in the use of the same. This program was implemented in the intensive care unit of the SOLCA Guayaquil cancer hospital for one year. The objective of the present study was to establish the rate of use of antimicrobials in an Intensive Care Unit (ICU), the percentage of descaling and the epidemiology of infections in the ICU.

Methods: In this prospective observational study, with a non-probability sample, all the cases admitted to the ICU of the Dr. Juan Tanca Marengo National Oncological Institute in the city of Guayaquil, in the period July 2018 to June 2019 were included. The variables were prevalence of the antibiotic use, type of antibiotic used, antibiotics displacement, staff adherence to clinical guidelines and defined daily doses (DDD) and the patient-day-month index by hospitalization area.

Results: 246 patients were included; 81% were receiving antibiotics, with a maximum of two antibiotics per patient; Surgical prophylaxis was maintained within the first 24 hours 50% of the time and 25.66% received it for a period greater than 24 hours; 57.25% had a sustained offset, in 20.75% the scaled type and 13.66% the bare type. Isolated pathogens include 57% positive extended spectrum beta lactamase-producing enterobacteriaceae (ESBL +) and 32% carbapenem-resistant enterobacteriaceae. The highest consumption was of carbapenems with 625.24 g. followed by beta-lactamase inhibitors with 402.94 g. The empirical treatment rate of 49.58% vs. 26.41% of targeted treatments; and gross mortality of 22.76%.

Conclusion: The rate of use of antibiotics in the ICU is high, the percentage of descaling was acceptable compared to the rates reported regionally, the epidemiology of the most frequent reported germs are the extended spectrum beta lactamase-producing enterobacteriaceae.

Keywords: CROSS INFECTION, BETA-LACTAM RESISTANCE, INTENSIVE CARE UNITS, ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP.

DOI: 10.33821/450

Introducción

En la Asamblea Mundial de la Salud número 68, realizada en Ginebra, del 18 al 26 de mayo de 2015, se deliberó sobre la resistencia de los antimicrobianos, aprobando un plan de acción mundial que incluía el uso de antimicrobianos en salud animal, agricultura y salud humana [1-4].

Debido al uso indiscriminado de antibióticos, en el siglo XXI se evidencia un fenómeno muy alto de resistencia antimicrobiano siendo la principal causa de morbimortalidad, incrementando los costos en salud, lo cual se debe contrarrestar con la potenciación de equipos de control de infecciones, dosificación, vía de administración y duración de los

antibióticos. En este contexto, se implementan estrategias como el Programa de Optimización de Uso de Antibióticos (PROA) [5-9].

Diferentes comités dedicados al control de enfermedades infecciosas, indicaron que es necesario y urgente que en todos los hospitales se desarrolle un PROA para mejorar y optimizar el manejo de los mismos y ofrecer mejores resultados clínicos, menores riesgos de efectos adversos, promover el costo-efectividad de la terapia, y reducir o estabilizar los niveles de resistencia bacteriana [10-14].

Es necesario tener conocimiento por medio de que mecanismo las bacterias desarrollan resistencia a los antibióticos. Se conocen dos tipos de resistencia: microbiana natural o intrínseca y adquirida o extrínseca; además la resistencia terapéutica está sujeta a múltiples factores que incluyen los del hospedador y los del antimicrobiano [15-17].

Es habitual que en medios hospitalarios se encuentran gran cantidad de patógenos, lo que lleva al consumo de grandes cantidades de antibióticos, debiendo establecer tácticas seguras; sin olvidarnos de la comunidad, que por la venta libre de antibióticos es otro determinante en los mecanismos de resistencia bacteriana [18, 19].

El PROA tiene muchas estrategias para optimizar en un entorno determinado el uso racional de antibióticos, lo cual es necesario, ante la escasez de nuevos fármacos y la exposición antimicrobiana muchas veces innecesaria, lo que no exime de riesgos al paciente, dándose una serie de eventos como: interacciones medicamentosas, sobreinfección por otros patógenos, micosis oportunistas, desarrollo de infección por clostridium difficile, incremento en los costos de atención médica, teniendo un impacto negativo en la evolución clínica y en el sistema de salud, al permitir la aparición de un microorganismo resistente a múltiples drogas (MDRO) [10-12, 20].

Es primordial que en la unidad de cuidados intensivos se priorice el seguimiento constante de guías o protocolos clínicos, la toma de muestras antes de iniciar o cambiar cualquier antibiótico y a su vez, decalar o ajustar el tratamiento con datos microbiológicos [16, 21].

El PROA debe ser manejado por equipos multidisciplinarios siendo los principales actores el infectólogo, el farmacéutico y el microbiólogo, los cuales son los encargados de elaborar las guías de antimicrobianos según la epidemiologia, elaboración de informes y actividades de intervención a nivel institucional [10, 11, 14].

Para medir la efectividad de este programa se dispone de una serie de indicadores, pudiendo ser de proceso o de resultados:

Indicadores de calidad (de proceso): este nos permite medir la adherencia a las guías clínicas, toma de cultivos previo al inicio de antibióticos, el ajuste del tratamiento antibiótico posterior a los resultados, duración y cambio a la vía oral [11, 14].

Indicadores de consumo (de resultado): a través de estos podemos monitorear el consumo de antimicrobianos, establecer comparaciones dentro y fuera del país, detectar oportunamente la aparición de resistencias y establecer intervenciones efectivas para disminuir las mismas. Según la OMS el consumo de fármacos se estandarizó en los términos dosis diarias definidas (DDD) como también las dosis diarias prescritas (DDT),

estableciendo en los hospitales la utilización de las DDD/100 hospitalizados y ambulatoriamente las DDD/1.000 habitantes/día [11, 14].

Existen otros indicadores de resultados que es importante mencionarlos como la estancia hospitalaria, reingreso a los 30 días y la tasa bruta de mortalidad. Debemos evaluar los indicadores costos-económicos, siendo recomendación del PROA basarse en las prescripciones y no en las compras [10, 11].

Materiales y Métodos

Diseño del estudio

Estudio de tipo observacional prospectivo. En junio del 2018 se inició un estudio Latinoamericano de 12 meses de duración con el propósito de implementar PROAs en los centros hospitalarios de Latinoamérica y evaluar su impacto, del cual es parte el presente estudio.

Escenario

El estudio fue realizado en Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanca Marengo de la ciudad de Guayaquil, en la Unidad de Cuidados Intensivos en el período comprendido del 1ro de julio del 2018 al 30 de junio del 2019. El período de campo fue considerado como período de reclutamiento y exposición. El seguimiento de los resultados se terminó el 30 de julio del 2019 y el período de recopilación de datos terminó el 12 de Agosto del 2019.

Participantes

Participaron todos los pacientes ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva en el período de Estudio. Se seleccionaron los pacientes con todos los datos completos en la historia clínica.

Variables

Las variables fueron prevalencia del uso de antibióticos, tipo de antibiótico usado, descalamiento de antibioterapia, adherencia del personal a las guías clínicas. Sólo se registraron los antimicrobianos de uso sistémico pertenecientes a las siguientes categorías: antibióticos, antimicóticos y antivirales. No se incluyeron antiparasitarios.

Como unidad de medida para el análisis del consumo de antimicrobianos se utilizaron las dosis diarias definidas (DDD), con el propósito de estimar las tasas de uso de antimicrobianos, en el mismo mes del estudio de prevalencia; todos los centros participantes registraron el consumo mensual de antimicrobianos por área de internación, en gramos y por vía de administración a partir de los reportes de farmacia de dosis unitarias dispensadas. Del mismo modo se registraron los días-paciente mes por área de internación.

Fuentes de datos / medición

Para cada variable se utilizó el software institucional para registro de historias clínicas como fuente de datos. El método de registro fue la observación diaria de las prescripciones médicas y la transcripción a un registro electrónico.

Control de las fuentes de sesgo

Se excluyeron historias clínicas cuyos datos no estuvieron completos, se evitó la imputación de datos perdidos o excluidos.

Tamaño del estudio

La muestra fue no probabilística, en la cual se incluyeron todos los casos potencialmente elegibles del centro oncológico.

Manejo de variables cuantitativas

Las variables cuantitativas en escala se presentan con promedios y desviación estándar. Las variables cuantitativas nominales se presentan con frecuencia y porcentaje y con gráfico de barras.

Métodos Estadísticos

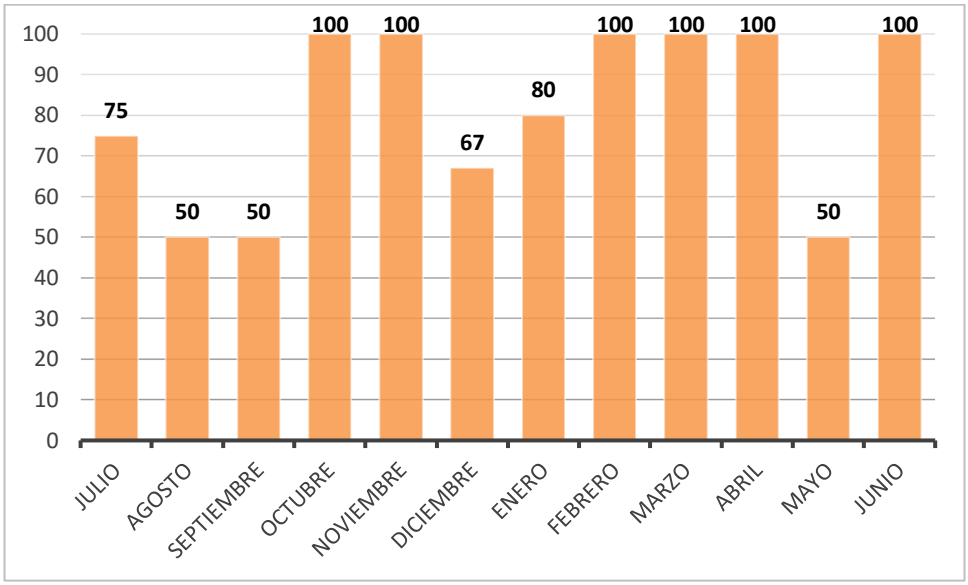
Se analizó la prevalencia del uso de antibióticos. Registros con datos perdidos no fueron considerados para el estudio.

Resultados

Participantes

Se incluyeron un total de 246 pacientes al estudio; en promedio el 81% se encontraba recibiendo antibióticos, con un máximo de dos antibióticos por paciente.

Figura 1. Prevalencia del uso de antimicrobianos en la UCI.



Características de los pacientes con Mieloma Múltiple

El porcentaje de descalamiento mantenido fue de 57.25%, en la mayoría de los casos el tratamiento que se instauro inicialmente fue empírico ajustándolo posteriormente con el resultado del cultivo y antibiograma.

Figura 2. Porcentaje de descalamiento progresivo.

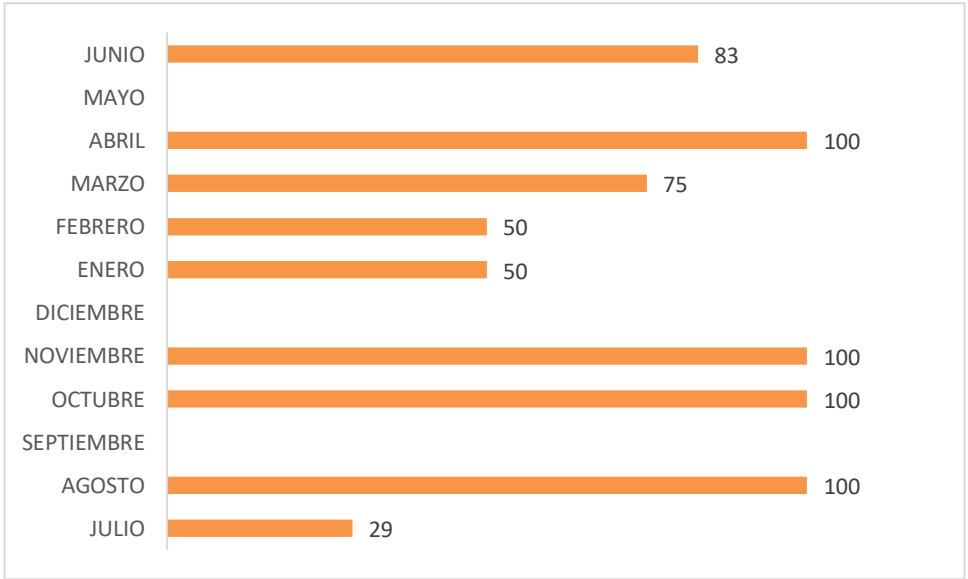
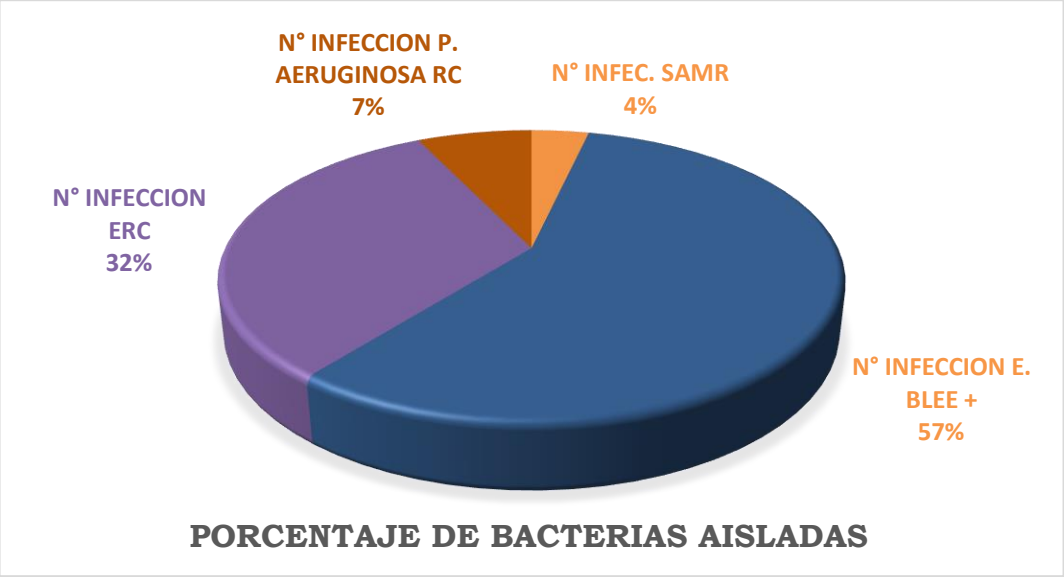
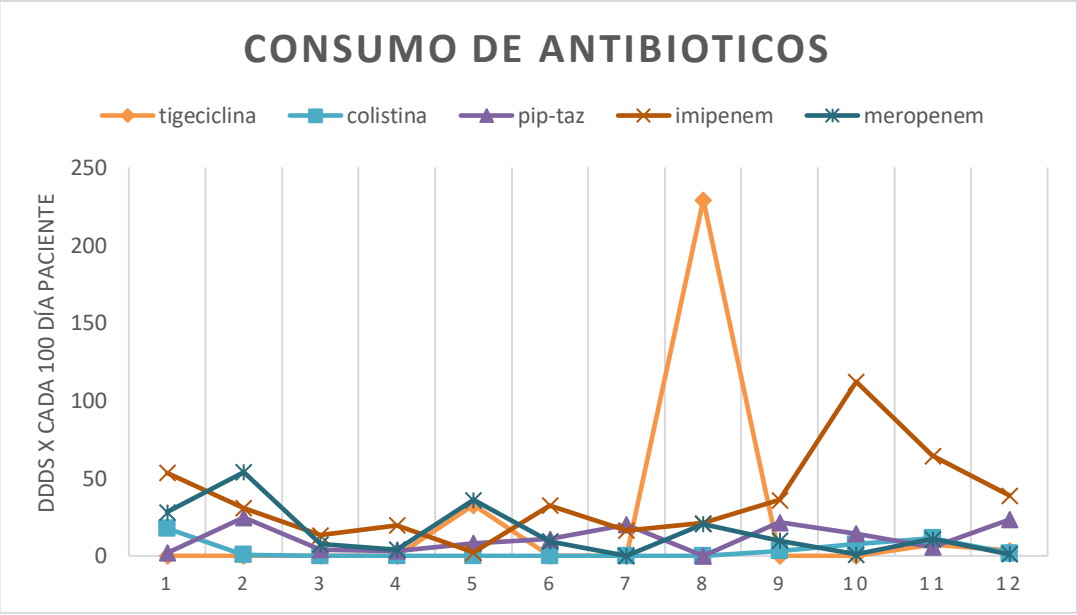


Figura 3. Porcentaje de Bacterias Aisladas



Los patógenos aislados en la unidad de cuidados intensivos fueron las Enterobacterias BLEE (+), Enterobacterias resistentes a los carbapenémicos; y en menor proporción la pseudomona aeruginosa resistente a carbapenemicos y SAMR.

Figura 4. Consumo de antibióticos



Consumo de antibióticos

El mayor consumo de medicamentos es de derivados del Carbapenem relacionado la mayor prevalencia de agentes patógenos que son las enterobacterias BLEE +, con un 57 %, dentro de estos el que registra mayor consumo es el Meropenem con 441.04 g; Imipenem 182.23 g, Piperacilina tazobactam 168.86 g, Tigeciclina 277.17 g y colistina del 42.28 g.

Figura 5. Gérmenes comparados con otras unidades del proyecto

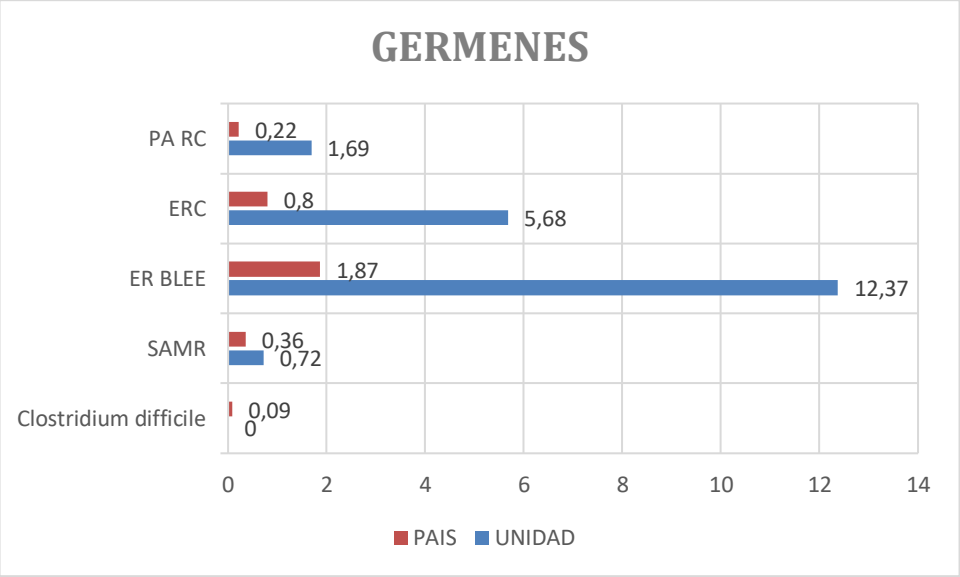
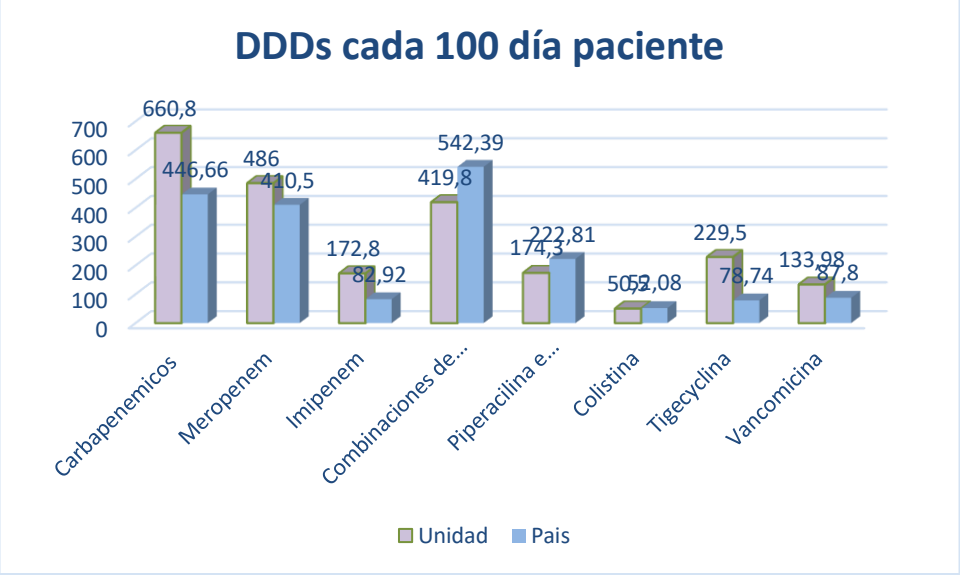


Figura 6. Dosis Diarias Definidas en los pacientes del estudio.



Además se obtuvieron los siguientes resultados: profilaxis quirúrgica del 50 % dentro de las primeras 24 horas, y el 25.66 % mayor a 24 horas; validación farmacéutica 2.11 %, registro del 100 % en la historia clínica de los antibióticos utilizados; tasa de revisión periódica de la prescripción del 93.66 % con un 1.6 % de seguimiento y recomendación infectológica debido a que la institución cuenta con un solo profesional en la especialidad, con respecto a la tasas de descalamiento de antibióticos; un 20.75 % fue descalamiento escalado y un 13.66 % descalamiento descalado; la monodosis de aminoglucósidos fue 25 %.

En el estudio se encontró una tasa de tratamientos empíricos del 49.58 % vs el 26.41 % tratamientos dirigidos; con una tasa de mortalidad bruta del 22.76 % en la unidad.

Gérmenes comparados entre la unidad y nivel país donde se evidencia nuevos casos de infecciones Enterobacterias BLEE (+) y Enterobacterias resistentes a Carbapenémicos en la unidad (**Figura 5**). Con respecto de DDDs cada 100 día pacientes hay mayor consumo de carbapenémicos en la unidad con respecto al país lo que está relacionado con los gérmenes de la unidad (**Figura 6**).

Discusión

En este estudio, se evaluó indicadores que nos permiten la utilización apropiada de antimicrobianos ya que en la mayoría de unidades de cuidados intensivos se prescriben combinados y por ciclos amplios y esto se refleja en un tratamiento empírico precoz e inadecuado debiendo desarrollar medidas para mejorar la prescripción de los tratamientos antimicrobianos.

El microrganismo más frecuente son las Enterobacterias BLEE + con un total de 16 (57 %) casos relacionándose este resultado con el estudio realizado por D. Molano Franco et al. Donde reportaron 23 casos. Con respecto a las enterobacterias resistentes a carbapenémicos se registraron 9 (32 %) casos, y de SAMR 1 (4 %) caso, reportándose 4 casos en el estudio previamente mencionado [22].

La monitorización farmacéutica en nuestra unidad fue del 2.11 %; la cual se relaciona con el estudio de J. Ruiz et al. Donde se evidencia una monitorización del 2.8 %. Así mismo se evidencia una mortalidad bruta de 22.8 %, en relación al 9.3 % J. Ruiz et al [10].

Con respecto a la tasa de descalamiento de antibióticos se determinó un descalamiento del 13.66 % en comparación al 25.6 %, descalamiento mantenido del 57.25 % en comparación con el 68 %, descalamiento escalado el 20.75 % en comparación al 36 % según el estudio de D. Molano Franco et al [22].

Las tasas de consumo de antibióticos DDDs; los carbapenémicos dentro de los cuales el meropenem tiene un registro total de 660.8 g en la unidad, este no se relaciona con el estudio H. Balkhy et al. Que reportan 13849.5 g, tenemos también la piperacilina tazobactam un consumo en la unidad 174.3 g en comparación con 7270.2 g; Vancomicina con 87.8 g en comparación con 5312.2 g; Colistina con 50.5 g y en el estudio 738.3 g; tigeciclina 229.2 g de consumo en el área en comparación con 1255.5 g del estudio. Anfotericina 109.9 g en la unidad en comparación con 3237.6 g [20, 23].

Se realiza comparación de ciertos indicadores obtenidos a nivel país con los obtenidos en la institución:

De acuerdo a los patógenos se evidencia respecto al Clostridium difficile se evidencio a nivel nacional 0.09 nuevos casos de infecciones al año¸ SAMR se evidencio 0.72 casos en relación 0.36 casos de infecciones a nivel nacional; Enterobacterias BLEE (+) con incremento de nuevos casos 12.37 con respecto a nivel nacional 1.87; Enterobacterias Resistentes a Carbapenemes (ERC) mayores casos en la institución con 5.68 a nivel país 0.8 casos; Pseudomonas aeruginosa Resistentes a Carbapenemes (PA RC) se dé mostro 1.69 casos

de infección versus 0.22 casos a nivel nacional. Así mismo se evidencia una mortalidad bruta de 22.8% en la institución y a nivel país del 6.73% [24].

Con respecto a la DDDs cada 100 día paciente los derivados de los carbapenémicos a nivel institucional 660.8 g a nivel país 446.66 g dentro de los cuales el meropenem 486 g y en el país 410.5 g; Imipenem un mayor consumo en la institución 172.8 g en relación al país 82.92 g: Combinaciones de penicilinas, incluidos, inhibidores de la betalactamasa es mayor en el país 542.39 g con respecto a la institución 419.8 g, con respecto Piperacilina e inhibidores de la enzima existe un mayor consumo en el país 222.81 g y en la institución 174.3g, el consumo de colistina es en igual cantidad tanto a nivel institución como país con 50.5g y 52.08 g, la tigecyclina mayor consumo en la institución 229,5g y a nivel nacional 78.74 g para el manejo de gérmenes gram positivos se utiliza la vancomicina siendo mayor a nivel país 133.98 g y en la institución 87.8 g [24].

Con los datos previos se establece que la implantación de una estrategia de optimización del uso de antibióticos es una nuestra unidad es muy rentable y sostenible en el tiempo siempre y cuando se cuente con los recursos necesarios. La integración de un PROA exige un análisis exhaustivo de la microbiología local para implementar las medidas correctivas. Para un control de uso de antimicrobianos se debe, capacitar al personal hospitalario, implementación de guías y la medición anual de resultados. Laboratorios microbiológicos deben estar equipados con la mejor tecnología para obtener resultados en el menor tiempo posible así disminuir la utilización de antibióticos de manera empírica.

Conclusiones

La tasa de uso de antibióticos en UCI es alta, el porcentaje de descalamiento fue aceptable comparada con las tasas reportadas regionalmente, la epidemiología de gérmenes reportados más frecuentes son las enterobacterias productoras de beta lactamasa espectro extendido.

Agradecimientos

Reconocemos a las personas que participaron indirectamente en el estudio tales como el personal técnico, pacientes y personal del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, Solca-Guayaquil.

Información adicional

Abreviaturas

BLEE: Betalactamasa Espectro Extendido.
DDE: Dosis diarias definidas

ERC: Enterobacterias Resistentes a Carbapenemes.
PROA: Programa de Optimización del uso de Antimicrobianos.
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Sistemas antiplagio

El documento fue escaneado por los sistemas antiplagio de la revista, reportando originalidad completa del documento y ausencia de redundancia hasta la fecha de aceptación del artículo.

Fondos

Los fondos de la investigación fueron propios de los autores del presente artículo.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Contribuciones de los autores

CEGC, AEF y JAZM, JMFH realizaron la idea de investigación, revisión bibliográfica, escritura del artículo, análisis crítico del artículo.

KJMM, AFQO, JVGL: trabajaron por igual en la recolección de datos.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del artículo.

Aprobación de ética y consentimiento para participar

No aplica a este estudio.

Consentimiento para publicación

No aplica.

Información de los autores

Carlos García Cruz, Médico Intensivista del Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Solca-Guayaquil. Docente de Post grado Universidad de Especialidades Espíritu Santo (UEES). Medicina Crítica y Terapia Intensiva.

carlos.garcia.cruz@gmail.com (593)4 2 109041 –(593) 4 2 109042-(593) 993 284745

Aquiles Eduardo Bowen Flores, Médico intensivista del servicio de UCI del Instituto Oncológico Nacional del Ecuador "Dr. Juan Tanca Marengo" -SOLCA, Guayaquil-Ecuador.

bowenaquiles@hotmail.com (593)-4-371-8300 ext. 2158

https://orcid.org/0000-0003-1197-134X

Janeth Alexandra Zambrano Meza, Médica Postgradista del Instituto Instituto Oncológico Nacional del Ecuador "Dr. Juan Tanca Marengo" -SOLCA, Guayaquil-Ecuador.

jalaza2281@hotmail.com

José Mauricio Fajardo Herrera, Médico Especialista en Medicina Crítica, tratante del Instituto Instituto Oncológico Nacional del Ecuador "Dr. Juan Tanca Marengo" -SOLCA, Guayaquil-Ecuador.

jmfh_89@hotmail.com

Colaboradores

Katherin Jelitza Moreira Macias, Médica Postgradista del Instituto Instituto Oncológico Nacional del Ecuador "Dr. Juan Tanca Marengo" -SOLCA, Guayaquil-Ecuador.

katty_jmm@hotmail.com

Álvaro Fernando Quide Ortiz, Médico Postgradista del Instituto Instituto Oncológico Nacional del Ecuador "Dr. Juan Tanca Marengo" -SOLCA, Guayaquil-Ecuador.

fernandoortiz2011@yahoo.com

Jessenia Vanessa Gutiérrez León, Médica Postgradista del Instituto Instituto Oncológico Nacional del Ecuador "Dr. Juan Tanca Marengo" -SOLCA, Guayaquil-Ecuador.

drajessygutierrez@gmail.com

Revisiones por pares

Acceda a la revisión de pares académicos en el siguiente enlace: https://publons.com/review/9001228/

Referencias

Abreviaturas en la referencias
DOI: Digital Object Identifier
PMID: PubMed Identifier
SU: Short URL

1. 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. Clin Infect Dis. 2017;64(suppl_2):S119-S126. **DOI**:10.1093/cid/cix017

2. Chung GW, Wu JE, Yeo CL, Chan D, Hsu LY. Antimicrobial stewardship: a review of prospective audit and feedback systems and an objective evaluation of outcomes. Virulence. 2013;4(2):151-157. **DOI**:10.4161/viru.21626

3. Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance. N Engl J Med. 2013;368(4):299-302. **DOI**:10.1056/NEJMp1215093

4. Reid IR. Recent advances in understanding and managing Paget's disease. F1000Res. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1485. Published 2019 Aug 22. **DOI**:10.12688/f1000research.19676.1

5. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. Nat Med. 2004;10(12 Suppl):S122-S129. **DOI**:10.1038/nm1145

6. Gajdács M, Albericio F. Antibiotic Resistance: From the Bench to Patients. Antibiotics (Basel). 2019;8(3):129. Published 2019 Aug 27. **DOI**:10.3390/antibiotics8030129

7. Ministerio de Salud del Perú. Plan Nacional para enfrentar la resistencia a los antimicrobianos. 2017;96. **SU**:t.ly/Zl0q

8. Ministerio de Salud del Uruguay. Plan Nacional de Acción contra la Resistencia Antimicrobiana. 2018; **SU:** t.ly/2xbG

9. Quirós RE, Quirós RE. Programas de Optimización del Uso de Antimicrobianos en Latinoamérica. Journal of Infection Control 2019;8(2):41–2. **SU**: t.ly/DBld

10. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30(1). **DOI**: 10.1016/j.eimc.2011.09.018

11. Villegas MV, Zurita J. Guía para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario. Asociación Panamericana de Infectología. 2016. 144 p. **SU**: t.ly/PMlz

12. Levy-Hara G. Panorama sobre los Programas de Optimización de Antimicrobianos en América Latina. Boletín CONAMED. 2018;4(Especial):pp.16.

13. Salavert M, Ramírez P, Montero M, Romá E. Implantación de un programa de optimización y uso racional de antimicrobianos en un modelo de área clínica médica. Off J Spanish Soc Chemother. 2018;31(5):419–26.

14. Mòdol Deltell JM, Álvarez Martins M, Méndez Hernández M, Giménez Pérez M. Antibiotics policy: The arrival of antimicrobial stewardship programmes. Med Clin (Barc) [Internet]. 2018;150(11):443–9. **DOI**: 10.1016/j.medcli.2017.10.038

15. Ha DR, Haste NM, Gluckstein DP. The Role of Antibiotic Stewardship in Promoting Appropriate Antibiotic Use. Am J Lifestyle Med. 2019;13(4):376–83. **DOI**: 10.1177/1559827617700824

16. Arancibia JM. Estrategias Para El Uso De Antibióticos En Pacientes Críticos. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2019;30(2):151–9. **DOI**: 10.1016/j.rmclc.2019.03.001

17. Balouiri M, Sadiki M, Ibnsouda SK. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. J Pharm Anal 2016;6(2):71–9. **DOI**: 10.1016/j.jpha.2015.11.005

18. Dickstein Y, Temkin E, Ben-David D, Carmeli Y, Schwaber MJ. Antimicrobial use trends, Israel, 2012 to 2017. Euro Surveill. 2019;24(34):pii=1900022. **DOI**: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.34.1900022

19. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: A systematic review. Antimicrob Resist Infect Control. 2019;8(1):1–13. **DOI**: 10.1186/s13756-019-0471-0

20. Ugalde-Espiñeira J, Bilbao-Aguirregomezcorta J, Sanjuan-López AZ, Floristán-Imízcoz C, Elorduy-Otazua L, Viciola-García M. A program for optimizing the use of antimicrobials (PROA): experience in a regional hospital. Rev Esp Quimioter. 2016;29(4):183–9. **PMID**: 27318457

21. So M, Mamdani MM, Morris AM, Lau TTY, Broady R, Deotare U, et al. Effect of an antimicrobial stewardship programme on antimicrobial utilisation and costs in patients with leukaemia: a retrospective controlled study. Clin Microbiol Infect. 2018;24(8):882–8. **DOI**: 10.1016/j.cmi.2017.11.009

22. Molano Franco D, Rojas Gambasica JA, Beltrán Garcés CA, Nieto Estrada VH, Valencia Moore AA, Jaller Bornacelli YE, et al. Implementación de un programa de uso racional de antibióticos en cuidado intensivo: ¿se pueden mejorar los resultados? Acta Colomb Cuid Intensivo [Internet]. 2018;18(2):71–6. **DOI**: 10.1016/j.acci.2018.01.003

23. Balkhy HH, El-Saed A, El-Metwally A, Arabi YM, Aljohany SM, Al Zaibag M, et al. Antimicrobial consumption in five adult intensive care units: A 33-month surveillance study. Antimicrob Resist Infect Control. 2018;7(1):1–9. **DOI**: 10.1186/s13756-018-0451-9

24. Quirós R; Zervos M. Proyecto PROA Implementacion y Evaluación de Programas para la Optimizacion del Uso de Antimicrobianos a Nivel Institucional LATINOAMERICA [Internet]. Página Web del Ministerio de Salud del Uruguay. [cited 2019 Nov 26]. **SU:** t.ly/gtK4