**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

Hugo Romo-Castillo

**USO DE ANTIBIÓTICOS EN UN HOSPITAL ECUATORIANO DE TERCER NIVEL,
OCHO AÑOS DE SEGUIMIENTO**

Quito Ecuador

2020

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

Hugo Romo-Castillo

**USO DE ANTIBIÓTICOS EN UN HOSPITAL ECUATORIANO DE TERCER NIVEL,
OCHO AÑOS DE SEGUIMIENTO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação de Clínica Médica,
da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São
Paulo, como um requisito para obtenção do título de Doutor em
Clínica Médica – Educação Médica.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Antonio Pazin Filho

Quito Ecuador

2020

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca Central do Campus Administrativo de Ribeirão Preto / USP

Hugo Romo-Castillo

USO DE ANTIBIÓTICOS EN UN HOSPITAL ECUATORIANO DE TERCER NIVEL, OCHO AÑOS DE SEGUIMIENTO. Ribeirão Preto - SP, 2020.

168 p.; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Clínica Médica.

Orientador: Pazin-Filho, Antônio.

1. Prescripción de antibióticos
2. Resistencia bacteriana
3. Series de tiempo

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

FOLHA DE APROVAÇÃO

Hugo Romo-Castillo

USO DE ANTIBIÓTICOS EN UN HOSPITAL ECUATORIANO DE TERCER NIVEL, OCHO AÑOS DE SEGUIMIENTO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação de Clínica Médica, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como um requisito para obtenção do título de Doutor em Clínica Médica – Educação Médica.

Aprovado em: ____/____/____.

Prof. Dr.

Instituição:

Assinatura: _____

Prof. Dr.

Instituição:

Assinatura: _____

Prof. Dr.

Instituição:

Assinatura: _____

Prof. Dr.

Instituição:

Assinatura: _____

Prof. Dr.

Instituição:

Assinatura: _____

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, à minha esposa Lorena, aos meus filhos Juan e Lorena, ao meu neto Leo, pelo apoio, paciência e compreensão. Ao meu querido irmão e meu pai, que avançaram na saída deste mundo

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

AGRADECIMENTOS

A engenharia de Computação Sheila Noboa Cruz pela ajuda recebida como processamento do banco de dados original.

Ao professor Antonio Pazin Filho por sua orientação na realização desta tese.

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

“This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001”

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

ÍNDICE

Tabla de contenido

I. ABSTRACT	13
II. RESUMEN	14
III. RESUMEN	15
1. INTRODUCCIÓN	16
1.1. Información general	16
1.2. Resistencia bacteriana	20
1.3. Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos	21
1.4. Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM)	23
1.5. Tipo de estudios y publicaciones	23
1.6. Clasificación ATC/DDD	24
1.7. Indicadores DDD	27
1.8. Prescripción de antibióticos en el Ecuador	28
2. OBJETIVOS	30
3. METODOLOGÍA	31
2.1. Criterios de inclusión y exclusión	35
2.2. Análisis estadístico	35
2.3. Búsqueda bibliográfica	41
2.4. Ética	41
RESULTADOS	42
3.1. PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS POR ÁREAS	44
3.1.1. HOSPITALIZACIÓN	44
3.1.2. CONSULTA EXTERNA	52
3.1.3. EMERGENCIA	58
3.2. PRESCRIPCIÓN POR DEPENDENCIAS DEL HCAM (UCI, CIRUGÍA y CLÍNICA)	62
3.2.1. Unidad de Cuidados Intensivos	63
3.2.2. Servicios quirúrgicos	69
Análisis comparativo de los servicios clínicos, quirúrgicos y UCI	75
3.3. Prescripción de antibióticos por niveles en el HCAM. 2010-2017	78
3.4. SERIES TEMPORALES	81
3.5.1. Pronósticos	85
3.5. SERIES DE TIEMPO INTERRUMPIDAS (REGRESIÓN SEGMENTADA)	117
3.6. RESISTENCIA BACTERIANA EN EL HCAM	123
DISCUSIÓN	135
CONCLUSIÓN	148
REFERENCIAS	151
APENDICE	164
1. APENDICE 1 – CERTIFICACIÓN DEL COMITÉ DE ETICA	164

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

2. APENDICE 2– SUBMISIÓN DEL ARTÍCULO

165

LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1.</i> Gráfico Q-Q de la prescripción antibiótica total	43
<i>Figura 2.</i> Prescripción anual de antibióticos en hospitalización en DDD totales y 100/c-d.....	45
<i>Figura 3</i> Prescripción de antibacterianos a pacientes hospitalizados.HCAM	48
<i>Figura 4</i> Prescripción anual y mensual de tetraciclinas	49
<i>Figura 5</i> Prescripción anual y mensual de beta-lactámicos	50
<i>Figura 6</i> Prescripción de macrólidos, sulfonamidas y quinolonas	51
<i>Figura 7</i> Prescripción de aminoglucósidos y Otros antibacterianos	52
<i>Figura 8</i> Prescripción de todos los antibacterianos en consulta externa. HCAM	55
<i>Figura 9</i> Prescripción de beta-lactámicos en consulta externa. HCAM	56
<i>Figura 10</i> Prescripción de tetraciclinas y macrólidos en Consulta Externa	57
<i>Figura 11</i> Prescripción de sulfonamidas y quinolonas en consulta externa. HCAM.....	58
<i>Figura 12</i> Prescripción de antibacterianos por áreas	63
<i>Figura 13</i> Prescripción anual y mensual de antibióticos en la UCI-HCAM	67
<i>Figura 14</i> Prescripción anual y mensual en la UCI-HCAM	68
<i>Figura 15</i> Prescripción anual y mensual de Otros antibacterianos. UCI-HCAM.....	69
<i>Figura 16</i> Estacionalidad de las infecciones respiratorias y urinarias. HCAM 2012-2017.....	80
<i>Figura 17.</i> Estacionalidad de la prescripción de antibióticos en el HCAM	80
<i>Figura 18</i> Prescripción antibiótica mensual en el HCAM	84
<i>Figura 19</i> Serie descompuesta de Todos los Antibióticos	85
<i>Figura 20</i> Serie diferenciada de todos los antibióticos prescritos en hospitalización	86
<i>Figura 21</i> Serie original y diferenciada: Todos los antibióticos.....	87
<i>Figura 22</i> Prueba de Ljung Box en los residuales del grupo: Todos los antibióticos.....	89
<i>Figura 23</i> Pronóstico de la prescripción de antibióticos a pacientes hospitalizados.....	89
<i>Figura 24 Modelos evaluados de la serie de todos los antibacterianos</i>	91
<i>Figura 25</i> Prescripción de quinolonas a pacientes hospitalizados. HCAM.....	92
<i>Figura 26</i> Serie diferenciada de quinolonas	92
<i>Figura 27</i> Funciones ACF y PACD de la serie diferenciada de quinolonas	93
<i>Figura 28</i> Serie de quinolonas proyectada hasta el 2020	95
<i>Figura 29 Comprobación de ajuste del modelo SARIMA(0,1,2,0,1,1)[12]</i>	95
<i>Figura 30</i> Serie de tiempo de quinolonas estabilizada	96
<i>Figura 31</i> Descomposición de la serie Ceftriaxona	98
<i>Figura 32</i> Ceftriaxona, serie diferenciada	99
<i>Figura 33</i> Modelo predictivo de la prescripción de Ceftriaxona. ARIMA(0,1,2)	100
<i>Figura 34</i> Ceftriaxona, prueba de Ljung-Box-Test del modelo ARIMA seleccionado.....	101
<i>Figura 35</i> Descomposición de la serie Piperacilina+IBL	103
<i>Figura 36</i> ACF y PACF de la serie Piperacilina+IBL.....	103
<i>Figura 37.</i> Análisis de residuales y prueba de Ljung-Box de la prescripción de piperacilina+TZB	105
<i>Figura 38.</i> Descomposición de la serie de tiempo de Vancomicina.....	107

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Figura 39. Descomposición de la serie diferenciada de Vancomicina	108
Figura 40. Modelo SARIMA (2,0,2,0,0,1) [12] para la prescripción de vancomicina.....	109
Figura 41. ACF , PACF y prueba de Ljung-Box de la serie de Vancomicina	110
Figura 42. Descomposición de la serie de tiempo de Imipenem	112
Figura 43. Serie diferenciada de Imipenem	112
Figura 44. Pronóstico de la prescripción de Imipenem. (SARIMA 1,0,0,1,0,1) [12]	114
Figura 45. ACF, PACF y prueba de Ljung-Box de la serie de Imipenem.....	115
Figura 46. Regresión segmentada de antibióticos para infecciones por bacterias multirresistentes	118
Figura 47 Regresión segmentada de la serie de Imipenem. (bp=Break Point; Int=Intervención)	120
Figura 48. Regresión segmentada de la prescripción de meropenem.....	122
Figura 49 Tendencias de prescripción antibiótica a pacientes hospitalizados (I)	124
Figura 50. Tendencias de prescripción antibiótica a pacientes hospitalizados (II)	125
Figura 51. Tendencias de prescripción antibiótica a pacientes hospitalizados (III)	126
Figura 52. Resistencia de <i>E. coli</i> a ampicilina+sulbactam.....	127
Figura 53. Evolución de la prescripción de carbapenémicos y la resistencia de <i>K. pneumoniae</i>	130
Figura 54. Prescripción de quinolonas, nitrofuranos y aminoglucósidos en el HCAM	131
Figura 55. Prescripción anual de carbapenémicos, glicopéptidos y polimixinas	132
Figura 56. Prescripción de vancomicina/linezolid en el HCAM.....	133
Figura 57. Regresión segmentada del uso de antiestafilocócicos.....	134

LISTA DE TABLAS

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Tabla 1. <i>Base de datos procesada</i>	42
Tabla 2. <i>Prescripción de antibióticos en el HCAM. 2010-2017</i>	43
Tabla 3. <i>Análisis descriptivo de los antibióticos prescritos en hospitalización</i>	44
Tabla 4. <i>Prescripción anual de antibióticos. Nivel 3 ATC</i>	45
Tabla 5. <i>Prescripción anual de antibióticos. Nivel 3 ATC</i>	46
Tabla 6. <i>Prescripción anual de antibióticos en consulta externa del HCAM. 2010-2017 (DDD/1000 p-d)</i>	53
Tabla 7. <i>Antibióticos prescritos a pacientes ambulatorios del HCAM. DDD/p-d</i>	54
Tabla 8 - <i>Prescripción de antibióticos en Emergencia del HCAM (DDD/1000 ptes-d)</i>	59
Tabla 9. <i>Prescripción de antibióticos en Emergencia del HCAM. DDD/1000 p-d. ATC Nivel 3 y 4</i>	60
Tabla 10 <i>Prescripción de antibióticos. UCI-HCAM</i>	64
Tabla 11. <i>Prescripción anual de antibióticos (DDD/100 c-d). UCI-HCAM</i>	64
Tabla 12. <i>Prescripción anual de antibióticos (DDD/100 c-d) en la UTI-HCAM. ATC –Niveles 3 y 4</i>	66
Tabla 13. <i>Análisis descriptivo de la prescripción de antibioticos en los servicios quirúrgicos</i>	69
Tabla 14. <i>Prescripción anual de antibióticos en los servicios quirúrgicos del HCAM</i>	70
Tabla 15. <i>Prescripción anual de antibióticos en los servicios quirúrgicos. ATC nivel 3 y 4</i>	70
Tabla 16. <i>Análisis descriptivo de la prescripción de antibióticos en los servicios clínicos del HCAM</i>	72
Tabla 17. <i>Prescripción anual de antibióticos en los servicios clínicos del HCAM (DDD/100 c-d)</i>	72
Tabla 18. <i>Prescripción mensual de antibióticos en los servicios clínicos. HCAM 2010-2017</i>	74
Tabla 19. <i>Prescripción (DDD/100 c-d) de grupos de antibióticos en clínica, cirugía y UCI...</i>	76
Tabla 20. <i>Antibióticos según el nivel de prescripción en el HCAM 2010-2017</i>	79
Tabla 21. <i>Tendencia de la prescripción antibiótica a pacientes hospitalizados. HCAM 2010-2017</i>	81
Tabla 22. <i>Tendencias de los antibióticos estudiados</i>	83
Tabla 23. <i>Valores pronosticados en DDD/100 c-d en hospitalización</i>	90
Tabla 24. <i>Pronóstico de la prescripción de quinolonas</i>	97
Tabla 25. <i>Pronósticos de la prescripción de ceftriaxona</i>	101
Tabla 26. <i>Pronóstico de la prescripción de piperacilina+TZB en el HCAM</i>	105
Tabla 27. <i>Pronóstico de la prescripción de Vancomicina</i>	110
Tabla 28. <i>Pronóstico del consumo de Imipenem</i>	116
Tabla 29. <i>Regresión lineal del uso de carbapenémicos en el tiempo y su interacción</i>	118
Tabla 30. <i>(%) Resistencia de la Escherichia coli. HCAM</i>	126
Tabla 31. <i>(%) Resistencia del Acinetobacter baumani</i>	128
Tabla 32. <i>(%) Resistencia de Pseudomona aeruginosa</i>	129
Tabla 33. <i>(%) Resistencia de la Klebsiella pneumoniae</i>	129
Tabla 34. <i>(%) Resistencia del Staphylococcus aureus</i>	132

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ACF: Función de autocorrelación
ADF: Prueba Aumentada de Dikey Fuller
ARIMA: Autorregresivos Integrados de Media Móvil
ATC: Anatómico Terapéutico y Químico
ATCC: American Type Culture Collection
BLEES: Bacterias gram-negativas productoras de betalactamasas de espectro extendido
CDC: Centro de Control de Enfermedades y Prevención
CIPARS: Integrado Canadiense para la Vigilancia de la Resistencia Microbiana
DDD: Dosis diaria definida
DOT: Days of Therapy
EEUU: Estados Unidos de América
ilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos
HCAM: Hospital Carlos Andrade Marín
IESS: Instituto Ecuatoriano de seguridad Social
INSPEAR: Red para el Estudio y Prevención de la Resistencia Antimicrobiana Emergente
KPC: Klebsiella Pneumoniae Carbapenemasa
KPSS: Prueba de Kwiatkowski-Phillips-Schmidt-Shin para probar una hipótesis nula de que una serie temporal es estacionaria en torno a una tendencia determinista frente a la alternativa de una raíz unitaria
MRSA: *Staphylococcus aureus* fueron causadas por cepas resistentes a la meticilina
OMS: Organización Mundial de la Salud
PACF: Función de autocorrelación Parcial
PROA: Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos
RAM: Resistencia a los Antimicrobianos
REDNARBEC: Red Nacional de Resistencia Bacteriana Ecuador
SARIMA: Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average
SENTRY: Programa internacional de vigilancia de la resistencia
PIECEWISE REGRESSION: Función definida por una secuencia de intervalos
WHONET: Base de datos para el manejo y análisis de los reportes de microbiología. Desarrollado en 1989 por la OMS en el Brigham and Women's Hospital en Boston

I. ABSTRACT

Title: USE OF ANTIBIOTICS IN A THIRD LEVEL ECUADORIAN HOSPITAL, EIGHT YEARS OF FOLLOW-UP

Introduction: More than 50% of medicines are prescribed improperly and their misuse entails risks for the whole society. The use of the Anatomical, Therapeutic and Chemical classification system (ATC) is the standard of drug consumption studies. The goal was assessing the pattern and trends of antibiotic prescription in defined daily doses, as well as, studying their relationship with bacterial resistance.

Material and methods: Ecological study that assessed the antibiotic prescription at a 610-bed, tertiary level hospital in Quito, Ecuador. Pharmacy prescription data from 2010 to 2017 was retrieved from the Medical Information System (MIS-AS400) and converted into Defined Daily Doses. Data from microbiologic lab results stored in the WHONET system was also analyzed. Descriptive statistics, time series analysis and piecewise regression were employed. A p-value <0.05 was accepted as significant. Statistical packages: RStudio, StatsDirect, Minitab and JASP were used.

Results: Throughout the study period, we analyzed a total of 16,984,355 prescriptions that accounted for 8,191,418.57 grams of antibiotics (5,760,479.37 DDD). The in hospital mean (SD) antibiotic prescription was: 148.8 (14.8) DDD / 100 bed-days and 293.5 (65.3) DDD / 100 bed-days in the ICU. Beta-lactams were the most frequently prescribed antibiotics. Recorded data was used to forecast hospital consumption of these medicines for the next three-year period.

Discussion: Our hospital data showed a high rate of antibiotic prescription in all hospital areas, mainly broad spectrum third-line antibiotics. Trends and seasonal effects were analyzed with the ARIMA models. The high rate of isolated multidrug resistant *Enterobacteriaceae* might be partly related to the misuse of broad spectrum antibiotics prescribed in our hospital.

Conclusion: A systematic on-line monitoring of antibiotic consumption should be implemented in our hospitals and promoting stewardship programs to reinforce the rational use of antibiotics.

Palavras-chave:

Keywords: *Inpatient utilization, ATC/DDD methodology, drug consumption.*

II. RESUMEN

Título: USO DE ANTIBIÓTICOS EN UN HOSPITAL ECUATORIANO DE TERCER NIVEL, OCHO AÑOS DE SEGUIMIENTO

Introducción: Según reportes de la literatura médica, más del 50% de medicamentos se prescriben de forma inadecuada y su mal uso conlleva riesgos para toda la sociedad. El uso del sistema de clasificación Anatómico, Terapéutico y Químico (ATC) es estándar en estudios del consumo de medicamentos. El objetivo del estudio fue evaluar los patrones de prescripción antibiótica y relacionarlos con la resistencia bacteriana en un hospital de tercer nivel de 610 camas en Quito Ecuador. Además, se buscó evaluar el impacto de las directrices de un comité de infecciones, para aprobar las solicitudes de antimicrobianos como tentativa de adecuar un consumo racional.

Material y métodos: Estudio de diseño ecológico que evalúa la prescripción antibiótica en un hospital de tercer nivel desde el 2010 al 2017. La información fue tomada del sistema informático del hospital (AS-400) y convertida en Dosis Diarias Definidas por 100 camas-día. Los reportes de los cultivos fueron tomados del sistema WHONET. Utilizamos estadística descriptiva, series de tiempo y regresión segmentada. Un valor de $p < 0.05$ fue aceptado como significativo. Empleamos los paquetes estadísticos RStudio, StatsDirect, Minitab y JASP.

Resultados: Analizamos 16.984.355 prescripciones que totalizaron 8.191.418,57 gramos de antibióticos (5.760.479,37 DDD). La prescripción promedio (DE) de antibióticos a pacientes hospitalizados fue: 148.8 (14.8) DDD/100 camas-día y 293.5 (65.3) DDD/100 camas día en la UCI. Los betalactámicos fueron los antibióticos más prescritos. La información procesada nos permitió predecir el consumo antibiótico para los próximos tres años.

Discusión: Nuestro hospital tuvo una alta tasa de prescripción antibiótica, principalmente de amplio espectro y no necesariamente de primera línea con diferentes patrones de distribución. La tendencia y el ajuste estacional fueron empleados en los modelos ARIMA. La creciente presencia de enterobacterias multirresistentes podría ser el resultado de las altas tasas de uso y del tipo de antibióticos utilizados en nuestro hospital.

Conclusion: Es necesario implementar un control sistemático, en línea del consumo de antibióticos, así como reforzar los programas de intervención y capacitación en el uso racional de antibióticos en nuestros hospitales.

Palabras clave: *Utilización en pacientes hospitalizados, Metodología ATC DDD, uso de medicamentos.*

III. RESUMEN

Título: USO DE ANTIBIÓTICOS EM UM HOSPITAL EQUADORIANO DE NÍVEL TERCIÁRIO, OITO ANOS DE SEGUIMENTO

Introdução: De acordo com relatos da literatura médica, mais de 50% dos medicamentos são prescritos incorretamente e seu uso incorreto traz riscos para toda a sociedade. O uso do sistema de classificação Anatômica, Terapêutica e Química (ATC) é padrão nos estudos de consumo de drogas. O objetivo do estudo foi avaliar os padrões de prescrição de antibióticos e relacioná-los à resistência bacteriana em um hospital de terceiro nível com 610 leitos em Quito, Equador. Além disso, buscamos avaliar o impacto das diretrizes de um comitê de infecção para aprovar solicitações antimicrobianas como uma tentativa de adaptar o consumo racional.

Material e métodos: Estudo de desenho ecológico que avalia a prescrição de antibióticos em um hospital de terceiro nível de 2010 a 2017. As informações foram coletadas do sistema de computador do hospital (AS-400) e convertidas em Dose Diária Definida por 100 leitos-dia. Os relatórios de cultura foram retirados do sistema WHONET. Utilizamos estatística descritiva, séries temporais e regressão segmentada. Um valor de $p < 0,05$ foi aceito como significativo. Usamos os pacotes estatísticos RStudio, StatsDirect, Minitab e JASP.

Resultados: Foram analisadas 16.984.355 prescrições que totalizaram 8.191.418,57 gramas de antibióticos (5.760.479,37 DDD). A prescrição média (DP) de antibióticos para pacientes hospitalizados foi: 148,8 (14,8) DDD / 100 leitos-dia e 293,5 (65,3) DDD / 100 leitos-dia na UTI. Os beta-lactâmicos foram os antibióticos mais prescritos. As informações processadas nos permitiram prever o consumo de antibióticos nos próximos três anos.

Discussão: Nosso hospital teve uma alta taxa de prescrição de antibióticos, principalmente de amplo espectro e não necessariamente de primeira linha, com diferentes padrões de distribuição. A tendência e o ajuste sazonal foram utilizados nos modelos ARIMA. A presença crescente de enterobactérias multirresistentes pode ser o resultado das altas taxas de uso e do tipo de antibióticos utilizados em nosso hospital.

Conclusão: É necessário implementar um controle sistemático e on-line do consumo de antibióticos, bem como reforçar programas de intervenção e treinamento no uso racional de antibióticos em nossos hospitais.

Palavras-chave: Uso em pacientes hospitalizados, metodologia ATC DDD, uso de medicamentos.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Información general

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió en el año 1985 como Uso Racional de Medicamentos a aquel en el que *“los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad”*. (PROMOCIÓN DEL USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS: COMPONENTES CENTRALES - PERSPECTIVAS POLÍTICAS DE LA OMS SOBRE MEDICAMENTOS, NO. 05, SEPTIEMBRE DE 2002: DEFINICIÓN DEL USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS, [s.d.])

El uso irracional de antibióticos es un problema global que pone en riesgo no solo a los pacientes sino a toda la humanidad, debido a que la resistencia bacteriana limita nuestra capacidad para enfrentar a las infecciones y el uso indiscriminado expone a la población a severos efectos secundarios. (PROMOCIÓN DEL USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS: COMPONENTES CENTRALES - PERSPECTIVAS POLÍTICAS DE LA OMS SOBRE MEDICAMENTOS, NO. 05, SEPTIEMBRE DE 2002: EL PROBLEMA DEL USO IRRACIONAL, [s.d.]) Además, uno de los mayores responsables del alto costo de los cuidados de la salud, en desmedro de los escasos recursos disponibles, es la prestación farmacéutica. La propia OMS estima que más del 50% de todos los medicamentos se prescriben, dispensan o venden de forma inadecuada. (THE WORLD MEDICINES SITUATION: CHAPTER 8. RATIONAL USE OF MEDICINES, [s.d.]) Los problemas asociados al uso masivo de antibióticos derivan en mayor presión selectiva a las bacterias que desarrollan múltiples mecanismos de resistencia bacteriana. Ejemplo de ello son las enterobacterias que han desarrollado betalactamasas tipo AmpC y la disminución de la permeabilidad de la membrana externa o la pérdida de porinas que ha provocado cifras preocupantes de resistencia

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

a los carbapenémicos. Los trabajos de autores como Willemnsen y Blaetter y Meyer dan cuenta de estos hallazgos. (BLAETTLER et al., 2009; BRONZWAER et al., 2002; MCLAUGHLIN et al., 2013; MEYER et al., 2006; MÖLSTAD et al., 2008; WILLEMSSEN et al., 2009)

Las cepas de bacterias gram-negativas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEES) encontraron el socio ideal en las cefalosporinas de tercera generación, ya que actúan como potentes inductores de BLESS. (ALDEYAB et al., 2012; DIPL-VW et al., 2010) Respecto a los gérmenes gram-positivos, publicaciones como las de Tong y Djordjevic, que contienen estudios de diferente diseño, no han demostrado correlación directa o indirecta entre su uso y las infecciones, excepto en el costo diferenciado de la atención médica según el antiestafilocócico empleado.(DJORDJEVIC; FOLIC; JANKOVIC, 2017a; TONG et al., 2016) Hoy disponemos de nuevas oxazolidinonas y glicopéptidos, el monitoreo de su uso podría relacionarlos con la presión selectiva de las bacterias y la, cada vez más creciente, resistencia del estafilococo. (DJORDJEVIC; FOLIC; JANKOVIC, 2017b)

El uso irracional de antibióticos no solo implica desperdicio de recursos e incalculables pérdidas para el sistema sanitario, también expone a los pacientes a efectos secundarios que podrían ser mortales. Autores como Lukasik y Graham reportaron graves efectos secundarios en la población infantil asociados al uso indiscriminado de antibióticos. (GRAHAM; TSABOURI; CAUBET, 2018; ŁUKASIK; SZAJEWSKA, 2018)

Lo anterior subraya la importancia de monitorear el uso de antimicrobianos y, como aseveró Berrington, promover el uso racional, pero para ello primero debemos ser capaces de medirlo. (BERRINGTON, 2006b, 2010b) El citado autor demostró que 62% de los costos de salud en los Estados Unidos correspondió a la prescripción de antibióticos. Datos publicados por el Centro de Control de Enfermedades y Prevención (CDC) señalaron que más de 3 billones de dólares exceden a los costos por este rubro. En la década anterior el 18% de la prescripción de antibióticos de amplio

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

espectro, como fluoroquinolonas o macrólidos, en los EEUU correspondió a personas mayores de 5 años de edad. De allí que el control de la prescripción ambulatoria constituya una prioridad de salud pública.(ALMALKI et al., 2017a)

Los estudios de utilización de antimicrobianos permiten detectar tendencias de consumo de cada antibiótico en cada uno de los servicios de los hospitales. A esto se suma el hecho que los sistemas informáticos no solo amplían el tamaño de la muestra de estudio, también permiten identificar al prescriptor y verificar las tendencias individuales de médicos, servicios u hospitales. El complemento de esta información proviene del laboratorio de microbiología, donde encontramos las consecuencias del uso masivo de antibióticos, esto es el patrón de resistencia bacteriana y la generación de patógenos multirresistentes.

El cruce de esta información alerta sobre los riesgos potenciales de colonizar el ambiente hospitalario con estos gérmenes. Solo este hecho ya justificaría la implementación de programas de vigilancia y control de la prescripción hospitalaria y ambulatoria de antibióticos. (ALMALKI et al., 2017b; WALLGREN et al., 2016b) Es un hecho cierto que la presencia de bacterias multirresistentes aumenta la morbilidad y mortalidad de los pacientes de las unidades médicas. (AL, [s.d.]

Según estadísticas publicadas de los EEUU, allí se prescriben 160 millones de recetas de antibióticos al año, lo que representa 30 prescripciones por cada 100 individuos. Expertos señalan que más del 75% de las prescripciones de antibióticos fueron para pacientes con infecciones de las vías respiratorias superiores. (CDC: 1 IN 3 ANTIBIOTIC PRESCRIPTIONS UNNECESSARY | CDC ONLINE NEWSROOM | CDC, [s.d.]

La selección del antibiótico apropiado depende de varios factores que incluyen aislar el agente patógeno responsable de las infecciones más comunes mediante, determinar la sensibilidad a los antimicrobianos y seleccionar correctamente el

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

medicamento más apropiado. Hay que considerar otros factores predisponentes como la edad del paciente, su estado inmunológico, las enfermedades intercurrentes, etc. En Ecuador, se añade a lo anterior las dificultades que enfrenta el médico para acceder a ciertos antibióticos que no están disponibles.

Por esta razón, las estrategias para mejorar la prescripción de antimicrobianos incluyen la definición de una política nacional de antibióticos, el establecimiento de guías y protocolos con recomendaciones escritas para su uso y la adopción de medidas de intervención, como el establecimiento de políticas restrictivas de prescripción de antibióticos de uso hospitalario, especialmente en unidades de Cuidados Intensivos, Unidades Neonatales, servicios quirúrgicos, etc. (WEBER; RAASCH; RUTALA, 1999)

Entre los antibióticos que los expertos recomiendan considerarlos como de prescripción restringida, constan: vancomicina, para evitar la selección de enterococos resistentes; amikacina, para evitar la aparición de bacterias gramnegativas multirresistentes; cefalosporinas de tercera generación, para reducir la producción de betalactamasas de espectro extendido por parte de las enterobacterias y los carbapenémicos, por la alta resistencia desarrollada por las *pseudomonas*. Sin embargo, en las unidades de cuidados intensivos y en los servicios quirúrgicos, los fármacos más prescritos son a menudo las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y los carbapenémicos. (NEW INTERVENTION STRATEGIES FOR REDUCING ANTIBIOTIC RESISTANCE. - PUBMED - NCBI, [s.d.]

La práctica de la medicina que realizan los médicos en sus consultorios con pacientes ambulatorios constituye la principal fuente de prescripción de antibióticos, a menudo para tratar enfermedades infecciosas no necesariamente bacterianas. Los investigadores enfatizan la necesidad de educar a los prescriptores y a los pacientes para evitar el uso de antibióticos en pacientes portadores de infecciones virales, que son las más comunes, con el apoyo de políticas de uso racional y el desarrollo de

medidas de evaluación de la calidad de los tratamientos anti infecciosos.(YU; WYER, [s.d.])

1.2. Resistencia bacteriana

Alexander Fleming en el Hospital St. Mary de Londres, 1928, descubrió la penicilina y dio origen a una revolución en el manejo de las infecciones. Sin embargo, las bacterias evolucionaron y desarrollaron mecanismos de resistencia a la penicilina y a la mayoría de los antibióticos que disponibles en el siglo XX. En los últimos años, la resistencia se incrementó debido a mutaciones de los microbios, fenómeno que tornó ineficaces a la mayoría de los antimicrobianos. (ANTIMICROBIAL RESISTANCE: TACKLING A CRISIS FOR THE HEALTH AND WEALTH OF NATIONS, [s.d.]) Como ejemplo de lo señalado, en quince países europeos más del 10% de las infecciones por *Staphylococcus aureus* fueron causadas por cepas resistentes a la meticilina (MRSA). La resistencia alcanzó en algunos países el 50%.

La dinámica de la resistencia bacteriana es multicausal e incluye varios factores de riesgo entre los cuales destaca el uso masivo de antibióticos. Este factor es el que ejerce presión selectiva sobre las bacterias, mismas que desarrollan diversos mecanismos de resistencia para garantizar su supervivencia, una de las consecuencias es la pérdida de eficacia de los antimicrobianos. Además, el uso, cada vez más frecuente en granjas y plantas plantea serias amenazas sobre la cadena ecológica, así como el agua que disemina esos antibióticos en el medio ambiente y tiene la potencialidad de promover la selección de la resistencia bacteriana.(FIORE et al., 2017; FLEMING-DUTRA et al., 2016)

Las enterobacterias, que colonizan el tracto digestivo, tienen múltiples mecanismos de resistencia. Gracias al desarrollo de la genética hemos podido descifrar algunos de ellos. Cada día detectamos en los hospitales la presencia de cepas resistentes a la mayoría de antibiótico. Cuando tomamos antibióticos por vía oral, nuestras bacterias

más comunes desarrollan resistencia en nuestro propio organismo, por lo que aquello que antes era una excepción hoy es común que los pacientes ambulatorios tengan infecciones causadas por gérmenes multirresistentes, aún sin haber ingresado al hospital. Las enterobacterias productoras de carbapenemasas son cultivadas todos los días en los laboratorios de microbiología y plantean serios retos para el manejo de las infecciones bacterianas. (JOSEPH et al., 2015; TORRADES, 2013) Varios reportes de América Latina señalan tasas de resistencia de la *Escherichia coli* a cefalosporinas de tercera generación y a las fluoroquinolonas que van en un rango del 15% al 70%. (DE BELDER et al., 2017) La OMS considera prioritario investigar sobre ciertas bacterias que constan en un listado clasificadas como críticas, altas y medias. Las críticas son las gran-negativas como *Acinetobacter*, *Pseudomona* y enterobacterias resistentes a los carbapenémicos. Los pacientes con cáncer, problemas inmunológicos, trasplantes, cirugías complejas son, a menudo, el blanco de este tipo de infecciones, con cepas productoras de carbapenemasas (KPC) o New Delhi metalobetalactamasas (NDM), cada vez más frecuentes en América Latina. (ABOUT ANTIMICROBIAL RESISTANCE | ANTIBIOTIC/ANTIMICROBIAL RESISTANCE | CDC, [s.d.]

1.3. Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos

Desde hace dos o tres décadas, los países han conformado redes internacionales para vigilar la resistencia bacteriana a los antibióticos como la Red para el Estudio y Prevención de la Resistencia Antimicrobiana Emergente (INSPEAR) (160 centros en 40 países), el Sistema Europeo de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana (EARSS) (375 centros en 15 países) y el programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY (80 centros en todo el mundo, de ellos 10 en 30 países de Latinoamérica). (GARCÍA C, 2003; HUARTE, 2018a; VIGILANCIA et al., 2009)

En mayo de 2015 la 68a Asamblea Mundial de la Salud adoptó el plan de acción mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos (RAM). Uno de los objetivos fue

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

mejorar los sistemas de vigilancia.(TEMAS DE ACTUALIDAD / CURRENT TOPICS, 2012) De allí que el Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (GLASS)(GLASS | GLOBAL ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE SYSTEM (GLASS), 2017) respondiera a la necesidad de implementar una estrategia normalizada de recopilación, análisis e intercambio de datos sobre la RAM en el ámbito mundial. El sistema GLASS pretende registrar la información clínica y epidemiológica de los patógenos que constituyan amenaza para la salud de toda la población.

Simultáneamente, la mayoría de países desarrollaron e implementaron programas de vigilancia de la resistencia microbiana, como el programa Integrado Canadiense para la Vigilancia de la Resistencia Microbiana (CIPARS)(DECKERT et al., 2015a) que a partir del año 2002 recopila, integra, analiza y comunica información sobre el uso de los antibióticos y la resistencia de ciertas bacterias de origen humano, animal, ambiental y alimentario en Canadá. En nuestro país, el programa REDNARBEC (Red Nacional de Resistencia Bacteriana Ecuador (REDNARBEC) creado el 22 de abril de 2002.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) distribuyó en forma gratuita el software WHONET, como parte del programa para la contención mundial de la resistencia bacteriana, diseñado para que los laboratorios de microbiología guarden sus datos en un lenguaje estándar, similar a los laboratorios de países desarrollados e integrado a la red de información de resistencia bacteriana. Los miembros de la Red son capacitados y adquieren el compromiso de entregar mensualmente los datos al coordinador. Otros requerimientos incluyen: cumplir con los controles de calidad de los laboratorios, control de estandarización de las pruebas, distribución de cepas de la *American Type Culture Collection* (ATCC) para el control de calidad del antibiograma y programas de evaluación de desempeño a las instituciones participantes de la red. El Ecuador integra esta red, pero la participación de los hospitales públicos ha sido irregular. El HCAM, por ejemplo, aportó datos parciales

hasta el año 2010 y dejó de hacerlo desde el 2011 hasta el 2015. Desde el año 2016, los resultados de cultivos bacterianos son ingresados automáticamente al programa WHONET. La última versión del software es la 5.6, diseñado en Visual Basic 6, con soporte en 24 idiomas y disponible gratuitamente en <http://www.whonet.org/>.

1.4. Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM)

El Hospital Carlos Andrade Marín es el mayor hospital de referencia de la Seguridad Social ecuatoriana. Inaugurado en el año 1970, tiene todas las especialidades clínicas y quirúrgicas, líder en trasplantes en el Ecuador. Atiende un promedio de 141.635 pacientes al año en hospitalización y brinda un promedio de 583.025 consultas anuales. Hospital de tercer nivel que en los últimos años ha desarrollado programas de cirugía pediátrica, trasplantes de riñón, hígado, pulmón, córneas. La Unidad de Cuidados Intensivos de adultos tiene 35 camas y es polifuncional, atiende a pacientes clínicos y quirúrgicos. Existe una unidad de Cuidados Intensivos pediátrica y otra de neonatología. Tiene un servicio de intervencionismo radiológico, hemodinámica, genética, biología molecular, etc. En el año 2016, las autoridades del hospital, ante el creciente consumo de carbapenémicos implementó una política restrictiva del uso de carbapenémicos, de tal forma que, para prescribirlos, a partir de junio 2016, los médicos del hospital deben contar con la autorización del servicio de Infectología.

1.5. Tipo de estudios y publicaciones

Hay múltiples estudios de utilización de medicamentos con diversos diseños y diferente metodología que impiden contar con parámetros únicos de comparación. Podemos citar los estudios sobre la oferta, estudios sobre hábitos de prescripción y estudios sobre el consumo.(HORVAT et al., 2018b) Los estudios son cuantitativos específicos y tienen como fuente los datos reales de la prescripción hospitalaria.(WALLGREN et al., 2016a) Esto facilita los procesos de auditoría y

permite el monitoreo del correcto uso de medicamentos, como lo aseveran varios investigadores. (PASTOR GARCÍA et al., 2002)

Los estudios cuantitativos específicos se basan en datos de consumo real de medicamentos, constituyen, según Laporte y Tognoni (LAPORTE; TOGNONI, [s.d.]), «un medio básico de auditoría sobre el uso correcto de fármacos en el hospital, lo que puede tener un impacto clínico y/o económico importante». (SALVATIERRA-GONZÁLEZ et al., 2000)

Otros estudios como las series de tiempo, nos permiten obtener modelos matemáticos partiendo de las secuencias medidas a intervalos regulares. Metodología quasi-experimental que nos permite medir el resultado de las intervenciones en salud.

Las series de tiempo con los modelos ARIMA han sido utilizados en múltiples publicaciones, tanto en análisis univariados como multivariados, En los últimos años hay un auge por las Series de Tiempo Interrumpidas, con diseños pseudoexperimentales para evaluar el impacto de las intervenciones en salud. Uno de los enfoques utiliza los algoritmos de Taylor. (SEGMENTADA; CARRO, 2016) La suma cuadrática de los residuos de un modelo de regresión segmentada fue inicialmente abordado por Hudson en 1966 y Hinkley en 1969. El algoritmo de Hinkley es empleado para buscar el máximo $Z^2/\tau(\cdot)$ y es similar al método descrito por Hudson. Estos algoritmos buscan el punto de cambio del modelo en un grupo de la serie de valores, luego de dividirla en dos partes, buscando el punto de corte entre las dos rectas, de donde obtenemos los parámetros del intercepto y la tendencia del modelo (α , β).

1.6. Clasificación ATC/DDD

A partir de 1969, un simposio realizado en Oslo sobre consumo de drogas permitió conformar un grupo de investigación sobre la utilización de medicamentos. Más

adelante, este grupo introduciría el sistema de clasificación ATC/DDD.(INTRODUCTION TO DRUG UTILIZATION RESEARCH: CHAPTER 5: DRUG CLASSIFICATION SYSTEMS: 5.4 IMPLEMENTATION OF THE ATC/DDD METHODOLOGY, [s.d.]

Ante la necesidad de disponer de un instrumento estandarizado de análisis de la prescripción de medicamentos, surgió el sistema de clasificación anatómico, terapéutico y químico (ATC), al que se le añadió la Dosis Diaria Definida (DDD). Esta es una dosis que no corresponde a la dosis prescrita. (HAUG; REIKVAM, 2013b) Reconociendo la importancia de medir el uso de estos medicamentos adoptaron el sistema ATC/DDD como instrumento unificado de comparación.(SALVATIERRA-GONZÁLEZ et al., 2000) Desde entonces se lo ha aplicado en la Comunidad Económica Europea, en Canadá, en varios países latinoamericanos y asiáticos. Este sistema fue derivado del sistema utilizado por la Asociación Europea de Investigación del Mercado Farmacéutico (EPHMA).(ATC/DDD - EUROPEAN INNOVATION PARTNERSHIP - EUROPEAN COMMISSION, 2016)

La oficina regional de la OMS para Europa decidió usar el código ATC/DDD como sistema internacional desde 1981 y a partir de 1996, se lo vinculó con el Centro de Colaboración para Metodología de Estadística de Medicamentos, con el objeto de utilizarlo en el estudio de la calidad de uso de los medicamentos.(BERGMAN, 2006a; HAUG; MYHR; REIKVAM, 2011; WATIER et al., 2017b) El Centro OMS asigna las DDD que están sujetas a revisión por parte del Grupo Internacional de Trabajo para la Metodología de Estadísticas de medicamentos. Por su parte la DDD no solamente cuantifica la cantidad de medicamento consumido por día, sino que es una medida estadística creada para comparar la utilización de medicamentos. Consiste en una dosis promedio de mantenimiento del medicamento. Se lo ha utilizado para medir el consumo de un medicamento y ampliarlo al grupo al que pertenece. (ATC/DDD - EUROPEAN INNOVATION PARTNERSHIP - EUROPEAN COMMISSION, 2016) Sus

ventajas tienen que ver con la sencillez del cálculo y la posibilidad de comparar los resultados.

Algunas limitaciones de su empleo incluyen las múltiples indicaciones que pueden tener los medicamentos, la variación de sus dosis y no tomar en cuenta la duración del tratamiento.(ATC/DDD - EUROPEAN COMMISSION, [s.d.]) Otra limitación es su aplicación en pediatría, puesto que la DDD se la expresa en dosis calculadas para adultos, sin embargo, varias publicaciones presentan estudios realizados en niños e incluso neonatos. (DUNNE et al., 2011; GARAZZINO et al., 2013; KEARNS et al., 2003; STOCKMANN et al., 2013) Las DDD constituyen una unidad de medida única y no una recomendación de uso, no tiene nada que ver con la eficacia del fármaco. Su empleo nos permite evaluar tendencias del uso de los medicamentos, además de efectuar comparaciones.(HAUG; REIKVAM, 2013a)

Medir el consumo de antimicrobianos es una necesidad en varios países donde se aplican Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROA) (ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAMS, [s.d.])diseñados para mejorar los resultados clínicos, reducir los efectos adversos, vigilar la aparición y diseminación de resistencias y garantizar terapia costo-efectivas.(MEASUREMENT OF ANTIMICROBIAL CONSUMPTION USING DDD PER 100 BED-DAYS VERSUS DDD PER 100 DISCHARGES AFTER THE IMPLEMENTATION OF AN ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAM, [s.d.]) Entre las medidas estandarizadas más utilizadas constan las DDD y los DOT (days of therapy).

Las DDD representan la dosis diaria promedio de un paciente estándar y aplica a la mayoría de medicamentos, incluidos los antibióticos, excepto los oncológicos que están incluidos en el sistema de clasificación ATD/DDD pero no tienen todavía Dosis Diarias Definidas. Las limitaciones de su uso incluyen la presunción de que pacientes y hospitales guarden homogeneidad, pero, el sistema ATC/DDD, no toma en cuenta

que los pacientes con compromiso renal reciben dosis ajustadas de antibióticos; tampoco establece mecanismos de ajuste para pacientes pediátricos.

En cambio, los DOTs contabilizan el número de días que un paciente recibe terapia antibiótica, independiente de la dosis, por lo que su ventaja es que minimiza las diferencias de dosis y puede aplicarse a la población pediátrica y a los pacientes con insuficiencia renal o hepática. Este sistema asume que las dosis fueron apropiadas. Entre las desventajas de esta medida constan que, si el paciente recibe más de un antibiótico, podríamos duplicar los DOTs lo que complicaría los cálculos. Un inconveniente derivado de su uso, al no tomar en cuenta la dosis utilizada, es la mayor complejidad de su cálculo. No obstante, varias publicaciones mencionan la buena correlación existente entre las DDD y los DOTs. (LUIS; FACP, [s.d.]

Como señala el grupo colaborador de la OMS, “el sistema ATC/DDD es una herramienta para la presentación de estadísticas de utilización de fármacos con el objeto de mejorar su uso”.(BERGMAN, 2006b) El ATC clasifica a los fármacos en cinco niveles, según el sistema en el que actúen y luego según el grupo farmacológico, terapéutico y químico al que pertenecen. **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

1.7. Indicadores DDD

Las cifras de antibióticos prescritos se expresaron como Dosis Diarias Definidas (DDD), totales o divididas para la población expuesta o atendida por unidades de tiempo. Como denominador, la OMS recomienda utilizar la población del país, si las

cifras obtenidas son nacionales (DDD/habitantes/día) y en hospitales el número de pacientes diarios (DDD/pacientes-día). Este indicador constituye un estimado de la población tratada diariamente con un medicamento. En tanto que otro indicador como DDD/100 días-cama, expresa el uso del medicamento en la población hospitalizada. Por ejemplo, 10 DDD/camas-día representan que el 10% de pacientes hospitalizados recibe una DDD del medicamento analizado cada día. (BERRINGTON, 2006a, 2010a; HORVAT et al., 2018a; LAPORTE; TOGNONI, [s.d.]; PAKYZ et al., 2008; ZIÓŁKOWSKI et al., 2018)

1.8. Prescripción de antibióticos en el Ecuador

En Ecuador como en el resto del mundo, la prescripción de antibióticos es un reto para los médicos porque el retraso en prescribirlos, en caso de infecciones severas, reduce la probabilidad de sobrevivencia del paciente. Pero su uso, necesario o no, tiene un impacto radical sobre la ecología y genera resistencia bacteriana. Si a ello añadimos que, en el Ecuador, muchos antibióticos todavía son dispensados en las farmacias sin necesidad de prescripción médica, es fácil deducir que la automedicación es uno de los determinantes del uso irracional de estos medicamentos. Un factor de riesgo adicional es el uso de antibióticos en el sector agropecuario, no existen estudios que cuantifiquen su uso. Estas particularidades dificultan el monitoreo del uso de antibióticos y facilitan la creciente resistencia bacteriana que observamos todos los días en las unidades médicas.

La publicación de Zurita y colaboradores(ZURITA; JEANNETE, 2012) en el año 2012, sobre la prescripción nacional de antimicrobianos, contiene el primer reporte ecuatoriano del consumo de antibióticos. A nivel nacional lo cuantificaron en 17,55 DDD por 1000 habitantes/día. Los subgrupos terapéuticos más prescritos fueron: Betalactámicos, particularmente las penicilinas de amplio espectro (37.4%), aminopenicilinas más inhibidores de betalactamasas (14.1%); quinolonas (10.3%), macrólidos (9.6%); sulfas (6.7%), cefalosporinas (6.1%); y, otros 16%).(PUCE EN

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

TWITTER: “PRESENTACIÓN DEL LIBRO DE JEANNETE ZURITA, RESISTENCIA BACTERIANA EN EL ECUADOR, 18H00, AUDITORIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS.”, [s.d.]

Es necesario profundizar el análisis del consumo de todos los medicamentos en el país, particularmente de los antibióticos, promoviendo su uso racional. Esperamos que este estudio forme parte del esfuerzo nacional para establecer el uso adecuado de medicamentos.

2. OBJETIVOS

Objetivo General:

- Analizar el volumen de prescripción de los antibióticos en el hospital Carlos Andrade Marín (HCAM) durante el período 2010-2017.

Objetivos específicos:

- Determinar la tendencia de uso de los antibióticos por grupos de la clasificación ATC, según áreas y servicios del HCAM
- Relacionar el uso de los antibióticos con los cambios en la resistencia bacteriana.
- Evaluar el impacto de la intervención dispuesta por las autoridades del HCAM, limitando la prescripción de carbapenémicos.

3. METODOLOGÍA

Estudio ecológico retrospectivo que analiza el despacho de recetas a grupos de pacientes en diferentes períodos de tiempo. El estudio también incluyó un componente pseudo-experimental con la utilización de series de tiempo interrumpidas para medir el impacto de una intervención.

Evaluamos la prescripción mensual y anual de antimicrobianos en el Hospital Carlos Andrade Marín, un hospital de nivel terciario. La información recogida del sistema informático (*Medical Information System-MIS-AS400®*), que se encarga de la gestión del paciente en cada una de las áreas médicas, incluyendo a la farmacia y demás servicio de apoyo. Sistema instalado en cada una de las unidades médicas del Instituto Ecuatoriano de seguridad Social (IESS). Esta información correspondió al período enero 2010 - octubre 2017 de la prescripción ambulatoria (Consulta Externa) y de la prescripción a pacientes hospitalizados. Esta última empezó más tarde que en consulta externa, así la información de consulta externa empieza en enero 2010 y la de hospitalización en septiembre 2010.

El archivo recibido contenía un total de 25.000.000 de registros de la prescripción antibiótica en todas las áreas del hospital: Hospitalización, Emergencia, Consulta Externa, Cuidados Intensivos, que fueron entregados en formato de texto, con las variables solicitadas y procesado mediante el paquete *MySQL Database Management Tool*.

Las tablas de datos contenían variables como áreas y dependencias de todos los servicios clínicos y quirúrgicos del hospital; la fecha de emisión de la receta; fecha del despacho de los medicamentos por la farmacia del hospital, el código interno asignado por el HCAM a cada medicamento y el código ATC. En la base de datos relacionamos cada área y dependencia del banco de datos con:

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

- Despachos de medicamentos
- Medicamentos codificados
- Dependencias
- Áreas
- Código institucional
- Código ATC
- DDD

Empleamos la información del sistema informático *Medical Information System AS-400®* del HCAM para analizar los patrones de prescripción de antibióticos mediante el sistema ATC/DDD y evaluar el uso de los antibióticos. Realizamos análisis de los subgrupos de antibióticos estratificados por cada una de las áreas y servicios del hospital.

La información que contenía datos de identificación de los pacientes fue encriptada, solamente obtuvimos detalles de la receta despachada que contenían el principio activo, la concentración, la presentación, el número de unidades prescritas, el servicio al que pertenece el prescriptor y la fecha de la prescripción, correspondientes a la secuencia de registros de septiembre 2010 a octubre 2017.

Para la extracción de la información por servicios del hospital y por medicamento, diseñamos una base de datos en hojas de cálculo, Excel® Microsoft Office 2013, donde registramos las características del uso de los antimicrobianos y calculamos las DDD por grupo y subgrupo terapéuticos. Un total de 47.121(0.28%) despachos fueron eliminados por problemas de codificación equivalente en la tabla de medicamentos.

La prescripción de antibióticos a pacientes hospitalizados fue estandarizada en Dosis Diarias Definidas x 100 días-cama (DDD x 100 d-c) para los pacientes hospitalizados. Para el cálculo de las Dosis Diarias Definida / días-cama tomamos la dotación actual del Hospital Carlos Andrade Marín, esto es 610 camas instaladas para una población de influencia de aproximadamente 500.000 afiliados. En hospitalización el promedio de egresos anuales fue de 26.582 pacientes.

Para la prescripción ambulatoria se tomó un promedio de 203.828 pacientes atendidos en 587.339 consultas anuales. Para la prescripción en Emergencia tomamos el número de pacientes que se atienden al año en ese servicio y corresponden a un promedio de 120.000 pacientes año. La fuente de estos datos provino de los registros estadísticos de las Dosis Diarias Definidas (DDD), según los indicadores recomendados por la Organización Mundial de la Salud, fueron expresadas como DDD/1000 pacientes-día para la prescripción ambulatoria de consulta externa y de emergencia.

Antibióticos

Definidos como drogas clasificadas de acuerdo al código ATC/DDD de la OMS como "Antibióticos para uso sistémico" (J01). Las unidades de medida utilizadas fueron: DDD/100 camas-día para los pacientes hospitalizados y DDD/1000 pacientes-día. Estas unidades fueron aplicadas hasta el nivel 4 y 5 del ATC. Las DDD permiten realizar análisis comparativo de las tendencias del consumo de antibióticos dentro del hospital e incluso compararlas con otros.

El cálculo se lo hizo con base a las siguientes fórmulas:

- $DDD \times 100 \text{ d-c} = \text{No. de DDD del antibiótico en el período} \times 100 \times \text{No. de días-cama en el período}$
- $\text{No. de días cama} = \text{No. de camas de la Institución} \times \text{el número de días del período} \times \text{Índice de ocupación}$
- $\text{Índice de Ocupación} = \text{Proporción de camas ocupadas durante cada período de observación}$
- $DDD \times 1000 \text{ p-d} = \text{No.DDD del antibiótico/No. Pacientes C.Ext-día} \times 1000$

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

Para obtener las DDD de cada antimicrobiano se utilizó el índice ATC/DDD, actualizado para el año 2017, según consta en la página web de la OMS (ATC Index 2017). (BERGMAN, 2006b)

Con el objeto de realizar el análisis comparativo anual y mensual de la prescripción antibióticos utilizamos la hoja de cálculo ABC-Calc® (DECKERT et al., 2015b; MONNET, [s.d.]), programa que permite calcular el consumo de antibióticos luego de ingresar la información, en términos del número de unidades o paquetes según la presentación y concentración del producto. Luego obtuvimos las DDD/100 camas-día organizadas en grupos y subgrupos de antibióticos, hasta el quinto nivel del ATC. La información fue almacenada en hojas de Excel® (Microsoft Office 2013) y organizada por mes y año en cada una de las áreas del hospital. Se evaluó la variabilidad de las áreas mediante la comparación de las medianas y rangos intercuartílicos de todos los antibióticos.

Como los registros contenían secuencias de mediciones a intervalos regulares se empleó la metodología de series de tiempo, relacionando la tasa de uso de antibióticos con la resistencia bacteriana. Los modelos ARIMA y Holt-Winters nos permitieron identificar las series de datos que, en la mayoría, correspondieron a series consecutivos con dependencia estocástica y proyectarlos en el tiempo. (HELFENSTEIN, 1996, 2005) La relación estas dos variables, según los expertos es multicausal, pero, la información disponible nos permitió realizar exclusivamente análisis univariado. (HELFENSTEIN, 1996) La información sobre resistencia bacteriana del HCAM la obtuvimos de los archivos digitales del programa WHONET 5.6 de la OMS correspondientes a los años 2009-2010 y 2016. La información del período 2011-2015 del HCAM no está disponible porque el hospital dejó de utilizar el programa WHONET en esos años. La información almacenada en el sistema informático del laboratorio fue convertida al programa WHONET 5.6 mediante BacLink.

También empleamos algunos indicadores de otros grupos multidisciplinarios, que utilizaron Medicina Basada en Evidencia, para reflejar los conocimientos y la experticia de los médicos prescriptores y, de esta manera, utilizarlos en el futuro para realizar un proceso de monitorización continua.(FERNÁNDEZ-URRUSUNO et al., 2015a)

La intervención determinada por las autoridades del HCAM restringiendo la prescripción de carbapenémicos y supervisada por la Farmacia del hospital, que no despacha esos antibióticos a menos que en la historia clínica informatizada del paciente conste la autorización del médico infectólogo, fue analizada mediante la metodología de series de tiempo y, particularmente, la aplicación de series de tiempo interrumpidas. La fecha utilizada como referencia para medir el impacto de esta intervención fue el mes de junio 2016.

2.1. Criterios de inclusión y exclusión

Para el estudio incluimos las prescripciones de todos los servicios clínicos y quirúrgicos del HCAM, tanto en hospitalización como en consulta externa y Emergencia. Los reportes de la Unidad de Cuidados Intensivos de adultos fueron analizados en forma individual, por lo que excluimos a la unidad de cuidados intensivos pediátrica y de Neonatología del cómputo de la prescripción de antibióticos del HCAM en el período de estudio. No se incluyó a los fármacos antifímicos, antivirales ni antifúngicos del grupo J del ATC.

2.2. Análisis estadístico

Los datos agrupados del consumo de antibióticos fueron expresados como promedios mensuales en DDD/100 cama-día, correspondientes a 94 meses de atenciones

ambulatorias y 86 meses de seguimiento en hospitalización. Las secuencias se convirtieron en series de tiempo; para su identificación y predicción empleamos modelos aditivos, una vez que detectamos ausencia de autocorrelaciones. Cuando fue preciso transformamos los datos o diferenciamos las series para estabilizar la varianza y aplicar modelos ARIMA para evaluar el uso de antibióticos prescritos en el HCAM. (77)

Con los gráficos de autocorrelación simple y parcial identificamos el orden de los modelos ARIMA que fueron seleccionados bajo los criterios de información Bayesiano (BIC), Akaike (AIC) y el Error Cuadrático Medio (MSE).

Con el objeto de identificar correctamente las series aplicamos la metodología de Box-Jenkins en cuatro fases:

- I fase: Identificación del probable modelo ARIMA de la serie. En caso de tendencia utilizamos diferenciación de orden 1. Ante la presencia de heterocedasticidad aplicamos transformación logarítmica. Controlamos la estacionalidad con diferencias estacionales.
- II Fase: Estimación de los parámetros por la máxima verosimilitud alcanzada, los coeficientes de autoregresión (AR), medias móviles (MA), errores estándar y análisis de los residuales.
- III Fase: Diagnóstico del modelo, según la estructura de los residuales
- IV Fase: Predicción

Utilizamos modelos deterministas de series temporales descompuestas de modo aditivo en sus componentes: tendencia (t), componente estacional (S), componente cíclico(C) y el error (ϵ).

$$Y_t = t_t + S_t + C_t + \varepsilon_t$$

Para eliminar la tendencia y estabilizar la varianza de las series usamos diferenciación (I):

$$\nabla y_t = y_t - y_{t-1}$$

Con las funciones de autocorrelación simple y parcial establecimos el valor de los términos a ser utilizados en los modelos ARIMA por el número de retardos (lags) que estabilizaba la serie, efecto confirmado con las pruebas estadísticas correspondientes. La estacionariedad de las series fue comprobada con la prueba Aumentada de Dickey-Fuller (ADF) y la prueba Kwiatkowski-Phillips-Schmidt-Shin (KPSS), vigilando que las propiedades estadísticas de la serie permanecieran constantes a lo largo del tiempo. (UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID, [s.d.])

ADF.test

$$\nabla y_T = (1-\rho)\beta_0 + (\rho-1)y_{T-1} + \varepsilon_T$$

T :	Tendencia
Beta, delta y z	Parámetros a estimar
ε_t	Error estocástico
H_0 :	Serie no estacionaria. Tiene raíz unitaria
H_a :	Serie estacionaria

En caso de que las series de tiempo tuvieran un carácter estocástico fueron transformadas con logaritmos neperianos antes de modelarlas con la metodología ARIMA(p,d,q) de Box-Jenkins. Los parámetros obtenidos fueron: “p” asociado a la parte autoregresiva -AR- del modelo; “d”, por la la parte integrada -I-; y, el parámetro “q” de la media móvil, -MA. Utilizamos modelos sencillos de orden 1 con las siguientes ecuaciones:

$$AR(1) = X_t = \phi_1 X_{t-1} + a_t$$

$$MA(1) = a_t - \theta a_{t-1}$$

- **Modelos estacionarios ARMA (p, q)**

$$ARMA(1, 2): Y_t = \delta + \phi Y_{t-1} + a_t - \theta_1 a_{t-1} - \theta_2 a_{t-2}$$

- **Modelos no estacionarios ARIMA (p, d, q)**

$$\text{Modelo ARIMA general} = \phi_p(L)Y_t = \theta_q(L)a_t$$

MODELOS SARIMA

Debido a la estacionalidad mostrada por algunas series, para incluirla en el análisis recurrimos al uso de modelos SARIMA (Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average Model).

$$\Phi(B) \Delta^d X_t = \theta(B) a_t$$

$$s\Phi(Bs) \Delta^D s a_t = s\Theta(Bs) a_t$$

$$\Phi(B)s\Phi(Bs) \Delta^D s \Delta^d X_t = \theta(B)s\Theta(Bs) a_t$$

Para establecer la presencia de autocorrelaciones con uno o más desfases, comprobamos la independencia de los residuos con el estadístico de Ljung-Box. Verificamos que las observaciones fuesen aleatorias e independientes y no estuvieran correlacionadas, con las observaciones en k unidades. Si el estadístico Q de Ljung-Box (LBQ) rechazaba la hipótesis nula de que las autocorrelaciones de hasta un desfase (k=12) eran iguales a cero, procedíamos a diferenciar o transformar las series hasta obtener estacionariedad y aplicar el modelo. (INTRODUCCIÓN A SERIES DE TIEMPO POR: JOHN VILLAVICENCIO CONTENIDO, [s.d.]; TIME SERIES ANALYSIS USING ARIMA MODEL IN R | DATASCIENCE+, [s.d.]

Cuando las series de prescripción de antibióticos de las dependencias no cumplieron los supuestos para describirlos con una regresión lineal paramétrica, aplicamos la ponderación lineal de regresión de mínimos cuadrados o curva LOWESS (Locally Weighted Scatterplot Smoothing). Método no paramétrico de ajuste polinómico que al suavizar las series con las medias móviles nos permitió observar las tendencias y

ciclos de los datos. También recurrimos al método de triple suavizamiento exponencial Holt-Winters para capturar la estacionalidad de algunas series y obtener proyecciones naive de sus tendencias. (WINTERS, 1960) Esto se logró mediante tres ecuaciones de suavizamiento: la primera para el nivel I_t , otra para la tendencia b_t y la tercera para el componente estacional s_t ; con tres parámetros de suavizamiento: α , β y γ .

Series de tiempo interrumpidas

Para estimar el impacto de la intervención realizada por las autoridades del HCAM el 16 de junio de 2016 que restringía la prescripción de carbapenémicos aplicamos series de tiempo interrumpidas o regresión lineal por intervalos (piecewise). Los resultados obtenidos con esta metodología fueron sometidos a comprobación con pruebas que evaluaban la adecuación del modelo a los datos empíricos.

La estimación se hizo por el método de mínimos cuadrados, la máxima verosimilitud, considerando el punto de cambio (ψ) y el candidato a estimador en el intervalo $[x_T, x_T + 1]$. En este estudio aplicamos el método descrito por Mugeo en el 2003 (VITO MUGGEO; VITO MUGGEO, 2007), quien propuso un enfoque basado en la aproximación con el polinomio de Taylor.

$$m(x, \theta) \approx m(x, \theta^{(0)}) + m'(x, \theta^{(0)})(\theta - \theta^{(0)})$$
$$\text{siendo } m' = \frac{\partial m}{\partial \theta}(x, \theta)$$

La diferencial respecto de θ denota la derivada parcial respecto a cada una de las q componentes del vector de los parámetros, lo que permite calcular el error del modelo:

$$\mathcal{E} = y - m(x, \theta) = \mathcal{E}^{(0)} - m'(x, \theta^{(0)})(\theta - \theta^{(0)})$$

Es importante señalar que en nuestro caso el punto de cambio fue el mes 70 del seguimiento histórico de los datos, correspondiente al 16 de junio de 2016; razón por la que aplicamos el procedimiento definido para cuando el punto de la unión entre los

segmentos es conocido. Para comparar las tendencias entre los dos segmentos utilizamos la prueba de Davies (Davies.test) para probar la hipótesis nula de igualdad de tendencias y, por lo tanto, la inexistencia del punto de quiebre.

$$H_0: \text{pendiente izquierda} = \text{pendiente derecha}$$

El supuesto de normalidad de la distribución de los datos fue comprobado mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilks. Empleamos la prueba t, ANOVA, Mann-Kendall test para comparar las DDD/100 camas-día entre las áreas y dependencias. Para las series de tiempo aplicamos la prueba de tendencia de Mann-Kendall y el modelo aditivo para descomponer series no estacionarias con estacionalidad manifiesta pero sin tendencia explícita. Una $p < 0.05$ fue aceptada como significativa. Para el análisis de los datos utilizamos los siguientes paquetes estadísticos: R, versión: 3.5.0 (2018-04-23); JASP, versión: 0.8.6 (28-02-2018); Minitab, versión: 18, (2018); StatsDirect, versión: 3.1.18(04-05-2018). La base de datos MySQL, versión 5, fue utilizado relacionar los datos del archivo *.txt recibido. (FREE TRIAL OF STATSDIRECT STATISTICAL SOFTWARE, [s.d.]; JASP - A FRESH WAY TO DO STATISTICS, [s.d.]; MINITAB, [s.d.]; USER GUIDE | SUPPORT | EPI INFOTM | CDC, [s.d.]; FREEMANTLE, 2000)

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 * \text{tiempo}_t + \beta_2 * \text{intervención}_t + \beta_3 * \text{tiempo después de la intervención}_t + e_t$$

Y_t ,= número de observaciones/mes tiempo ,
tiempo en meses desde el inicio de periodo de observación intervención_t ,
 β_0 = nivel basal de los resultados de interés a tiempo cero
 β_1 = estima el cambio en la sensibilidad antes de la intervención (i.e la tendencia basal)
 β_2 = estima el cambio en el nivel de sensibilidad inmediatamente después de la intervención (i.e, desde el final del segmento anterior)
 $\beta_1 + \beta_3$,=es la pendiente tras la intervención
Error= representa la variabilidad aleatoria no explicada por el modelo

2.3. Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda sistemática en las principales bases de datos de ciencias de la salud. Las fuentes de información consultadas fueron: Cochrane Library, EMBASE (Elsevier), ERIC (USDE), IBECs, LILACS, MEDLINE, OVID, PubMed, SciELO-Scientific Electronic y Library Online. Los términos de búsqueda o palabras claves (términos MeSH) fueron seleccionados consultando los descriptores en Ciencias de la Salud (DECS).

(<http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver>): «antimicrobianos», «farmacorresistencia bacteriana», «quality indicators», «ambulatory care», «prescribing» y «antibiotics».

2.4. Ética

La información obtenida no identifica a los pacientes en forma individual, sus identidades fueron codificadas, por lo que guardamos la confidencialidad de los datos y no requiere el estudio consentimiento informado de los pacientes. El autor no guarda relación de dependencia con empresas farmacéuticas por lo que no existe conflicto de intereses al analizar tal o cual grupo de medicamentos. Proyecto aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos del Hospital Carlos Andrade Marín. Este Comité tiene la autorización del Ministerio de Salud Pública del Ecuador para su funcionamiento (APENDICE 1 – CERTIFICACIÓN DEL COMITÉ DE ETICA).

RESULTADOS

La información procesada en este estudio corresponde a la prescripción de todos los medicamentos en el Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM) registrada con el sistema informático AS-400 y auditada por la farmacia. Consiste en el banco de registros de 16.984.355 despachos en archivos planos con formato de texto. El detalle anual del volumen de datos analizado que consta en la Tabla 1 muestra diferencias marcadas en el número de despachos del año 2010, debido a que la prescripción informatizada de pacientes hospitalizados comenzó recién en septiembre de ese año. Además, el banco de datos recibido y analizado corresponde a los primeros 10 meses del año 2017 (enero a octubre).

Tabla 1. Base de datos procesada

Años	No. despachos
2010	953.967
2011	2.211.526
2012	2.207.375
2013	2.473.030
2014	2.111.503
2015	2.552.374
2016	2.448.038
2017	2.026.542
Total	16.984.355

Fuente: MIS-400

El archivo fue depurado de datos duplicados e incompletos, paso previo al análisis de cada una de las prescripciones de antibióticos realizadas en el Hospital Carlos Andrade Marín, del período de estudio. De la base de datos original seleccionamos el grupo J de la codificación utilizada en el HCAM, correspondiente a los antibacterianos. En hojas de cálculo colocamos las siguientes variables: Código del HCAM de cada medicamento, el código ATC, el nombre del fármaco según la DCI, la forma farmacéutica, las unidades (ug, mg, gramos, UI, mg/ml), la cantidad dispensada, y la DDD correspondiente al Índice ATC de diciembre 2017. Las unidades dispensadas

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

multiplicadas por la concentración fueron convertidas en Dosis Diarias Definidas (DDD), hasta el quinto nivel del ATC por áreas (Clínica, Cirugía, UCI, Emergencia, Consulta Externa).

El mayor volumen de antibióticos prescrito expresado en gramos correspondió al área de hospitalización (57%). En tanto que al expresarlo en DDD, la Consulta externa fue el área que registró el mayor porcentaje (52%). Una vez calculadas las DDD/100 camas-día por áreas y dependencia, la mayor cantidad de antibióticos prescrita por paciente fue en la Unidad de Cuidados Intensivos con el 47%, respecto a los demás servicios de hospitalización. Tabla 2

Tabla 2. Prescripción de antibióticos en el HCAM. 2010-2017

Áreas	Gramos	%	DDD	%	DDDD/100c-d
Hospitalización	4.659.206	57%	2.028.964	35.1%	149
Consulta externa	2.304.172	28%	3.003.292	51.9%	
Emergencia	682.121	8%	728.224	12.6%	
UTI	545.919	7%	26.055	0,5%	196
Total	8.191.418,57		5.760.479,37		

Fuente: MIS-AS400

Una vez verificado el supuesto de normalidad de la serie expresamos el conjunto mediante el promedio de las DDD/100 camas-día. Figura 1

Figura 1. Gráfico Q-Q de la prescripción antibiótica total

3.1. PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS POR ÁREAS

3.1.1. HOSPITALIZACIÓN

El consumo mensual de antibióticos de pacientes hospitalizados en todas las áreas del hospital, clínicas y quirúrgicas según los niveles 2 y 3 del código ATC/DDD mostró que el grupo más prescrito fue el J01C (betalactámicos, penicilinas 41%), seguido por el grupo J01D (otros betalactámicos: cefalosporinas, carbapenémicos 19%). En tercer lugar se ubicó el grupo J01M (quinolonas 14%); a continuación J01X (otros antibacterianos-polimixinas, glicopéptidos, nitrofuranos 10%) y el grupo J01F (macrólidos y lincosaminas). Luego aparecen los grupos J01E (sulfonamidas y trimetoprim 4%), J01A (tetraciclinas 3%) J01G (aminoglucósidos 1%). La mediana fue similar a la media en todos los grupos. Tabla 3

Tabla 3. *Análisis descriptivo de los antibióticos prescritos en hospitalización*

	Media	DS	Mediana	P25	P75	%
J01 - Antibacterials for systemic use (Total)	148.8	14.8	149.1	96.5	187.3	
J01A - Tetracyclines	3.6	2.5	3.8	0.0	9.4	3%
J01B - Amphenicols	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0%
J01C - Beta-lactam antibacterials, Penicillins	62.1	9.3	61.5	28.9	91.9	41%
J01D - Other beta-lactam antibacterials	28.0	4.6	28.7	4.6	35.5	19%
J01E - Sulfonamides and trimethoprim	5.5	2.2	5.3	0.6	13.0	4%
J01F - Macrolides, lincosamides and streptogramins	11.3	0.4	11.0	0.0	31.2	7%
J01G - Aminoglycoside antibacterials	1.7	0.5	1.6	0.1	3.2	1%
J01M - Quinolones antibacterials	20.0	0.5	20.2	9.4	33.1	14%
J01X - Other antibacterials	15.9	5.9	14.2	0.0	33.8	10%

Fuente: WHONET

La prescripción anual expresada en términos de DDD/100 camas-días fue irregular con picos en los años 2012 y 2015, sin embargo, al expresarlo en el total anual de DDDs, la distribución se volvió algo más homogéneo y mantuvo una tendencia similar a la de las DDD ajustadas. *Figura 2*

Figura 2.Prescripción anual de antibióticos en hospitalización en DDD totales y 100/c-d

Es preciso puntualizar que el volumen de DDD totales varió en los años 2010 y 2017 al compararlo con las DDD/100 c-d porque los datos fueron recogidos por solo 4 meses en el año 2010 y 10 meses en el 2017, lo que reafirma la importancia de expresar el consumo ajustado por camas-día. Tabla 4

Tabla 4. Prescripción anual de antibióticos. Nivel 3 ATC

ATC/DDD (DDD/100c-d)	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	p
J01 Antib. uso sistémico (Total)	144.4	155.7	148.9	145.8	144	163.8	143.4	138.2	0.17
J01A Tetraciclinas	2.1	4.8	3.7	2	4.5	4.8	2.3	4.3	0.80
J01C Beta-lactámicos, penicilinas	64.3	62.5	57.5	66.9	55.6	71.1	61.6	57.9	0.71
J01D Otros beta-lactámicos	28.6	30.9	30.5	25.7	28.5	29.4	25.6	27.4	0.17
J01E Sulfonamidas	3.3	4.5	7.2	5.1	6.1	5.6	5.5	5	0.71
J01F Macrólidos	13	13.3	11.3	9.8	12.7	12	10.5	8.9	0.06
J01G Aminoglucósidos	1.4	1.9	2.1	1.6	1.3	1.7	1.9	1.6	1.00
J01M Quinolonas	19.2	25.2	24.3	23.3	20	17.3	15.2	13.8	0.01*
J01X Otros antibióticos	12.4	12.5	12.3	11.4	15.5	22.1	20.8	19.3	0.17

Fuente: WHONET; (*trend) $p < 0.05$.

Al revisar los subgrupos de antibióticos, según el Nivel 4 del código ATC, observamos que dentro del grupo de Betalactámicos (J01C) el mayor volumen de prescripción le

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

correspondió al grupo de las Penicilinas de amplio espectro combinadas con Inhibidores de betalactamasas (IBL), (J01CR), sin actividad antipseudomónica; le siguieron los Otros betalactámicos, particularmente cefalosporinas (J01DB, J01DD, J01DE) y carbapenémicos (J01DH). Es preciso señalar que el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos del Ecuador (CNMB), IX revisión, no incluye ninguna cefalosporina de segunda generación (J01DC), razón por la cual no hay registro de su consumo en esta serie. Los macrólidos (J01FA) y lincosaminas (J01FF) también tuvieron un alto consumo. Luego constan Otros antibacterianos (J01X) a expensas principalmente de los nitrofuranos (J01XE) y glicopéptidos (J01XA). Finalmente, el grupo de fluoroquinolonas (J01MA) que también constaron entre los antibióticos más prescritos a pacientes hospitalizados. Tabla 5

La evolución de la secuencia de promedio mensual del uso de antibióticos mostró tendencia al descenso en los últimos dos años del estudio. Las fluctuaciones observadas no lucen estacionarias, debido a las fluctuaciones mencionadas. Un punto de inflexión constituye la resolución del Comité de Farmacoterapia del HCAM que, en junio 2016, que restringió la prescripción carbapenémicos para todos los servicios clínicos y quirúrgicos del hospital. Los despachos de la farmacia del hospital requieren, desde entonces, la autorización del Servicio de Infectología, para entregar esos antibióticos. Esta decisión modificó drásticamente las tradicionales prácticas de prescripción de antibióticos por decisión unilateral del médico tratante, no siempre ajustada a las necesidades de los pacientes ni fundamentada en las guías de manejo antibiótico.

Tabla 5. Prescripción anual de antibióticos. Nivel 3 ATC

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

ATC level 2	ATC level 3	ATC level 4	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
J01 - Antibacterials for systemic use (Total)			144,4	155,7	148,9	145,8	144,0	163,8	143,4	138,2
J01A	Tetracyclines		2,1	4,8	3,7	2,0	4,5	4,8	2,3	4,3
J01B	Amphenicols		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
J01C	Beta-lactam antibacterials, Penicillins		64,3	62,5	57,5	66,9	55,6	71,1	61,6	57,9
	J01CA - Penicillins with extended spectrum (PES)		7,8	5,1	4,7	3,7	3,7	4,5	4,4	4,4
		PES without anti-pseudomonal activity	7,8	5,1	4,7	3,7	3,7	4,5	4,4	4,4
		PES with anti-pseudomonal activity	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01CE - Beta-lactamase sensitive penicillins		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01CF - Beta-lactamase resistant penicillins		11,3	12,0	11,8	12,7	8,3	8,4	6,2	5,1
	J01CG - Beta-lactamase inhibitors		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01CR - Comb. of penicillins (incl. BLI)		45,2	45,4	41,0	50,5	43,5	58,2	50,9	48,3
		PES without anti-pseudomonal activity + BLI	42,4	41,7	36,6	43,4	37,5	49,1	42,4	41,3
		PES with anti-pseudomonal activity + BLI	2,8	3,7	4,3	7,1	6,0	9,2	8,5	7,0
		Other combinations of penicillins	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
J01D	Other beta-lactam antibacterials		28,6	30,9	30,5	25,7	28,5	29,4	25,6	27,4
	J01DB, J01DC, J01DD & J01DE - Cephalosporins		23,4	24,6	23,6	18,8	20,2	18,7	18,3	20,3
	J01DB - First-generation cephalosporins		8,4	9,2	7,3	6,5	7,3	6,2	6,7	8,7
	J01DC - Second-generation cephalosporins		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01DD - Third-generation cephalosporins		12,5	13,2	14,2	11,7	12,8	11,4	10,4	8,8
	J01DE - Fourth-generation cephalosporins		2,6	2,2	2,1	0,6	0,2	1,1	1,2	2,8
	J01DF - Monobactams		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01DH - Carbapenems		5,2	6,3	6,9	6,8	8,2	10,7	7,3	7,1
J01E	Sulfonamides and trimethoprim		3,3	4,5	7,2	5,1	6,1	5,6	5,5	5,0
	J01EA - Trimethoprim and derivatives		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01EB, J01EC & J01ED - Sulfonamides		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01EB - Short-acting sulfonamides		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01EC - Intermediate-acting sulfonamides		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01ED - Long-acting sulfonamides		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01EE - Combinations of sulfonamides and trimet.		3,3	4,5	7,2	5,1	6,1	5,6	5,5	5,0
J01F	Macrolides, lincosamides and streptogramins		13,0	13,3	11,3	9,8	12,7	12,0	10,5	8,9
	J01FA - Macrolides		8,1	8,7	5,7	7,6	9,3	8,7	8,8	7,0
	J01FF - Lincosamides		4,9	4,6	5,6	2,2	3,3	3,2	1,7	1,9
	J01FG - Streptogramins		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
J01G	Aminoglycoside antibacterials		1,4	1,9	2,1	1,6	1,3	1,7	1,9	1,6
	J01GA - Streptomycins		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01GB - Other aminoglycosides		1,4	1,9	2,1	1,6	1,3	1,7	1,9	1,6
J01M	Quinolones antibacterials		19,2	25,2	24,3	23,3	20,0	17,3	15,2	13,8
	J01MA - Fluoroquinolones		19,2	25,2	24,3	23,3	20,0	17,3	15,2	13,8
	J01MB - Other quinolones		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
J01X	Other antibacterials		12,4	12,5	12,3	11,4	15,5	22,1	20,8	19,3
	J01XA - Glycopeptide antibacterials		3,3	3,3	3,7	0,1	2,1	3,9	4,4	4,2
	J01XB - Polymyxins		0,0	0,0	0,0	0,2	0,7	1,2	1,2	1,2
	J01XC - Steroid antibacterials		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01XD - Imidazole derivatives		3,8	4,3	3,0	3,3	1,8	3,0	3,2	3,1
	J01XE - Nitrofurans derivatives		5,2	4,9	5,3	5,6	9,2	11,7	10,4	9,0
	J01XX - Other antibacterials		0,1	0,0	0,3	2,2	1,7	2,3	1,7	1,7

Fuente: MIS-AS400

Cuando comparamos el promedio anual de la prescripción antibiótica observamos una tendencia decreciente que se manifestó en los dos últimos años del período de estudio. La medición de todos los antibióticos en los servicios de hospitalización del HCAM mostró una notable diferencia entre el primero y el segundo semestre de cada año, sugiriendo estacionalidad de la prescripción antibiótica, a comprobarse en futuras investigaciones con las patologías de mayor prevalencia que atiende el HCAM.

Figura 3 Prescripción de antibacterianos a pacientes hospitalizados.HCAM

Al desagregar la información de los antibióticos por cada grupo del nivel 3 del código ATC encontramos características propias de la prescripción de cada grupo farmacológico:

Tetraciclinas

Estos medicamentos tuvieron un comportamiento no estacionario, con importantes descensos en los años 2013 y 2016. La prescripción mensual fue diferente a la de los demás antibióticos, con menores tasas en los primero cuatro meses de cada año. Los medicamentos más utilizados de este grupo fueron la doxiciclina y la tetraciclina oral. La tigeciclina no forma parte de la versión vigente del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos. Para su prescripción es necesario obtener aprobación de la Autoridad Sanitaria. Se lo ha solicitado específicamente para tratar pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Figura 4

Figura 4 Prescripción anual y mensual de tetraciclinas

Betalactámicos:

Los betalactámicos fueron los antibióticos más prescritos en todas las áreas y servicios del hospital. El promedio anual mostró descensos importantes en los años 2012 y 2014 y picos en el 2013 y 2015. No obstante, el consumo anual fluctuó alrededor de 60 DDD/100 camas-día en todo el período de estudio. Antibióticos como ampicilina + sulbactam estuvo entre los más prescritos de este grupo, de igual manera la piperacilina + tazobactam. El promedio mensual siguió un patrón similar al de los demás antibióticos, excepto tetraciclinas, con mayor consumo en el primer semestre de cada año y descenso en el segundo semestre. *Figura 5*

Otros betalactámicos:

En los primeros años observamos consumos entre 29 y 31 DDD/100 camas día de este grupo farmacológico que incluye antibióticos de amplio espectro como cefalosporinas de segunda a cuarta generación y carbapenémicos. Su indicación probablemente guarde relación con la mayor prevalencia de infecciones causadas por gérmenes multiresistentes. Los dos últimos años observamos una reducción en el consumo de estos antibióticos posiblemente relacionada con la estrategia adoptada por el Comité de Farmacología del HCAM que limitó su prescripción a la autorizada

por Infectología. La prescripción mensual fue más uniforme que otros antibióticos a lo largo de todos los meses del año. *Figura 5*

Figura 5 Prescripción anual y mensual de beta-lactámicos

Macrólidos y lincosamidas:

Los macrólidos fueron los fármacos que siguieron una tendencia decreciente de la prescripción anual. La prescripción mensual tuvo tres pequeños picos en enero, abril y diciembre y pequeñas fluctuaciones a lo largo del año que le dieron un comportamiento estacionario. *Figura 6*

Sulfonamidas + trimetoprim:

El consumo de este antibacteriano tuvo su pico en el 2012 y en los años siguientes hubo una reducción progresiva hasta estabilizarse en alrededor de 5 DDD/100 camas-día. El comportamiento de la prescripción mensual siguió el mismo patrón de los betalactámicos en el primer semestre. *Figura 6*

Quinolonas:

Las quinolonas, particularmente la fluoroquinolonas, mostraron una tendencia decreciente y secular de su prescripción. La gráfica del promedio mensual prescrito indica que fue estacionario. *Figura 6*

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Figura 6 Prescripción de macrólidos, sulfonamidas y quinolonas

Aminoglucósidos:

Los aminoglucósidos mostraron dos picos en los años 2012 y 2016 pero en general registraron un bajo promedio que no supera las 1.8 DDD/100 camas-día. El comportamiento mensual es uniforme y de aspecto estacionario. *Figura 7*

Otros antibacterianos

Entre los Otros antibacterianos, la clasificación ATC incluye antibióticos como glicopéptidos, polimixinas y nitrofuranos. La prescripción de este grupo se ha mantenido en forma creciente a partir del 2014 y ha pasado de 12 a 22 DDD/100 camas-día.. El comportamiento de la prescripción mensual fue estacionario. *Figura 7*

Figura 7 Prescripción de aminoglucósidos y Otros antibacterianos

3.1.2. CONSULTA EXTERNA

A diferencia del área de hospitalización, la prescripción a los pacientes ambulatorios se la expresó en DDD/1000 pacientes-día. Los pacientes infectados atendidos en consulta externa recibieron en primer lugar fluoroquinolonas en el año 2010, pero desde el 2011 hasta el 2017, el consumo de betalactámicos superó e incluso duplicó, al final del período, a las quinolonas. El tercer lugar correspondió a los macrólidos. De esta forma observamos que los antibióticos más prescritos pertenecieron al grupo de los betalactámicos (J01C), con una variación cíclica que no superó el 10%. Le siguieron en orden de importancia, las quinolonas (J01E), otros antibacterianos (J01X) y los macrólidos (J01F). El grupo otros antimicrobianos (J01X) mostró una prescripción regular y ascendente. El mayor antibiótico prescrito de este grupo fue la nitrofurantoína. Tabla 6

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Tabla 6. Prescripción anual de antibióticos en consulta externa del HCAM. 2010-2017 (DDD/1000 p-d)

ATC/DDD (DDD/100c-d)	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	p
J01 Antib. uso sistémico (Total)	17.4	19.2	21.5	19.9	21.4	24.4	21.6	22.9	0.02*
J01A Tetraciclinas	0.9	1.7	1.7	0.3	2.4	4.2	2.1	2.5	0.08
J01C Beta-lactámicos, penicilinas	4.5	5.7	6	7.6	7.3	7.7	6	8.6	0.02*
J01D Otros beta-lactámicos	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
J01E Sulfonamidas	1.3	1.4	1.7	1.7	2	1.7	1.6	5	0.07
J01F Macrólidos	2.3	1.7	2	2	2.8	2.5	2.4	2.3	0.38
J01G Aminoglucósidos	0.1	0.1	0.1	0	0	0	0	0	0.04*
J01M Quinolonas	4.9	4.5	5.1	3.9	3.5	3.9	4.8	4.2	0.45
J01X Otros antibióticos	3.3	4.1	4.9	4.2	3.4	4.3	4.6	4	0.54

Fuente: MIS-AS400; * $p < 0.05$

El análisis de la prescripción en consulta externa, por subgrupos de antibióticos (Nivel 4 del ATC) reveló la alta prescripción de penicilinas de amplio espectro extendido, combinadas con inhibidores de betalactamasas. Los macrólidos, fluoroquinolonas y sulfonamidas constaron entre los grupos de mayor prescripción. La nitrofurantoína apareció también en este grupo. Llama la atención la prescripción de cefalosporinas de tercera generación y de carbapenémicos a pacientes ambulatorios en los años 2013, 2014 y 2015. Tabla 7

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Tabla 7. Antibióticos prescritos a pacientes ambulatorios del HCAM. DDD/p-d

Cod ATC Level 3-4	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
J01 - Antibacterials for systemic use (Total)	17.4	19.2	21.5	19.9	21.4	24.4	21.6	22.9
J01A - Tetracyclines	0.9	1.7	1.7	0.3	2.4	4.2	2.1	2.5
J01B - Amphenicols	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01C - Beta-lactam antibacterials, Penicillins	4.5	5.7	6.0	7.6	7.3	7.7	6.0	8.6
J01CA - Penicillins with extended spec	1.8	2.4	3.0	2.9	2.6	2.0	1.6	2.5
PES without anti-pseudor	1.8	2.4	3.0	2.9	2.6	2.0	1.6	2.5
PES with anti-pseudomon	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01CE - Beta-lactamase sensitive penici	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01CF - Beta-lactamase resistant penici	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2
J01CG - Beta-lactamase inhibitors	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01CR - Comb. of penicillins (incl. beta-	2.5	3.1	2.9	4.5	4.5	5.5	4.2	5.9
PES without anti-pseudor	2.5	3.1	2.9	4.5	4.5	5.5	4.2	5.9
PES with anti-pseudomon	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Other combinations of pe	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01D - Other beta-lactam antibacterials	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01DB, J01DC, J01DD & J01DE - Cephalo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01DB - First-generation cephalosporin	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01DC - Second-generation cephalospor	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01DD - Third-generation cephalospori	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01DE - Fourth-generation cephalospor	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01DF - Monobactams	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01DH - Carbapenems	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01E - Sulfonamides and trimethoprim	1.3	1.4	1.7	1.7	2.0	1.7	1.6	1.2
J01EA - Trimethoprim and derivatives	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01EB, J01EC & J01ED - Sulfonamides	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01EB - Short-acting sulfonamides	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01EC - Intermediate-acting sulfonamici	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01ED - Long-acting sulfonamides	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01EE - Combinations of sulfonamides i	1.3	1.4	1.7	1.7	2.0	1.7	1.6	1.2
J01F - Macrolides, lincosamides and streptogramins	2.3	1.7	2.0	2.0	2.8	2.5	2.4	2.3
J01FA - Macrolides	2.3	1.7	1.9	1.9	2.7	2.3	2.2	2.1
J01FF - Lincosamides	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2
J01FG - Streptogramins	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01G - Aminoglycoside antibacterials	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
J01GA - Streptomycins	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01GB - Other aminoglycosides	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
J01M - Quinolones antibacterials	4.9	4.5	5.1	3.9	3.5	3.9	4.8	4.2
J01MA - Fluoroquinolones	4.9	4.5	5.1	3.9	3.5	3.9	4.8	4.2
J01MB - Other quinolones	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01X - Other antibacterials	3.3	4.1	4.9	4.2	3.4	4.3	4.6	4.0
J01XA - Glycopeptide antibacterials	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01XB - Polymyxins	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01XC - Steroid antibacterials	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01XD - Imidazole derivatives	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01XE - Nitrofur derivatives	3.3	4.1	4.9	4.2	3.4	4.2	4.5	4.0
J01XX - Other antibacterials	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Fuente: MIS-AS400

En conjunto los antibióticos de todos los grupos utilizados en consulta externa mostraron pocas variaciones. A diferencia de otras áreas, el porcentaje de uso de los antibióticos permaneció estable a lo largo del período de estudio. Las variaciones observadas podrían haberse debido a la disponibilidad o no de estos medicamentos en la farmacia del hospital, que en ciertos años no fue regular. La secuencia mensual del uso de antibióticos en pacientes ambulatorios, por la consulta externa del hospital, mostró una discreta tendencia estacionaria con algunas variaciones cíclicas, a diferencia de la prescripción hospitalaria, que fue más irregular. El porcentaje de prescripción por grupos terapéuticos confirma lo señalado.

Si bien, la prescripción mensual de la mayoría de grupos antibióticos ha sido irregular, en el período de estudio, sobresale el predominio de betalactámicos y los picos de prescripción de quinolonas.

Todos los antibióticos (Consulta externa)

La distribución mensual del uso de antibióticos en esta área expresada mediante el cálculo de las DDD/1000 pacientes-día reflejó un comportamiento similar al de la prescripción hospitalaria con picos en los años 2012, 2014 y 2015 y descenso marcado en los dos últimos años del estudio. En cuanto a la tendencia, el período abril a julio mostró el mayor volumen de antibióticos prescrito a lo largo de los años estudiados. *Figura 8*

Figura 8 Prescripción de todos los antibacterianos en consulta externa. HCAM

Grupos y subgrupos terapéuticos (Consulta externa)

Betalactámicos

El uso de betalactámicos fue el mayor entre todos los antibióticos y se observó una distribución más estacionaria que otros grupos en el período de estudio, con una discreta tendencia al alza en los últimos años. La curva de consumo promedio es similar al total de antibióticos dispensados por la farmacia a pacientes ambulatorios.

Figura 9

Figura 9 Prescripción de beta-lactámicos en consulta externa. HCAM

Tetraciclinas

Este grupo de antibióticos fue prescrito a pacientes ambulatorios en los servicios clínicos y quirúrgicos, con un patrón similar a los demás grupos de antibióticos con picos de consumo en los años 2014 y 2015 y descenso en los últimos dos años de estudio. El uso de doxiciclina en áreas de ginecología por consulta externa fue importante en la Consulta Externa del HCAM, así como por parte de los médicos de varios servicios clínicos y quirúrgicos. La indicación de tetraciclinas fue mayor en los meses de abril a agosto y descendió en los últimos 4 meses del año. *Figura 10*

Macrólidos y lincosamidas

Estos antibióticos, especialmente los de prescripción oral tuvieron una alta rotación en consulta externa, probablemente para el manejo de infecciones respiratorias. Otra indicación de los macrólidos, el tratamiento de infecciones por *Helicobacter pylori*, podría reflejar su alto uso. No obstante la prescripción también mostró un componente estacional con predominio en el período marzo-julio, de acuerdo al análisis mensual.

Figura 10

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Figura 10 Prescripción de tetraciclínas y macrólidos en Consulta Externa

Sulfonamidas + trimetoprim

Antibacterianos de amplia prescripción en el HCAM, sin embargo, se registró tendencia de uso estable hasta el último año el que hubo un descenso importante, mayor que otros grupos antibióticos analizados en esta área. Mantuvo una estacionalidad mensual similar a la de los betalactámicos. Figura 11.

Quinolonas

Pese a los picos en los años 2012 y 2016, las quinolonas que fueron el grupo antibiótico de mayor indicación en pacientes ambulatorios han sufrido un descenso continuo, virtualmente secular, en su uso y sin mayor estacionalidad en el consumo mensual. Figura 11

Figura 11 Prescripción de sulfonamidas y quinolonas en consulta externa. HCAM

3.1.3. EMERGENCIA

La atención de emergencia en el HCAM tiene un componente importante de atención ambulatoria y otro de hospitalización temporal que puede prolongarse por falta de espacio físico en el hospital. Dentro del grupo de pacientes hospitalizados también consta el área crítica, por lo que la prescripción de este servicio es una mezcla de atención ambulatoria y de hospitalización de corta estancia. Debido al número de atenciones ambulatorias tomamos la prescripción registrada en el área de emergencia y como denominador, la población de pacientes que acuden diariamente a ese servicio a lo largo del año. La prescripción fue expresada en DDD/1000 pacientes-día. Los grupos antibióticos más indicados fueron: betalactámicos, macrólidos y quinolonas. Al revisar los subgrupos, el predominio lo tuvieron los betalactámicos seguidos por fluoroquinolonas y macrólidos. Los nitrofuranos también fueron prescritos con mucha frecuencia. **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Tabla 8 - Prescripción de antibióticos en Emergencia del HCAM (DDD/1000 ptes-d)

CÓDIGO ATC/DDD	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
J01 - Antibacterials for systemic use (Tc	27.28	34.96	30.90	38.26	21.05	24.75	24.56	19.22
J01A - Tetracyclines	0.42	0.57	0.67	0.32	1.42	1.01	0.39	0.57
J01B - Amphenicols	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
J01C - Beta-lactam antibacterials, Penic	5.81	12.19	11.99	15.96	8.69	10.95	10.66	10.29
J01D - Other beta-lactam antibacterials	0.13	0.14	0.19	0.19	0.16	0.19	0.16	0.13
J01E - Sulfonamides and trimethoprim	1.05	0.92	2.08	2.31	1.15	0.68	0.67	0.29
J01F - Macrolides, lincosamides and str	14.12	13.39	5.09	6.75	2.73	1.53	2.74	1.58
J01G - Aminoglycoside antibacterials	0.06	0.07	0.02	0.04	0.02	0.05	0.03	0.02
J01M - Quinolones antibacterials	4.57	6.34	7.90	9.46	5.39	7.27	6.66	4.49
J01X - Other antibacterials	1.12	1.34	2.95	3.24	1.49	3.07	3.25	1.84

Fuente: MIS-AS400

El desglose del listado de antibióticos por grupos y subgrupos muestra el alto consumo de penicilinas con inhibidores de betalactamasas en Emergencia del HCAM, seguido por la importante prescripción de quinolonas y nitrofuranos.

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

Tabla 9

Tabla 9. Prescripción de antibióticos en Emergencia del HCAM. DDD/1000 p-d. ATC Nivel 3 y 4

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

CÓDIGO ATC/DDD	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
J01 - Antibacterials for systemic use (Total)	27.3	35.0	30.9	38.3	21.1	24.7	24.6	19.2
J01A - Tetracyclines	0.4	0.6	0.7	0.3	1.4	1.0	0.4	0.6
J01B - Amphenicols	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01C - Beta-lactam antibacterials, Penicillins	5.8	12.2	12.0	16.0	8.7	11.0	10.7	10.3
J01CA - Penicillins with extended spectrum (PES)	1.2	2.6	3.4	1.7	1.5	2.0	1.7	1.4
PES without anti-pseudomonal activity	1.2	2.6	3.4	1.7	1.5	2.0	1.7	1.4
PES with anti-pseudomonal activity	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01CE - Beta-lactamase sensitive penicillins	0.1	0.2	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1	0.1
J01CF - Beta-lactamase resistant penicillins	0.3	0.6	0.8	1.2	1.0	1.6	1.1	0.9
J01CG - Beta-lactamase inhibitors	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01CR - Comb. of penicillins (incl. BLI)	4.2	8.8	7.7	13.0	6.1	7.3	7.8	7.9
PES without anti-pseudomonal activ. +	4.2	8.8	7.7	13.0	6.1	7.3	7.8	7.9
PES with anti-pseudomonal activity + B	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Other combinations of penicillins	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01D - Other beta-lactam antibacterials	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1
J01DB, J01DC, J01DD & J01DE - Cephalosporins	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1
J01DB - First-generation cephalosporins	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01DC - Second-generation cephalosporins	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01DD - Third-generation cephalosporins	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1
J01DE - Fourth-generation cephalosporins	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01DF - Monobactams	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01DH - Carbapenems	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01E - Sulfonamides and trimethoprim	1.0	0.9	2.1	2.3	1.1	0.7	0.7	0.3
J01EA - Trimethoprim and derivatives	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01EB, J01EC & J01ED - Sulfonamides	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01EB - Short-acting sulfonamides	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01EC - Intermediate-acting sulfonamides	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01ED - Long-acting sulfonamides	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01EE - Combinations of sulfonamides and trimet.	1.0	0.9	2.1	2.3	1.1	0.7	0.7	0.3
J01F - Macrolides, lincosamides and streptogramins	14.1	13.4	5.1	6.7	2.7	1.5	2.7	1.6
J01FA - Macrolides	14.0	13.3	4.9	6.6	2.6	1.4	2.5	1.4
J01FF - Lincosamides	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
J01FG - Streptogramins	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01G - Aminoglycoside antibacterials	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
J01GA - Streptomycins	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01GB - Other aminoglycosides	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
J01M - Quinolones antibacterials	4.6	6.3	7.9	9.5	5.4	7.3	6.7	4.5
J01MA - Fluoroquinolones	4.6	6.3	7.9	9.5	5.4	7.3	6.7	4.5
J01MB - Other quinolones	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01X - Other antibacterials	1.1	1.3	2.9	3.2	1.5	3.1	3.3	1.8
J01XA - Glycopeptide antibacterials	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01XB - Polymyxins	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01XC - Steroid antibacterials	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01XD - Imidazole derivatives	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01XE - Nitrofurans derivatives	1.1	1.3	2.9	3.2	1.5	3.1	3.2	1.8
J01XX - Other antibacterials	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Fuente: MIS-AS400

La prescripción mensual de todos los grupos antibióticos en emergencia fue irregular en su distribución. Destacó un pico importante en los primeros meses del 2011, pero luego se mantuvo casi estable. Sin embargo, la variación porcentual evidenció mayor prescripción de los antibióticos en el primer semestre de cada año, con una elevación progresiva a partir de diciembre. La figura 13 muestra un pico del uso de antibióticos desde los meses de noviembre 2010 hasta febrero 2011. Esto parece coincidir con la

época en la que hubo brotes de influenza AH1N1 en el país, lo que podría explicar este comportamiento.

El uso de Quinolonas tuvo una tendencia al descenso en los últimos años del estudio y un promedio mensual estable. Es notorio el incremento del uso del grupo Otros antibacterianos, también en consulta externa, pero a expensas del uso de nitrofuranos.

3.2. PRESCRIPCIÓN POR DEPENDENCIAS DEL HCAM (UCI, CIRUGÍA y CLÍNICA)

Con el objeto de precisar mejor el uso de antibióticos realizamos comparaciones entre algunas dependencias del HCAM estratificadas en áreas clínicas, quirúrgicas y de la terapia Intensiva de adultos. Para ello empleamos unidades estandarizadas de medida como las DDD/100 camas-día en los servicios referidos. La muestra las diferencias más importantes en el consumo de antibióticos entre los servicios quirúrgicos, clínicos y la Unidad de Cuidados Intensivos. Esta última registra la mayor tasa de prescripción de antibióticos del hospital. No obstante, el consumo de los servicios quirúrgicos fue muy cercano al de la UCI y estos fueron los únicos que mostraron incremento de la prescripción de antibióticos por paciente respecto de las otras dependencias analizadas. *Figura 12*

Figura 12 Prescripción de antibacterianos por áreas

3.2.1. Unidad de Cuidados Intensivos

La Unidad de Cuidados Intensivos del HCAM es una unidad mixta, polifuncional que recibe tanto a pacientes clínicos como quirúrgicos. En el período de estudio hubo cambios en su capacidad instalada, pasó de 14 a 35 camas, circunstancia que fue tomada en cuenta para los cálculos del consumo de antibióticos. La demanda de camas para pacientes críticos es muy alta y el índice de ocupación a menudo llega al 100%. Para calcular las tasas de prescripción de antibióticos, expresadas como DDD/100camas-día, tomamos en cuenta las variaciones mensuales y anuales de la capacidad instalada para el cálculo final.

En términos generales, la Unidad de Cuidados Intensivos es el servicio que registró, proporcionalmente, la mayor prescripción de antibióticos por pacientes de todo el hospital. En cuanto a los grupos terapéuticos del ATC, el primer lugar de frecuencia de prescripción lo ocuparon los antibióticos de los grupos J01C y J01D (betalactámicos y otros betalactámicos) con el 74%, luego aparecieron los del grupo

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

J01X (otros antibacterianos) con el 13%, seguidos, en menor porcentaje, los grupos M01F, J01M (macrólidos y quinolonas). Tabla 10

Tabla 10 Prescripción de antibióticos. UCI-HCAM

DDD/100 días-cama	Media	DS	Mínimo	Máximo	P-25	P-50	P-75
J01 - Antibacterials for systemic use (Total)	293,4	65,3	199,7	550,8	246,0	278,8	324,2
J01A - Tetracyclines	2,9	3,6	0,0	17,9	0,0	1,7	4,3
J01C - Beta-lactams, Penicillins	140,2	41,0	69,9	258,3	107,6	136,5	166,1
J01D - Other beta-lactams	73,8	16,3	40,6	120,0	62,6	70,2	82,8
J01E - Sulfonamides and trimethoprim	7,2	7,3	0,2	44,6	2,0	6,3	9,4
J01F - Macrolides	13,2	7,0	2,9	35,4	8,4	11,7	17,4
J01G - Aminoglycoside antibacterials	3,5	2,5	0,2	12,8	1,5	3,0	4,9
J01M - Quinolones antibacterials	15,2	11,3	0,6	50,2	6,5	12,3	20,8
J01X - Other antibacterials	37,4	15,8	5,9	83,8	24,4	33,1	49,2

Fuente: MIS-AS400

Por su propia naturaleza, la unidad registró atenciones de pacientes críticos con severas infecciones, lo que explica, en parte, la alta prescripción de antibacterianos registrada. Es el único servicio donde predominaron: los Otros betalactámicos, que incluyen penicilinas de amplio espectro con inhibidores de betalactamasas y actividad antipseudomónica, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, así como carbapenémicos. También contenía los registros más elevados de uso de polimixinas y glicopéptidos. Tabla 11

Tabla 11. Prescripción anual de antibióticos (DDD/100 c-d). UCI-HCAM

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

ATC level 3 DDD/100 camas-día	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
J01 - Antibacterials for systemic use (Total)	202.0	193.2	167.7	193.2	211.6	231.1	197.6	165.1
J01A - Tetracyclines	4.2	3.7	3.6	2.5	1.2	0.9	3.1	0.6
J01B - Amphenicols	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01C - Beta-lactam antibacterials, Penicill.	57.6	63.0	56.2	78.6	72.0	79.8	62.1	46.0
J01D - Other beta-lactam antibacterials	79.1	73.6	57.7	54.9	58.0	65.1	55.7	62.8
J01E - Sulfonamides and trimethoprim	2.7	7.1	4.0	5.9	13.1	10.0	5.0	6.1
J01F - Macrolides, lincosamides	5.6	5.9	6.3	10.0	13.7	16.0	12.2	9.2
J01G - Aminoglycoside antibacterials	15.5	7.6	1.3	7.2	8.2	4.0	15.0	2.6
J01M - Quinolones antibacterials	11.3	11.2	14.9	11.1	14.1	9.5	6.2	2.1
J01X - Other antibacterials	25.9	21.2	23.6	22.9	31.1	45.7	38.2	35.8

Fuente: MIS-AS400

En la prescripción por subgrupos, según el nivel 4 del ATC en la UCI, encontramos altos porcentajes de cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenémicos y glicopéptidos. Estos últimos se prescribieron con mayor frecuencia a partir del año 2013 y mantuvieron una tendencia creciente desde entonces, seguramente relacionada con la presencia de bacterias multirresistentes.

Pese a que los betalactámicos predominaron en la primera etapa y luego presentaron una tendencia secular al descenso, 20% respecto a los primeros años, la mayor prescripción le correspondió al grupo J01D (Otros betalactámicos), particularmente carbapenémicos y cefalosporinas de tercera y cuarta generación. En la UCI, la prescripción de antibióticos de los grupos J01XA (Glicopéptidos) y J01XB (Polimixinas) fue la más elevada del HCAM. También fue importante el consumo de las penicilinas de amplio espectro con actividad antipseudomónica (J01CR).

Los demás grupos antibióticos permanecieron por debajo del 10% del consumo global de esa unidad a lo largo del período de estudio. En consecuencia, el tipo de antibiótico utilizado en la Unidad de Cuidados Intensivos correspondió al esperado para el manejo de pacientes críticos y la frecuencia de uso fue superior a la de las demás dependencias. Al revisar el agregado mensual de antibióticos medido en DDD/100 camas-día en la UCI encontramos que fue muy alta en los primeros cuatro meses del año. En abril de 2015 se duplicó la indicación respecto a los meses precedentes. En

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

el año 2014 también observamos altos registros en noviembre y diciembre. No obstante, los últimos dos años la prescripción disminuyó progresivamente y la dispersión fue menor que en los primeros años de estudio. Tabla 12

Tabla 12

Al revisar el agregado mensual de antibióticos medido en DDD/100 camas-día en la UCI encontramos que fue muy alta en los primeros cuatro meses del año. En abril de 2015 se duplicó la indicación respecto a los meses precedentes. En el año 2014 también observamos altos registros en noviembre y diciembre. No obstante, los últimos dos años la prescripción disminuyó progresivamente y la dispersión fue menor que en los primeros años de estudio. Tabla 12

Tabla 12. Prescripción anual de antibióticos (DDD/100 c-d) en la UTI-HCAM. ATC –Niveles 3 y 4

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

ATC level 4	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
J01 - Antibacterials for systemic use (Total) DDD/100 camas-día	202.0	193.2	167.7	193.2	211.6	231.1	197.6	165.1
J01A - Tetracyclines	4.2	3.7	3.6	2.5	1.2	0.9	3.1	0.6
J01B - Amphenicols	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01C - Beta-lactam antibacterials, Penicillins	57.6	63.0	56.2	78.6	72.0	79.8	62.1	46.0
J01CA - Penicillins with extended spectrum (PES)	1.6	0.1	0.4	1.0	1.6	1.8	3.1	4.6
PES without anti-pseudomonal activity	1.6	0.1	0.4	1.0	1.6	1.8	3.1	4.6
PES with anti-pseudomonal activity	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01CE - Beta-lactamase sensitive penicillins	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
J01CF - Beta-lactamase resistant penicillins	7.4	9.4	6.1	10.9	11.9	9.0	7.9	4.0
J01CG - Beta-lactamase inhibitors	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01CR - Comb. of penicillins (incl. beta-lactamase inhibitors)	48.5	53.5	49.7	66.8	58.5	69.1	51.1	37.1
PES without anti-pseudomonal activity + beta-lactamase inh	19.0	28.4	24.6	23.7	23.1	22.2	17.0	11.5
PES with anti-pseudomonal activity + beta-lactamase inhibit	29.5	25.1	25.2	43.1	35.4	46.9	34.1	25.5
Other combinations of penicillins	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01D - Other beta-lactam antibacterials	79.1	73.6	57.7	54.9	58.0	65.1	55.7	62.8
J01DB, J01DC, J01DD & J01DE - Cephalosporins	36.7	28.9	18.1	15.6	19.0	12.2	12.0	18.4
J01DB - First-generation cephalosporins	10.8	8.6	6.2	7.2	9.4	8.2	8.7	9.2
J01DC - Second-generation cephalosporins	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01DD - Third-generation cephalosporins	10.2	8.4	9.1	7.9	9.1	3.4	1.7	2.1
J01DE - Fourth-generation cephalosporins	15.7	11.8	2.8	0.5	0.5	0.5	1.6	7.1
J01DF - Monobactams	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01DH - Carbapenems	42.5	44.7	39.6	39.3	39.0	52.9	43.8	44.4
J01E - Sulfonamides and trimethoprim	2.7	7.1	4.0	5.9	13.1	10.0	5.0	6.1
J01EA - Trimethoprim and derivatives	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01EB, J01EC & J01ED - Sulfonamides	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01EB - Short-acting sulfonamides	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01EC - Intermediate-acting sulfonamides	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01ED - Long-acting sulfonamides	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01EE - Combinations of sulfonamides and trimethoprim, incl. deriv.	2.7	7.1	4.0	5.9	13.1	10.0	5.0	6.1
J01F - Macrolides, lincosamides and streptogramins	5.6	5.9	6.3	10.0	13.7	16.0	12.2	9.2
J01FA - Macrolides	3.8	5.0	4.9	9.5	11.4	14.1	10.2	7.7
J01FF - Lincosamides	1.8	0.9	1.4	0.6	2.3	1.9	2.0	1.5
J01FG - Streptogramins	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01G - Aminoglycoside antibacterials	15.5	7.6	1.3	7.2	8.2	4.0	15.0	2.6
J01GA - Streptomycins	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01GB - Other aminoglycosides	15.5	7.6	1.3	7.2	8.2	4.0	15.0	2.6
J01M - Quinolones antibacterials	11.3	11.2	14.9	11.1	14.1	9.5	6.2	2.1
J01MA - Fluoroquinolones	11.3	11.2	14.9	11.1	14.1	9.5	6.2	2.1
J01MB - Other quinolones	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01X - Other antibacterials	25.9	21.2	23.6	22.9	31.1	45.7	38.2	35.8
J01XA - Glycopeptide antibacterials	22.6	18.7	15.1	0.9	14.0	19.4	18.0	16.6
J01XB - Polymyxins	0.0	0.0	0.0	2.0	8.6	13.8	12.4	11.3
J01XC - Steroid antibacterials	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01XD - Imidazole derivatives	2.5	2.5	2.9	2.7	1.7	1.8	1.8	1.9
J01XE - Nitrofurans derivatives	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01XX - Other antibacterials	0.8	0.1	5.7	17.3	6.8	10.7	6.1	5.9
Antibacterials in ATC groups other than J01, excl. topical use (Total)	17.0	11.0	2.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Fuente: MIS-AS400

Figura 13 Prescripción anual y mensual de antibióticos en la UCI-HCAM

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Analizamos por separado los grupos antibióticos de mayor impacto en esa unidad, esto es: Betalactámicos tipo penicilina (J01C); Otros betalactámicos (J01E) como cefalosporinas y carbapenémicos; y, Otros antibacterianos (J01X) como glicopéptidos y polimixinas. En los otros grupos, hubo tasas bajas de prescripción, como el de las tetraciclinas, particularmente la tigeciclina. La alta prescripción de beta-lactámicos observada entre el 2013 al 2015 descendió en los años siguientes. Figura 17

Figura 14 Prescripción anual y mensual en la UCI-HCAM

El grupo J01X-Otros antibacterianos fue uno de los de mayor crecimiento en la prescripción a pacientes de la UCI. El consumo se duplicó en el año 2015 y no mostró evidencias de algún patrón mensual estacional definido, este fue claramente estacionario. Figura 15

Figura 15 Prescripción anual y mensual de Otros antibacterianos. UCI-HCAM

3.2.2. Servicios quirúrgicos

Estos servicios ocuparon el segundo lugar en la tasa de prescripción de antibióticos por paciente, muy cercana a la tasa de la Unidad de Cuidados Intensivos. Si bien, los antibióticos más prescritos fueron los J01C-Beta-lactámicos, el consumo del grupo J01M-Quinolonas ocupó el segundo lugar, en tercer lugar tuvimos a los J01D- Otros beta-lactámicos. Es destacable que en los últimos años del estudio casi se duplicara la prescripción del grupo J01M-Otros antibacterianos. No hubo mayor diferencia entre el promedio y la mediana de prescripción en todos los grupos de antibióticos del nivel 3 del ATC. Tabla 13 y

Tabla 14

Tabla 13. *Análisis descriptivo de la prescripción de antibioticos en los servicios quirúrgicos*

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

Grupos terapéuticos ATC	Media	DS	Mínimo	Máximo	P-25	P-50	P75
J01 - Antibacterials for systemic use (Total)	196,9	16,0	164,6	213,8	192,4	194,6	211,6
J01A - Tetracyclines	4,9	4,2	1,1	12,6	1,3	3,3	8,5
J01C - Beta-lactam antibacterials, Penicillins	64,2	9,5	51,5	82,2	57,0	63,0	69,4
J01D - Other beta-lactam antibacterials	34,8	3,3	30,5	38,9	31,3	35,7	37,9
J01E - Sulfonamides and trimethoprim	3,6	1,1	2,7	5,9	2,8	3,3	4,1
J01F - Macrolides, lincosamides and streptogramins	2,6	0,6	2,0	4,0	2,2	2,4	2,7
J01G - Aminoglycoside antibacterials	1,7	1,1	0,5	3,4	0,7	1,6	2,8
J01M - Quinolones antibacterials	55,5	14,0	40,3	73,3	41,7	54,2	70,0
J01X - Other antibacterials	29,6	9,8	20,1	42,9	21,2	24,7	41,2

Tabla 14. Prescripción anual de antibióticos en los servicios quirúrgicos del HCAM

ATC Level 2-3 DDD/100 camas-día	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
J01 - Antibacterials for systemic use (Total)	194.7	210.7	192.4	192.5	164.5	213.8	194.5	211.8
J01A - Tetracyclines	1.8	6.7	2.9	1.1	1.1	9.0	3.7	12.6
J01B - Amphenicols	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01C - Beta-lactam antibacterials, Penicill.	64.4	61.6	56.3	59.2	51.5	82.1	69.4	69.4
J01D - Other beta-lactam antibacterials	36.5	38.3	35.5	30.5	31.1	35.9	31.9	38.9
J01E - Sulfonamides and trimethoprim	2.7	2.8	3.7	4.2	5.9	3.2	3.3	2.8
J01F - Macrolides, lincosamides	2.7	2.7	2.2	2.0	2.2	2.4	2.4	4.0
J01G - Aminoglycoside antibacterials	2.3	2.9	3.4	2.1	1.1	0.5	0.8	0.7
J01M - Quinolones antibacterials	59.8	70.7	67.7	73.3	48.7	42.0	40.3	41.5
J01X - Other antibacterials	24.5	24.9	20.7	20.1	22.9	38.6	42.9	42.0

Fuente: MIS-AS400

En los subgrupos de antibióticos se destacó la mayor indicación de penicilinas de amplio espectro con inhibidores de betalactamasa y actividad antipseudomónica. No hubo mucha diferencia con la UCI en cuanto a la prescripción de 3ª y 4ª generación así como de carbapenémicos. Tabla 15

Tabla 15. Prescripción anual de antibióticos en los servicios quirúrgicos. ATC nivel 3 y 4

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

ATC level 3	ATC level 4	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
terials for systemic use (Total)		194,7	210,7	192,4	192,5	164,5	213,8	194,5	211,8
J01A	- Tetracyclines	1,8	6,7	2,9	1,1	1,1	9,0	3,7	12,6
J01B	- Amphenicols	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
J01C	- Beta-lactam antibacterials, Penicillins	64,4	61,6	56,3	59,2	51,5	82,1	69,4	69,4
	J01CA - Penicillins with extended spectrum (PES)	1,9	0,7	1,2	2,2	1,6	4,4	6,7	5,8
	PES without anti-pseudomonal activity	1,9	0,7	1,2	2,2	1,6	4,4	6,7	5,8
	PES with anti-pseudomonal activity	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01CE - Beta-lactamase sensitive penicillins	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01CF - Beta-lactamase resistant penicillins	11,0	11,7	12,3	8,6	4,9	9,1	5,3	4,5
	J01CG - Beta-lactamase inhibitors	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01CR - Comb. of penicillins (incl. BU)	51,5	49,1	42,7	48,4	45,0	68,6	57,3	59,1
	PES without anti-pseudomonal activity + BU	49,3	46,3	40,2	43,4	41,4	63,7	52,0	52,6
	PES with anti-pseudomonal activity + BU	2,2	2,8	2,6	4,9	3,6	4,9	5,3	6,5
	Other combinations of penicillins	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
J01D	- Other beta-lactam antibacterials	36,5	38,3	35,5	30,5	31,1	35,9	31,9	38,9
	J01DB, J01DC, J01DD & J01DE - Cephalosporins	31,8	31,0	28,8	21,9	20,1	21,2	25,9	32,4
	J01DB - First-generation cephalosporins	13,3	14,5	11,4	8,0	6,5	5,5	8,2	13,2
	J01DC - Second-generation cephalosporins	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01DD - Third-generation cephalosporins	17,0	15,5	15,9	13,3	13,5	13,7	16,2	15,7
	J01DE - Fourth-generation cephalosporins	1,5	0,9	1,5	0,7	0,1	1,9	1,5	3,5
	J01DF - Monobactams	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01DH - Carbapenems	4,7	7,3	6,7	8,6	11,0	14,7	6,0	6,5
J01E	- Sulfonamides and trimethoprim	2,7	2,8	3,7	4,2	5,9	3,2	3,3	2,8
	J01EA - Trimethoprim and derivatives	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01EB, J01EC & J01ED - Sulfonamides	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01EB - Short-acting sulfonamides	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01EC - Intermediate-acting sulfonamides	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01ED - Long-acting sulfonamides	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01EE - Combinations of sulfonamides and trimethoprim	2,7	2,8	3,7	4,2	5,9	3,2	3,3	2,8
J01F	- Macrolides, lincosamides and streptogramins	2,7	2,7	2,2	2,0	2,2	2,4	2,4	4,0
	J01FA - Macrolides	1,3	1,2	0,8	1,0	1,3	1,4	1,1	1,3
	J01FF - Lincosamides	1,4	1,5	1,4	1,0	0,9	1,0	1,3	2,6
	J01FG - Streptogramins	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
J01G	- Aminoglycoside antibacterials	2,3	2,9	3,4	2,1	1,1	0,5	0,8	0,7
	J01GA - Streptomycins	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01GB - Other aminoglycosides	2,3	2,9	3,4	2,1	1,1	0,5	0,8	0,7
J01M	- Quinolones antibacterials	59,8	70,7	67,7	73,3	48,7	42,0	40,3	41,5
	J01MA - Fluoroquinolones	59,8	70,7	67,7	73,3	48,7	42,0	40,3	41,5
	J01MB - Other quinolones	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
J01X	- Other antibacterials	24,5	24,9	20,7	20,1	22,9	38,6	42,9	42,0
	J01XA - Glycopeptide antibacterials	3,5	4,2	3,6	0,0	1,5	3,7	3,7	4,6
	J01XB - Polymyxins	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01XC - Steroid antibacterials	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	J01XD - Imidazole derivatives	10,3	9,1	6,5	7,5	3,3	6,0	7,4	7,4
	J01XE - Nitrofurant derivatives	10,7	11,6	10,5	10,3	16,6	26,6	30,2	28,4
	J01XX - Other antibacterials	0,0	0,0	0,2	2,2	1,4	2,3	1,6	1,7

Fuente: MIS-AS400

Servicios Clínicos

En los servicios de clínica, la prescripción de antimicrobianos reportada fue importante pero inferior a la de los Servicios quirúrgicos. También aquí predominó el uso de betalactámicos pero, a diferencia de otros servicios, el uso de J01M-Quinolonas y

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

J01F-Sulfas fue importante, seguidos por el grupo J01C-Otros- betalactámicos y por los J01F-Macrólidos. Tabla 16 y Tabla 17

Tabla 16. *Análisis descriptivo de la prescripción de antibióticos en los servicios clínicos del HCAM*

Grupos terapéuticos (ATC)	Media	DS	Mínimo	Máximo	P-25	P-50	P75
J01 - Antibacterials for systemic use (Total)	151,4	13,6	128,8	170,2	140,4	151,9	163,6
J01A - Tetracyclines	1,7	0,8	0,0	2,8	1,4	1,9	2,0
J01C - Beta-lactam antibacterials, Penicillins	62,5	9,3	52,0	78,6	53,0	62,6	69,3
J01D - Other beta-lactam antibacterials	21,6	5,6	12,0	29,0	18,6	20,1	26,9
J01E - Sulfonamides and trimethoprim	13,1	3,4	7,1	18,7	10,9	13,5	14,8
J01F - Macrolides, lincosamides and streptogramins	19,7	2,8	16,6	25,4	17,8	19,0	21,2
J01G - Aminoglycoside antibacterials	0,4	0,4	0,1	1,4	0,1	0,4	0,6
J01M - Quinolones antibacterials	24,7	3,6	19,9	30,5	21,5	24,5	27,7
J01X - Other antibacterials	7,7	2,1	5,3	11,4	6,0	7,1	9,6

Tabla 17. *Prescripción anual de antibióticos en los servicios clínicos del HCAM (DDD/100 c-d)*

ATC level 3-4 DDD/100 camas-día	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
J01 - Antibacterials for systemic use (Total)	166.2	170.2	152.5	151.3	137.8	155.9	128.8	132.3
J01A - Tetracyclines	0.0	1.3	1.8	2.0	1.7	2.8	2.0	3.6
J01B - Amphenicols	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01C - Beta-lactam antibacterials, Penicillins	78.6	65.0	52.0	70.5	55.5	65.7	52.2	52.5
J01D - Other beta-lactam antibacterials	26.9	29.0	26.7	19.2	19.8	18.3	12.0	14.3
J01E - Sulfonamides and trimethoprim	7.1	12.3	18.6	10.5	13.1	14.6	14.9	15.7
J01F - Macrolides, lincosamides	21.6	25.4	16.6	18.9	19.9	18.2	17.7	15.1
J01G - Aminoglycoside antibacterials	0.6	1.4	0.5	0.4	0.1	0.1	0.1	0.3
J01M - Quinolones antibacterials	24.3	28.7	30.5	24.6	20.6	24.7	19.9	19.6
J01X - Other antibacterials	7.0	7.1	5.7	5.3	7.0	11.4	10.1	11.2
Antibacterials in ATC groups other than J01	9.6	10.7	10.2	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0

Fuente: MIS-AS400

En todos los grupos de antibióticos hubo reducción del consumo excepto J01A-Tetraciclinas, J01E-Sulfonamidas y J01X-Otros antibacterianos, que tuvieron incrementos progresivos y sostenidos a lo largo de los años estudiados. De los subgrupos de antibióticos, los más importantes fueron las penicilinas de amplio espectro sin actividad antipseudomónica, quinolonas, sulfonamidas y macrólidos. Fue evidente la reducción del uso de cefalosporinas de segunda y tercera generación en los años 2016 y 2017. Al revisar los consumos anuales de antimicrobianos de los servicios clínicos, en especial los años 2010 y 2011, la tendencia en el período de

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

estudio fue a la baja, en claro contraste con lo ocurrido en los servicios quirúrgicos.

Tabla 18

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Tabla 18. Prescripción mensual de antibióticos en los servicios clínicos. HCAM 2010-2017

ATC level 3-4	DDD/100 camas-día	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
J01 - Antibacterials for systemic use (Total)		166.2	170.2	152.5	151.3	137.8	155.9	128.8	132.3
J01A - Tetracyclines		0.0	1.3	1.8	2.0	1.7	2.8	2.0	3.6
J01B - Amphenicols		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01C - Beta-lactam antibacterials, Penicillins		78.6	65.0	52.0	70.5	55.5	65.7	52.2	52.5
J01CA - Penicillins with extended spectrum (PES)		8.4	1.7	0.7	3.1	2.8	2.6	1.6	1.1
PES without anti-pseudomonal activ.		8.4	1.7	0.7	3.1	2.8	2.6	1.6	1.1
PES with anti-pseudomonal activity		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01CE - Beta-lactamase sensitive penicillins		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
J01CF - Beta-lactamase resistant penicillins		18.5	16.8	15.4	15.4	7.1	11.4	6.4	7.6
J01CG - Beta-lactamase inhibitors		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01CR - Comb. of penicillins (incl. BLI)		51.7	46.6	35.9	52.0	45.6	51.7	44.1	43.8
PES without anti-pseudomonal activ. + BLI		49.1	41.7	31.1	43.9	37.6	43.4	35.4	38.1
PES with anti-pseudomonal activity + BLI		2.6	4.9	4.8	8.1	8.0	8.4	8.7	5.7
Other combinations of penicillins		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01D - Other beta-lactam antibacterials		26.9	29.0	26.7	19.2	19.8	18.3	12.0	14.3
J01DB, J01DC, J01DD & J01DE - Cephalosporins		22.5	25.9	22.4	15.3	14.9	11.8	8.0	9.5
J01DB - First-generation cephalosporins		0.5	0.5	0.2	0.4	0.5	0.2	0.1	0.1
J01DC - Second-generation cephalosporins									0.0
J01DD - Third-generation cephalosporins		15.7	18.8	16.6	13.4	14.1	10.2	6.9	5.6
J01DE - Fourth-generation cephalosporins		6.3	6.5	5.6	1.5	0.3	1.4	0.9	3.7
J01DF - Monobactams									0.0
J01DH - Carbapenems		4.5	3.1	4.3	3.9	4.9	6.6	4.1	4.8
J01E - Sulfonamides and trimethoprim		7.1	12.3	18.6	10.5	13.1	14.6	14.9	15.7
J01EA - Trimethoprim and derivatives		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01EB, J01EC & J01ED - Sulfonamides		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01EB - Short-acting sulfonamides		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01EC - Intermediate-acting sulfonamides		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01ED - Long-acting sulfonamides		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01EE - Combinations of sulfonamides and trimethoprim		7.1	12.3	18.6	10.5	13.1	14.6	14.9	15.7
J01F - Macrolides, lincosamides and streptogramins		21.6	25.4	16.6	18.9	19.9	18.2	17.7	15.1
J01FA - Macrolides		13.5	16.7	7.0	13.8	13.7	11.9	14.1	10.6
J01FF - Lincosamides		8.1	8.7	9.6	5.1	6.3	6.3	3.6	4.5
J01FG - Streptogramins		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01G - Aminoglycoside antibacterials		0.6	1.4	0.5	0.4	0.1	0.1	0.1	0.3
J01GA - Streptomycins		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01GB - Other aminoglycosides		0.6	1.4	0.5	0.4	0.1	0.1	0.1	0.3
J01M - Quinolones antibacterials		24.3	28.7	30.5	24.6	20.6	24.7	19.9	19.6
J01MA - Fluoroquinolones		24.3	28.7	30.5	24.6	20.6	24.7	19.9	19.6
J01MB - Other quinolones		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01X - Other antibacterials		7.0	7.1	5.7	5.3	7.0	11.4	10.1	11.2
J01XA - Glycopeptide antibacterials		2.8	2.6	3.1	0.1	1.3	1.8	2.1	2.7
J01XB - Polymyxins		0.0	0.0	0.0	0.3	0.8	0.6	0.4	0.6
J01XC - Steroid antibacterials		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
J01XD - Imidazole derivatives		1.3	2.1	1.2	1.4	0.3	0.9	1.2	1.2
J01XE - Nitrofurans derivatives		2.6	2.4	1.3	2.0	2.8	5.3	5.2	4.5
J01XX - Other antibacterials		0.3	0.0	0.2	1.5	1.9	2.9	1.2	2.2
Antibacterials in ATC groups other than J01, excl. topical use (T)		9.6	10.7	10.2	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0

Fuente: MIS-AS400

Análisis comparativo de los servicios clínicos, quirúrgicos y UCI

Luego de comprobar el cumplimiento de los supuestos de normalidad de los datos y comparar las tasas de prescripción de antibacterianos en las tres áreas encontramos diferencias significativas en el consumo de varios grupos terapéuticos. Las pruebas post hoc demostraron que los servicios clínicos fueron significativamente diferentes a los quirúrgicos y a Cuidados Intensivos en el uso de Penicilinas resistentes a betalactamasas ($p=0.036$).

En cambio, al comparar los grupos las penicilinas de espectro extendido con y sin actividad antipseudomónica, las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, así como los carbapenémicos hubo diferencias ($p=0.001$) entre la prescripción en la UCI con la de los demás servicios. Hubo diferencias significativas en la prescripción de cefalosporinas de primera generación, sulfonamidas y macrólidos entre los servicios clínicos, quirúrgicos y la UCI. Tampoco hubo diferencias en el consumo de carbapenémicos entre los servicios quirúrgicos y los clínicos ($p=0.08$).

Al comparar otros grupos terapéuticos encontramos diferencias significativas ($p<0.001$) en el uso de aminoglucósidos, quinolonas e imidazoles entre todos los servicios analizados. La prescripción de polimixinas y glicopéptidos fue significativamente diferente entre la UCI y los servicios clínicos y quirúrgicos. ($p<0.001$). Tabla 19

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Tabla 19. Prescripción (DDD/100 c-d) de grupos de antibióticos en clínica, cirugía y UCI...

Área	Año	J01 - Antibacterials for systemic use (Total)	J01A - Tetracyclines	J01C - Beta- lactam antibacterials, Penicillins	J01CA - Penicillins with ext. spec. (PES)	J01CF - Beta- lactamase resist. penicillins	J01CR - Comb. of penicillins (incl. IBL)	PES without anti- pseudomonal activity + IBL	PES with anti- pseudomonal activity + IBL	J01D - Other beta-lactam antibacterials
Clínica	2010	166,2	0,0	78,6	8,4	18,5	51,7	49,1	2,6	26,9
	2011	170,2	1,3	65,0	1,7	16,8	46,6	41,7	4,9	29,0
	2012	152,5	1,8	52,0	0,7	15,4	35,9	31,1	4,8	26,7
	2013	151,3	2,0	70,5	3,1	15,4	52,0	43,9	8,1	19,2
	2014	137,8	1,7	55,5	2,8	7,1	45,6	37,6	8,0	19,8
	2015	155,9	2,8	65,7	2,6	11,4	51,7	43,4	8,4	18,3
	2016	128,8	2,0	52,2	1,6	6,4	44,1	35,4	8,7	12,0
	2017	148,2	2,0	60,1	2,3	11,8	46,0	39,2	6,8	20,4
Cirugía	2010	194,7	1,8	64,4	1,9	11,0	51,5	49,3	2,2	36,5
	2011	210,7	6,7	61,6	0,7	11,7	49,1	46,3	2,8	38,3
	2012	192,4	2,9	56,3	1,2	12,3	42,7	40,2	2,6	35,5
	2013	192,5	1,1	59,2	2,2	8,6	48,4	43,4	4,9	30,5
	2014	164,5	1,1	51,5	1,6	4,9	45,0	41,4	3,6	31,1
	2015	213,8	9,0	82,1	4,4	9,1	68,6	63,7	4,9	35,9
	2016	194,5	3,7	69,4	6,7	5,3	57,3	52,0	5,3	31,9
	2017	211,8	12,6	69,4	5,8	4,5	59,1	52,6	6,5	38,9
UTI	2010	213,4	6,4	63,8	4,9	10,0	48,9	19,5	29,5	88,8
	2011	212,8	4,4	69,9	0,2	14,2	55,5	30,4	25,1	84,8
	2012	193,9	4,2	60,5	1,7	7,8	51,0	25,2	25,7	67,8
	2013	218,9	3,2	88,1	3,2	16,6	68,3	25,1	43,2	67,1
	2014	262,1	2,0	81,4	3,8	16,5	61,1	25,3	35,8	75,3
	2015	189,5	0,6	48,3	5,3	4,6	38,1	12,6	25,6	70,6
	2016	217,9	3,1	65,5	4,3	8,8	52,3	17,9	34,4	65,2
	2017	189,5	0,6	48,3	5,3	4,6	38,1	12,6	25,6	70,6
p (Anova)		<0,001	0,091	0,848	0,808	0,045	0,036	<0,001	<0,001	<0,001
Post Hoc tests										
Cir -Clin		<0,001	0,076	0,947	0,987	0,036	0,357	0,053	0,472	<0,001
Cir -UTI		0,24	0,41	0,963	0,884	0,471	0,968	<0,001	<0,001	<0,001
Clin-UTI		<0,001	0,576	0,834	0,806	0,313	0,488	<0,001	<0,001	<0,001

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

Área	Año	J01DB, J01DC, J01DD, J01DE - Cephalosporins	J01DB - First- generation cephalosporins	J01DD - Third- generation cephalosporins	J01DE - Fourth- generation cephalosporins	J01DH - Carbapenems	J01E - Sulfonamides	J01F - Macrolides, lincosamides	J01FA - Macrolides	J01FF - Lincosamides
Clínica	2010	22,5	0,5	15,7	6,3	4,5	7,1	21,6	13,5	8,1
	2011	25,9	0,5	18,8	6,5	3,1	12,3	25,4	16,7	8,7
	2012	22,4	0,2	16,6	5,6	4,3	18,6	16,6	7,0	9,6
	2013	15,3	0,4	13,4	1,5	3,9	10,5	18,9	13,8	5,1
	2014	14,9	0,5	14,1	0,3	4,9	13,1	19,9	13,7	6,3
	2015	11,8	0,2	10,2	1,4	6,6	14,6	18,2	11,9	6,3
	2016	8,0	0,1	6,9	0,9	4,1	14,9	17,7	14,1	3,6
	2017	15,9	0,3	12,6	3,0	4,5	13,9	19,0	12,6	6,4
Cirugía	2010	31,8	13,3	17,0	1,5	4,7	2,7	2,7	1,3	1,4
	2011	31,0	14,5	15,5	0,9	7,3	2,8	2,7	1,2	1,5
	2012	28,8	11,4	15,9	1,5	6,7	3,7	2,2	0,8	1,4
	2013	21,9	8,0	13,3	0,7	8,6	4,2	2,0	1,0	1,0
	2014	20,1	6,5	13,5	0,1	11,0	5,9	2,2	1,3	0,9
	2015	21,2	5,5	13,7	1,9	14,7	3,2	2,4	1,4	1,0
	2016	25,9	8,2	16,2	1,5	6,0	3,3	2,4	1,1	1,3
	2017	32,4	13,2	15,7	3,5	6,5	2,8	4,0	1,3	2,6
UTI	2010	43,8	11,1	17,0	15,7	45,0	2,7	5,7	3,8	1,9
	2011	37,5	8,8	16,1	12,6	47,3	7,1	6,6	5,4	1,1
	2012	25,2	6,3	15,8	3,1	42,6	4,0	9,7	7,2	2,5
	2013	23,1	7,5	15,0	0,6	44,0	5,9	12,2	10,9	1,3
	2014	31,3	9,8	20,9	0,5	44,0	13,2	19,3	15,3	4,0
	2015	23,3	9,5	5,3	8,5	47,3	6,4	11,0	8,7	2,3
	2016	17,2	8,8	6,4	2,0	48,0	5,1	14,7	12,0	2,7
	2017	23,3	9,5	5,3	8,5	47,3	6,4	11,0	8,7	2,3
p (Anova)		<0,001	<0,01	0,385	0,032	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Post Hoc tests										
Cir -Clin		0,005	<0,001	0,65	0,60	0,080	<0,001	<0,001	<0,001	1,0
Cir -UTI		0,850	0,54	0,36	0,03	<0,001	0,123	<0,001	0,02	0,001
Clin-UTI		0,001	<0,001	0,88	0,18	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001

Obs:

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Área	Año	J01G - Aminoglicosíd	J01M - Quinolones antibacterials	J01X - Other antibacterials	J01XA - Glycopeptide antibacterials	J01XB - Polymyxins	J01XD - Imidazole derivatives	J01XE - Nitrofurán derivatives	J01XX - Other antibacterials
Clínica	2010	0,6	24,3	7,0	2,8	0,0	1,3	2,6	0,3
	2011	1,4	28,7	7,1	2,6	0,0	2,1	2,4	0,0
	2012	0,5	30,5	5,7	3,1	0,0	1,2	1,3	0,2
	2013	0,4	24,6	5,3	0,1	0,3	1,4	2,0	1,5
	2014	0,1	20,6	7,0	1,3	0,8	0,3	2,8	1,9
	2015	0,1	24,7	11,4	1,8	0,6	0,9	5,3	2,9
	2016	0,1	19,9	10,1	2,1	0,4	1,2	5,2	1,2
	2017	0,4	24,2	8,1	2,0	0,3	1,2	3,3	1,3
Cirugía	2010	2,3	59,8	24,5	3,5	0,0	10,3	10,7	0,0
	2011	2,9	70,7	24,9	4,2	0,0	9,1	11,6	0,0
	2012	3,4	67,7	20,7	3,6	0,0	6,5	10,5	0,2
	2013	2,1	73,3	20,1	0,0	0,0	7,5	10,3	2,2
	2014	1,1	48,7	22,9	1,5	0,0	3,3	16,6	1,4
	2015	0,5	42,0	38,6	3,7	0,0	6,0	26,6	2,3
	2016	0,8	40,3	42,9	3,7	0,0	7,4	30,2	1,6
	2017	0,7	41,5	42,0	4,6	0,0	7,4	28,4	1,7
UTI	2010	2,2	13,7	30,1	26,0	0,0	3,2	0,0	0,8
	2011	2,7	13,4	23,8	20,5	0,0	3,2	0,0	0,1
	2012	3,4	15,7	28,6	18,9	0,0	4,1	0,0	5,7
	2013	2,0	16,2	24,2	1,0	2,1	3,3	0,0	17,8
	2014	5,3	27,2	38,4	19,1	8,9	2,4	0,0	7,9
	2015	3,7	4,8	44,0	20,2	11,8	2,6	0,0	9,4
	2016	3,9	12,3	48,2	23,4	12,9	2,3	0,0	9,5
	2017	3,7	4,8	44,0	20,2	11,8	2,6	0,0	9,4
p (Anova)		<0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Post Hoc tests									
Cir -Clin		0,031	<0,001	<0,001	0,871	0,979	<0,001	<0,001	1
Cir -UTI		0,005	<0,001	0,154	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	0,001
Clin-UTI		<0,001	0,027	<0,001	<0,001	0,003	0,018	0,341	0,001

3.3. Prescripción de antibióticos por niveles en el HCAM. 2010-2017

Empleando los indicadores del uso de antibióticos utilizados por el Servicio Andaluz de Salud en España (FERNÁNDEZ-URRUSUNO et al., 2015b, 2015a) encontramos que hubo una alta prescripción de antibióticos de los niveles 2 y 3 en los servicios clínicos, quirúrgicos y emergencia, sin mayor diferencia entre ellos. La UCI registró el mayor uso de antibióticos de nivel 3 de todo el hospital. Las quinolonas fueron las más prescritas en los servicios quirúrgicos y emergencia. Los macrólidos se prescribieron con mayor frecuencia en emergencia, mientras tanto, los glicopéptidos se prescribieron mucho más en la UCI que en los otros servicios.

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Tabla 20

Tabla 20. Antibióticos según el nivel de prescripción en el HCAM 2010-2017

Indicadores	Hospitalizados	Ambulatorios	Serv. quirurg.	Serv. Clínicos	UCI	Emergencia
Nivel 1 (% antibióticos)	9%	12%	6%	10%	6%	11%
Nivel 2 (% antibióticos)	37%	20%	32%	31%	29%	29%
Nivel 3 (% antibióticos)	28%	31%	37%	35%	19%	43%
% Pecinilinas con IBL	32%	20%	27%	31%	25%	29%
% Macrólidos	5%	10%	1%	9%	5%	19%
% Quinolonas	13%	21%	28%	16%	6%	24%
% Aminoglucósidos	1%	0%	1%	0%	2%	0%
% Carbapenémicos	5%	0%	4%	3%	21%	0%
%Glicopeptidos	2%	0%	2%	1%	9%	0%

La distribución de las DDD/100c-d demostró tener una clara tendencia estacional, siendo mayor de diciembre a mayo del año siguiente. Este comportamiento sigue el de infecciones prevalentes como las respiratorias, una de las causas más frecuentes de consulta médica en el HCAM. Muchos de esos pacientes recibieron antibióticos.

De acuerdo con las estadísticas de morbilidad del HCAM, disponibles en archivos digitales desde el año 2012, un total de 125.243 pacientes fueron hospitalizados en el HCAM por todas las causas. Del período 2012-2018 separamos los ingresos codificados por la CIE-10: J10 - J15, correspondientes a Neumonías y J18 - J189 de infecciones urinarias, que utilizamos como proxy. Los promedios mensuales de estas infecciones en los años estudiados nos permitieron obtener una secuencia de un comportamiento estacional, cíclico del ingreso de pacientes al HCAM por estas causas.

La distribución mensual de las Infecciones Respiratorias Agudas Graves del HCAM siguió un comportamiento similar al reportado por Jonnalagadda y colaboradores(WATTAL et al., 2005) en niños de la ciudad de Quito, en edad escolar. Esa investigación demostró mayor circulación de virus respiratorios (especialmente influenza) y bacterias, en la estación lluviosa la ciudad, precisamente durante los meses diciembre-mayo donde es mayor el consumo de antibióticos. No obstante, las

infecciones urinarias también tuvieron un pico en los meses de enero y febrero. Figura 16

Figura 16 Estacionalidad de las infecciones respiratorias y urinarias. HCAM 2012-2017

La coincidencia de la frecuencia de infecciones respiratorias y urinarias con la prescripción de antibióticos no puede ser casual, puesto que se repitió el mismo patrón todos los años, lo que sugiere estacionalidad de la demanda de atención médica por problemas infecciosos y, por ende, mayor consumo de antibióticos. Figura 17

Figura 17. Estacionalidad de la prescripción de antibióticos en el HCAM

En vista de estos hallazgos realizamos un análisis individual de cada grupo antibiótico y aplicamos la prueba de Mann-Kendall a los antibacterianos prescritos a pacientes

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

hospitalizados en el HCAM. Encontramos que la tendencia del uso de estos medicamentos fue significativa. Por ejemplo, las penicilinas de amplio espectro con actividad antipseudomónica, las polimixinas y los glicopépticos siguieron una tendencia positiva, mientras tanto, las quinolonas mostraron un descenso importante y una tendencia secular negativa en el período de estudio. Tabla 21

Tabla 21. Tendencia de la prescripción antibiótica a pacientes hospitalizados. HCAM 2010-2017

ATC	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	S	β	P	Tendencia
J01 - Antibacterials for systemic use (Total)	144,4	155,7	148,9	145,8	144,0	163,8	143,4	138,2	-1,6	151,3		
J01A - Tetracyclines	2,1	4,8	3,7	2,0	4,5	4,8	2,3	4,3	0,1	3,6		
J01C - Beta-lactam antibacterials, Penicillins	64,3	62,5	57,5	66,9	55,6	71,1	61,6	57,9	-0,6	63,7		
J01CA - Penicillins with extended spectrum (PES)	7,8	5,1	4,7	3,7	3,7	4,5	4,4	4,4	-0,1	5,1		
J01CF - Beta-lactamase resistant penicillins	11,3	12,0	11,8	12,7	8,3	8,4	6,2	5,1	-1,1	12,9		
J01CR - Comb. of penicillins (incl. IBL)	45,2	45,4	41,0	50,5	43,5	58,2	50,9	48,3	1,0	44,5		
PES without anti-pseudomonal activity + IBL	42,4	41,7	36,6	43,4	37,5	49,1	42,4	41,3	0,1	41,8		
PES with anti-pseudomonal activity + IBL	2,8	3,7	4,3	7,1	6,0	9,2	8,5	7,0	0,8	2,8	<0,05	ascend.
J01D - Other beta-lactam antibacterials	28,6	30,9	30,5	25,7	28,5	29,4	25,6	27,4	-0,4	30,1		
J01G - Aminoglycoside antibacterials	1,4	1,9	2,1	1,6	1,3	1,7	1,9	1,6	0,0	1,7		
J01M - Quinolones antibacterials	19,2	25,2	24,3	23,3	20,0	17,3	15,2	13,8	-1,9	27,2	<0,05	descend.
J01X - Other antibacterials	3,3	3,3	3,7	0,1	2,1	3,9	4,4	4,2	0,2	3,1		
J01DB, J01DC, J01DD & J01DE - Cephalosporins	23,4	24,6	23,6	18,8	20,2	18,7	18,3	20,3	-0,8	23,5		
J01DB - First-generation cephalosporins	8,4	9,2	7,3	6,5	7,3	6,2	6,7	8,7	-0,2	8,1		
J01DD - Third-generation cephalosporins	12,5	13,2	14,2	11,7	12,8	11,4	10,4	8,8	-0,6	14,1		
J01DE - Fourth-generation cephalosporins	2,6	2,2	2,1	0,6	0,2	1,1	1,2	2,8	-0,2	2,4		
J01DH - Carbapenems	5,2	6,3	6,9	6,8	8,2	10,7	7,3	7,1	0,3	6,0		
J01E - Sulfonamides and trimethoprim	3,3	4,5	7,2	5,1	6,1	5,6	5,5	5,0	0,2	4,5		
J01F - Macrolides, lincosamides and streptogramins	13,0	13,3	11,3	9,8	12,7	12,0	10,5	8,9	-0,5	13,3		
J01FA - Macrolides	8,1	8,7	5,7	7,6	9,3	8,7	8,8	7,0	0,1	8,3		
J01FF - Lincosamides	4,9	4,6	5,6	2,2	3,3	3,2	1,7	1,9	-0,4	5,1		
J01G - Aminoglycoside antibacterials	1,4	1,9	2,1	1,6	1,3	1,7	1,9	1,6	0,0	1,7		
J01M - Quinolones antibacterials	19,2	25,2	24,3	23,3	20,0	17,3	15,2	13,8	-1,9	27,2		
J01X - Other antibacterials	12,4	12,5	12,3	11,4	15,5	22,1	20,8	19,3	1,3	10,7		
J01XA - Glycopeptide antibacterials	3,3	3,3	3,7	0,1	2,1	3,9	4,4	4,2	0,2	3,1		
J01XB - Polymyxins	0,0	0,0	0,0	0,2	0,7	1,2	1,2	1,2	0,2	-0,2	<0,001	ascend.
J01XD - Imidazole derivatives	3,8	4,3	3,0	3,3	1,8	3,0	3,2	3,1	-0,1	3,7		
J01XE - Nitrofurantoin derivatives	5,2	4,9	5,3	5,6	9,2	11,7	10,4	9,0	0,8	4,7	<0,05	ascend.
J01XX - Other antibacterials	0,1	0,0	0,3	2,2	1,7	2,3	1,7	1,7	0,3	0,1		

*Mann-Kendall trend test

3.4. SERIES TEMPORALES

Debido a que la información procesada contenía mediciones secuenciales de DDD, realizadas a intervalos regulares (mensual y anual), con tendencia ascendente o descendente, recurrimos a la metodología de Series de Tiempo para identificar la característica de cada una de las series y predecir los consumos futuros de esos medicamentos. En algunos antibióticos como ceftriaxona, ciprofloxacino e imipenem

se redujo el consumo y en otros como piperacilina, meropenem y colistin ocurrió lo contrario.

Figura 18. Series temporales de la prescripción antibiótica del HCAM 2010-2017

Al desagregar el consumo por dependencias y servicios observamos secuencias heterogéneas en las mediciones del consumo mensual de antibióticos, unas aleatorias y otras determinísticas, con tendencia secular, dependiendo del grupo antibiótico estudiado en la mayoría de los servicios. Identificamos como los consumos más altos del hospital, a los de la Unidad de Cuidados Intensivos y de los servicios quirúrgicos. Debido a la falta de estacionariedad algunas series fueron sometidas a procesos de diferenciación o transformadas en logaritmos, para aplicar modelos que trabajan exclusivamente con series estacionarias como los SARIMA. Las series de antibióticos por niveles del sistema ATC fueron descompuestas en sus componentes, encontrando fluctuaciones de corto y largo plazo, que sugerían estacionalidad, ciclicidad y ruido blanco, acompañadas por una débil tendencia en algunas series.

La Figura 24

Tabla 23 mostró las características propias de la tendencia de cada una de las series de los grupos antibióticos del nivel 3 del ATC y de los antibióticos más utilizados para el manejo de los pacientes hospitalizados en el HCAM. La presencia o no de tendencia fue evaluada mediante la medición del coeficiente Tau (τ) de Mann-Kendall. Un valor $p < 0.05$ rechazaba la hipótesis nula y aceptaba la presencia de tendencia. Este fue el

caso de los J01D-Otros betalactámicos, J01F-Macrólidos, J01M-Quinolonas y J01X-Otros antibióticos. Esta información fue utilizada en los modelos ARIMA y SARIMA, detallados más adelante. En el quinto nivel de clasificación del ATC, varios antibióticos tuvieron tendencias significativas con la prueba de Mann-Kendall.

Tabla 22

Tabla 22. Tendencias de los antibióticos estudiados

Grupos de Antibióticos	T (Tau)	p
J01 - Antibacterials for systemic use (Total)	-0.116	0.11
J01A - Tetracyclines	0.0082	0.91
J01C - Beta-lactams. Penicillins	-0.027	0.71
J01D - Other beta-lactams	-0.186	0.01
J01E - Sulfonamides and trimethoprim	0.048	0.52
J01F - Macrolides	-0.163	0.03
J01G - Aminoglycoside antibacterials	-0.04	0.59
J01M - Quinolones antibacterials	-0.516	0.0001
J01X - Other antibacterials	0.39	0.0001
Doxiciclina	0.0198	0.79
Ampicilina parenteral	0.387	0.0001
Oxacilina parenteral	-0.027	0.71
Ampicilina + Sulbactam	-0.186	0.01
CeFazolina	0.048	0.52
Ceftraxona	-0.163	0.03
Ceftazidima	-0.04	0.59
Cefepime	-0.516	0.0001
Imipenem+ Cilastatina	0.39	0.0001
Meropenem	0.571	0.0001
Claritromicina	0.115	0.116
Clindamicina	-0.462	0.0001
Gentamicina	-0.517	0.0001
Amikacina	-0.547	0.46
Vancomicina	0.26	0.0004
Linezolid	0.411	0.0001
Colistin	0.68	0.0001
Sulfametoxazol+trimetoprim	0.055	0.45
Piperacilina + TZB	0.506	0.0001
Quinolonas	-0.549	0.0001
Tigeciclina	-0.021	0.011

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Grupos de Antibióticos	T (Tau)	p
Nitrofuranos	0.379	0.0001
Metronidazol	-0.227	0.002

Para analizar la prescripción total de antibióticos de cada dependencia, transformamos las secuencias de datos en series de tiempo y cuando no se cumplieron los supuestos de linealidad aplicamos una ponderación lineal de regresión de mínimos cuadrados o curva LOWESS (Locally Weighted Scatterplot Smoothing). Observamos una tendencia ascendente de la prescripción de antibióticos en los servicios quirúrgicos que se mantuvo invariable en la consulta externa con pacientes ambulatorios. En los demás servicios de hospitalización, como la UCI y los servicios clínicos, así como emergencia hubo una tendencia decreciente que no coincidió con el punto de la intervención para regular la prescripción de carbapenémicos en el HCAM. Figura 18

Figura 18 Prescripción antibiótica mensual en el HCAM

3.5.1. Pronósticos

La predicción del comportamiento de las series de tiempo, con base en el comportamiento histórico de las secuencias obtenidas, permitió generar pronósticos tanto con técnicas de suavización triple exponencial de Holt-Winters como con los modelos ARIMA. Y, cuando fue necesario hacerlo, recurrimos a modelos con ajuste estacional o SARIMA. Las siguientes fueron algunas de las series estudiadas que correspondieron a los antibióticos más prescritos en el hospital:

J01-TODOS LOS ANTIBACTERIANOS

En la primera fase identificamos el modelo de la secuencia de todos los antibióticos (J01) prescritos a pacientes hospitalizados. Observamos una secuencia irregular con tendencia no secular descendente y un patrón estacional. Figura 19

Figura 19 Serie descompuesta de Todos los Antibióticos

Como observamos en la figura 20, la serie no fue estacionaria, sino que tuvo un patrón irregular y cíclico, por lo que la sometimos a un proceso de diferenciación de primer orden, para estabilizar la varianza y cumplir el primer requisito que exige la aplicación de la metodología ARIMA. Pese a la diferenciación todavía observamos prominentes

espículas en la serie que obedecería a un patrón estacional, lo que tomamos en cuenta en el modelo definitivo. Figura 20

Figura 20 Serie diferenciada de todos los antibióticos prescritos en hospitalización

El segundo paso incluyó la estimación de los parámetros y el análisis de los residuales. La aplicación de las funciones de autocorrelación (ACF) y autocorrelación parcial (PACF) a la serie original. Esto permitió observar un descenso paulatino de los rezagos confirmando la falta de estacionariedad, sugiriendo las características de una serie exponencial que, se corrigió con una diferenciación de orden 1, como consta en la Figura 21

Figura 21 Serie original y diferenciada: Todos los antibióticos

En la tercera fase, los estadísticos estimados y residuales fueron sometidos a pruebas para confirmar las características esperadas de la serie. Con la función `auto.arima` (software R) obtuvimos el mejor modelo ARIMA a ser implementado basado en los Criterios de Información Bayesiano y de Akaike (BIC y AIC). Las pruebas estadísticas utilizadas fueron: Augmented-Dickery-Fuller (`adf.test`) con la hipótesis nula de no estacionariedad; Kwiatkowski–Phillips–Schmidt–Shin (KPSS), para probar la hipótesis nula de tendencia; y, la prueba Jarque-Bera-test, para verificar la normalidad de los residuos.

- **Augmented Dickey-Fuller Test**

`data: Diff(Todos_los_antibióticos)`

Dickey-Fuller = -4.627, Lag order = 4, p-value = 0.01
alternative hypothesis: stationary

- **KPSS Test for Trend Stationarity**

KPSS Trend = 0.036725, Truncation lag parameter = 2, p-value = 0.1

- **Jarque Bera Test**

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

$\chi^2 = 0.24022$, $df = 2$, $p\text{-value} = 0.8868$

Con las pruebas realizadas rechazamos la hipótesis nula (H_0) de que la serie tuviera raíz unitaria y aceptamos la hipótesis alternativa de estacionariedad. Con la prueba KPSS ($p=0.1$) confirmamos lo detectado por la prueba ADF y rechazamos la hipótesis nula de tendencia.

Una vez comprobados los supuestos y seleccionado el modelo ARIMA definitivo obtuvimos los parámetros correspondientes a los polinomios de la serie definitiva:

Modelo seleccionado luego de las pruebas diagnósticas:

```
Arima (x = tshosp, order = c(1, 1, 1), seasonal = list(order = c(1, 0, 1), include.mean = TRUE, include.drift = TRUE))
```

Estimaciones finales de los parámetros

Tipo	Coef	SE Coef	Valor T	Valor p
AR 1	0.677	0.105	6.44	0.000
MA 1	0.9737	0.0625	15.58	0.000
Constante	-0.0292	0.0685	-0.43	0.671
sigma^2 estimated as 109.3: log likelihood = -324.2, aic=658.4				

Estadístico de chi-cuadrada modificado de Box-Pierce (Ljung-Box)

Desfase	12	24	36	48
Chi-cuadrada	10.99	24.05	39.34	47.32
GL	9	21	33	45
Valor p	0.276	0.291	0.207	0.378

Antes de proceder a la cuarta fase comprobamos la ausencia de autocorrelación entre los residuales y utilizamos la prueba de la prueba de Ljung-Box que confirmó la independencia de los datos ($p>0.05$).

Figura 22 Prueba de Ljung Box en los residuales del grupo: Todos los antibióticos

En la cuarta fase, probamos varios modelos y una vez confirmados los supuestos exigidos por la metodología ARIMA (p,d,q), corregida la estacionalidad mediante SARIMA (p,d,q,P,D,Q) con 12 rezagos, obtuvimos la siguiente predicción: (Figura 23)

Figura 23 Pronóstico de la prescripción de antibióticos a pacientes hospitalizados

El resultado final del modelo obtenido generó los pronósticos de las DDD/100 camas-día de la secuencia de todos los antibióticos que serán prescritos a los pacientes hospitalizados del HCAM hasta el año 2020. *Figura 24*

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

Tabla 23.Figura 24

Tabla 23.Valores pronosticados en DDD/100 c-d en hospitalización

Límites de 95%						
Año	Mes	Serie	Pronóstico	Inferior	Superior	Actual
2017	11	87	149.996	129.103	170.888	137.691
2017	12	88	148.266	122.719	173.814	133.081
2018	1	89	147.065	119.44	174.691	145.802
2018	2	90	146.223	117.552	174.893	133.53
2018	3	91	145.622	116.382	174.863	
2018	4	92	145.187	115.611	174.762	
2018	5	93	144.862	115.073	174.651	
2018	6	94	144.613	114.677	174.549	
2018	7	95	144.415	114.371	174.46	
2018	8	96	144.252	114.121	174.383	
2018	9	97	144.112	113.908	174.316	
2018	10	98	143.988	113.721	174.256	
2018	11	99	143.875	113.549	174.202	
2018	12	100	143.769	113.388	174.151	
2019	1	101	143.668	113.235	174.102	
2019	2	102	143.571	113.086	174.055	
2019	3	103	143.476	112.942	174.01	
2019	4	104	143.382	112.799	173.965	
2019	5	105	143.289	112.658	173.921	
2019	6	106	143.197	112.518	173.876	
2019	7	107	143.106	112.379	173.833	
2019	8	108	143.014	112.24	173.789	
2019	9	109	142.923	112.102	173.745	
2019	10	110	142.833	111.964	173.702	
2019	11	111	142.742	111.826	173.658	
2019	12	112	142.651	111.688	173.614

Figura 24 Modelos evaluados de la serie de todos los antibacterianos

J01M-QUINOLONAS

La secuencia de prescripción de las quinolonas, entre las cuales, la mayor proporción de medicamentos de ese grupo le corresponde a la ciprofloxacina, mostraba una tendencia decreciente, más secular que los demás grupos antibióticos. La descomposición de la serie en sus componentes, empleando el método aditivo, permitió ver con mayor claridad sus elementos como: tendencia, estacionalidad y ruido blando. Figura 25

Figura 25 Prescripción de quinolonas a pacientes hospitalizados. HCAM

Como la serie original no fue estacionaria empleamos logaritmos neperianos y aplicamos diferenciación de orden uno para estabilizar la varianza, requisito indispensable para utilizar los modelos ARIMA. Figura 26

Figura 26 Serie diferenciada de quinolonas

Los residuales de la serie diferenciada fueron evaluados con funciones de autocorrelación simple (ACF) y autocorrelación parcial (PACF) para medir el grado de autocorrelación de la serie, después de estabilizarla. Figura 26

Figura 27 Funciones ACF y PACD de la serie diferenciada de quinolonas

Las pruebas diagnósticas aplicadas a la serie original demostraron la presencia de raíz unitaria. Por su parte, los residuales de la serie diferenciada no siguieron una distribución normal, de allí que la serie fuera transformada y diferenciada. La estacionariedad, ausencia de tendencia y normalidad de los residuos de esta serie fue comprobada con las pruebas: ADF, KPSS y Jarque-Bera-test

Augmented Dickey-Fuller Test

```
data: TS.Quinolonas
Dickey-Fuller = -6.6414, Lag order = 4, p-value = 0.01
alternative hypothesis: stationary
```

- **KPSS Test for Level Stationarity**

KPSS Level=0.047127, Truncation lag parameter=2, p-value=0.1

- **Jarque Bera Test**

X-squared = 2.8462, df = 2, p-value = 0.241

Luego, seleccionamos el modelo ARIMA definitivo, según los criterios BIC y AIC, obteniendo los parámetros correspondientes a los coeficientes de los polinomios de la serie de tiempo definitiva:

Modelo seleccionado luego de las pruebas diagnósticas:

- Best model: ARIMA(0,1,1)(0,1,1)

Series: diff(log(Quinolonas))

ARIMA(0,1,2)(0,0,1)[12] with non-zero mean

Tipo	Coef	SE Coef	Valor T	Valor p
MA 1	0.548	0.115	4.77	0.000
MA 2	0.425	0.112	3.78	0.000
SMA 12	0.777	0.106	7.30	0.000
Constante	-0.03309	0.00708	-4.67	0.000

sigma² estimated as 0.02789: log likelihood=32.54
AIC=-55.08 AICc=-54.32 BIC=-42.87

Estadístico de chi-cuadrada modificado de Box-Pierce (Ljung-Box)

Desfase	12	24	36	48
Chi-cuadrada	10.27	19.36	35.05	42.59
GL	8	20	32	44
Valor p	0.247	0.499	0.325	0.532

Aplicamos la prueba de Ljung-Box para probar en forma conjunta que todos los coeficientes de autocorrelación fueran independientes.

Con las pruebas diagnósticas superadas para confirmar la bondad del ajuste y de los principios que solicitan los modelos ARIMA, realizamos la predicción de la prescripción de quinolonas en el HCAM para los próximos tres años. Figura 28

Prescripción de quinolonas

Figura 28 Serie de quinolonas proyectada hasta el 2020

Para comprobar el ajuste del modelo proyectamos en forma retrospectiva, mediante una modelo SARIMA $(0,1,2)(0,1,1)_{12}$ la prescripción de quinolonas sobre el consumo real desde el año 2015 al 2018 (Figura 29), obteniendo un pronóstico moderado ubicado dentro del intervalo de confianza al 95%.

Figura 29 Comprobación de ajuste del modelo SARIMA $(0,1,2,0,1,1)[12]$

De igual manera, la verificación del comportamiento de los residuales confirma que se trata de una serie estacionaria y la prueba de Ljung-Box rechazó la hipótesis nula de la presencia de raíz unitaria en la serie y aceptó la hipótesis alternativa de estacionariedad, Figura 30

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Figura 30 Serie de tiempo de quinolonas estabilizada

Una vez comprobados los supuestos de la serie de tiempo de la prescripción de quinolonas obtuvimos los pronósticos de las DDD/100 c-d para los próximos 3 años.

Tabla 24

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Tabla 24. Pronóstico de la prescripción de quinolonas

Año	Mes	Serie	Pronóstico	Límites de 95%	
				Inferior	Superior
2017	11	87	12.3383	6.00582	18.6708
2017	12	88	12.9197	5.97134	19.868
2018	1	89	11.9062	4.95585	18.8565
2018	2	90	11.8723	4.91997	18.8246
2018	3	91	13.2275	6.27319	20.1818
2018	4	92	10.7936	3.83731	17.7499
2018	5	93	10.5689	3.61062	17.5272
2018	6	94	10.309	3.34873	17.2693
2018	7	95	10.1775	3.21523	17.1398
2018	8	96	8.8305	1.86617	15.7948
2018	9	97	9.7973	2.83097	16.7635
2018	10	98	9.8879	2.91961	16.8562
2018	11	99	9.9216	2.77671	17.0665
2018	12	100	9.7339	2.54392	16.9239
2019	1	101	8.6874	1.49445	15.8802
2019	2	102	8.6204	1.42461	15.8162
2019	3	103	9.9425	2.74384	17.1412
2019	4	104	7.4755	0.27399	14.6771
2019	5	105	7.2178	0.01332	14.4222
2019	6	106	6.9248	-0.28254	14.1321
2019	7	107	6.7602	-0.45001	13.9704
2019	8	108	5.38	-1.83304	12.5931
2019	9	109	6.3137	-0.90222	13.5297
2019	10	110	6.3713	-0.84755	13.5901
2019	11	111	6.3719	-1.02558	13.7694
2019	12	112	6.1512	-1.29403	13.5963
2020	1	113	5.0715	-2.37759	12.5206
2020	2	114	4.9714	-2.48153	12.4244
2020	3	115	6.2605	-1.19639	13.7173
2020	4	116	3.7604	-3.70033	11.2212
2020	5	117	3.4695	-3.9951	10.9342
2020	6	118	3.1435	-4.32505	10.612
2020	7	119	2.9458	-4.52662	10.4182
2020	8	120	1.5326	-5.94374	9.0089
2020	9	121	2.4332	-5.047	9.9134
2020	10	122	2.4576	-5.02642	9.9417

J01DD04-CEFTRIAXONA

En el caso de la ceftriaxona, la serie mostraba una tendencia decreciente y estacionalidad. Fue analizada inicialmente con el método exponencial de Holt-Winters, pero, dada la complejidad de la serie recurrimos a la metodología ARIMA, por lo que identificamos la serie y la descompusimos. Figura 31

Figura 31 Descomposición de la serie Ceftriaxona

La secuencia fue sometida a un proceso de diferenciación de primer orden para lograr estabilizar la varianza y conseguir estacionariedad. Figura 32

Figura 32 Ceftriaxona, serie diferenciada

La serie diferenciada fue sometida a pruebas diagnósticas para comprobar la estacionariedad y luego replicarla mediante el modelo ARIMA:

- Augmented Dickey-Fuller Test
data: diff(ts.Ceftriaxona)
Dickey-Fuller = -4.5836, Lag order = 4, p-value = 0.01
alternative hypothesis: stationary
- KPSS Test for Level Stationarity
KPSS Level = 0.10024, Truncationlag parameter=2, p-value= 0.1
- Jarque Bera Test
x-squared = 4.487, df = 2, p-value = 0.1061

Seleccionamos el mejor modelo de esta serie con base en los criterios de información BIC y AIC con una diferenciación y dos MA mediante el software R:

```
> arimaceftriaxona=auto.arima(tsctx, trace=TRUE, test="kpss", ic=("bic","AIC"))
```

Best model: ARIMA(0,1,2) with drift: 298.091

Training set error measures:

ME	RMSE	MAE	MPE	MAPE	MASE	ACF1
Training set -0.435328	3.335038	2.583788	-5.181286	14.03548	0.7089068	-0.06344039

Estimaciones finales de los parámetros (ARIMA 1,1,2)

Tipo	Coef	SE Coef	Valor T	Valor p
AR 1	-0.9378	0.0643	-14.58	0.000
MA 1	-0.381	0.109	-3.48	0.001
MA 2	0.5915	0.0874	6.77	0.000
Constante	-0.096	0.110	-0.88	0.384

Al evaluar la bondad de ajuste de los polinomios obtenidos, utilizamos los residuales para comprobar la estabilidad del modelo seleccionado. Esto permitió confiar en los pronósticos resultantes: Figura 33. Tabla 25

Figura 33 Modelo predictivo de la prescripción de Ceftriaxona. ARIMA(0,1,2)

Los residuales estandarizados del modelo fueron evaluados mediante la función de autocorrelación y la prueba Ljung-Box-test. Figura 34

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Figura 34 Ceftriaxona, prueba de Ljung-Box-Test del modelo ARIMA seleccionado

Luego de confirmar la bondad de ajuste del modelo obtuvimos los valores pronósticos para la prescripción de Ceftriaxona hasta el año 2020. **Tabla 25. Pronósticos de la prescripción de ceftriaxona**

Tabla 25. Pronósticos de la prescripción de ceftriaxona

Año	Mes	Mes	Pronóstico	Límites de 95%	
				Inferior	Superior
2017	11	87	7.42486	4.91669	9.933
2017	12	88	7.26357	4.51998	10.0072
2018	1	89	7.3189	4.41946	10.2183
2018	2	90	7.1711	4.06962	10.2726
2018	3	91	7.21379	3.97067	10.4569
2018	4	92	7.07784	3.65596	10.4997
2018	5	93	7.10941	3.55625	10.6626
2018	6	94	6.98388	3.26929	10.6985
2018	7	95	7.00568	3.16785	10.8435
2018	8	96	6.88932	2.90356	10.8751
2018	9	97	6.90252	2.80003	11.005
2018	10	98	6.79423	2.55466	11.0338
2018	11	99	6.79986	2.44901	11.1507

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

Año	Mes	Mes	Pronóstico	Límites de 95%	
				Inferior	Superior
2018	12	100	6.69866	2.21969	11.1776
2019	1	101	6.69765	2.11205	11.2832
2019	2	102	6.60268	1.89648	11.3089
2019	3	103	6.59582	1.78707	11.4046
2019	4	104	6.50634	1.58339	11.4293
2019	5	105	6.49433	1.47245	11.5162
2019	6	106	6.40967	1.27912	11.5402
2019	7	107	6.39315	1.1669	11.6194
2019	8	108	6.31273	0.98265	11.6428
2019	9	109	6.29223	0.86938	11.7151
2019	10	110	6.21553	0.69312	11.7379
2019	11	111	6.19154	0.57904	11.804
2019	12	112	6.11812	0.40985	11.8264

J01CR05-PIPERACILINA + INHIBIDOR DE BETALACTAMASAS (TZB)

El antibiótico piperacilina+tazobactam, a diferencia de las cefalosporinas, ha tenido un ascenso continuo en cuanto a su prescripción. La descomposición de la serie en sus componentes permitió observar una tendencia ascendente y estacionalidad, en consecuencia la serie no era estacionaria. Figura 35

Figura 35 Descomposición de la serie Piperacilina+IBL

Realizamos una transformación logarítmica de la serie para estabilizar la varianza pero, debido a que persistió la estacionalidad la diferenciamos para obtener el modelo definitivo. Para comprobar los resultados de la diferenciación obtuvimos las funciones de autocorrelación simple y parcial tanto de la serie original como de la serie transformada. La persistencia del tercer lag que alcanzó significancia, nos obligó a continuar diferenciando la serie. Figura 36

Figura 36 ACF y PACF de la serie Piperacilina+IBL

Las pruebas diagnósticas de la serie transformadas rechazaron las hipótesis nulas de no estacionariedad y tendencia, aceptando la hipótesis alternativa de normalidad de los residuos, a través de la prueba de Jarque.Bera.test.

- **Augmented Dickey-Fuller Test**

data: Piperacilina + TZB

Dickey-Fuller = -5.5168, Lag order=4, p-value= 0.01

alternative hypothesis: stationary

- **KPSS Test for Level Stationarity**

KPSS Level = 0.019117, Truncation lag parameter = 2, p-value = 0.1

- **Jarque Bera Test**

data: aX-squared = 432.33, df = 2, p-value < 2.2e-16

Los parámetros estimados con el modelo SARIMA estacional fueron significativos, excepto en la integración:

Estimaciones finales de los parámetros

Tipo	Coef	SE Coef	Valor T	Valor p
SAR 12	-0.9888	0.0525	-18.82	0.000
MA 1	0.400	0.107	3.73	0.000
MA 2	0.316	0.109	2.91	0.005
SMA 12	-0.829	0.122	-6.78	0.000
Constante	0.0917	0.0880	1.04	0.301

Figura 37. Modelo SARIMA (0,1,2,2,2,1)[12] . Proyección del consumo de Piperacilina+TZB

La prueba de bondad de ajuste modificada de Box-Pierce (Ljung-Box) rechazó la hipótesis nula de no independencia de los residuales, como lo observamos en la Figura 37

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Figura 37. Análisis de residuales y prueba de Ljung-Box de la prescripción de piperacilina+TZB

El resultado de la prueba estadística de chi-cuadrada modificada de Box-Pierce (Ljung-Box) del modelo fue la siguiente

Desfase	12	24	36	48
Chi-cuadrada	12.25	15.03	32.87	39.97
GL	7	19	31	43
Valor p	0.093	0.721	0.376	0.603

Con el modelo SARIMA, señalado, el pronóstico de la serie de la prescripción de piperacilina+tazobactam para los próximos tres años fue el siguiente: (Tabla 26)

Tabla 26. Pronóstico de la prescripción de piperacilina+TZB en el HCAM

Año	Mes	Pronóstico	IC 95%	
			Low	High
2017	11	7.15	3.54	10.75
2017	12	8.00	4.34	11.66
2018	1	7.44	3.71	11.16
2018	2	7.64	3.85	11.44
2018	3	7.35	3.48	11.21

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Año	Mes	Pronóstico	IC 95%	
			Low	High
2018	4	8.71	4.76	12.66
2018	5	9.05	5.01	13.08
2018	6	8.75	4.62	12.87
2018	7	7.42	3.20	11.65
2018	8	7.24	2.92	11.56
2018	9	8.31	3.89	12.74
2018	10	8.91	4.38	13.44
2018	11	8.40	3.76	13.05
2018	12	9.26	4.50	14.01
2019	1	8.69	3.82	13.56
2019	2	8.90	3.91	13.89
2019	3	8.60	3.49	13.72
2019	4	9.97	4.73	15.21
2019	5	10.30	4.94	15.67
2019	6	10.01	4.51	15.50
2019	7	8.68	3.06	14.30
2019	8	8.50	2.74	14.25
2019	9	9.57	3.68	15.46
2019	10	10.17	4.15	16.20
2019	11	9.66	3.50	15.82
2019	12	10.52	4.22	16.82
2020	1	9.95	3.51	16.39
2020	2	10.16	3.58	16.74
2020	3	9.86	3.14	16.58
2020	4	11.23	4.36	18.09
2020	5	11.56	4.55	18.57
2020	6	11.26	4.11	18.42
2020	7	9.94	2.64	17.24
2020	8	9.76	2.31	17.20
2020	9	10.83	3.24	18.42
2020	10	11.43	3.69	19.17

J01XA01-VANCOMICINA

La vancomicina fue uno de los antibióticos que experimentó en los últimos cuatro años un ascenso importante de la prescripción hospitalaria, particularmente en Terapia Intensiva y áreas quirúrgicas, sin embargo, en los últimos años la tendencia parece haberse estabilizado. La descomposición de la serie mostró ausencia de tendencia y un cierto grado de estacionalidad. En los años 2013 y 2014 baja a cero la prescripción del antibiótico, lo que obedecería probablemente a dificultades de abastecimiento del medicamentos en esos años y no a reducción voluntaria de la prescripción médica. *Figura 38*

Figura 38. Descomposición de la serie de tiempo de Vancomicina

La serie no pudo ser transformada, pero si diferenciada para volverla estacionaria.

Figura 39

Figura 39. Descomposición de la serie diferenciada de Vancomicina

Las pruebas diagnósticas aplicadas a la serie diferenciada comprobaron su estacionalidad, la falta de tendencia y normalidad de sus residuos:

- **Augmented Dickey-Fuller Test**

data: ts.vancomicina

Dickey-Fuller = -5.2369, Lag order = 4, p-value = 0.01
alternative hypothesis: stationary

- **KPSS Test for Level Stationarity**

KPSS Level = 0.059014, Truncation lag parameter=2,p-value= 0.1

- **Jarque Bera Test**

data: tsvancodif

X-squared = 12.802, df = 2, p-value = 0.00166

La serie diferenciada sometida a la metodología ARIMA estacional nos dio un model o cuyos parámetros fueron significativos:

Estimaciones finales de los parámetros

Tipo	Coef	SE Coef	Valor T	Valor p
AR 1	0.826	0.237	3.48	0.001
AR 2	-0.655	0.151	-4.33	0.000
MA 1	1.085	0.269	4.03	0.000
MA 2	-0.554	0.230	-2.41	0.018
Constante	0.0036	0.0454	0.08	0.936

Sumas de los cuadrados de los residuos

GL	SC	MC
80	63.6928	0.796160

Se excluyeron los pronósticos retrospectivos

El modelo obtenido mostró una predicción algo naive de la prescripción de este antibiótico, lo que obedece en gran medida a la estabilidad demostrada en el uso del medicamento en la serie histórica. Figura 40

Figura 40. Modelo SARIMA (2,0,2,0,0,1) [12] para la prescripción de vancomicina

El modelo SARIMA estacional obtenido superó la prueba de Ljung-Box y rechazó la hipótesis nula de no estacionariedad. Siendo sus residuales independientes, la predicción del consumo en los próximos tres años sería más confiable. Figura 41

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Figura 41. ACF , PACF y prueba de Ljung-Box de la serie de Vancomicina

Estadístico de chi-cuadrada modificado de Box-Pierce (Ljung-Box)

Desfase	12	24	36	48
Chi-cuadrada	3.84	17.03	23.60	35.49
GL	7	19	31	43
Valor p	0.798	0.588	0.827	0.785

El modelo SARIMA seleccionado arrojó el siguiente pronóstico de la prescripción esperada de vancomicina para los próximos 3 años: Tabla 27

Tabla 27. Pronóstico de la prescripción de Vancomicina

Año	Mes	Serie	Pronóstico	Límites de 95%	
				Inferior	Superior
2017	11	87	3.89012	2.1409	5.6393
2017	12	88	4.15036	1.97419	6.3265
2018	1	89	4.25607	1.95635	6.5558
2018	2	90	4.17659	1.80324	6.5499
2018	3	91	4.04539	1.53518	6.5556
2018	4	92	3.99276	1.24762	6.7379
2018	5	93	4.03886	1.042	7.0357
2018	6	94	4.11501	0.92771	7.3023
2018	7	95	4.15133	0.83141	7.4713
2018	8	96	4.13509	0.70139	7.5688
2018	9	97	4.10154	0.54264	7.6604

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Año	Mes	Serie	Pronóstico	Límites de 95%	
				Inferior	Superior
2018	10	98	4.08812	0.38628	7.79
2018	11	99	4.10264	0.25515	7.9501
2018	12	100	4.12706	0.14693	8.1072
2019	1	101	4.14134	0.04358	8.2391
2019	2	102	4.14079	-0.06744	8.349
2019	3	103	4.13461	-0.18457	8.4538
2019	4	104	4.13352	-0.29905	8.5661
2019	5	105	4.1403	-0.40493	8.6855
2019	6	106	4.15025	-0.50331	8.8038
2019	7	107	4.15766	-0.59918	8.9145
2019	8	108	4.16091	-0.69594	9.0178
2019	9	109	4.16237	-0.7932	9.1179
2019	10	110	4.16509	-0.88854	9.2187
2019	11	111	4.17002	-0.9804	9.3204
2019	12	112	4.17594	-1.06912	9.421
2020	1	113	4.18124	-1.15615	9.5186
2020	2	114	4.18538	-1.24247	9.6132
2020	3	115	4.18896	-1.32802	9.7059
2020	4	116	4.19285	-1.41217	9.7979
2020	5	117	4.19735	-1.4945	9.8892
2020	6	118	4.20216	-1.57515	9.9795
2020	7	119	4.20682	-1.65454	10.0682
2020	8	120	4.21116	-1.73298	10.1553
2020	9	121	4.21532	-1.81048	10.2411
2020	10	122	4.21956	-1.88691	10.326

J01DH51- IMIPENEM + CILASTATINA

El antibiótico de mayor consumo en el hospital; al revisar la tendencia encontramos incrementos importantes en los años 2014, 2015 y a mediados del 2016, seguidos por un descenso de la prescripción. Debemos recordar que en junio 2016 hubo una intervención que restringió el uso de carbapenémicos, a excepción de aquellos autorizados por Infectología. Figura 42

Figura 42. Descomposición de la serie de tiempo de Imipenem

La falta de estacionariedad de la serie requirió una diferenciación de primer orden.
Figura 43

Figura 43. Serie diferenciada de Imipenem

Luego de aplicar este proceso utilizamos pruebas diagnósticas. En el gráfico obtenido fue notorio el punto de inflexión en la prescripción de este fármaco en el año 2016. La prueba de Dickey Fuller rechazó la hipótesis nula de no estacionariedad, en la serie diferenciada, por lo que, concluimos que no existía raíz unitaria. Hallazgo confirmado por la prueba KPSS que rechazó la hipótesis nula de tendencia y la prueba Jarque-

Bera-test que, al ser inferior a 0.05 rechazó la hipótesis nula de que los residuales no seguían una distribución normal.

Data: ts.Imipenem

Dickey-Fuller = -5.8944, Lag order = 4, p-value = 0.01
alternative hypothesis: stationary

- **KPSS Test for Level Stationarity**

KPSS Level = 0.084469, Truncation lag parameter=2, p-value=0.1

- **Jarque Bera Test**

data: tsimpdif
X-squared = 42.061, df = 2, p-value = 7.356e-10

El modelo SARIMA recomendado por la función auto.arima del software R y por las funciones de autocorrelación incluía ajuste del patrón estacional que obtuvo los siguientes parámetros significativos de los polinomios excepto el de estacionalidad.

Estimaciones finales de los parámetros

Tipo	Coef	SE Coef	Valor T	Valor p
AR 1	0.8085	0.0687	11.76	0.000
SAR 12	0.723	0.317	2.28	0.025
SMA 12	0.459	0.383	1.20	0.234
Constante	0.2402	0.0643	3.74	0.000
Media	4.52	1.21		

Estadístico de chi-cuadrada modificado de Box-Pierce (Ljung-Box)

Desfase	12	24	36	48
Chi-cuadrada	5.28	16.33	22.86	29.76
GL	8	20	32	44
Valor p	0.728	0.696	0.883	0.950

Una vez seleccionado el modelo SARIMA correspondiente, procedimos a obtener el pronóstico de la prescripción de imipenem para los próximos 3 años. Figura 44

Figura 44. Pronóstico de la prescripción de Imipenem. (SARIMA 1,0,0,1,0,1) [12]

Las pruebas estadísticas confirmaron la bondad del ajuste del modelo a la serie original:

Sumas de los cuadrados de los residuos

GL	SC	MC
82	95.8695	1.16914

Se excluyeron los pronósticos retrospectivos

Estadístico de chi-cuadrada modificado de Box-Pierce (Ljung-Box)

Desfase	12	24	36	48
Chi-cuadrada	5.28	16.33	22.86	29.76
GL	8	20	32	44
Valor p	0.728	0.696	0.883	0.950

Para confirmar la ausencia de autocorrelación de la serie escogida para proyectar la serie de imipenem, realizamos el análisis de residuos correspondiente. Figura 45

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Figura 45. ACF, PACF y prueba de Ljung-Box de la serie de Imipenem

Una vez comprobada la estacionariedad del modelo y luego de superar las pruebas diagnósticas obtuvimos la predicción de la prescripción del antibiótico hasta el año 2020.

Año	Mes	Período	Pronóstico	Límites de 95%	
				Inferior	Superior
2017	11	87	2.49762	0.377909	4.61733
2017	12	88	2.29806	-0.427773	5.0239
2018	1	89	2.4589	-0.598864	5.51667
2018	2	90	3.31787	0.061361	6.57437
2018	3	91	3.60233	0.222225	6.98243
2018	4	92	3.52857	0.070066	6.98708
2018	5	93	3.83246	0.323653	7.34127
2018	6	94	4.05707	0.515773	7.59837
2018	7	95	3.44044	-0.121937	7.00282
2018	8	96	3.4788	-0.097287	7.0549
2018	9	97	3.60755	0.022523	7.19258
2018	10	98	3.58626	-0.004597	7.17711
2018	11	99	3.93086	0.267591	7.59414
2018	12	100	3.61969	-0.090157	7.32953
2019	1	101	3.6009	-0.139078	7.34087
2019	2	102	4.11238	0.352839	7.87192
2019	3	103	4.22966	0.457391	8.00193
2019	4	104	4.10502	0.324452	7.8856

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Año	Mes	Período	Pronóstico	Límites de 95%	
				Inferior	Superior
2019	5	105	4.26691	0.480923	8.0529
2019	6	106	4.38257	0.593043	8.17209
2019	7	107	3.89932	0.107491	7.69115
2019	8	108	3.89656	0.103215	7.6899
2019	9	109	3.96493	0.170606	7.75926
2019	10	110	3.92962	0.13465	7.72459
2019	11	111	4.1625	0.339662	7.98534
2019	12	112	3.92464	0.083693	7.76559
2020	1	113	3.90053	0.047795	7.75327
2020	2	114	4.26158	0.401157	8.12201
2020	3	115	4.33944	0.474	8.20488
2020	4	116	4.24382	0.375103	8.11254
2020	5	117	4.35629	0.485433	8.22715
2020	6	118	4.43622	0.563963	8.30847
2020	7	119	4.08412	0.210947	7.95729
2020	8	120	4.07974	0.205973	7.9535
2020	9	121	4.12722	0.253065	8.00138
2020	10	122	4.10015	0.225742	7.97456

Tabla 28. Pronóstico del consumo de Imipenem

Año	Mes	Período	Pronóstico	Límites de 95%	
				Inferior	Superior
2017	11	87	2.49762	0.377909	4.61733
2017	12	88	2.29806	-0.427773	5.0239
2018	1	89	2.4589	-0.598864	5.51667
2018	2	90	3.31787	0.061361	6.57437
2018	3	91	3.60233	0.222225	6.98243
2018	4	92	3.52857	0.070066	6.98708
2018	5	93	3.83246	0.323653	7.34127
2018	6	94	4.05707	0.515773	7.59837
2018	7	95	3.44044	-0.121937	7.00282
2018	8	96	3.4788	-0.097287	7.0549
2018	9	97	3.60755	0.022523	7.19258
2018	10	98	3.58626	-0.004597	7.17711
2018	11	99	3.93086	0.267591	7.59414
2018	12	100	3.61969	-0.090157	7.32953

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Año	Mes	Período	Pronóstico	Límites de 95%	
				Inferior	Superior
2019	1	101	3.6009	-0.139078	7.34087
2019	2	102	4.11238	0.352839	7.87192
2019	3	103	4.22966	0.457391	8.00193
2019	4	104	4.10502	0.324452	7.8856
2019	5	105	4.26691	0.480923	8.0529
2019	6	106	4.38257	0.593043	8.17209
2019	7	107	3.89932	0.107491	7.69115
2019	8	108	3.89656	0.103215	7.6899
2019	9	109	3.96493	0.170606	7.75926
2019	10	110	3.92962	0.13465	7.72459
2019	11	111	4.1625	0.339662	7.98534
2019	12	112	3.92464	0.083693	7.76559
2020	1	113	3.90053	0.047795	7.75327
2020	2	114	4.26158	0.401157	8.12201
2020	3	115	4.33944	0.474	8.20488
2020	4	116	4.24382	0.375103	8.11254
2020	5	117	4.35629	0.485433	8.22715
2020	6	118	4.43622	0.563963	8.30847
2020	7	119	4.08412	0.210947	7.95729
2020	8	120	4.07974	0.205973	7.9535
2020	9	121	4.12722	0.253065	8.00138
2020	10	122	4.10015	0.225742	7.97456

3.5. SERIES DE TIEMPO INTERRUMPIDAS (REGRESIÓN SEGMENTADA)

IMIPENEM

Para evaluar los efectos de la intervención vigente desde junio 2016 que restringió la prescripción de carbapenémicos a solo la autorizada por Infectología, para frenar el uso irracional de estos antibióticos, ante los reportes de infecciones por gérmenes multirresistentes, evaluamos los resultados de la intervención mediante el uso de regresión segmentada o series de tiempo interrumpidas. Con la función Regresión

Segmentada (R-CRAN) estimamos los puntos de inflexión (break points) de las siguientes series de antibióticos. El consumo de colistin y tigeciclina fue marginal y casi siempre restringido a la Unidad de Cuidados Intensivos. Figura 46

Figura 46. Regresión segmentada de antibióticos para infecciones por bacterias multirresistentes

El modelo basal (Tabla 29) de regresión lineal múltiple para predecir la prescripción de Imipenem en función de variables independientes como: tiempo en meses y la intervención que restringió el uso de carbapenémicos, en tanto que la prescripción de meropenem y piperacilina+TZB no fue significativa, solo explicaba el 52% de la varianza.

Tabla 29. Regresión lineal del uso de carbapenémicos en el tiempo y su interacción

lm(formula= `Imipenem ~ Tiempo(meses)+Meropenem+Pip-tazo+Interv,data=Antib)				
Coefficientes	β	SE	t	Pr(> t)
(Intercept)	4.46	0.39	11.56	< 2e-16 ***
Tiempo(mes)	0.04	0.01	3.59	0.0005 ***
Meropenem	-0.19	0.14	-1.30	0.195

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

`Piperacillin + TZB	-0.03	0.08	-0.39	0.692
Intervención	-4.19	0.51	-8.29	1.95e-12 ***

Residual standard error: 1.169 on 81 degrees of freedom
Multiple R-squared: 0.545, Adjusted R-squared: 0.5225
F-statistic: 24.26 on 4 and 81 DF, p-value: 3.256e-13

Sin embargo, dado que los residuales no cumplieron el supuesto de normalidad y la necesidad de evaluar el resultado de la intervención en el mes número 70 de la serie, fecha de la restricción del uso de carbapenémicos. Segmentamos la serie para analizar las tendencias de las rectas a cada lado del punto de intervención y evaluar si el punto estimado por el modelo correspondía o no a la intervención.

Las fórmulas utilizadas para calcular los parámetros de los modelos de regresión segmentada fueron las siguientes:

$$\mu_y = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i1} + \beta_2 (x_{i1} - 70)x_{i2}$$

$$\text{Si } x_{i1} \leq 70, x_{i2} = 0$$

$$\mu_y = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i1} + \beta_2 (x_{i1} - 70)(0)$$

Pre intervención: $\mu_y = \beta_0 + \beta_1 x_{i1}$

$$\text{Si } x_{i1} > 70, x_{i2} = 1$$

$$\mu_y = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i1} + \beta_2 (x_{i1} - 70)(1)$$

$$\mu_y = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i1} + \beta_2 x_{i1} - 70\beta_2$$

Post intervención: $\mu_y = \beta_0 - 70\beta_2 + (\beta_1 + \beta_2) x_{i1} + \beta_2 x_{i1} - 70\beta_2$

En el caso de imipenem, el punto de quiebre estimado no coincidió con el punto de la intervención, sugiriendo la mínima o nula influencia en el cambio de tendencia del consumo del medicamento. *Figura 47*

Figura 47 Regresión segmentada de la serie de Imipenem. (bp=Break Piont; Int=Intervención)

El modelo segmentado con la intervención codificada en términos binarios (0/1) y las ecuaciones resultantes de cada uno de los segmentos solo explicó el 32% de la varianza, como se detalla a continuación:

lm('Imipenem' ~ Meses + X, data = Antib_Interv)

Coefficientes	β	SE	t	CI95%: L	U	Pr(> t)
(Intercept)	4.516	0.33	13.73	3.86	5.17	< 2e-16 ***
Mes2	0.019	0.01	2.53	0.004	0.035	0.0132 *
X	-0.312	0.05	-6.31	-0.415	-0.21	1.32e-08 ***

Residual standard error: 1.391 on 83 degrees of freedom
Multiple R-squared: 0.3403, Adjusted R-squared: 0.3244
F-statistic: 21.4 on 2 and 83 DF, p-value: 3.192e-08

La ecuación de cada segmento con los parámetros obtenidos fue:

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 * tiempo_t + \beta_2 * (X_t - t) * k + \epsilon_t$$

- Pre intervención

$$\hat{Y} = 4.516155 + 0.019485 * Mes$$

- Post intervención

$$\hat{Y} = 4.516155 + 0.019485 * Mes - 0.312014 * (Mes - 70) * 1$$

A continuación detallamos el punto de quiebre estimado (CI 95%) y las pendientes de cada uno de los segmentos de la recta de regresión:

- Punto de quiebre estimado:

<i>Est(Ψ)</i>	<i>SE</i>	<i>CI(95%).l</i>	<i>.u</i>
58.96	2.29	54.40	63.53

- Pendientes:

	<i>Est.</i>	<i>SE</i>	<i>t value</i>	<i>CI(95%) .l</i>	<i>.u</i>
<i>Pre:</i>	0.046	0.009	4.977	0.028	0.065
<i>Post:</i>	-0.189	0.027	-6.798	-0.245	-0.134
<i>Δ pend:</i>	-0.235	0.029	-8.028		

La comparación de las rectas estimadas en cada uno de los segmentos confirmó la ausencia de diferencias significativas entre sí. No se rechazó la hipótesis nula con la prueba de Davies.

- Davies' test for a change in the slope

data: *`Imipenem and enzyme inhibitor` ~ Mes + X , method = lm*
model: *gaussian , link = identity .Segmented variable = Mes*
'best' at: 85, *n.points* = 2, *p-value* = **0.8068**

MEROPENEM

En contraste con la serie anterior, la prescripción fue ascendente. El punto de quiebre aparenta un mínimo cambio en la pendiente de la curva. La intervención sobre los carbapenémicos no influyó sobre el uso de este antibiótico, puesto que en lugar de restringir su uso, hubo mayor prescripción del fármaco, como si fuera utilizado como sustituto de imipenem. Figura 48

Figura 48. Regresión segmentada de la prescripción de meropenem.

Break point estimado(bp), Intervención(Int)

El modelo de regresión segmentada de este antibiótico mostró significancia estadística de la variable tiempo pero no de la intervención. Este modelo explicó el 52% de la varianza.

`lm(Meropenem ~ Mes2 + X, data = AntibR hosp_Interv)`

Coeficientes	β	SE	t	CI95%: L U		Pr(> t)
(Intercept)	1.032	0.217	4.762	0.601	1.464	8.03e-06 ***
Mes	0.036	0.005	7.158	0.026	0.046	3.00e-10 ***
X	0.026	0.033	0.796	-0.039	0.09	0.428

Residual standard error: 0.9169 on 83 degrees of freedom
Multiple R-squared: 0.5351, Adjusted R-squared: 0.5239
F-statistic: 47.76 on 2 and 83 DF, p-value: 1.571e-14

Las ecuaciones resultantes del modelo segmentado para los patrones de prescripción de meropenem antes y después de la intervención fueron las siguientes:

- Pre Intervención
 $\hat{Y} = 1.032 + 0.036 * Mes$
- Post intervención
 $\hat{Y} = 1.032 + 0.0362 * Mes + 0.025980 * (Mes - 70) * I$

El punto de quiebre estimado difirió del momento de la intervención, además, la tendencia apareció definida con un curso secular ascendente. Los siguientes fueron los v

alores asignados por el modelo al punto de quiebre y las pendientes de las rectas estimadas:

- Punto de quiebre estimado:

$Est(\Psi)$	SE	CI(95%).l	.u
51.97	20.43	11.33	92.61

- Pendientes del modelo segmentado:

	Est.	SE	t value	CI(95%).l	.u
Pre	0.032	0.008	3.645	0.014	0.049
Post	0.052	0.015	3.348	0.021	0.082
Δ pend	0.019	0.018	1.110		

Una vez obtenidos los modelos ajustados de cada una de las rectas procedimos a comparar las pendientes de las rectas entre sí, bajo la H_0 de no diferencia. El resultado de la prueba de Davies no rechazó la hipótesis nula:

- Davies' test for a change in the slope

<i>data:</i>	<i>formula = Meropenem ~ Mes + X, method = lm</i>
<i>model:</i>	<i>gaussian, link = identity</i>
<i>segmented variable:</i>	<i>Mes</i>
<i>'best' at:</i>	<i>85, n.points = 2, p-value = 0.573</i>

3.6. RESISTENCIA BACTERIANA EN EL HCAM

Ante las abrumadoras evidencias de la literatura médica sobre la contribución del uso irracional de antibióticos a la resistencia bacteriana, la reducción de su eficacia y el incremento de los costos de la atención médica, esta investigación incluyó la revisión de los reportes de bacteriología de los pacientes hospitalizados en el HCAM.

Esta información la entrega el HCAM a la Red de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana (REDNARBEC). Se la obtiene mediante el sistema informático WHONET, programa diseñado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el seguimiento de las poblaciones microbianas en todo el mundo (WATTAL et al., 2005). Los datos disponibles correspondieron a los años 2009, 2010, 2016 y 2017.

La información del período 2011-2015 no está disponible porque el HCAM no utilizó el sistema WHONET durante ese período y parte de ella consta duplicada, triplicada, etc., en los archivos del sistema informático, por lo que no pudimos utilizarla.

Para analizar el comportamiento de los grupos antibióticos estudiados determinamos sus tendencias, como objeto de prescripción durante el período de estudio, mediante los promedios de mensuales de consumo expresados en DDD/100 camas día. Debido a la irregularidad de las secuencias estudiadas aplicamos filtros de suavizamiento con ajuste polinómico tipo **lowees** (locally weighted scatterplot smoothing). Esto nos permitió eliminar el ruido blanco y observar las tendencias. Detectamos pequeñas variaciones en el uso de ampicilina, oxacilina y sulfas, reducciones importantes en el uso de quinolonas e incremento de piperacilina+tazobactam. Ninguno de los grupos señalados mostró cambios relacionados con la intervención. Figura 49

Figura 49 Tendencias de prescripción antibiótica a pacientes hospitalizados (I)

De igual manera, empleando similar metodología (lowess) encontramos que la tendencia del consumo de cefazolina y cefepime no tuvo cambios importantes. La

tendencia de la prescripción de ceftriaxona fue descendente, lo que no parece coincidir con la restricción de carbapenémicos en el año 2016. Tampoco hubo mayor variación en la prescripción de ceftazidima ni de cefepime. En cuanto a los aminoglucósidos, la prescripción de gentamicina disminuyó considerablemente y se mantuvo casi invariable el uso de amikacina. Figura 50

Figura 50. Tendencias de prescripción antibiótica a pacientes hospitalizados (II)

El suavizamiento con la curva de ajuste Lowess mostró reducción de la prescripción de imipenem+cilastatina e incremento del uso de meropenem. Las series de carbapenémicos no parecen haber sufrido mayor influencia con la intervención, así como tampoco se ha incrementado el uso de antibióticos sustitutos. Hubo mayores tasas del uso de linezolid y vancomicina, pero el mayor incremento porcentual lo registró la prescripción de colistin. La frecuencia de uso de tigeciclina fue estacionaria.

Figura 51

Figura 51. Tendencias de prescripción antibiótica a pacientes hospitalizados (III)

Las frecuencias de uso de los grupos antibióticos analizados parecería que guardan relación con los reportes de microbiología del HCAM, en especial con la sensibilidad y resistencia de las enterobacterias y del *Estafilococo aureus*. Una de las enterobacterias aisladas con mayor frecuencia en pacientes del HCAM, la *Escherichia coli*, fue el germen que mostró mayor resistencia a los betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas). Este es el grupo que está entre los más utilizados por todos los servicios del hospital. Los antibiogramas obtenidos señalaron que la *Escherichia coli* era muy sensible a carbapenémicos, tigeciclina y colistin, pero resistente a las penicilinas, cefalosporinas e incluso aminoglucósidos. La resistencia a las fluoroquinolonas fue superior al 60%, lo que ha modificado drásticamente los patrones de prescripción de estos antibióticos. Tabla 30

Tabla 30. (%) Resistencia de la *Escherichia coli*. HCAM

Año	2009	2010	2016	2017
No. Pacientes	n=637	n=446	n=3135	n=5563
	%	%	%	%
Amikacina	5,3	3,5	1,4	1,3
Ampicilina	82,5	82,4	88,9	74,4
Ampicilina+IBL	45,9	41,4	67,4	67,1
Cefepime	42,8	44,8	52	65
Ceftriaxona	28	30,5	35,8	36,2
Ceftazidima	40,6	43,2	35,8	36,2
Ciprofloxacina	63,3	64	54,8	57,9
Gentamicina	30,2	30,6	28,5	26,8
Imipenem	0,5	1,4	1,8	1,7
Meropenem	1,5	3	1,1	1,1

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Año	2009	2010	2016	2017
No. Pacientes	n=637	n=446	n=3135	n=5563
	%	%	%	%
Piperacilina+IBL	13,6	18,1	21,5	20,3
Cotrimoxazol	66,4	69,2	59	56,7
Colistin			1,3	1,5
Tigeciclina			0,8	1,2

Fuente: HCAM-WHONET

Al cruzar la información entre la prescripción de betalactámicos, particularmente aminopenicilinas con inhibidores de betalactamasas, con los reportes de resistencia bacteriana observamos una estrecha relación entre las cifras crecientes de DDD/100 camas día del antibiótico y la ascendente resistencia de *Escherichia coli*. Figura 52

Figura 52. Resistencia de *E. coli* a ampicilina+sulbactam

Otra enterobacteria, *Acinetobacter baumannii*, usualmente asociado a infecciones nosocomiales severas de pacientes críticos registró una elevada resistencia a la mayoría de antibióticos betalactámicos, aminoglucósidos y quinolonas, pero buena sensibilidad a tigeciclina y colistín, este último es uno de los que mayor incremento

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

porcentual han experimentado en los últimos años. Tigeciclina todavía consta entre los antibióticos menos prescritos en el HCAM. Tabla 31

Tabla 31. (%) Resistencia del *Acinetobacter baumani*

Año	2009	2010	2016	2017	p
No. Pacientes	n=131	n=110	n=294	n=420	
	%	%	%	%	
Amikacina	72,3	58,2	60	33,3	0,30
Amoxicilina+IBL	92,9	100			
Cefepime	79,2	85,4	88,5	81,9	0,73
Ceftriaxona	90,6	88,3	96,6	92,4	0,73
Ceftazidima	33,9	64,9	60	100	0,31
Ciprofloxacina	91,1	87,8	89,5	100	0,73
Gentamicina	85,6	61,3	80	66,7	0,73
Imipenem	68,6	78,6	87,9	81,4	0,31
Meropenem	57,9	70,5	87,2	81,2	0,31
Piperacilina+IBL	81,7	83,3	88,9	100	0,09
Colistin			2,2	1,3	
Tigeciclina			11,5	2	

Fuente: HCAM-WHONET

Por su parte, las cepas aisladas de *Pseudomona aeruginosa* fueron resistentes a la mayoría de antibióticos betalactámicos, quinolonas y tigeciclina. La resistencia a los carbapenémicos ya sobrepasa el 31% en los dos últimos años (2016 y 2017). Menos del 20% de las cepas fueron resistentes a amikacina y la sensibilidad a este antibiótico

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

se mantuvo invariable. El único antibiótico al cual la *Pseudomoma aeruginosa* todavía se mantuvo altamente sensible fue al colistin. Tabla 32

Tabla 32. (%) Resistencia de *Pseudomona aeruginosa*

Año	2009	2010	2016	2017	
No. Pacientes	n=168	n=165	n=511	n=785	p
	%	%	%	%	
Amikacina	14,6	18,2	12,5	12,5	0,47
Ampicilina	40	66,7	100	100	0,15
Cefepime	41,2	45,6	28,9	24	0,31
Ceftriaxona	66,7	66,7	98,6	98,2	0,47
Ceftazidima	23,4	33,3	38,1	22,7	1,00
Ciprofloxacina	48,3	46,6	34	31,8	0,09
Gentamicina	50,3	49	28,9	19	0,09
Imipenem	31,1	32,5	38,5	36,5	0,31
Meropenem	43,2	31,1	36,5	31,8	0,73
Piperacilina+IBL	34	37,3	38,3	35	0,73
Colistin			2,2	1,3	
Tigeciclina			98,2	96	

Fuente: HCAM-WHONET

Las cepas aisladas de *Klebsiella pneumoniae* fueron muy resistentes a los betalactámicos incluidos los carbapenémicos. La resistencia a estos últimos pasó del 2.3% en el 2009 al 49% en el 2017. Quedan como alternativas de tratamiento la amikacina, colistin y tigeciclina. Tabla 33

Tabla 33. (%) Resistencia de la *Klebsiella pneumoniae*

Año	2009	2010	2016	2017	
No. Pacientes	n=261	n=191	n=1409	n=2386	p
	%	%	%	%	
Amikacina	12	11,8	14,6	9,1	0,22
Ampicilina	96,9	98,1	98,8	98,7	0,31
Cefepime	60,2	63,2	74,2	71,9	0,31
Ceftriaxona	51,1	59,7	74,2	71,8	0,31
Ceftazidima	57,8	61,7	75	77,8	0,09
Ciprofloxacina	37,6	46,4	58,7	59,9	0,09
Gentamicina	29	41,7	52,4	38,5	0,81
Imipenem	2,3	6,2	40	49,3	0,09

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Meropenem	2,6	3,89	45,6	43,1	0,31
Piperacilina+IBL	36,2	53	66,7	63,5	0,31
Cotrimoxazol	38	45,8	63,3	62,9	0,31
Colistin			15,5	15,3	
Tigeciclina			11,4	9,1	

Fuente: HCAM-WHONET

El uso de los carbapenémicos para tratar infecciones por *Klebsiella pneumoniae* ha mostrado un patrón resistencia creciente desde el 2010 por parte de la bacteria y actualmente bordea el 50%. A partir del 2016 se redujo el uso de imipenem en 49% y hubo un 21% adicional del uso de meropenem. Sin embargo, la resistencia de la bacteria a los dos antibióticos fue similar. Figura 53

Figura 53. Evolución de la prescripción de carbapenémicos y la resistencia de *K. pneumoniae*

Los reportes de microbiología en el 2009 ya señalaban una alta resistencia bacteriana a las fluoroquinolonas, lo que parece relacionarse con el secular descenso en la prescripción del antibiótico en todos los servicios el HCAM en los últimos años. En contraste, no hubo mayores cambios en las tasas de prescripción de nitrofuranos y sulfonamidas. Al colocar en modelos de regresión lineal los antibióticos evaluados en cada uno de los años de estudio, se evidenció relaciones inversas como la menor

prescripción de quinolonas pero mayor de nitrofurantoína, sugiriendo sustitución. La menor indicación de aminoglucósidos es patente, especialmente en el año 2017. Figura 54

Figura 54. Prescripción de quinolonas, nitrofuranos y aminoglucósidos en el HCAM

Los carbapenémicos, como ya los vimos en las series de tiempo también tuvieron secuencias diferentes, reducción importante de imipenem y ascenso sostenido de meropenem. Como alternativas terapéuticas ante infecciones multirresistentes constan el incremento sostenido de colistín y vancomicina. Figura 55

Figura 55. Prescripción anual de carbapenémicos, glicopéptidos y polimixinas

La sensibilidad del staphylococcus aureus ante oxacilina, eritromicina, cotrimoxasol y gentamicina se mantuvo sin mayores variaciones, a diferencia de la elevada resistencia mostrada a ciprofloxacina, que por cierto se ha reducido en los últimos reportes del año 2017, algo que debe confirmarse en estudios ulteriores. La resistencia de este germen a la clindamicina se ha incrementado en 10 puntos porcentuales. La sensibilidad a linezolid y vancomicina todavía es importante. Tabla 34

Tabla 34. (%) Resistencia del Staphylococcus aureus

Año	2009	2010	2016	2017	
No. Pacientes	n=275	n=292	n=680	n=1019	p
	%	%	%	%	
Ciprofloxacina	36,7	41	42,1	12,2	1,00
Gentamicina	38,2	37,6	36,1	31,8	0,09
Cotrimoxasol	36,3	46,6	53,6	47,1	0,30
Vancomicina	0	0	0	0	
Oxacilina	44,2	50,7	54,5	32,1	1,00
Clindamicina	37,6	48,4	47,4	47,6	0,73
Linezolid			0,7	0,1	
Eritromicina	49,4	55,8	41,3	47,7	0,73
Tigeciclina			0	0	

Fuente: HCAM-WHONET

Los patrones de resistencia señalados en la tabla anterior explicarían en gran medida la mayor prescripción de antibióticos como vancomicina y linezolid en los últimos años para tratar enfermedades causadas por *Staphylococcus aureus* en los pacientes del HCAM. El incremento de uso de vancomicina parece relacionarse directamente con la emergencia de cepas resistentes a meticilina en pacientes con infecciones comunitarias y nosocomiales. De igual manera a las cada vez más frecuentes infecciones por *Staphylococcus albus* en el ambiente hospitalario. Figura 56

Figura 56. Prescripción de vancomicina/linezolid en el HCAM

Analizamos el uso de estos dos antibióticos mediante regresión segmentada y observamos puntos de quiebre diferentes para cada uno de ellos, probablemente más relacionados con problemas de su disponibilidad en el HCAM antes que cambios en el comportamiento de la prescripción. Este patrón tiene que ver con las políticas de las autoridades de turno en cuanto al proceso de compras y de las características propias de los antibióticos. Figura 57

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Figura 57. Regresión segmentada del uso de antiestafilocócicos

Entre los puntos de quiebre de vancomicina y linezolid, la prueba de Davies para comparar las pendientes de los segmentos estudiados no arrojó diferencias significativas en los modelos. (p-value = 0.9414).

DISCUSIÓN

El sistema informático del HCAM tiene la posibilidad de permitirnos conocer en línea el uso diario de cualquier medicamento en especial antibióticos, prescritos a cada paciente e identificar al prescriptor y al servicio del hospital. Estos datos, una vez agregados, podrían potencialmente ser utilizadas como fuente de referencia y comparación de todas las unidades médicas del SGSIF del IESS.

La monitorización del consumo de antimicrobianos en los hospitales es una medida de la eficacia y eficiencia de los sistemas de salud, de allí la necesidad de evaluar el consumo basado en las DDD por estancia. El monitoreo fue el principal objetivo de nuestro estudio, el siguiente paso sería aplicar similar metodología a todas las unidades médicas de nuestra institución e identificar los problemas derivados del uso de antibióticos

Este es un estudio pionero en los hospitales de la Seguridad Social ecuatoriana que abordó la descripción y análisis del patrón de prescripción de estos medicamentos, así como sus variaciones asociadas a lo largo del tiempo. Las bases de datos analizadas permitieron establecer el volumen y las características de la prescripción antibiótica a la población atendida, durante el período de estudio. El diseño implementado permitió obtener tasas de consumo mensual agregadas por servicio, dependencia y áreas del hospital. Los resultados confirmaron los hallazgos de otros estudios. Por ejemplo, *“los betalactámicos constituyen los antimicrobianos más prescritos en todas y cada una de las áreas y dependencias del hospital.”* (AGUDELO; DEANTONIO; CASTAÑEDA, 2018; DAVEY et al., 2009).

Por su parte, la frecuencia de infecciones causadas por gérmenes multirresistentes, enterobacterias no fermentadoras, explicaría la creciente prescripción de fármacos como el colistin, que ha llevado al grupo “Otros antibióticos” (J01X) a obtener el mayor

crecimiento porcentual (35%) de uso hospitalario. Algo similar, pero en menor proporción, ocurrió con las infecciones provocadas por *S. aureus* y los antibióticos vancomicina y linezolid. Los servicios clínicos, quirúrgicos y emergencias tuvieron sus propias particularidades de consumo, pero las tasas más altas las encontramos en los pacientes críticos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

El registro sistemático de la prescripción de medicamentos, incluidos los antibióticos en el HCAM, nos permitió obtener información detallada de la dispensación de antibacterianos por la farmacia a cada uno de los pacientes y no solo evaluar la calidad de la prescripción sino también predecir los niveles esperados de consumo. (HUTCHINSON et al., 2004) Esta es la razón por la que utilizamos los registros de la farmacia almacenados en el sistema informático del hospital, luego forman parte integral del proceso de dispensación de todos los medicamentos.

La vigilancia del uso de antibióticos en el HCAM nos permitió identificar algunas de las características particulares de la prescripción de los médicos de cada área y dependencia del hospital, la misma que debería formar parte de la promoción del uso racional de antibióticos, puesto que la evaluación del trabajo médico es inherente a la gestión de calidad. El uso de medidas estandarizadas como las DDD ajustadas por camas-día o pacientes-día, que funcionan como tasas ponderadas en tiempo y persona, nos permitió eliminar el sesgo que constituiría comparar el uso anual de esos medicamentos, al disponer de solo tres meses de mediciones en el 2010 y 10 en el 2017.

Dada la complejidad de las series, el modelamiento requirió el uso de metodología de análisis de series de tiempo ARIMA y, cuando fue necesario ajustar la estacionalidad aplicamos modelos SARIMA. Todo esto con la técnica descrita por Box-Jenkins(NCSS; LLC, [s.d.]) que, a diferencia de los métodos de suavizamiento, fue más flexible y adecuada para nuestros datos, luego de convertirlos en series estacionarias. Las funciones de autocorrelación(ACF) y autocorrelación parcial (PACF) permitieron identificar los modelos. Los coeficientes obtenidos para ajustar los

componentes provinieron de la aplicación de la función auto.arima del software R que minimizó los índices de Akaike y Bayesiano, respectivamente. En nuestras series, la irregularidad de la secuencia que aparece como reducción de la prescripción obedecería más a problemas de abastecimiento que a reducción en la tasa de prescripción.

Las series de tiempo con modelos Autorregresivos Integrados de Media Móvil (ARIMA), metodología introducida por Box y Jenkins en 1976 identificaron los patrones de consumo y el pronóstico de las futuras tasas de prescripción de antibióticos del HCAM, a partir de los consumos históricos.

Estos patrones nos llevaron a diferenciar algunas secuencias para seleccionar modelos más estables y exactos que cumplieran con los supuestos que demanda esta metodología y predecir valores futuros más confiables en DDD/100 camas-día. Una sola diferenciación fue necesaria en series como la de vancomicina e imipenem para obtener una media estable y finita, por consiguiente, se trató de series integradas de orden uno [I].

De esta manera, la identificación de tendencia, ciclicidad y estacionalidad de cada una de las series permitió proyectarlas en el tiempo y predecir el consumo de antibióticos hasta el 2020. En las series analizados encontramos tendencias predecibles del consumo de antibióticos como los betalactámicos con inhibidores de betalactamasas, cefalosporinas, quinolonas y carbapenémicos. Los valores ajustados, con sus intervalos de confianza al 95%, constituyen una fuente de información que deberíamos considerarla como un insumo en la programación anual de fármacos de nuestro hospital y en la predicción de patrones de resistencia bacteriana de las unidades médicas, algo que ha sido demostrado en otros países.(ANDREMONT et al., 2001; BLANQUART; LEHTINEN; FRASER, 2017; LÓPEZ-LOZANO et al., 2000; MONNET et al., 2001; VERNAZ et al., 2011; WILLMANN et al., 2013a)

Con el empleo de la metodología de Series de Tiempo Interrumpidas o Regresión Segmentada, para evaluar las bondades de la intervención que restringió la prescripción de carbapenémicos, encontramos que no se cumplió el objetivo de la intervención durante el período del estudio. En su lugar, hubo un drástico incremento de la prescripción de meropenem, probablemente como sustituto del anterior para el inicio de tratamientos empíricos en pacientes sépticos.

El descenso secular del consumo de ceftriaxona, quinolonas y sulfas guardó relación con los reportes de sensibilidad y resistencia bacteriana de los cultivos, destacando la baja sensibilidad de las enterobacterias a esos antibióticos, antes que a procesos tutoriales o intervenciones. Desde hace más de 20 años creció el número de reportes que señalaban a las enterobacterias: *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.* y *Morganella morganii* como productoras de AmpC β -lactamase, fuente de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación.(GOLDSTEIN, 2002; JONES et al., 1997)

En cuanto a las infecciones causadas por *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA), que se asocian con alto riesgo de morbilidad y mortalidad, su identificación, cada vez más frecuente, sería el factor determinante del mayor uso de vancomicina y linezolid, con la consiguiente reducción en la prescripción de penicilinas antiestafilocócicas (J01CF). Un problema derivado del uso de vancomicina es su capacidad para inducir presión selectiva favorable al crecimiento de clones resistentes a este antibiótico.(LOOMBA; TANEJA; MISHRA, 2010) Diversas investigaciones responsabilizan al uso de antibióticos como factor de riesgo para la colonización de patógenos multirresistentes.

Por otro lado, los estudios que usan datos agregados, donde toda la población incluida es considerada expuesta, son apropiados para analizar esa relación (TACCONELLI, 2004; TACCONELLI et al., 2009) Esta metodología común nos permitió contrastar las altas tasas de prescripción detectadas en nuestras series, que contrastan con las reportadas en otras publicaciones. Ajaz Oza (OZA et al., 2016) y colaboradores

realizaron una investigación en 34 hospitales de agudos en la República de Irlanda, las tasa encontradas por esos autores fueron inferiores (61%) a las de nuestro estudio. El estudio italiano de Elena Buccelatto (BUCCELLATO et al., 2015) realizado en el Hospital Emilia Romagna del 2004 al 2011 reportó el consumo de ≈ 40 DDD/100 camas-día en la población pediátrica de ese hospital; ese volumen equivale a una cuarta parte de las tasas señaladas en nuestro estudio. El cambio del patrón de prescripción de carbapenémicos, cefalosporinas y aminopenicilinas concuerda con lo encontrado en el el HCAM.

Ebrahimzadeh et al (KHODABAKHSHI et al., 2014) señalaron que el uso irracional de antibióticos en muchos países variaba en un rango de 30 a 50%. El estudio reportó que el uso de antibióticos se elevó de 95.4 a 124 DDD/100 camas-día, correspondiendo el mayor incremento a la vancomicina (28.4 veces) y clindamicina (4.8 veces). El HCAM mostró una tendencia ascendente de uso, equivalente al doble de la señalada en esos hospitales iraníes.

Moghnieh RA (MOGHNIEH et al., 2017) publicó sus experiencias en Líbano sobre el uso off-label de tigeciclina y la falta de alternativas terapéuticas en hospitales de países en desarrollo y de guías clínicas para el manejo de pacientes con infecciones causadas por enterobacterias no fermentadoras, confirmando, en parte, nuestros datos. Por ejemplo, la resistencia del *A. baumani* (85%) de su estudio fue similar a la encontrada en el HCAM.

Hamdi Sözen et al (SÖZEN et al., 2013) publicó una investigación con series de tiempo en Turquía. Las altas tasas de prescripción de antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos fueron inferiores a las nuestras; solo el 2.6% de las prescripciones cumplió con las recomendaciones de MBE y cerca del 24% fue inapropiada. El consumo global de antibióticos reportado en ese hospital fue inferior en 30% al encontrado en nuestro hospital. Por su parte, Erbay A, Bodur H, Akinci E y Colpan A (ERBAY et al., 2005) estudiaron el consumo de antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos de un

hospital turco de 1100 camas. El uso irracional reportado en ese estudio fue del 47.3%. Creemos que una cifra similar o incluso superior podría corresponder a nuestro medio.

Chandy S. en la India aplicó la metodología de series de tiempo interrumpidas para evaluar el impacto de la implementación de guías de manejo de antibióticos, con un registro de 10 años de prescripción antibiótica en su hospital. Sus conclusiones ratificaron la importancia del uso de guías para capacitar a los médicos. Las políticas implementadas lograron disminuir el uso irracional de antibióticos y, con ello, reducir la presión selectiva sobre las bacterias. (CHANDY et al., 2014)

Taggart LR (TAGGART et al., 2015), Canadá, también utilizó series de tiempo interrumpidas para evaluar el impacto del programa de tutorías en el manejo de antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos de un hospital de Toronto. A diferencia de nuestra investigación empleó DDD/1000 pacientes-día, como unidad de medida, de 12 antibióticos trazadores. Los resultados posintervención mostraron descenso significativo del uso de penicilinas antipseudomónicas y fluoroquinolonas, e incremento de meropenem, resultado similar al encontrado en nuestro hospital. No hubo modificación en la mortalidad, estancia hospitalaria, ni cambios en la resistencia. La autora citó a Geissler y colaboradores (GEISLER et al., 2003), quienes señalaron que, para observar cambios en la tasa de infecciones nosocomiales por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y por enterobacterias resistentes a ceftriaxona, debía transcurrir un período no menor a tres años luego de la intervención. Publicaciones sobre intervenciones que lograron reducir de 54% a 97% el consumo de meropenem las consideraron como eficaces. (WILLMANN et al., 2013b). La medida utilizada en nuestro hospital provocó el efecto contrario. Quizás deberíamos valorar más adelante, el verdadero impacto de la medida.

Sin embargo, las mediciones efectuadas en forma secuencial, mensual, constituyeron series de tiempo, susceptibles de modelamiento y proyección de la prescripción antibiótica. El método triple exponencial aditivo de Holt-Winters ($L_t + mT_t$) fue utilizado para calcular los estimados dinámicos de los componentes de nivel, tendencia y

estacionalidad, ponderando las observaciones recientes y pasadas. De esta manera el valor ajustado en el tiempo (t) correspondió al valor suavizado en el tiempo (t-1), con el promedio de las observaciones consecutivas. Los valores pronosticados correspondieron al valor ajustado en el origen del pronóstico.(MINITAB, [s.d.]

La aplicación de modelos univariados deterministas de series de temporales constituyen una extensión de los métodos de regresión. Aunque son útiles para describir las pautas que sigue una serie temporal, las predicciones no siempre son exactas.

Por otro lado, el aumento global de la resistencia bacteriana que tiene el HCAM subraya la importancia de registrar esas variables para utilizarlas con diseño multivariados e implementar mecanismos de evaluación continua, que permitan poner en vigencia políticas de uso racional de antibióticos.

Múltiples investigaciones publicadas han ratificado la utilidad de efectuar comparaciones entre los servicios del hospital, entre hospitales e incluso entre diferentes países,(GIANINO et al., 2018; GUTEMA et al., 2018). La DDD se ha posicionado como la unidad de medida estándar de estudios del consumo de medicamentos. No obstante, el país no dispone de publicaciones que utilicen en forma sistemática esta metodología a diferencia de lo que ocurre en Europa, Canadá e incluso países vecinos. (CORRESPONDIENTE et al., 2017; HUARTE, 2018b; ORIGINAL, [s.d.]; TORRADES, 2013; UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA. INSTITUTO DE SALUD EN EL TRÓPICO; UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA. INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA; ESLAVA-SCHMALBACH, 2006)

El análisis de los grupos de antibióticos más utilizados demostró mayor consumo de betalactámicos en todos los servicios médicos del hospital, a diferencia de lo que ocurre con los aminoglucósidos. Estos hallazgos contrastan con el estudio de Hermosilla en España (BENAVIDES-PLASCENCIA; ALDAMA-OJEDA; VÁZQUEZ, 2005; HERMOSILLA NÁJERA et al., 2003), donde las quinolonas, aminoglucósidos y

sulfas ocuparon los primeros lugares de prescripción, incluso sobre las penicilinas. En el HCAM se observó una variación en el patrón de prescripción de aminopenicilinas por combinaciones de aminopenicilinas con inhibidores de betalactamasas, sin contar con evidencias que justifiquen su uso, hallazgo que coincide con los reportes de hospitales americanos y europeos. La prescripción de cefalosporinas de tercera y cuarta generación y de imipenem no continuó la tendencia ascendente que llevaban hasta el año 2015 y más bien se estabilizó, al igual que en otros países. (BENAVIDES-PLASCENCIA; ALDAMA-OJEDA; VÁZQUEZ, 2005; BERGMAN et al., 2017; WATIER et al., 2017a)

La elevada prescripción de antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos fue un resultado esperado, sin embargo, estudios como el de Nikhilesh Anand reveló diferencias notables en el uso de ciertos antibióticos. En su estudio, los carbapenémicos no superaron las 7 DDD/100 camas-día, en tanto que en la UCI del HCAM fue de 47.3 DDD/100 camas-día; lo opuesto ocurrió con las cefalosporinas de tercera generación. (ANAND et al., 2016)

Este nivel de consumo es inquietante, porque la presencia de carbapenemasas es detectada cada vez con mayor frecuencia en los resultados de microbiología en nuestro laboratorio y en el resto del mundo. La frecuencia detectada en nuestro hospital se acerca a la reportada en Italia y Grecia, países que superan el promedio europeo, lo que plantea interrogantes sobre el uso racional de antibióticos en los servicios del HCAM. En las unidades de cuidados intensivos, los pacientes están expuestos a adquirir infecciones causadas por bacterias multirresistentes. Por esta razón, la coalición ANTARCTICA (Antimicrobial Resistance in Critical Care)(DE BELDER et al., 2017) demandó acciones concretas de los profesionales de la salud, particularmente, aquellos que trabajan en unidades de cuidados intensivos para reducir este fenómeno. Todo esto es considerado responsabilidad compartida.

El uso masivo de carbapenémicos ha incrementado la resistencia a esos antibióticos, lo que ha traído consigo mayor prescripción de colistin y el aparecimiento de cepas resistentes a este medicamento que, en nuestro medio, constituye el último recurso disponible para enfrentar a las enterobacterias multirresistentes. China publicó informes sobre resistencia al colistin mediada por un gen plasmídico, el mcr-1. En América Latina, varios investigadores han confirmado la presencia de este gen, hecho que colocaría a varias infecciones en la categoría de intratables. (ABOUT ANTIMICROBIAL RESISTANCE | ANTIBIOTIC/ANTIMICROBIAL RESISTANCE | CDC, [s.d.])

Recientes reportes en América Latina destacan la alta resistencia de cepas de *E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* productora de BLEE, muchas de los cuales fueron aisladas en infecciones comunitarias. Esto obliga a desarrollar estrategias que nos permitan conocer la epidemiología propia de nuestro país.(GUZMÁN-BLANCO et al., 2014)

Austin en 1999 propuso un modelo matemático para explicar la relación entre el volumen de uso de los antibióticos y la resistencia bacteriana, tras el hallazgo de *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina en hospitales japoneses y norteamericanos (AUSTIN; KRISTINSSON; ANDERSON, 1999), debido a la presión selectiva que ejercen los antibacterianos. Islandia es un ejemplo reciente de cómo se logró reducir la resistencia bacteriana luego de adoptar medidas tendientes a reducir el volumen de prescripción, algo de lo cual podríamos utilizar en nuestro medio.

La estacionalidad observada en nuestro estudio en las series de tiempo, al descomponer los componentes de la secuencia por la prescripción mensual de antibióticos, fue reportada en el estudio colaborativo México-brasileño de Yared Santa-Ana-Tellez. Estos investigadores (ACHERMANN et al., 2011; DAGAN et al., 2008; SANTA-ANA-TELLEZ et al., 2013; SUN; KLEIN; LAXMINARAYAN, 2012)

detectaron estacionalidad específica de algunos antibióticos, por ejemplo quinolonas en Brasil y macrólidos en México. La automedicación fue considerada responsable de los cambios en las tasas de uso de antibióticos del tipo aminopenicilinas.

En cuanto al comportamiento de las infecciones de nuestro medio, un estudio realizado con escolares quiteños confirmó la estacionalidad de las infecciones respiratorias y, por ende, el mayor consumo de antibióticos en los meses de lluvia de esta ciudad. Las evidencias de esta asociación deberían corroborarse con estudios de diseño prospectivo (JONNALAGADDA et al., 2017) que permitan establecer relaciones causales entre las variables de estudio: el nivel de prescripción de cada antibiótico y la resistencia bacteriana. La falta de continuidad en los reportes microbiológicos mensuales completos impidió utilizar modelos multivariados que, con los retardos apropiados, permitirían relacionar el volumen de antibióticos prescrito con la emergencia de cepas multirresistentes.

Otro resultado importante de esta investigación fue la identificación de la relación directa entre el mayor uso de piperacilina-tazobactam y el alto porcentaje de resistencia en bacterias como *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. Investigadores indican que las tasas de resistencia varían de país a país, por ejemplo, en América Latina las tasas de resistencia de la *E. coli* productora de BLEES fluctúan en un rango de 20 - 40%; *Klebsiella*: 40 - 60%. Estas cifras explican en parte el mayor consumo de carbapenémicos en los últimos años en nuestros países.

Los resultados del grupo SENTRY indicaron que las tasas de infecciones multirresistentes en esta región fueron superiores a las de Europa y Norteamérica. En consecuencia, si no adoptamos rígidos controles de la prescripción se cumplirán los pronósticos de la Organización Mundial de la Salud: “para el año 2050 las muertes por resistencia a los antimicrobianos llegarían a 10 millones y superarían a las provocadas por el cáncer (8,2 millones). De esas muertes, 392.000 ocurrirían en América

Latina.(ANTIMICROBIAL RESISTANCE: TACKLING A CRISIS FOR THE HEALTH AND WEALTH OF NATIONS, [s.d.]). Las investigaciones sobre el uso de medicamentos se iniciaron en Europa y luego se extendieron a otros entornos como el nuestro. Esto es lo que llevó a la Organización Mundial de la Salud a establecer grupos de investigación de la utilización de medicamentos (DURG) (BERGMAN, 2006b).

Las elevadas tasas de prescripción entre los servicios confirmarían la existencia de sobreprescripción antibiótica que no solo trae consigo resistencia bacteriana sino también reacciones adversas, mayor estancia hospitalaria, mayor mortalidad y costos excesivos. La relación entre el uso de antibióticos y la resistencia bacteriana ha sido reconocida en múltiples investigaciones y es motivo de controversia. Se basa en la selección de microorganismos resistentes.

Parece evidente lo ocurrido con la prescripción antibiótica; la sustitución de quinolonas y cefalosporinas de tercera y cuarta generación se debería a los reportes que indican el incremento de la resistencia bacteriana. Hemos sustituido las aminopenicilinas por ureidopenicilinas, patrón conductual que se mantiene hasta el momento y que solo tendría explicación si lo utilizáramos en pacientes críticos o inmunodeprimidos. Aparentemente, el conocimiento diario de los resultados de bacteriología en el hospital antes que alguna intervención fue el factor modificador de las tasas de prescripción y del cambio de tendencia en el uso de ciertos antibióticos.

Las **ventajas** del estudio incluyen el uso de una metodología robusta que supera a otros diseños para cumplir los objetivos trazados; el empleo de las DDD/100 camas-día constituye una herramienta estandarizada para monitorizar el consumo de los antimicrobianos y evaluar las tendencias de consumo entre los servicios del hospital o con otros hospitales. La medición del impacto de la intervención nos deja valiosas enseñanzas, pero obtiene una medida que debe confrontarse con futuras mediciones.

Es preciso conocer los patrones de prescripción de los medicamentos para implementar políticas de intervención que arrojen resultados concretos. Conocer el detalle de la prescripción de los grupos de antimicrobianos empleados permite programar la compra de estos fármacos de forma más técnica.

Contar con información anual incompleta podría haber subestimado o sobrestimado el consumo de antibióticos, pero las DDD/100 camas día resolvieron este problema al comportarse como una tasa ajustada en el tiempo. Las series de tiempo evidenciaron estacionalidad en el uso de la mayoría de antibióticos, situación que coincidió con el patrón de infecciones respiratorias. Esta información permitió ajustar el análisis de las series e incluir ponderaciones por estacionalidad en los modelos ARIMA.

En cuanto a las **limitaciones**, las bases de datos contienen información que debe ser verificada y depurada antes de emplearla, lo que conlleva esfuerzo y tiempo. Sin embargo, esto podría evitarse al implementar procesos continuos de auditoría informática, para lograr la depuración necesaria y el uso eficiente de los datos. La ausencia de reportes de microbiología del 2011 al 2015 restringió el análisis al uso exclusivo de modelos univariados. De haber existido esta información se habrían completado las variables y modelos multivariados, que nos habrían proporcionado información valiosa del comportamiento de las variables de estudio, como los publicados en la literatura médica (AGUDELO; DEANTONIO; CASTAÑEDA, 2018; DAVEY et al., 2009). En esos estudios se relaciona directamente el uso masivo de antibióticos con la resistencia bacteriana, situación que se vislumbra como una amenaza a la salud pública de impredecibles consecuencias.

Otra limitación se refiere al hecho de haber restringido el análisis a las áreas del hospital (cirugía, terapia intensiva, emergencia y consulta externa), sin considerar los servicios por especialidades. Desglosar la información por especialidad nos proporcionaría información específica y proporcionaría mayor precisión sobre el uso racional o irracional de antibióticos en el hospital. Pese a que una fortaleza de este estudio es el uso de series de tiempo y robustos modelos de regresión generalizada.

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

Debemos reconocer la falta de inclusión de patologías prevalentes atendidas en el hospital, la medición de DDD permite realizar comparaciones entre los servicios o entre hospitales. No obstante, no reflejan siempre las dosis ni las circunstancias propias de su uso.

Los sesgos del estudio podrían obedecer al diseño empleado, el descriptivo, que impide obtener conclusiones definitivas. También con la dificultad para adaptar las DDD a poblaciones pediátricas, oncológicos e insuficientes renales. El valor de la dosis diaria definida no permite discriminar si tratamos un número alto de pacientes en pocos días o pocos pacientes en muchos días. Otra limitación de este estudio, que podría corregirse en ulteriores publicaciones, es el hecho de no haber medido el consumo de antibióticos en cada una de las dependencias o por cada prescriptor, lo que sería improbable de consignar en un solo documento.

El complemento de la investigación debería incluir el costo promedio de los fármacos estudiados y determinar en términos monetarios, el gasto por dependencia y área del hospital. Esto añadiría la información que precisan las autoridades del hospital para planificar el presupuesto anual del HCAM.

CONCLUSIÓN

Para cumplir con el objetivo general del estudio, esto es: “Analizar el volumen de prescripción de antibióticos en el Hospital Carlos Andrade Marín”, utilizamos como herramienta complementaria básica, las DDD e identificamos que las áreas del hospital de mayor consumo diario de antimicrobianos, por paciente, fueron la UTI y los servicios quirúrgicos, siendo los betalactámicos, entre todos los grupos y subgrupos de antimicrobianos, los más prescritos. Por otra parte, la utilización de Dosis Diarias Definidas (DDD), ajustadas por el número de camas-día ocupadas, nos permitió minimizar el impacto de la variación que provocaría el empleo de diferentes dosis terapéuticas y la medición mensual.

Al determinar las tendencias del uso de los antibióticos en el HCAM, objetivo específico del estudio, con series de tiempo, verificamos la irregularidad de muchas de ellas, lo que obedecería a la falta de regularidad en la provisión de medicamentos. Sin embargo, algunos antimicrobianos muestran un consumo progresivo, ascendente o descendente. En el primer caso se encuentran los antibióticos de amplio espectro con indicación específica para gérmenes multirresistentes, como los betalactámicos con inhibidores de betalactamasas, carbapenémicos, glicopéptidos y polimixinas. En tanto que sulfas, nitrofuranos, macrólidos y aminoglucósidos tuvieron una tendencia de consumo descendente.

Estos hechos nos demuestran que el consumo histórico mensual continúa siendo la variable de mayor importancia en los modelos de predicción, no obstante, el comportamiento del consumo es multifactorial. Además, algunas moléculas se utilizan para tratar infecciones respiratorias que tienen características estacionales. Por esta razón, podemos concluir que el simple ajuste porcentual de las series históricas de antimicrobianos, que actualmente se utilizan para la programación anual de antibióticos de nuestro hospital, es insuficiente.

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

La disponibilidad del sistema informático y de bases de datos que almacenan detalles de la prescripción en nuestro sistema de salud permiten realizar estudios del uso de medicamentos, entre ellos los antimicrobianos. Sin embargo, la información almacenada es muy poco utilizada en procesos de investigación científica en nuestra institución.

En cuanto a establecer la relación entre el uso de antibióticos y la resistencia bacteriana, segundo objetivo específico, la información obtenida de la sensibilidad de las bacterias a los antimicrobianos y las tasas de consumo de esos productos en el HCAM sugieren que la emergencia de cepas multirresistentes podría estar asociada con la frecuencia de uso de los antibióticos. Por esta razón, enfatizamos en la necesidad de contar con un programa de uso racional de antibióticos no se restringe a reducir la frecuencia de prescripción sino a optimizarla, de acuerdo a guías nacionales o internacionales, que adecúan la prescripción a las recomendaciones de la MBE. Está claro que restringir la prescripción de antibióticos de amplio espectro trae resultados tangibles y en el corto plazo, pero también necesitamos implementar medidas a largo plazo. El diseño e implementación del programa de uso racional de antibióticos debe llegar a todos los prescriptores y la cartilla de sensibilidad bacteriana a los antibióticos del hospital debería ser el instrumento que guíe la prescripción.

El tercer objetivo específico, la evaluación del impacto de la política de restricción del uso de carbapenémicos, que fue medida con la técnica de regresión segmentada, no demostró que haya aportado resultados tangibles. Pese a esta medida, lo que realmente modificó la prescripción de los médicos de nuestro hospital fue el conocimiento de la sensibilidad de las bacterias, asunto reportado en los informes de bacteriología.

Finalmente, creemos que es necesario ratificar la importancia de mantener una red de vigilancia local e internacional para implementar medidas conjuntas que apoyen el uso racional de antibióticos. El esfuerzo de obtener datos nacionales del uso de

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

antibióticos y ampliarlo, con información del sector agropecuario, nos permitiría adoptar medidas de intervención más efectivas que promuevan el uso racional de antibióticos en todo el país. De esta manera prolongaríamos la vida útil de estos medicamentos y estableceríamos políticas apropiadas para contener la diseminación de bacterias resistentes en animales, alimentos y personas.

En conclusión, esperamos que los resultados de este trabajo constituyan un aporte al conocimiento sobre el uso de antibióticos en nuestro hospital y pueda ser aplicado en todas las unidades médicas del IESS, así como divulgar el potencial impacto que este tiene el uso irracional de antibióticos sobre la resistencia bacteriana local. Podría constituir un insumo que genere estrategias de vigilancia y control de un grave problema de salud pública en el Ecuador y servir de referencia para el desarrollo de nuevas investigaciones. De la misma forma que la OMS declaró que la resistencia bacteriana es un problema de salud pública, nuestro sistema sanitario podría implementar un proceso destinado a promover el uso racional de antibióticos e intentar reducir la prevalencia de gérmenes resistentes en nuestro hospital y en todo el sistema sanitario con el consiguiente beneficio de nuestros pacientes.

REFERENCIAS

5MedidaAntibioticosDraFondevilla.pdf. [s.d.].

About Antimicrobial Resistance | Antibiotic/Antimicrobial Resistance | CDC. [s.d.]. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>>. Acesso em: 9 jul. 2018.

ACHERMANN, R.; SUTER, K.; KRONENBERG, A.; GYGER, P.; MÜHLEMANN, K.; ZIMMERLI, W.; BUCHER, H. C. Antibiotic use in adult outpatients in Switzerland in relation to regions, seasonality and point of care tests. **Clinical Microbiology and Infection**, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 855–861, 2011. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14619819>>. Acesso em: 1 jul. 2018.

AGUDELO, C. I.; DEANTONIO, R.; CASTAÑEDA, E. Streptococcus pneumoniae serotype 19A in Latin America and the Caribbean 2010–2015: A systematic review and a time series analysis. **Vaccine**, [s. l.], v. 36, n. 32, p. 4861–4874, 2018.

AL, S. E. **Abundance of antibiotics, antibiotic resistance genes and bacterial community composition in wastewater effluents from different Romanian hospitals.** - PubMed - NCBI. [s.d.].

ALDEYAB, M. A.; HARBARTH, S.; VERNAZ, N.; KEARNEY, M. P.; SCOTT, M. G.; DARWISH ELHAJJI, F. W.; ALDIAB, M. A.; MCELNAY, J. C. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings. **British journal of clinical pharmacology**, [s. l.], v. 74, n. 1, p. 171–9, 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2125.2011.04161.x>>. Acesso em: 23 jun. 2018.

ALMALKI, Z. S.; YUE, X.; XIA, Y.; WIGLE, P. R.; GUO, J. J. Utilization, Spending, and Price Trends for Quinolones in the US Medicaid Programs: 25 Years' Experience 1991-2015. **PharmacoEconomics - open**, [s. l.], v. 1, n. 2, p. 123–131, 2017. a. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29442334>>. Acesso em: 23 jun. 2018.

ALMALKI, Z. S.; YUE, X.; XIA, Y.; WIGLE, P. R.; GUO, J. J. Utilization, Spending, and Price Trends for Quinolones in the US Medicaid Programs: 25 Years' Experience 1991-2015. **PharmacoEconomics - open**, [s. l.], v. 1, n. 2, p. 123–131, 2017. b.

AMC Tool - Download. [s.d.].

ANAND, N.; NAGENDRA NAYAK, I. M.; ADVAITHA, M. V; THAIKATTIL, N. J.; KANTANAVAR, K. A.; ANAND, S. Antimicrobial agents' utilization and cost pattern in an Intensive Care Unit of a Teaching Hospital in South India. **Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 20, n. 5, p. 274–9, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27275075>>. Acesso em: 1 jul. 2018.

ANDREMONT, A.; BRUN-BUISSON, C.; STRUELENS, M.; PARTICIPANTS, A. A. T. W. Evaluating and predicting the ecologic impact of antibiotics. **Clinical Microbiology and Infection**, [s. l.], v. 7, p. 1–6, 2001. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X15301221>>. Acesso em: 8 out. 2018.

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. [s. l.], [s.d.].
Disponível em: <[https://amr-review.org/sites/default/files/AMR Review Paper - Tackling a crisis for the health and wealth of nations_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf)>. Acesso em: 9 jul. 2018.

Antimicrobial Stewardship Programs. [s.d.]. Disponível em:
<https://www.medscape.com/viewarticle/755822_6>. Acesso em: 1 nov. 2018.

ATC/DDD - European Commission. [s.d.].

ATC/DDD - EUROPEAN INNOVATION PARTNERSHIP - European Commission. 2016.

AUSTIN, D. J.; KRISTINSSON, K. G.; ANDERSON, R. M. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 96, n. 3, p. 1152–6, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9927709>>. Acesso em: 1 jul. 2018.

BENAVIDES-PLASCENCIA, L.; ALDAMA-OJEDA, A. L.; VÁZQUEZ, H. J. Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. **Salud Publica de Mexico**, [s. l.], 2005.

BERGMAN, U. The history of the Drug Utilization Research Group in Europe. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 95–8, 2006. a. Disponível em:
<<http://doi.wiley.com/10.1002/pds.1171>>. Acesso em: 24 jun. 2018.

BERGMAN, U. The history of the Drug Utilization Research Group in Europe. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 95–8, 2006. b. Disponível em:
<<http://doi.wiley.com/10.1002/pds.1171>>. Acesso em: 8 dez. 2018.

BERGMAN, U.; HAUG, J. B.; MYHR, R.; REIKVAM, Å.; WATIER, L.; CAVALIÉ, P.; COIGNARD, B.; BRUN-BUISSON, C. Comparing antibiotic consumption between two European countries: are packages an adequate surrogate for prescriptions? **Eurosurveillance**, [s. l.], v. 22, n. 46, 2017. Disponível em:
<<http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.46.17-00352>>. Acesso em: 24 jun. 2018.

BERRINGTON, A. Hospital antibiotic prescribing data require careful local interpretation. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 59, n. 1, p. 162–163, 2006. a.

BERRINGTON, A. Hospital antibiotic prescribing data require careful local interpretation. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 59, n. 1, p. 162–163, 2006. b. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17062607>>. Acesso em: 23 jun. 2018.

BERRINGTON, A. Antimicrobial prescribing in hospitals: be careful what you measure. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 65, n. 1, p. 163–168, 2010. a.

BERRINGTON, A. Antimicrobial prescribing in hospitals: be careful what you measure. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 65, n. 1, p. 163–168, 2010. b. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884120>>. Acesso em: 23 jun. 2018.

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

BLAETTLER, L.; MERTZ, D.; FREI, R.; ELZI, L.; WIDMER, A. F.; BATTEGAY, M.; FLÜCKIGER, U. Secular trend and risk factors for antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates in Switzerland 1997–2007. **Infection**, [s. l.], v. 37, n. 6, p. 534–9, 2009. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s15010-009-8457-0>>. Acesso em: 23 jun. 2018.

BLANQUART, F.; LEHTINEN, S.; FRASER, C. An evolutionary model to predict the frequency of antibiotic resistance under seasonal antibiotic use, and an application to *Streptococcus pneumoniae*. **Proceedings. Biological sciences**, [s. l.], v. 284, n. 1855, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28566489>>. Acesso em: 8 out. 2018.

BRONZWAER, S. L. A. M.; CARS, O.; BUCHHOLZ, U.; MÖLSTAD, S.; GOETTSCHE, W.; VELDHUIJZEN, I. K.; KOOL, J. L.; SPRENGER, M. J. W.; DEGENER, J. E. The Relationship between Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Europe. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 278–282, 2002. Disponível em: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/8/3/01-0192_article.htm>. Acesso em: 23 jun. 2018.

BUCCELLATO, E.; MELIS, M.; BIAGI, C.; DONATI, M.; MOTOLA, D.; VACCHERI, A. Use of Antibiotics in Pediatrics: 8-Years Survey in Italian Hospitals. **PloS one**, [s. l.], v. 10, n. 9, p. e0139097, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26405817>>. Acesso em: 2 nov. 2018.

CDC: 1 in 3 antibiotic prescriptions unnecessary | CDC Online Newsroom | CDC. [s.d.].

CHANDY, S. J.; NAIK, G. S.; CHARLES, R.; JEYASEELAN, V.; NAUMOVA, E. N.; THOMAS, K.; LUNDBORG, C. S. The impact of policy guidelines on hospital antibiotic use over a decade: a segmented time series analysis. **PloS one**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. e92206, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647339>>. Acesso em: 2 nov. 2018.

CORRESPONDIENTE, A.; RAQUEL SAMANIEGO SILVA, L.; JOSÉ DECOUD ESCUELA AGRÍCOLA MCAL LÓPEZ CAMPUS UNIVERSITARIO SAN LORENZO, S.; TROCHE ZARACHO, M.; MAIDANA DE LARROSA, G.; LUGO RODRÍGUEZ, G.; VERA GALVÁN, Z.; SAMANIEGO SILVA, L. Artículo Original/ Original Article Utilización de antibióticos en el Centro Nacional del Quemado, Paraguay Use of antibiotics in the National Burn Center, Paraguay. **Investig. Cienc. Salud. Paraguay. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud**, [s. l.], v. 15015, n. 152, 2017. Disponível em: <<http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v15n2/1812-9528-iics-15-02-00097.pdf>>. Acesso em: 1 jul. 2018.

DAGAN, R.; BARKAI, G.; GIVON-LAVI, N.; SHARF, A. Z.; VARDY, D.; COHEN, T.; LIPSITCH, M.; GREENBERG, D. Seasonality of Antibiotic-Resistant *Streptococcus pneumoniae* That Causes Acute Otitis Media: A Clue for an Antibiotic-Restriction Policy? **The Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 197, n. 8, p. 1094–1102, 2008. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/528995>>. Acesso em: 1 jul. 2018.

DAVEY, P.; BROWN, E.; FENELON, L.; FINCH, R.; GOULD, I.; HARTMAN, G.; HOLMES, A.; RAMSAY, C.; TAYLOR, E.; WILCOX, M.; PJ, W. Review: Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. **The Cochrane Library**, [s. l.], n. 2, 2009.

DE BELDER, D.; LUCERO, C.; RAPOPORT, M.; ROSATO, A.; FACCONI, D.; PETRONI, A.; PASTERAN, F.; ALBORNOZ, E.; CORSO, A.; GOMEZ, S. A. Genetic Diversity of KPC-Producing *Escherichia coli*,

Klebsiella oxytoca, *Serratia marcescens*, and *Citrobacter freundii* Isolates from Argentina. **Microbial Drug Resistance**, [s. l.], p. mdr.2017.0213, 2017. Disponível em:

<<http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/mdr.2017.0213>>. Acesso em: 9 jul. 2018.

DECKERT, A.; AGUNOS, A.; AVERY, B.; CARSON, C.; DAIGNAULT, D.; FINLEY, R.; GOW, S.; LÉGER, D.; MULVEY, M.; PARMLEY, J.; REID-SMITH, R.; IRWIN, R. CIPARS: A One-Health Approach to Antimicrobial Resistance Surveillance. **Online Journal of Public Health Informatics**, [s. l.], v. 7, n. 1, 2015. a. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4512390/>>. Acesso em: 30 jun. 2018.

DECKERT, A.; AGUNOS, A.; AVERY, B.; CARSON, C.; DAIGNAULT, D.; FINLEY, R.; GOW, S.; LÉGER, D.; MULVEY, M.; PARMLEY, J.; REID-SMITH, R.; IRWIN, R. CIPARS: A One-Health Approach to Antimicrobial Resistance Surveillance. **Online Journal of Public Health Informatics**, [s. l.], v. 7, n. 1, 2015. b.

DIPL-VW, K. K.; FRANK, U.; CONRAD, A.; MEYER, E. Seasonal and Ascending Trends in the Incidence of Carriage of Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species in 2 German Hospitals. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, [s. l.], v. 31, n. 11, p. 1154–1159, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20849274>>. Acesso em: 23 jun. 2018.

DJORDJEVIC, Z. M.; FOLIC, M. M.; JANKOVIC, S. M. Distribution and antibiotic susceptibility of pathogens isolated from adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in intensive care unit. **Journal of Infection and Public Health**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 740–744, 2017. a. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28189513>>. Acesso em: 23 jun. 2018.

DJORDJEVIC, Z. M.; FOLIC, M. M.; JANKOVIC, S. M. Distribution and antibiotic susceptibility of pathogens isolated from adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in intensive care unit. **Journal of Infection and Public Health**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 740–744, 2017. b.

DUNNE, J.; RODRIGUEZ, W. J.; MURPHY, M. D.; BEASLEY, B. N.; BURCKART, G. J.; FILIE, J. D.; LEWIS, L. L.; SACHS, H. C.; SHERIDAN, P. H.; STARKE, P.; YAO, L. P. Extrapolation of Adult Data and Other Data in Pediatric Drug-Development Programs. **PEDIATRICS**, [s. l.], v. 128, n. 5, p. e1242–e1249, 2011. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-3487>>. Acesso em: 24 jun. 2018.

ERBAY, A.; BODUR, H.; AKINCI, E.; ÇOLPAN, A. Evaluation of antibiotic use in intensive care units of a tertiary care hospital in Turkey. **Journal of Hospital Infection**, [s. l.], v. 59, n. 1, p. 53–61, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15571854>>. Acesso em: 6 nov. 2018.

ESCMID: ABC Calc (AMC Tool). [s.d.].

FERNÁNDEZ-URRUSUNO, R.; FLORES-DORADO, M.; MORENO-CAMPOY, E.; MONTERO-BALOSA, M. C. Selección de indicadores para la monitorización continua del impacto de programas de optimización de uso de antimicrobianos en Atención Primaria. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, [s. l.], v. 33, n. 5, p. 311–319, 2015. a. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X14002936>>. Acesso em: 18 jul. 2018.

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

FERNÁNDEZ-URRUSUNO, R.; FLORES-DORADO, M.; MORENO-CAMPOY, E.; MONTERO-BALOSA, M. C. Selección de indicadores para la monitorización continua del impacto de programas de optimización de uso de antimicrobianos en Atención Primaria. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, [s. l.], v. 33, n. 5, p. 311–319, 2015. b. Disponível em:

<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X14002936>>. Acesso em: 21 jul. 2018.

FIORE, D. C.; FETTIC, L. P.; WRIGHT, S. D.; FERRARA, B. R. Antibiotic overprescribing: Still a major concern. **The Journal of family practice**, [s. l.], v. 66, n. 12, p. 730–736, 2017. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29202142>>. Acesso em: 9 jul. 2018.

FLEMING-DUTRA, K. E.; HERSH, A. L.; SHAPIRO, D. J.; BARTOCES, M.; ENNS, E. A.; FILE, T. M.; FINKELSTEIN, J. A.; GERBER, J. S.; HYUN, D. Y.; LINDER, J. A.; LYNFIELD, R.; MARGOLIS, D. J.; MAY, L. S.; MERENSTEIN, D.; METLAY, J. P.; NEWLAND, J. G.; PICCIRILLO, J. F.; ROBERTS, R. M.; SANCHEZ, G. V.; SUDA, K. J.; THOMAS, A.; WOO, T. M.; ZETTS, R. M.; HICKS, L. A. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010–2011. **JAMA**, [s. l.], v. 315, n. 17, p. 1864, 2016. Disponível em:

<<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.4151>>. Acesso em: 9 jul. 2018.

Free Trial of StatsDirect Statistical Software. [s.d.]. Disponível em:

<<https://www.statsdirect.com/Try.aspx>>. Acesso em: 15 jul. 2018.

FREEMANTLE, N. CD: StatsDirect---Statistical Software for Medical Research in the 21st Century. **BMJ**, [s. l.], v. 321, n. 7275, p. 1536–1536, 2000. Disponível em:

<<http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.321.7275.1536>>. Acesso em: 15 jul. 2018.

GARAZZINO, S.; LUTSAR, I.; BERTAINA, C.; TOVO, P.-A.; SHARLAND, M. New antibiotics for paediatric use: A review of a decade of regulatory trials submitted to the European Medicines Agency from 2000—Why aren't we doing better? **International Journal of Antimicrobial Agents**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 99–118, 2013. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857913001738>>. Acesso em: 24 jun. 2018.

GARCÍA C, P. Resistencia bacteriana en Chile. **Revista chilena de infectología**, [s. l.], v. 20, p. 11–23, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003020100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 7 jul. 2018.

GEISLER, A.; GERBEAUX, P.; GRANIER, I.; BLANC, P.; FACON, K.; DURAND-GASSELIN, J. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 49–54, 2003. Disponível em:

<<http://link.springer.com/10.1007/s00134-002-1565-2>>. Acesso em: 2 nov. 2018.

GIANINO, M. M.; LENZI, J.; BONAUDO, M.; FANTINI, M. P.; RICCIARDI, W.; DAMIANI, G. Predictors and trajectories of antibiotic consumption in 22 EU countries: Findings from a time series analysis (2000–2014). **PLOS ONE**, [s. l.], v. 13, n. 6, p. e0199436, 2018. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29933377>>. Acesso em: 1 jul. 2018.

GLASS | Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS). **WHO**, [s. l.], 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/glass/en/>>. Acesso em: 30 jun. 2018.

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

GOLDSTEIN, F. W. Cephalosporinase induction and cephalosporin resistance: a longstanding misinterpretation. **Clinical Microbiology and Infection**, [s. l.], v. 8, n. 12, p. 823–825, 2002. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14625283>>. Acesso em: 2 nov. 2018.

GRAHAM, F.; TSABOURI, S.; CAUBET, J.-C. Hypersensitivity reactions to beta-lactams in children. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], p. 1, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29870460>>. Acesso em: 23 jun. 2018.

GUTEMA, G.; HÅKONSEN, H.; ENGIDAWORK, E.; TOVERUD, E.-L. Multiple challenges of antibiotic use in a large hospital in Ethiopia – a ward-specific study showing high rates of hospital-acquired infections and ineffective prophylaxis. **BMC Health Services Research**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 326, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29724214>>. Acesso em: 1 jul. 2018.

GUZMÁN-BLANCO, M.; LABARCA, J. A.; VILLEGAS, M. V.; GOTUZZO, E.; LATIN AMERICA WORKING GROUP ON BACTERIAL RESISTANCE. Extended spectrum β -lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 421–433, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24389277>>. Acesso em: 9 jul. 2018.

HAUG, J. B.; MYHR, R.; REIKVAM, Å. Pharmacy sales data versus ward stock accounting for the surveillance of broad-spectrum antibiotic use in hospitals. **BMC Medical Research Methodology**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 166, 2011. Disponível em: <<http://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-11-166>>. Acesso em: 24 jun. 2018.

HAUG, J. B.; REIKVAM, A. WHO defined daily doses versus hospital-adjusted defined daily doses: impact on results of antibiotic use surveillance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 68, n. 12, p. 2940–2947, 2013. a.

HAUG, J. B.; REIKVAM, A. WHO defined daily doses versus hospital-adjusted defined daily doses: impact on results of antibiotic use surveillance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 68, n. 12, p. 2940–2947, 2013. b. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkt268>>. Acesso em: 23 jun. 2018.

HELFENSTEIN, U. Box-Jenkins modelling in medical research. **Statistical Methods in Medical Research**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 3–22, 1996. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/096228029600500102>>. Acesso em: 7 jul. 2018.

HELFENSTEIN, U. Intervention Analysis in Time Series. In: **Encyclopedia of Biostatistics**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2005.

HERMOSILLA NÁJERA, L.; CANUT BLASCO, A.; ULIBARRENA SANZ, M.; ABÁSULO OSINAGA, E.; ABECIA INCHAURREGUI, L. C. Evolución de la utilización de antimicrobianos durante los años 1996-2000 en un hospital general. Estudio pormenorizado de la UCI. **Farmacía Hospitalaria**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 31–37, 2003.

HORVAT, O.; MIJATOVIĆ, V.; MILIJASEVIĆ, B.; TOMAS, A.; KUSTURICA, M. P.; TOMIĆ, Z.; SABO, A. Are

There Striking Differences in Outpatient Use of Antibiotics Between South Backa District, Serbia, and Some Scandinavian Countries? **Frontiers in Public Health**, [s. l.], v. 6, p. 91, 2018. a.

HORVAT, O.; MIJATOVIĆ, V.; MILIJASEVIĆ, B.; TOMAS, A.; KUSTURICA, M. P.; TOMIĆ, Z.; SABO, A. Are There Striking Differences in Outpatient Use of Antibiotics Between South Backa District, Serbia, and Some Scandinavian Countries? **Frontiers in Public Health**, [s. l.], v. 6, p. 91, 2018. b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29651413>>. Acesso em: 23 jun. 2018.

HUARTE, R. MEDIDA DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN EL HOSPITAL. [s. l.], 2018. a.

HUARTE, R. MEDIDA DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN EL HOSPITAL. [s. l.], 2018. b. Disponível em: <https://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/Sanidad/Canales/IRASPROA/Documentos/2HuarteArenere_Medidas_consumo_AB.pdf>. Acesso em: 1 jul. 2018.

HUTCHINSON, J. M.; PATRICK, D. M.; MARRA, F.; NG, H.; BOWIE, W. R.; HEULE, L.; MUSCAT, M.; MONNET, D. L. Measurement of antibiotic consumption: A practical guide to the use of the Anatomical Therapeutic Chemical classification and Defined Daily Dose system methodology in Canada. **The Canadian journal of infectious diseases = Journal canadien des maladies infectieuses**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 29–35, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18159441>>. Acesso em: 2 out. 2018.

Introducción a Series de Tiempo Por: John Villavicencio CONTENIDO. [s. l.], [s.d.]. Disponível em: <http://www.estadisticas.gobierno.pr/iepr/LinkClick.aspx?fileticket=4_BxecUaZmg%3D>. Acesso em: 15 jul. 2018.

Introduction to Drug Utilization Research: Chapter 5: Drug classification systems: 5.4 Implementation of the ATC/DDD methodology. [s.d.].

JASP - A Fresh Way to Do Statistics. [s.d.]. Disponível em: <<https://jasp-stats.org/>>. Acesso em: 15 jul. 2018.

JONES, R. N.; BAQUERO, F.; PRIVITERA, G.; INOUE, M.; WIEDEMANN, B. Inducible β -lactamase-mediated resistance to third-generation cephalosporins. **Clinical Microbiology and Infection**, [s. l.], v. 3, p. S7–S20, 1997. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14642488>>. Acesso em: 2 nov. 2018.

JONNALAGADDA, S.; RODRÍGUEZ, O.; ESTRELLA, B.; SABIN, L. L.; SEMPÉRTEGUI, F.; HAMER, D. H. Etiology of severe pneumonia in Ecuadorian children. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 1–19, 2017.

JOSEPH, N. M.; BHANUPRIYA, B.; SHEWADE, D. G.; HARISH, B. N. Relationship between antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. DC08–DC12, 2015.

KEARNS, G. L.; ABDEL-RAHMAN, S. M.; ALANDER, S. W.; BLOWEY, D. L.; LEEDER, J. S.; KAUFFMAN, R. E. Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 349, n. 12, p. 1157–1167, 2003. Disponível em:

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

<<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra035092>>. Acesso em: 24 jun. 2018.

KHODABAKHSHI, B.; MORADI, A.; BIJANI, E.; MANSOURI, S.; BESHARAT, S.; BESHARAT, M. Pattern of antibiotics prescription in a referral academic hospital, northeast of iran. **Journal of global infectious diseases**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 42–3, 2014. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24741232>>. Acesso em: 2 nov. 2018.

LAPORTE, J.; TOGNONI, G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. [s. l.], [s.d.]. Disponível em: <<http://evirtual.uaslp.mx/FCQ/farmaciahospitalaria/Documents/eumlaporte.pdf>>. Acesso em: 9 abr. 2018a.

LAPORTE, J.; TOGNONI, G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. [s. l.], [s.d.].

LOOMBA, P. S.; TANEJA, J.; MISHRA, B. Methicillin and Vancomycin Resistant *S. aureus* in Hospitalized Patients. **Journal of global infectious diseases**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 275–83, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20927290>>. Acesso em: 2 nov. 2018.

LÓPEZ-LOZANO, J.-M.; MONNET, D. L.; YAGÜE, A.; BURGOS, A.; GONZALO, N.; CAMPILLOS, P.; SAEZ, M. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 21–31, 2000. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857999001351>>. Acesso em: 8 out. 2018.

LUIS, D.; FACP, B. **Implementación de Evaluación de PROA**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/2017-cha-7-implement-evaluacion-proa-ballest.pdf>>. Acesso em: 1 nov. 2018.

ŁUKASIK, J.; SZAJEWSKA, H. Effect of a multispecies probiotic on reducing the incidence of antibiotic-associated diarrhoea in children: a protocol for a randomised controlled trial. **BMJ Open**, [s. l.], v. 8, n. 5, p. e021214, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29866789>>. Acesso em: 23 jun. 2018.

MCLAUGHLIN, M.; ADVINCULA, M. R.; MALCZYNSKI, M.; QI, C.; BOLON, M.; SCHEETZ, M. H. Correlations of antibiotic use and carbapenem resistance in enterobacteriaceae. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, [s. l.], v. 57, n. 10, p. 5131–3, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23836188>>. Acesso em: 23 jun. 2018.

Measurement of antimicrobial consumption using DDD per 100 bed-days versus DDD per 100 discharges after the implementation of an antimicrobial stewardship program. . [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://seq.es/seq/0214-3429/28/6/collado.pdf>>. Acesso em: 1 nov. 2018.

MEYER, E.; SCHWAB, F.; GASTMEIER, P.; JONAS, D.; RUEDEN, H.; DASCHNER, F. D. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in German Intensive Care Units During 2000-2003: Data from Project SARI (Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Intensive Care Units). **Infection Control & Hospital Epidemiology**, [s. l.], v. 27, n. 02, p. 146–154, 2006. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X00194504/type/journal_article>.

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Acesso em: 23 jun. 2018.

Minitab. [s.d.]. Disponível em: <<http://www.minitab.com/en-us/>>. Acesso em: 15 jul. 2018a.

MINITAB. Pronósticos con análisis de series de tiempo. [s. l.], [s.d.]. Disponível em: <<https://support.minitab.com/es-mx/minitab/18/help-and-how-to/modeling-statistics/time-series/supporting-topics/basics/forecasting/>>. Acesso em: 8 out. 2018b.

MOGHNIEH, R. A.; ABDALLAH, D. I.; FAWAZ, I. A.; HAMANDI, T.; KASSEM, M.; EL-RAJAB, N.; JISR, T.; MUGHARBIL, A.; DROUBI, N.; AL TABAH, S.; SINNO, L.; ZIADE, F.; DAOUD, Z.; IBRAHIM, A. Prescription Patterns for Tigecycline in Severely Ill Patients for Non-FDA Approved Indications in a Developing Country: A Compromised Outcome. **Frontiers in microbiology**, [s. l.], v. 8, p. 497, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28396656>>. Acesso em: 2 nov. 2018.

MÖLSTAD, S.; ERNTELL, M.; HANBERGER, H.; MELANDER, E.; NORMAN, C.; SKOOG, G.; LUNDBORG, C. S.; SÖDERSTRÖM, A.; TORELL, E.; CARL, O. Sustained reduction of antibiotic use and low bacterial resistance: 10-year follow-up of the Swedish Strama programme. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 125–132, 2008. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309908700173>>. Acesso em: 23 jun. 2018.

MONNET, D. L. How to Measure Antimicrobial Consumption. [s. l.], [s.d.]. Disponível em: <http://emerald.tufts.edu/med/apua/intl_chapters/measure_antimicrobial.pdf>. Acesso em: 30 jun. 2018.

MONNET, D. L.; LÓPEZ-LOZANO, J.-M.; CAMPILLOS, P.; BURGOS, A.; YAGÜE, A.; GONZALO, N. Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of ARIMA and transfer function models. **Clinical Microbiology and Infection**, [s. l.], v. 7, p. 29–36, 2001. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X15301282>>. Acesso em: 8 out. 2018.

NCSS; LLC. **470-1 The Box-Jenkins Method**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://ncss-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/themes/ncss/pdf/Procedures/NCSS/The_Box-Jenkins_Method.pdf>. Acesso em: 8 out. 2018.

New intervention strategies for reducing antibiotic resistance. - PubMed - NCBI. [s.d.].

ORIGINAL, A. EVOLUTION OF THE ANTIBIOTIC CONSUMPTION AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN A HOSPITAL OF ARGENTINA EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS E RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS EM UM HOSPITAL DA ARGENTINA RESUMEN. [s. l.], [s.d.]. Disponível em: <<http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/2014050201000478ES.pdf>>. Acesso em: 1 jul. 2018.

OZA, A.; DONOHUE, F.; JOHNSON, H.; CUNNEY, R. Risk-adjusted antibiotic consumption in 34 public acute hospitals in Ireland, 2006 to 2014. **Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin**, [s. l.], v. 21, n. 32, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27541730>>. Acesso em: 2 nov. 2018.

PAKYZ, A.; POWELL, J. P.; HARPE, S. E.; JOHNSON, C.; EDMOND, M.; POLK, R. E. Diversity of Antimicrobial Use and Resistance in 42 Hospitals in the United States. **Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 28, n. 7, p. 906–912, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18576905>>. Acesso

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

em: 23 jun. 2018.

PASTOR GARCÍA, E.; BOUZA, E.; M^a, J.; MAYO ISCAR, A. Análisis comparativo de indicadores en los estudios de utilización de medicamentos. **Medifam**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 7–12, 2002.

Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales - Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, No. 05, septiembre de 2002: Definición del uso racional de medicamentos. [s.d.].

Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales - Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, No. 05, septiembre de 2002: El problema del uso irracional. [s.d.].

PUCE en Twitter: “Presentación del libro de Jeannete Zurita, Resistencia bacteriana en el Ecuador, 18h00, auditorio de la Facultad de Ciencias Exactas.” [s.d.].

SALVATIERRA-GONZÁLEZ, R.; BENGUIGUI, Y.; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION.; PAN AMERICAN SANITARY BUREAU.; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Resistencia antimicrobiana en las Américas magnitud del problema y su contención.** [s.l.] : Organización Panamericana de la Salud, Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud, 2000.

SANTA-ANA-TELLEZ, Y.; MANTEL-TEEUWISSE, A. K.; DRESER, A.; LEUFKENS, H. G. M.; WIRTZ, V. J. Impact of Over-the-Counter Restrictions on Antibiotic Consumption in Brazil and Mexico. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 8, n. 10, p. e75550, 2013. Disponible em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0075550>>. Acceso em: 1 jul. 2018.

SEGMENTADA, R.; CARRO, V. G. **Trabajo Fin de Máster.** [s.l.: s.n.]. Disponible em: <http://eio.usc.es/pub/mte/descargas/ProyectosFinMaster/Proyecto_1461.pdf>. Acceso em: 21 out. 2018.

SÖZEN, H.; GÖNEN, I.; SÖZEN, A.; KUTLUCAN, A.; KALEMCI, S.; SAHAN, M. Application of ATC/DDD methodology to evaluate of antibiotic use in a general hospital in Turkey. **Annals of clinical microbiology and antimicrobials**, [s. l.], v. 12, p. 23, 2013. Disponible em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24004538>>. Acceso em: 6 nov. 2018.

STOCKMANN, C.; SHERWIN, C. M. T.; AMPOFO, K.; HERSH, A. L.; PAVIA, A. T.; BYINGTON, C. L.; WARD, R. M.; SPIGARELLI, M. G. Characteristics of antimicrobial studies registered in the USA through ClinicalTrials.Gov. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 161–166, 2013. Disponible em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857913001477>>. Acceso em: 24 jun. 2018.

SUN, L.; KLEIN, E. Y.; LAXMINARAYAN, R. Seasonality and Temporal Correlation between Community Antibiotic Use and Resistance in the United States. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 55, n. 5, p. 687–694, 2012. Disponible em: <<https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cis509>>. Acceso em: 1 jul. 2018.

TACCONELLI, E. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia diagnosed at hospital admission: distinguishing between community-acquired versus healthcare-associated strains. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 53, n. 3, p. 474–479, 2004. Disponible em:

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

<<https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkh107>>. Acesso em: 2 nov. 2018.

TACCONELLI, E.; DE ANGELIS, G.; CATALDO, M. A.; MANTENGOLI, E.; SPANU, T.; PAN, A.; CORTI, G.; RADICE, A.; STOLZUOLI, L.; ANTINORI, S.; PARADISI, F.; CAROSI, G.; BERNABEI, R.; ANTONELLI, M.; FADDA, G.; ROSSOLINI, G. M.; CAUDA, R. Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, [s. l.], v. 53, n. 10, p. 4264–9, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19667289>>. Acesso em: 2 nov. 2018.

TAGGART, L. R.; LEUNG, E.; MULLER, M. P.; MATUKAS, L. M.; DANEMAN, N. Differential outcome of an antimicrobial stewardship audit and feedback program in two intensive care units: a controlled interrupted time series study. **BMC infectious diseases**, [s. l.], v. 15, p. 480, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26511839>>. Acesso em: 2 nov. 2018.

Temas de actualidad / Current topics. **Rev Panam Salud Publica**, [s. l.], v. 32, n. 5, 2012. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rpsp/v32n5/v32n5a09.pdf>. Acesso em: 30 jun. 2018.

The World Medicines Situation: Chapter 8. Rational use of medicines. [s.d.]. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js6160e/10.html>>. Acesso em: 22 jun. 2018.

Time Series Analysis Using ARIMA Model In R | DataScience+. [s.d.]. Disponível em: <<https://datascienceplus.com/time-series-analysis-using-arima-model-in-r/>>. Acesso em: 15 jul. 2018.

TONG, M. C.; WISNIEWSKI, C. S.; WOLF, B.; BOSSO, J. A. Comparison of Linezolid and Vancomycin for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia: Institutional Implications. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, [s. l.], v. 36, n. 7, p. 731–739, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27208687>>. Acesso em: 23 jun. 2018.

TORRADES, S. Uso y abuso de los antibióticos. [s. l.], 2013.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. **Tema 6: Modelización con datos de series temporales Universidad Complutense de Madrid 2013 1.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.ucm.es/data/cont/docs/518-2013-10-25-Tema_6_EctrGrado.pdf>. Acesso em: 8 out. 2018.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA. INSTITUTO DE SALUD EN EL TRÓPICO, O. A.; UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA. INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA, A. L.; ESLAVA-SCHMALBACH, J. H. **Revista de salud pública = Journal of public health.** [s.l.] : Instituto de Salud Publica, Facultad de Medicina - Universidad Nacional de Colombia, 2006. v. 8 Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642006000200005>. Acesso em: 1 jul. 2018.

User Guide | Support | Epi Info™ | CDC. [s.d.]. Disponível em:

<<https://www.cdc.gov/epiinfo/support/userguide.html>>. Acesso em: 15 jul. 2018.

VERNAZ, N.; HUTTNER, B.; MUSCIONICO, D.; SALOMON, J.-L.; BONNABRY, P.; LOPEZ-LOZANO, J. M.; BEYAERT, A.; SCHRENZEL, J.; HARBARTH, S. Modelling the impact of antibiotic use on antibiotic-resistant *Escherichia coli* using population-based data from a large hospital and its surrounding community. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 66, n. 4, p. 928–935, 2011. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkq525>>. Acesso em: 8 out. 2018.

VIGILANCIA, E. P. De; ROBLEDO, J. A.; LÓPEZ, J.; SIERRA, P.; ROBLEDO, C.; PFALLE, M. A.; JONES, R. N. “The Sentry antimicrobial surveillance program in Colombia: First findings in three hospitals in Medellín”. **Infection**, [s. l.], 2009.

VITO MUGGEO, A. M.; VITO MUGGEO, M. M. **The segmented Package Title Segmented relationships in regression models**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://ftp.uni-bayreuth.de/math/statlib/R/CRAN/doc/packages/segmented.pdf>>. Acesso em: 21 out. 2018.

WALLGREN, U. M.; ANTONSSON, V. E.; CASTRÉN, M. K.; KURLAND, L. Longer time to antibiotics and higher mortality among septic patients with non-specific presentations--a cross sectional study of Emergency Department patients indicating that a screening tool may improve identification. **Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine**, [s. l.], v. 24, p. 1, 2016. a.

WALLGREN, U. M.; ANTONSSON, V. E.; CASTRÉN, M. K.; KURLAND, L. Longer time to antibiotics and higher mortality among septic patients with non-specific presentations--a cross sectional study of Emergency Department patients indicating that a screening tool may improve identification. **Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine**, [s. l.], v. 24, p. 1, 2016. b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26733395>>. Acesso em: 23 jun. 2018.

WATIER, L.; CAVALIÉ, P.; COIGNARD, B.; BRUN-BUISSON, C. Comparing antibiotic consumption between two European countries: are packages an adequate surrogate for prescriptions? **Eurosurveillance**, [s. l.], v. 22, n. 46, 2017. a.

WATIER, L.; CAVALIÉ, P.; COIGNARD, B.; BRUN-BUISSON, C. Comparing antibiotic consumption between two European countries: are packages an adequate surrogate for prescriptions? **Eurosurveillance**, [s. l.], v. 22, n. 46, 2017. b. Disponível em: <<http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.46.17-00352>>. Acesso em: 24 jun. 2018.

WATTAL, C.; JOSHI, S.; SHARMA, A.; OBEROI, J. K.; PRASAD, K. J. Prescription auditing and antimicrobial resistance at a tertiary care hospital in New Delhi, India. **Journal of Hospital Infection**, [s. l.], v. 59, n. 2, p. 156–158, 2005.

WEBER, D. J.; RAASCH, R.; RUTALA, W. A. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens. **Chest**, [s. l.], v. 115, n. 3 Suppl, p. 34S–41S, 1999.

WILLEMSSEN, I.; BOGAERS-HOFMAN, D.; WINTERS, M.; KLUYTMANS, J. Correlation between antibiotic use and resistance in a hospital: Temporary and ward-specific observations. **Infection**, [s. l.], v. 37, n.

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

5, p. 432–437, 2009. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s15010-009-8325-y>>. Acesso em: 22 jun. 2018.

WILLMANN, M.; MARSCHAL, M.; HÖLZL, F.; SCHRÖPPEL, K.; AUTENRIETH, I. B.; PETER, S. Time Series Analysis as a Tool To Predict the Impact of Antimicrobial Restriction in Antibiotic Stewardship Programs Using the Example of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. [s. l.], 2013. a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1128>>. Acesso em: 8 out. 2018.

WILLMANN, M.; MARSCHAL, M.; HÖLZL, F.; SCHRÖPPEL, K.; AUTENRIETH, I. B.; PETER, S. Time series analysis as a tool to predict the impact of antimicrobial restriction in antibiotic stewardship programs using the example of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, [s. l.], v. 57, n. 4, p. 1797–803, 2013. b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23380719>>. Acesso em: 15 nov. 2018.

WINTERS, P. R. Forecasting Sales by Exponentially Weighted Moving Averages. **Management Science**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 324–342, 1960. Disponível em: <<http://pubsonline.informs.org/doi/abs/10.1287/mnsc.6.3.324>>. Acesso em: 15 jul. 2018.

YU, K. T.; WYER, P. C. Evidence Behind the 4-Hour Rule for Initiation of Antibiotic Therapy in Community-Acquired Pneumonia. **Annals of Emergency Medicine**, [s. l.], v. 51, n. 5, p. 651–662.e2, [s.d.].

ZIÓŁKOWSKI, G.; PAWŁOWSKA, I.; KRAWCZYK, L.; WOJKOWSKA-MACH, J. Antibiotic consumption versus the prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Clostridium difficile* infections at an ICU from 2014–2015. **Journal of Infection and Public Health**, [s. l.], 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29548877>>. Acesso em: 23 jun. 2018.

ZURITA, J.; JEANNETE. Resistencia bacteriana en el Ecuador. [s. l.], 2012. Disponível em: <<http://pucespace.puce.edu.ec/handle/23000/1119>>. Acesso em: 24 jun. 2018.

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

APENDICE

1. APENDICE 1 – CERTIFICACIÓN DEL COMITÉ DE ETICA

INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL
Hospital Carlos Andrade Marín

Quito, D.M., 16 de Diciembre de 2016

CERTIFICADO

El Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos del Hospital Carlos Andrade Marín, certifica que ha revisado el protocolo "USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN LA SEGURIDAD SOCIAL ECUATORIANA" del investigador Dr. Hugo Fernando Romo Castillo y determinan que no tiene observaciones desde el punto de vista ético.

A

Atentamente,

Abg. Cristina Valencia
SECRETARIA TÉCNICA
Comité de Ética en Investigación en Seres Humanos
Hospital Carlos Andrade Marín

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO - FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO –
CARRERA DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

2. APENDICE 2– SUBMISIÓN DEL ARTÍCULO

21/03/2020

E-mail de Universidade de São Paulo - Fwd: [SPM] Acuse de recibo de envio

Antonio Pazin Filho <apazin@fmrp.usp.br>

Fwd: [SPM] Acuse de recibo de envio

1 mensagem

Hugo Romo <hromo56@gmail.com>

20 de março de 2020 18:47

Para: Antonio Pazin Filho <apazin@fmrp.usp.br>

Artículo enviado para publicación

Enviado desde mi iPhone

Inicio del mensaje reenviado:

De: Salud Pública de México <saludpublicamex@gmail.com>

Fecha: 20 de marzo de 2020, 16:05:39 ECT

Para: Hola Hugo Fernando Romo Castillo <hromo56@gmail.com>

Asunto: [SPM] Acuse de recibo de envio

Responder a: "" <>

Este correo ha sido enviado a través del sistema de gestión en línea de Salud Pública de México. Puede responder directamente al mismo y su mensaje llegará al remitente original.

Hola Hugo Fernando Romo Castillo:

Gracias por enviar el manuscrito "Prescripción de antibióticos en un hospital de tercer nivel mediante el sistema ATC/DDD" a Salud Pública de México. Con nuestro sistema de gestión de revistas en línea, podrá iniciar sesión en el sitio web de la revista y hacer un seguimiento de su progreso a través del proceso editorial.

URL del manuscrito:

<http://www.saludpublica.mx/index.php/spm/author/submission/11327>

Nombre de usuario/a: hromo

En caso de dudas, contacte conmigo. Gracias por elegir esta revista para publicar su trabajo.

Salud Pública de México

Salud Pública de México

Salud Pública de México