

ANEXOS- IMPACTO DE LOS PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN LATINOAMÉRICA

Brandon Steven Aparicio Blanco
Yuliana Stephanie Ascencio Guzmán
Juan Felipe Rodríguez Gómez
Nicole Daniela Rojas Vásquez
Marcia Roxana Santafé Guerrero

Anexo 1 Miembros del PROA y herramientas de implementación

Tabla 4. Miembros del PROA y herramientas de implementación

	País	Miembros del PROA	Herramientas de implementación y seguimiento
Impacto del uso racional de antimicrobianos en una clínica de tercer nivel en Colombia (34)	Colombia, 2012 al 2014	Infectólogo y médico tratante	Implementación de la guía internacional de implementación de programas de gerenciamiento antimicrobiano por guías de manejo de patologías, políticas de restricción de antimicrobianos, control de dosis, análisis de antibiogramas
Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: a quasi-experimental study (44)	Brasil, 2003 a 2008	Infectólogo y farmacólogo	Infectólogo disponible por teléfono, revisión, de infectología diaria de las órdenes médicas con recomendaciones a los médicos, seguimiento cercano del farmacólogo, inicio de antibiótico oral al 3 día
Implementación de un programa de uso regulado de antibióticos en 2 unidades de cuidado intensivo medico-quirúrgico en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia (43)	Colombia, 2008 a 2009	Infectología	Elaboración de guía institucional de uso de antibióticos basa en perfil de resistencia local, ofreciendo manejo inicial, alternativas y esquema ante falla terapéutica, educación al personas, capacitación y ejercicios prácticos de seguimiento diario, acompañamiento en revistas y asesoría de infectología
Long-term impact of competitive biddings and an antimicrobial stewardship program in a general hospital in Chile (45)	Chile, 2005-2015	3 infectólogos y farmacólogo	Lista de antibióticos permitidos diaria, formatos de retroalimentación, infectólogos que reevalúan tratamiento, 3 seminarios semanales para educación al personal
Improved Outcomes When Antibiotic Prescribing Guidelines Are	Colombia, 2016	Infectólogo	Creación de guías, detección de factores de riesgo, clasificación de los pacientes

Followed by Healthcare Providers: Colombian Example to Encourage Adherence in Hospital Settings (47)			
Analysing policy interventions to prohibit over-the-counter antibiotic sales in four Latin American countries (42)	Chile, Colombia, Venezuela and México 1995–2009	Médicos tratante, farmaceuta, gerentes de las farmacias	Describir y evaluar las políticas de implementación de la prescripción de antibióticos (PROAS) en Latinoamérica
Evaluación del uso de antibióticos e impacto de una intervención dirigida a modificar la conducta prescriptiva en profilaxis quirúrgica en 6 hospitales del área metropolitana de Monterrey (46)	México, 2006	Infectólogo	Creación de guías de práctica clínica orientadas a la prescripción correcta de antibióticos teniendo en cuenta patrones de resistencia locales y patologías frecuentes.
Long-term impact of competitive biddings and an antimicrobial stewardship program in a general hospital in Chile (45)	Chile 2009-2013	No especificaron qué especialistas están involucrados.	Se basaron en la regulación de uso de antibióticos rigiéndose en una línea de uso de antibióticos en cirugía.
Antimicrobial Stewardship in Latin America (13)	Estados Unidos, Colombia, Chile 2017	Microbiólogos, farmacéuticos, intensivistas, clínicos,	Hacer encuestas en las cuales se demuestra que la implementación de los PROAs, está retrasada en Latinoamérica por la falta de compromiso por parte de las instituciones gubernamentales correspondientes.

		y peditras	
An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals (41)	Mundial 2014		Informar los beneficios de la implementación de una buena administración de los antimicrobianos

Anexo 2 Tablas de evidencia

Tabla 5. Tabla de evidencia.

Título/Autor/ Año/País	Diseño	Muestra	Criterios de evaluación	Resultados	Comentarios
1) "Implementación de un programa de uso regulado de antibióticos en 2 unidades de cuidado intensivo médico-quirúrgico en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia Pallares c, Martínez, 2012, Colombia	Prospectivo, observacional de cohortes	2 UCI en deadultos, cada una de 8 camas, siendo la UCI-1 de patología médica y la UCI-2 de patología quirúrgica. Se hizo un análisis preintervención de 7 meses y posintervención de 7 meses	Adherencia a guías de antibióticos, consumo de antibióticos en dosis diarias definidas, incidencia acumulada mensual de infección por E. Coli y K. Pneumoniae BLEE, P. aeruginosa resistente a cefalosporinas de cuarta generación y quinolonas, S. aureus oxacilina resistente y A. baumannii multirresistente	Adherencia a antibióticos mayor al 80%, disminución del consumo de vancomicina, meropenem, ciprofloxacina, ceftriaxona, con un aumento del consumo de cefepime y piperacilina tazobactam, lo que representa una disminución de la infección por P. aeruginosa ciprofloxacina resistente, E. Coli y K. pneumoniae BLEE y cefalosporinas de cuarta generación.	De acuerdo con la escala SIGN: es un artículo de alta calidad (+)(+) No tienen conflictos de interés Sugieren que cada hospital realice guías institucionales para la aplicación de PROAS Se reportan resultados de resistencia de gram negativos pero no de gram positivos
2) "Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an	Prospectivo, experimental	Estudio en hospital de cardiología, de 250	Conteo de número de dosis diarias definidas, tasa	Disminución del consumo de quinolonas,	De acuerdo con la escala SIGN: es un artículo de calidad

<p>antimicrobial stewardship program: a quasi-experimental study”</p> <p>Magedanz, L., Silliprandi, E.M. & dos Santos, R.P, 2012, Brasil</p>		<p>camas, con 3 UCI, servicio de cirugía y cardiología. Medición de consumo de antibióticos por 30 meses antes de la implementación (etapa 1), etapa 2 con periodo de intervención por 2 años con infectólogo y etapa 3 con control por 1 año por infectólogo y farmacólogo.</p>	<p>de adherencia, cambios en consumo de antibióticos, comparación de resistencia de bacterias antes y después de la intervención. Restricción de consumo de quinolonas, cefalosporinas de tercera generación, vancomicina y carbapenémicos.</p>	<p>clindamicina y ampicilina sulbactam con aumento del uso de cefalosporinas, adherencia del 64.1%, disminución del 69% de los costos</p>	<p>aceptable (+)</p> <p>No tienen conflictos de interés</p> <p>Sugieren la integración de infectólogo y farmacólogo como elemento clave en la aplicación del PROA</p>
<p>3) “Long-term impact of competitive biddings and an antimicrobial stewardship program in a general hospital in Chile”</p> <p>Fica, A., Valenzuela, C., Leiva, I., Vergara, T., Soto, A., Dabanch, J., & Magunacelaya</p>	<p>Estudio observacional, de cohortes</p>	<p>Muestra 3 infectólogos en días laborales con lista de antibióticos restringidos, en una lista (cefalosporinas de 2 a 4 generación, beta-lactámicos, quinolonas, aminoglucósidos,</p>	<p>Evaluación del consumo en adultos por dosis diaria definida, análisis de gastos por softwares del Instituto Nacional de Estadística en Chile, análisis de infecciones nosocomiales por coeficiente de</p>	<p>Disminución del consumo de antibiótico, no aumento o reducción significativa de la resistencia, disminución de la mortalidad</p> <p>El consumo bajó de</p>	<p>De acuerdo con la escala SIGN: es un artículo de alta calidad (+)(+)</p> <p>Los PROAS favorecen la disminución en el consumo de antibióticos, de gastos y disminución de la mortalidad</p>

<p>, P, 2018, Chile.</p>		<p>clindamicina, vancomicina, tigeciclina y linezolid.</p> <p>Comparación período preintervención y postintervención</p>	<p>Spearman, análisis de mortalidad.</p>	<p>221,3 a 170 dosis diarias definidas por 100 días camas (medianas) al primer año. En el último año el consumo declinó un 27,6%. La mediana del gasto por cama ocupada se redujo de 13 a 10 US\$ el primer año y a 6 US\$ el último año (-57%).</p>	
<p>4) “Impacto del uso racional de antimicrobianos en una clínica de tercer nivel en Colombia”</p> <p>Pallares Christian J, 2017, Colombia.</p>	<p>Prospectivo, experimental</p>	<p>Comparación de periodo preintervención de 11 meses y postintervención de 11 meses del consumo y resistencia de antimicrobianos, en un hospital de tercer nivel en Medellín con servicio de hospitalización</p>	<p>Consumo de antibióticos determinado por dosis diaria definida, susceptibilidad de microorganismos en muestras clínicas por medio de Vitek-2, determinación de infección nosocomial por criterios del CDC</p>	<p>Adherencia a guías del 82%, disminución del consumo de meropenem, colistin, ceftriaxona y vancomicina con aumento del consumo de daptomicina, imipenem y linezolid. En cuanto a resistencia, disminución</p>	<p>De acuerdo con la escala SIGN: es un artículo de calidad aceptable (+)</p> <p>No tienen conflictos de interés</p> <p>Las estrategias de PROAS consisten en guías de manejo para cada patología según los patrones microbiológicos</p>

		<p>ón 13 camas de cuidados especiales y 6 camas de UCI donde se implementó un infectólogo y una guía internacional de implementación de PROA</p>	<p>(Centers for Disease Control and Prevention), análisis de antibiogramas de microorganismos aislados</p>	<p>de resistencia a P. aeruginosa a carbapenémicos y antimicrobianos, aumento de enterobacterias BLEE y de la resistencia a piperacilina-tazobactam</p>	<p>os regionales, restricción de antibióticos y control de las conductas en prescripción</p>
<p>5) “Improved Outcomes When Antibiotic Prescribing Guidelines Are Followed by Healthcare Providers: A Colombian Example to Encourage Adherence in Hospital Settings”</p> <p>Feinstein M, Escandón-Vargas K, Reyes S, Hernández-Gómez C, Pallares CJ, Villegas MV, 2017, Colombia.</p>	<p>Estudio prospectivo</p>	<p>Estudio de 80 pacientes en UCI por 8 meses durante el tratamiento antibiótico, 54 tratados empíricamente con adherencia a las guías institucionales</p>	<p>Implementación de guías institucionales</p>	<p>No hay diferencias entre la adherencia de especialistas y médicos generales en la prescripción de antibióticos, mejor desenlace clínico y económico,</p>	<p>De acuerdo con la escala SIGN: es un artículo de calidad aceptable (+)</p> <p>No tienen conflictos de interés</p> <p>Se recomienda estimular al personal de salud a adherir las guías de PROAS, educarse y hacer reglas para que se implementen en el hospital</p>

<p>6) “Recommendations for Implementing Antimicrobial Stewardship Programs in Latin America and the Caribbean: Manual for Public Health Decision-Makers.”</p> <p>2018</p>	<p>Revisión sistemática de la literatura</p>	<p>Países de Latinoamérica y El Caribe</p>		<p>Los principales objetivos de las ASP fueron similares. en todos los países: - Se redujo o estabilizó resistencia antimicrobiana En un 87% - Se redujo en un 53% la prescripción de antibióticos - Se mejoró la clínica en 49%. -Los objetivos fueron similares a los del resto del mundo.</p>	<p>De acuerdo con la escala SIGN: es un artículo de alta calidad (+)(+)</p>
<p>7) “Grupo Colaborativo de Resistencia Bacteriana, Chile: recomendaciones 2014 para el control de la resistencia bacteriana”</p>				<p>La resistencia bacteriana ofrece una epidemiología cambiante por lo que se hace necesaria la revisión periódica de las conductas y procedimientos frente a este tema, tanto desde el punto de</p>	<p>-Incluye un equipo multidisciplinario con larga experiencia. -Los asistentes a los talleres son de diferentes hospitales de varias ciudades de Chile, lo que es importante, ya que así se puede llegar a toma en cuenta que en</p>

				vista diagnóstico, terapéutico, epidemiológico como del control de su diseminación .	diferentes regiones y sitios el comportamiento y resistencia bacteriana es cambiante.
8) “Antimicrobial stewardship program in a developing country: the epidemiological barrier” Rev Panam Salud Publica 2011.Argentina.	Estudio de ensayo comunitario	Hospital de mediana complejidad de 140 camas en Vicente López, Buenos Aires, Argentina.	Se realizaron dos fases: la primera Implementando una política que requiere aprobación de un médico especialista en enfermedades infecciosas para antibióticos seleccionados (cefepima, ceftazidima, ceftriaxona, colistina, imipenem, piperacilina-tazobactam y vancomicina) (fase 1, 1 de abril 1 a 31 de marzo de 2008). Los farmacéuticos revisaron las recetas todos los días y el equipo mantuvo conversaciones con los médicos prescriptores para seguir las pautas del hospital.	A pesar de haber implementado o ASP en el que varios de las estrategias (básicas y suplementarias) fueron utilizadas por equipo de enfermedades infecciosas, otros factores pueden contribuir para amplificar y diseminar el problema de las bacterias. El creciente número de medidas e intervenciones invasivas. así como las deficientes normas de higiene existentes. y medidas no medicinales inadecuadas (por ejemplo, mano	-Resalta y muestra la mejora en el uso de antibióticos durante las fases y así mismo la incidencia de infecciones hospitalarias por organismos multirresistentes en respectivas fases. -No presenta ningún conflicto

			Después de 1 año de implementación del programa, detuvimos la política de restricción y continuamos trabajando con las otras herramientas del programa (fase 2, del 1 de abril de 2008 al 31 de marzo de 2009).	desinfección) para la profilaxis de infecciones parecen jugar un papel significativo en las tasas de resistencia bacteriana.	
9)“A Collaborative Initiative For the Containment of Antimicrobial Resistance in Mexico” Mussaret B., Dreser, Figueroa. 2013, México.	Estudio prospectivo.	Sector veterinario y sector humano	Se evaluó el uso de antibióticos en cada uno de los sectores de manera interdisciplinaria	Estrategias que podrían utilizarse para lograr un estrategia nacional para contener la resistencia antimicrobiana son de la siguiente manera: (i) sensibilización entre los responsables de la formulación de políticas y profesionales médicos y veterinarios a través de variados canales de comunicación, (ii) la entrega de un público masivo	De acuerdo con la escala SIGN: es un artículo de alta calidad (+)(+)

				<p>campaña educativa con participación de los medios de comunicación y (iii) facilitando el consenso.</p>	
<p>10) “Analysing policy interventions to prohibit over-the-counter antibiotic sales in four Latin American countries”</p> <p>Witz, Herrera, Téllez, Et al. 2013. México.</p>	<p>Estudio observacional transversal</p>	<p>Ventas minoristas del sector privado de los países de Chile, Colombia, Venezuela y México.</p>	<p>Se evaluaron las estrategias de prohibición de la venta libre de antibióticos, además, legislaciones y literatura gris.</p>	<p>Mientras que Chile implementó un paquete integral de intervenciones para acompañar cambios en la regulación, la reforma de Colombia se limitó al distrito de la capital y Venezuela se limitó a sólo algunos antibióticos y sin campañas de sensibilización. En México, no se promulgó ninguna aplicación.</p>	<p>Conjuntos de datos tan completos de ventas y distribución de antibióticos no están descritos para muchos Países por lo cual se puede sesgar la información.</p>
<p>11) “A cost-effectiveness analysis of two different antimicrobial stewardship programs”</p> <p>Okumura, Riveros, Gomes da</p>	<p>Estudio de cohorte</p>	<p>Hospital universitario de Brasil</p>	<p>Se implementaron dos estrategias diferentes de programas de administración antimicrobiana y se compararon. Los aspectos evaluados incluyeron: la</p>	<p>El Programa de administración de antimicrobianos combinados fue más rentable, lo que significa que las estrategias de</p>	<p>Evalúan aspectos con son específicos en el hospital como la carga de trabajo, costos etc, que varían entre instituciones por lo cual la costo</p>

Silva. 2015. Brazil.			carga de trabajo, el costo de las dosis diarias definidas, la duración de la estadía, el laboratorio y los recursos de imagen utilizados para diagnosticar infecciones.	administración con tales características serían de especial interés en una perspectiva social y clínica.	efectividad en otros centros de salud puede variar. De acuerdo con la escala SIGN: es un artículo de alta calidad (+)(+)
12) “An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals” Howard, Pulcini, Levy Hara, Goul Et al. 2018.	Estudio observacional transversal	Cualquier hospital en el mundo que tuviera acceso a la encuesta.	Se realizó una encuesta de 43 preguntas basadas en información obtenida de diferentes bases de datos sobre publicaciones de parámetros e información de administración de antibióticos (AMS)	Se obtuvieron 660 respuestas de hospitales en 67 países: África, 44; Asia, 50; Europa, 361; norte América, 72; Oceanía, 30; y América del Sur y Central, 103. Las normas nacionales de AMS existían en el 52% de los países, El 4% los planeaba y el 58% tenía un programa AMS.	No presenta ningún conflicto de interés ni aprobación ética.
13) “Antimicrobial stewardship in latin america”	Estudio transversal	67 países de 6 continentes, las cuales tuvieron 660 respuestas. los países de latinoamerica nos incluidos fueron Argentina,	Se realizaron dos encuestas a los diferentes países de los cuales se obtuvieron 660 respuestas.	Se vio que las horas usadas por parte de los miembros que conforman los PROAS son similares, siendo:	

		Peru, Venezuela, Chile Colombia y Uruguay.		-9h farmacéutico -12 h médico - 7 h microbiólogo Además se vio que 56% de los hospitales tenían un PROA publicado	
14) A global call from five countries to collaborate in antibiotic stewardship: united we succeed, divided we might fail Autores: Goff DA, Kullar R, Goldstein EJC, et al Año: 2017	Revisión narrativa	Reportes de la aplicación de PROAS en USA, Colombia, Australia, Sudáfrica y Reino Unido.	Estudios de PROA en diferentes hospitales de diferentes países que aportan sobre historia, implementación, educación, apoyo y pronóstico	Cada país tiene una manera propia de aplicar los PROA, las cuales cuando se fusionan o se tienen en cuenta para crear otros PROA, tienen un efecto positivo, todos los profesionales médicos deben ser instruidos para lograr implementar estos programas	No utiliza información estadística No tienen conflictos de interés
15) “Evaluación del uso de antibióticos e impacto de una	Estudio multicéntrico	etapa 1: Se evaluó a 358 pacientes quirúrgicos	El estudio tuvo 3 etapas. 1- preintervención: se aplicaron encuestas y	se disminuyó el inicio inadecuado de los esquemas en un 84.1%,	La implementación de los PROAs puede mejorar las

intervención dirigida a modificar la conducta prescriptiva en profilaxis quirúrgica en 6 hospitales del área metropolitana de Monterrey. Cirugía y Cirujanos” Autores: Palacios-Saucedo, G et al Año:26/10/2016		Etapa 2: Se evaluó a 303 pacientes quirúrgicos	según los resultados, se crearon guías de práctica clínica 2-intervención: se implementaron las guías en los 6 hospitales. 3-post intervención: se evaluó el impacto de las guías en las conductas de prescripción.	los esquemas inadecuados en un 75.3%, y la dosificación inadecuada en un 51.2%	conductas de prescripción
---	--	--	---	--	---------------------------

Anexo 3.

Durante este trabajo, se incluyeron artículos realizados en 11 años, de 2007 a 2018, en 4 bases de datos, los cuales posterior a la búsqueda con términos Mesh y Decs, aplicando criterios de inclusión y de exclusión, sacando textos repetidos, incluyendo textos completos, se redujeron a 15 artículos.

Del total de artículos utilizados, se prosiguieron a clasificar según el tipo de estudio

Implementación

Tipos de estudios analizados		Cantidad de estudios analizados
Experimentales	0	0
Observacionales	Revisión sistemática	1
	Estudio transversal	3

La cantidad de estudios incluidos para el análisis del impacto de los PROA fueron 4 artículos, clasificados como observacionales y experimentales.

- Estudios observacionales

Se manejaron 4 artículos en los cuales incluyen diferentes países a nivel mundial, principalmente de Latinoamérica, evaluando regiones y centros de atención los cuales presentaran o no ya un PROA, manera de implementación, funcionamiento y estrategias para hacerlo cumplir.

- Estudios experimentales

No se usó ningún estudio experimental.

Uso de antibióticos

Tipos de estudios analizados		Cantidad de estudios analizados
Experimentales	Ensayos clínicos	2
Observacionales	Estudio de cohortes	2
Multicéntrico	Estudio de cohortes	1

La cantidad de estudios incluidos para el análisis del uso de antibióticos fue de 5 artículos, clasificados como observacionales y experimentales.

- Estudios observacionales y multicéntricos.

Se manejaron 2 estudios observacionales en Cali y en Chile y un estudio multicéntrico en Monterrey, México en que evaluaban el cambio en las conductas de prescripción luego de la aplicación de guías y programas institucionales.

- Estudios experimentales

Se manejaron 3 estudios experimentales, en Colombia en las ciudades Medellín y Cali y México, en la ciudad de Monterrey. Estos evalúan un periodo pre intervención y post-intervención para analizar los cambios en la prescripción de antibióticos luego de implementar PROAs.

Resistencia de antibióticos

Tipos de estudios		Cantidad de estudios
--------------------------	--	-----------------------------

analizados		analizados
Experimentales	Ensayos clínicos	3
Observacionales	Estudio de Cohortes	2
Revisión narrativa		1

La cantidad de estudios incluidos para el análisis de la disminución o aumento de la resistencia fue de 6 artículos, clasificados como observacionales, experimentales y revisión narrativa.

- Estudios observacionales

Se manejaron 3 estudios observacionales en Colombia y Chile quienes evaluaban la evolución de la resistencia posterior a la restricción del uso de antibióticos y de la aplicación de guías institucionales.

- Estudios experimentales

Se manejaron 2 estudios experimentales, en Colombia y en Brasil, los cuales evalúan un periodo pre intervención y posteriormente, los resultados que se obtienen en diferentes etapas tras la implementación de infectólogo y farmacólogo.

- Revisión narrativa

Se reporta una revisión narrativa que describe la implementación del PROA en Australia, Colombia, Estados Unidos, Reino Unido, refiriéndose a la disminución de la resistencia en Colombia sin dar datos estadísticos.

Costo Efectividad

Tipos de estudios analizados		Cantidad de estudios analizados
Experimentales	Ninguno	Ninguno
Observacionales	Estudio de cohortes	1
	Serie de casos	1

La cantidad de estudios incluidos para el análisis de costo efectividad fue de 2 artículos, solamente observacionales.

- Estudios observacionales

Se usaron 2 estudios observacionales, en Brasil y Chile, en el cual en el primero se comparan dos métodos de tipos de PROA evaluando variables como cantidad de dosis por cama y costo de dosis. En el segundo estudio, se compararon dos periodos de tiempo, antes y después de implementación de un programa de optimización calculando el porcentaje de ahorro dado al usar un PROA.

- Estudios experimentales

No se usó ningún estudio experimental.

Anexo 4. Listas de calidad SIGN

Se aplicó la escala de calidad de lista de chequeo SIGN a 8 artículos de los 15 estudios revisados (*Tabla 5*) los cuales son:


- Estudios de cohortes: Artículos: # 1,3,11
- Estudio experimental: Artículos: # 2,4
- Estudio prospectivo: Artículos: #5,9
- Revisión sistemática de la literatura: #6

Tabla 6: Calidad de artículos evaluados con lista de chequeo SIGN

Calidad según lista de chequeo SIGN	Número de artículos	Artículos
Calidad Alta	5	1,3,6,9,11
Calidad aceptable	3	2,4,5
Calidad intermedia	Ninguno	Ninguno

Tabla 7: Lista de chequeo SIGN

Tomada de: <https://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>

		<h2>Methodology Checklist 3: Cohort studies</h2>	
Study identification <i>(Include author, title, year of publication, journal title, pages)</i>			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<p>Before completing this checklist, consider:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Is the paper really a cohort study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. 2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.. 			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify): Please note that a retrospective study (ie a database or chart study) cannot be rated higher than +.			
Section 1: Internal validity			
<i>In a well conducted cohort study:</i>		Does this study do it?	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. ¹	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
SELECTION OF SUBJECTS			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation. ²	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>

1

2

1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied. ³	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis. ⁴	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed. ⁵		
1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status. ⁶	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>



Methodology Checklist 2: Controlled Trials

Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)

Guideline topic:

Key Question No:

Reviewer:

Before completing this checklist, consider:

1. Is the paper a **randomised controlled trial** or a **controlled clinical trial**? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a **controlled clinical trial** questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question 2. Other reason (please specify):

3

4

5


6

Section 1: Internal validity		
<i>In a well conducted RCT study...</i>		Does this study do it?
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.3	<i>An adequate concealment method is used.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	
1.9	<i>All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>

1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
------	---	--

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	<i>How well was the study done to minimise bias?</i> Code as follows:	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject θ <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	
2.4	Notes. Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	

 SIGN	<h2>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</h2>	
Study identification <i>(Include author, title, year of publication, journal title, pages)</i>		
Guideline topic:	Key Question No:	Reviewer:

Before completing this checklist, consider:

1. Is the paper a **randomised controlled trial** or a **controlled clinical trial**? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a **controlled clinical trial** questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question 2. Other reason (please specify):

Section 1: Internal validity

<i>In a well conducted RCT study...</i>		Does this study do it?
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	<i>An adequate concealment method is used.</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	
1.9	<i>All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).</i>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>

1.1 0	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	<i>How well was the study done to minimise bias?</i> Code as follows:	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	
2.4	Notes. Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	

Bibliografía

1. Gaynes R, Edwards JR, System NNIS. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clin Infect Dis. 2005;41(6):848-54.
2. Lee ventola, C. The Antibiotic Resistance Crisis. PyT. 2015;40(4): 277–283
3. Lorenzo-Díaz, Fernández-López , Lurz , Bravo , Espinosa .Crosstalk between vertical and horizontal gene transfer: plasmid replication control by a conjugative relaxase.2017 Jul 27;45(13):7774-7785. doi :10.1093/nar/gkx450.
4. Bartlett, J.G, Gilbert, D.N, spellberg, B. Seven Ways to Preserve Antibiotics. CID. 2013;56(10): 1445-1450.

5. Bavestrello L, Cuellar L, García P. Guía para la implementación de programa de optimización de antimicrobianos a nivel hospitalaria. Organización Mundial de la Salud. 2016.
6. Organización Mundial de la Salud. Proyecto de plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos [Internet]. 2015 [citado el 16 de mayo del 2019].
7. López Pueyo MJ, Barcenilla Gaite F, Amaya Villar R, Garnacho Montero J. Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos. Med. Inten Barcelona. [Internet]. 2011 ene.-feb Consultado: 2017 Mar 18; 35(1): 41-53. Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es/multirresistencia-antibiotica-unidades-criticos/articulo/S0210569110002536/>
8. Falagas ME, Bliziotis IA. Fundamentals of Antibiotics. In: McKean SC, Ross JJ, Dressler DD, Scheurer DB. eds. Principles and Practice of Hospital Medicine, 2e New York, NY: McGraw-Hill
9. Organización Mundial de la Salud. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization, 2015 [citado 16 de Mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.who.int>
10. O'Neill J. Tackling drugs-resistant infections globally: Final report and recommendations. 2016 [citado 16 de Mayo de 2019]. Disponible en <https://amr-review.org/>
11. Memish ZA, Shibl AM, Kambal AM, Ohaly YA, Ishaq A, Livermore DM. Antimicrobial resistance among non-fermenting Gram-negative bacteria in Saudi Arabia. J Antimicrob Chemother. 2012;67(7):1701-5.
12. Pan American Health Organization. Florida International University. Recommendations for Implementing Antimicrobial Stewardship Programs in Latin America and the Caribbean: Manual for Public Health Decision-Makers. Washington, D.C.: PAHO, FIU; 2018.
13. Levy-Hara G, Ramón-Pardo P, Castro JL, Hernández-Gómez C, Bavestrello L, Villegas MV. Chapter 19.3 - Antimicrobial Stewardship in Latin America. Antimicrobial Stewardship [Internet]. 2017.
14. Levy Hara Gabriel. Panorama sobre los Programas de Optimización de Antimicrobianos en América Latina. Organización mundial de la salud; 2018;4:14-16.
15. Denamur, E., Lecointre, G., Darlu, P., Tenailon, O., Acquaviva, C., Sayada, C., Radman, M. (2000). Evolutionary implications of the frequent horizontal transfer of mismatch repair genes. Cell, 103(5), 711-721. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11114328>.
16. Cordiés L, Machado I, Hamilton ML. Principios generales de la terapéutica antimicrobiana Acta Médica. 1998;8(1):13-27
17. Xu, J. Murphy, S. Deaths: Final Data for 2016. National Vital Statistics Reports. 2018;67(5)
18. Glaser, R. J. General Principles of Antibiotic Therapy. The Journal of the American Dental Association, 46(2), 129–134.
19. MacDougall, Conan. Quimioterapia de las enfermedades infecciosas Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica, 13e Eds. Laurence L. Brunton, et al. New York, NY: McGraw-Hill

20. Trevor, A. J., Katzung, B. G., & Masters, S. B. (2008). *Katzung & Trevor's pharmacology: Examination & board review* (8th ed.). New York: McGraw Hill Medical.
21. Falagas ME, Bliziotis IA. Fundamentals of Antibiotics. In: McKean SC, Ross JJ, Dressler DD, Scheurer DB. eds. *Principles and Practice of Hospital Medicine*, 2e New York, NY: McGraw-Hill
22. Luterbach CL, Boshe A, Henderson HI, Cober E, Richter SS, Salata RA, et al. The Role of Trimethoprim/Sulfamethoxazole in the Treatment of Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Open forum infectious diseases* 2019 Jan;6(1)
23. Gumbo, T. Principios generales del tratamiento antimicrobiano. In: Kenneth, J (ed.) *Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica*, 13e. EEUU: McGRAW-HILL; 2019.
24. Sistema Nacional de Vigilancia de las Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Protocolo general de vigilancia y control de microorganismos multirresistentes o de especial relevancia clínico-epidemiológica. Madrid. Noviembre de 2016. Citado: [22 Mayo 2019]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/pdf_2016/Protocolo-MMR.pdf
25. Estepa, V., Rojo, B., Azcona-Gutiérrez, J. M., Olarte, I., Torres, C., & Sáenz, Y. Caracterización de mecanismos de resistencia a carbapenémicos en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital español. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 35(3), 141–147.
26. Jacoby, G. AmpC B-Lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1): 161–182
27. Blanco, P, -hernando , S. Bacterial Multidrug Efflux Pumps: Much More Than Antibiotic Resistance Determinants. *Microorganisms.* 2016;14(4)
28. Gomez C, Leal A, Perez MdJ, Navarrete Myriam. Mecanismos de resistencia en *pseudomonas aeruginosa*: entendiendo a un peligroso enemigo. 2005;53.
29. Bush K, Jacoby G. Updated Functional Classification of B-Lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2010;(53):969-976.
30. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(7):524-34.
31. Jacoby G. AmpC -Lactamases. *Clinical microbiology reviews* [Internet]. 2009 [cited 28 September 2019];(22):161-182. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2620637/pdf/0036-08.pdf>
32. Kaiser G. 3.1: Horizontal Gene Transfer in Bacteria [Internet]. *Biology LibreTexts.* 2019 [citado 29 septiembre 2019]. disponible en: [https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Microbiology/Book%3A_Microbiology_\(Kaiser\)/Unit_2%3A_Bacterial_Genetics_and_the_Chemical_Control_of_Bacteria/3%3A_Bacterial_Genetics/3.1%3A_Horizontal_Gene_Transfer_in_Bacteria](https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Microbiology/Book%3A_Microbiology_(Kaiser)/Unit_2%3A_Bacterial_Genetics_and_the_Chemical_Control_of_Bacteria/3%3A_Bacterial_Genetics/3.1%3A_Horizontal_Gene_Transfer_in_Bacteria)
33. Clark, D. P., & Pazdernik, N. J. (2013). *Molecular Evolution.* *Molecular Biology*, 673–679.

34. Pallares Christian J, Cataño Juan C. Impacto del uso racional de antimicrobianos en una clínica de tercer nivel en Colombia. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2017 Jun [citado 2019 Ago 21] ; 34(3): 205-211. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182017000300001&lng=es.
35. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 1997 Apr;18(4):275-291.
36. Leuthner K, Doern G. Antimicrobial stewardship programs. American Society for Microbiology 2013.
37. Al-Hamad A. The need for antimicrobial stewardship: A public health concern. *Journal of Infection and Public Health* 2013;7(2):174-175.
38. Rodríguez-Baño, J., Paño-Pardo, J. R., Álvarez-Rocha, L., Asensio, Á., Calbo, E., Cercenado, E., et al. (2012). Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(1), 22.e1-22.e23.
39. Cox JA, Vlieghe E, Mendelson M, Wertheim H, Ndegwa L, Villegas MV, et al. Antibiotic stewardship in low- and middle-income countries: the same but different? *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2019 May 20];23(11):812–8
40. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrobial Resistance & Infection Control* [Internet]. 2019 Feb 12 [cited 2019 May 20];8(1):N.PAG
41. Howard P, Pulcini C, Levy G, et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programs in hospitals. 2014, *J antimicrob Chemother.* 201 (70): 1245-1255
42. Wirtz VJ, Herrera-Patino JJ, Santa-Ana-Tellez Y, Dreser A, Elseviers M, Vander Stichele RH. Analysing policy interventions to prohibit over-the-counter antibiotic sales in four Latin American countries. *Tropical Medicine & International Health* 2013 Jun;18(6):665-673.
43. Pallares c, Martinez E. Implementación de un programa de uso regulado de antibióticos en 2 unidades de cuidado intensivo médico-quirúrgico en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia. *infectio.* 2012;(16(4):192-198.
44. Magedanz, L., Silliprandi, E.M. & dos Santos, R.P. Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: a quasi-experimental study. *Int J Clin Pharm* (2012) 34: 290
45. Fica, A., Valenzuela, C., Leiva, I., Vergara, T., Soto, A., Dabanch, J., & Magunacelaya, P. (2018). Long-term impact of competitive biddings and an antimicrobial stewardship program in a general hospital in Chile. *Revista Médica de Chile*, 146(9), 968–977.
46. Palacios-Saucedo, G. del C., de la Garza-Camargo, M., Briones-Lara, E., Carmona-González, S., García-Cabello, R., Islas-Esparza, L. A., ... Solórzano-Santos, F. (2017). Evaluación del uso de antibióticos e impacto de una intervención dirigida a modificar la conducta prescriptiva en profilaxis quirúrgica en

- 6 hospitales del área metropolitana de Monterrey. *Cirugía y Cirujanos*, 85(6), 459–470.
47. Feinstein M, Escandón-Vargas K, Reyes S, Hernández-Gómez C, Pallares CJ, Villegas MV. Improved Outcomes When Antibiotic Prescribing Guidelines Are Followed by Healthcare Providers: A Colombian Example to Encourage Adherence in Hospital Settings. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. Cambridge University Press; 2017;38(6):756–8.
 48. Goff DA, Kullar R, Goldstein EJC, et al. A global call from five countries to collaborate in antibiotic stewardship: united we succeed, divided we might fail. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e56–e63
 49. Okumura L. Riveros B. Gómez M. et al. A cost-effectiveness analysis of two different antimicrobial stewardship programs. 2016 Volumen 20 (3) : Pag 255-261
 50. Villegas M, Esparza G, Zurita J. Guía para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario. Asociación Panamericana de Infectología (API) 2016 Agosto,:1-91.
 51. Seija V, Vignoli R. Principales grupos de antibióticos. *Temas de bacteriología y virología médica*. 2006:631-47.
 52. Pérez M, Mota M. Morfología y estructura bacteriana. *Revista en internet*. 2000;3(2):23-42.
 53. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: *Diccionario de la lengua española*, 23.^a ed., [versión 23.2 en línea]. <<https://dle.rae.es>> [Fecha de la consulta]
 54. Aafhospitalaria.org.ar. (2019). [online] Available at: <http://www.aafhospitalaria.org.ar/red/pdf/Faltaeficacia.pdf> [Accessed 17 Oct. 2019].
 55. Who.int. (2019). *OMS | Carga mundial de infecciones asociadas a la atención sanitaria*. [online] Available at: https://www.who.int/gpsc/country_work/burden_hcai/es/ [Accessed 17 Oct. 2019].
 56. Who.int. (2019). *OMS | Carga mundial de infecciones asociadas a la atención sanitaria*. [online] Available at: https://www.who.int/gpsc/country_work/burden_hcai/es/ [Accessed 17 Oct. 2019].
 57. Avendaño Sola (2019). *Interferones: tipos y acciones*. [online] CONSENSO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS HEPATITIS B Y CVIRUS DE LA HEPATITIS C. Available at: http://xml.sweetwaves.xyz/click?i=MvFb92TJaGE_0 [Accessed 23 Oct. 2019].
 58. Patiño D. ¿ Por qué las bacterias se hacen resistentes a la acción de los antibióticos?. *Umbral Científico*. 2003(3):48-56.
 59. Brandan N, Llanos C, Barrios MB, Escalante Marassi AP, Ruíz Díaz DA. Proteínas plasmáticas. Universidad Nacional del Nordeste.[Fecha de acceso 28 de Octubre de 2010]. España. Disponible en: www.aeap.es/archivo/6698f1208f625c5f26da0587e962f425.pdf. 2008.
 60. Higiene.edu.uy. (2019). [online] Available at: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/Libro2002/Cap%209.pdf> [Accessed 17 Oct. 2019].
 61. Ramos, V., Duarte, C., Díaz, A. and Moreno, J. (2013). Elementos genéticos móviles asociados con resistencia a eritromicina en aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* en Colombia. *Biomédica*, 34(0), p.209.

