

Intervenciones farmacéuticas y desenlaces clínicos en un programa de gerenciamiento de antimicrobianos

Pharmaceutical interventions and clinical outcomes in an antimicrobial stewardship program

Héctor Holguín¹, Pedro Amariles², William Ospina³, Miguel Pinzón³ y Johan Granados²

¹Clínica Medellín S.A - Quironsalud. Grupo de investigación Promoción y Prevención Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Colombia.

²Grupo de Investigación Promoción y Prevención Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Colombia.

³Clínica Medellín S.A. Colombia.

Este proyecto ha sido financiado con recursos de la Clínica Medellín S.A. y el Grupo de Investigación Promoción y Prevención Farmacéutica de la Universidad de Antioquia, Colombia.

Recibido (segunda versión): 24 de octubre de 2019 / Aceptado: 12 de junio de 2020

Resumen

Introducción: La participación del farmacéutico en el programa de gerenciamiento de antimicrobianos (PGAn) se ha asociado con mejores resultados. **Objetivos:** Describir las intervenciones farmacéuticas y desenlaces clínicos de un PGAn centrado en antimicrobianos de amplio espectro, en pacientes hospitalizados en una institución de alta complejidad. **Método:** Estudio observacional, prospectivo, en pacientes ingresados a una clínica de alta complejidad entre agosto de 2016 y septiembre de 2017. En el entorno de un PGAn, un farmacéutico con entrenamiento en enfermedades infecciosas evaluó e intervino la antibioticoterapia, en conjunto con el médico infectólogo, quien realizó la modificación de la antibioticoterapia pertinente. Adicionalmente, se documentó el desenlace clínico. **Resultados:** Se incluyeron 258 pacientes. El 16,1% de los antimicrobianos se valoró como no indicado. Se realizaron 126 intervenciones farmacéuticas con 82,5% de aceptación. El desenlace principal fue la curación clínica y/o microbiológica de la patología infecciosa. **Conclusión:** El problema asociado al antimicrobiano con mayor frecuencia en la población de estudio fue el espectro antimicrobiano con respecto a la sensibilidad del microorganismo. Siendo consecuentes, el de-escalamiento fue la intervención farmacéutica con mayor prevalencia. Se alcanzó un porcentaje de aceptación similar a otros estudios, de las intervenciones realizadas por el farmacéutico en el entorno del PGAn. La curación clínica y/o microbiológica fue la principal causa de egreso hospitalario.

Palabras clave: programa de gerenciamiento de antimicrobianos; farmacéutico; antimicrobianos; resistencia bacteriana; servicio farmacéutico hospitalario.

Abstract

Background: The pharmacist's participation in the antimicrobial stewardship program (AMSP) has been associated with better outcomes. **Aims:** To describe the pharmaceutical interventions and clinical outcomes of a PGA focused on broad-spectrum antibiotics in hospitalized patients in a tertiary healthcare setting. **Method:** Prospective observational study in patients admitted to a tertiary healthcare setting between August-2016 and September-2017. In the context of a AMSP, a pharmacist training in infectious diseases evaluated and intervened antibiotic therapy, with the infectious disease specialist, who performed relevant modification of the antibiotic therapy. In addition, the clinical outcome was evaluated and documented. **Results:** 258 patients were included. 16.1% of antibiotics were assessed as not indicated. A total of 126 pharmaceutical interventions were performed with 82.5% acceptance. The main outcome was the clinical and/or microbiological cure of infection. **Conclusion:** The problem associated with the antibiotic most frequently in the study population was the antimicrobial spectrum. Being consistent, de-escalation was the pharmaceutical intervention with the highest prevalence. A high percentage of acceptance of the interventions performed by the pharmacist in the environment of the PGAn was considered. Clinical and/or microbiological cure was the main cause of hospital discharge.

Keywords: antimicrobial stewardship; pharmacist; antimicrobial agents; antibiotic resistance; hospital pharmaceutical service.

Correspondencia a:

Héctor Holguín Yepes
hector_holguin30@hotmail.com

Introducción

La infección por microorganismos multi-resistentes tiene mayor índice de mortalidad, resultados clínicos adversos y mayor costos asociados al sistema de salud¹, causando unas 23.000 muertes cada año en Estados Unidos de América². En este contexto, existe una relación directa entre la resistencia a antimicrobianos y el incremento de la prescripción y consumo de los mismos^{3,4}. Por su parte, el limitado desarrollo de nuevas moléculas y los costos asociados a la resistencia antimicrobiana, generan la necesidad de buscar estrategias para optimizar los resultados alcanzados con los fármacos disponibles, siendo los programas de gerenciamiento de antimicrobianos (PGAn) una opción efectiva para prevenir la resistencia bacteriana.

El PGAn es un modelo de atención orientado a promover el uso adecuado de los antimicrobianos, el cual, basado en las condiciones clínicas del paciente y la epidemiología local, busca que el paciente reciba el antimicrobiano correcto, por el tiempo correcto y a la dosis correcta⁵.

Por su parte, el farmacéutico es un profesional clave en el PGAn^{6,7} y su participación en los PGAn se ha asociado con un mayor uso racional de antimicrobianos en los servicios de hospitalización⁸⁻¹¹, en los servicios de urgencias¹²⁻¹⁴ y en las unidades de cuidados intensivos^{15,16}.

En el contexto colombiano, no se dispone de estudios relacionados con la participación del farmacéutico en los PGAn y los resultados derivados de ello. En este contexto, el objetivo de este trabajo fue describir las intervenciones farmacéuticas y desenlace clínico de un PGAn centrado en antimicrobianos de amplio espectro, utilizados en pacientes hospitalizados en una clínica de alta complejidad.

Método

Se realizó un estudio observacional prospectivo en pacientes ingresados a una clínica de alta complejidad en la ciudad de Medellín, entre agosto de 2016 y septiembre de 2017, que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: 1) pacientes mayores de 18 años; 2) con prescripción de: piperacilina/tazobactam, ceftriaxona, ceftazidima, cefepime, ceftaroline, meropenem, doripenem, imipenem/cilastatina, ertapenem, ciprofloxacina, vancomicina, polimixina B, colistina, linezolid, daptomicina o tigeciclina.

Por su parte, se excluyeron los pacientes: 1) sin la primera evaluación por parte de la especialidad médica tratante; 2) recibiendo oxigenación por membrana extracorpórea; 3) fallecidos en las 24 horas de ingreso por causas no infecciosas; 4) con antecedentes de fibrosis quística; 5) con administración de antimicrobianos vía

subcutánea, intraperitoneal o intratecal y 6) internados ambulatoriamente en cirugía y hemodinámica.

En el entorno de un PGAn, un farmacéutico con entrenamiento en enfermedades infecciosas identificó los pacientes que cumplieron criterios de inclusión y exclusión en el período de tiempo del estudio, evaluó la antibioticoterapia de los pacientes incluidos utilizando la metodología SOAP¹⁷, valorando la indicación del antimicrobiano, dosis, duración del tratamiento, espectro bacteriano, al igual que el cambio a antibioticoterapia oral y reacciones adversas medicamentosas (RAM). Para ello, en los casos en los que estuvo disponible, utilizó la información del microorganismo aislado y su patrón de sensibilidad.

Posteriormente, a la evaluación por parte del farmacéutico, las intervenciones farmacéuticas propuestas fueron valoradas en conjunto con el médico infectólogo del PGAn, quien determinó la pertinencia de éstas y en los casos necesarios, realizó la modificación de la antibioticoterapia, incluyendo también un registro en la historia clínica de las acciones tomadas. Se consideró como tratamiento adecuado, aquel que se ajustaba a las condiciones patológicas, microbiológicas y farmacocinéticas/farmacodinámicas del paciente.

El resultado descriptivo del desenlace clínico se evaluó una vez que el paciente egresó de la clínica, considerando que presentó una curación clínica y/o microbiológica, cuando el médico tratante determinara que la infección estaba curada o que microbiológicamente se pudiera establecer.

Para establecer la relación de causalidad de las reacciones adversas detectadas, se utilizó el algoritmo de Naranjo y cols.¹⁸ y se consideró una RAM seria cuyo resultado fuese el fallecimiento, riesgo para la vida, requirió hospitalización o prolongación de la hospitalización existente; o produjera incapacidad/invalidez persistente o significativa.

Los datos recolectados fueron analizados en SPSS versión 23, calculando para las variables cuantitativas la medida de tendencia central y a las variables cualitativas se les calcularon frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Este proyecto se consideró con riesgo mínimo según la resolución 8430 de 1994 del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia y fue aprobado por el Comité de Ética de la Clínica Medellín S. A.

Resultados

En total, 260 pacientes cumplieron criterios de inclusión, excluyendo dos pacientes que utilizaban antimicrobianos vía peritoneal, evaluándose en total 258 pacientes. Las características sociodemográficas, clínicas

y microbiológicas se presentan en la Tabla 1. Las patologías infecciosas afectaron principalmente los sistemas genitourinario, respiratorio y gastrointestinal. Microbiológicamente, en la población de estudio se aislaron 101 microorganismos, principalmente *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. Se identificaron en total 43 mecanismos de resistencia, donde el principal fue la enzima β -lactamasa de espectro extendido (BLEE).

Tabla 1. Características sociodemográficas, clínicas y microbiológicas de los pacientes evaluados en el Programa de Gerenciamiento de Antimicrobianos (n: 258)

Variable	n	%
Género		
Masculino	140	54,3
Edad (años)		
[\geq 90]	17	6,6
[80-89]	34	13,2
[70-79]	63	24,4
[60-69]	50	19,4
[50-59]	41	15,9
(\leq 49]	53	20,5
Estadificación de la función renal (mL/min)		
[\geq 90] Normal	71	27,5
[60-89] Leve	103	39,9
[30-59] Moderada	50	19,4
[15-29] Severa	25	9,7
(\leq 15] Falla renal	9	3,5
Hospitalización previa en los últimos 3 meses		
Sí	79	30,6
Estancia previa en Unidad de Cuidados Intensivos		
Sí	26	10,1
Especialidad tratante		
Medicina Interna	103	39,9
Cirugía General	45	17,4
Urología	33	12,8
Neumología	32	12,4
Otras		17,5
Tipo de infección		
Genitourinario	71	27,5
Respiratorio	62	24,1
Gastrointestinal	30	11,6
Sangre	24	9,3
Piel y tejidos blandos	23	8,9
Hepático	19	7,4
Otros		11,2
Microorganismo aislado		
<i>Escherichia coli</i>	36	35,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	9,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	7,9
Otros		46,8
Mecanismo de resistencia		
β -lactamasa de espectro extendido	23	53,5
Resistencia a oxacilina	9	20,9
Otros		25,6

Los pacientes incluidos en el estudio utilizaron en total 279 antimicrobianos, siendo piperacilina/tazobactam el más prescrito (Tabla 2). Sólo en 10 (3,9%) pacientes se utilizaron dos o más antimicrobianos simultáneamente. El farmacéutico determinó que, en su mayoría, los antimicrobianos eran indicados como *terapias empíricas sin cultivos* y *tratamiento antimicrobiano adecuado* de acuerdo, con la patología infecciosa en la cual estaban indicados (Tabla 3). La evaluación farmacéutica estableció que 16,1% de los antimicrobianos no tenían indicación en la patología infecciosa en tratamiento, en 12,5% no era la alternativa más efectiva, 18,3% de los tratamientos tenían una alternativa de menos espectro bacteriano y 11,9% no tenían indicada la duración adecuada.

Con posterioridad a la evaluación farmacéutica, se realizaron 126 intervenciones farmacéuticas, siendo la más frecuente la disminución del espectro bacteriano de la antibioticoterapia (Figura 1). Las intervenciones farmacéuticas fueron aceptadas en 82,5% por parte del médico infectólogo en la ronda de uso racional de antimicrobianos.

En los 258 pacientes se detectaron 10 reacciones adversas medicamentosas (3,9% de los pacientes). Las reacciones adversas detectadas fueron: seis flebitis químicas (60%), tres neutropenias (30%) y un episodio de diarrea (10%). Ninguno de las 10 reacciones adversas se valoró como una reacción adversa seria.

Tabla 2. Evaluación farmacéutica de la antibioticoterapia en la cohorte evaluada (n: 279)

Variable	n	%
Antimicrobiano prescrito		
Piperacilina/tazobactam	82	29,4
Meropenem	60	21,5
Ciprofloxacina	53	19,0
Vancomicina	28	10,0
Ceftriaxona	17	6,1
Cefepime	15	5,4
Linezolid	9	3,2
Imipenem/cilastatina	7	2,5
Otros	8	2,8

Tabla 3. Evaluación de la prescripción del tratamiento antimicrobiano

Variable	n	%
Empírico SIN cultivo	111	41,3
Tratamiento adecuado	93	34,6
Empírico CON cultivo	53	19,7
Tratamiento inadecuado	4	1,5
Antimicrobiano No indicado	4	1,5
Profilaxis inadecuada	4	1,5

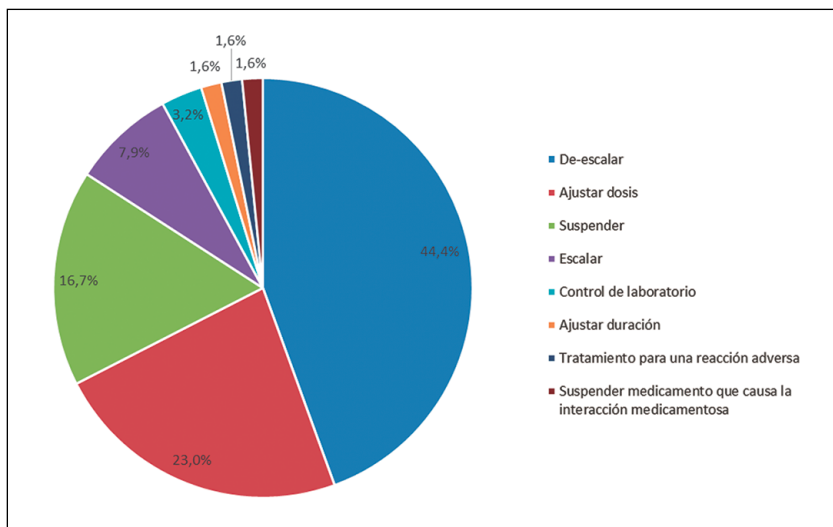


Figura 1. Intervenciones farmacéuticas planteadas.

Variable	n	%
Desenlace clínico		
Curación clínica y/o microbiológica	153	59,3
Tratamiento domiciliario con antibioticoterapia	67	26,0
Tratamiento oral para continuar ambulatorio	21	8,1
Fallecimiento	12	4,7
Remisión a otra IPS	5	1,9

IPS: institución prestadora de salud.

El desenlace principal identificado fue la curación clínica y/o microbiológica de la patología infecciosa en tratamiento (Tabla 4).

Discusión

En la literatura médica revisada no se identificaron estudios en Latinoamérica que evalúen las intervenciones realizadas por el farmacéutico en un PGAN. Adicionalmente, para la evaluación de la antibioticoterapia, el farmacéutico no cuenta actualmente con una metodología enfocada en este grupo de medicamentos, por lo cual, la identificación de los problemas asociados a la antibioticoterapia en este estudio consideró diferentes experiencias y guías para la implementación de los PGAN⁵ y, para garantizar el éxito de un PGAN, la evaluación eficiente del paciente, el entrenamiento y la experiencia del far-

macéutico en enfermedades infecciosas son considerados como factores críticos.

Acorde con los principios del PGAN⁵, las intervenciones del farmacéutico con entrenamiento en enfermedades infecciosas se orientaron a ajustar el tratamiento antimicrobiano a las condiciones patológicas, farmacocinéticas y microbiológicas del paciente, buscando disminuir el consumo de antimicrobianos de amplio espectro, con lo cual se esperaría evitar la presión selectiva sobre los microorganismos del paciente y, por ende, de aquellos que componen la epidemiología local.

En este estudio, la intervención farmacéutica planteada con mayor frecuencia fue de-escalar el tratamiento antimicrobiano (44%), seguido del ajuste de dosis del antimicrobiano (23%). Las intervenciones farmacéuticas realizadas en este estudio, en el entorno del PGAN, fueron similares a las realizadas en otros trabajos como el de Fukuda y cols.¹⁹, en el que las intervenciones farmacéuticas se orientaron a la optimización de la dosis (67%) y de-escalación del espectro antimicrobiano (38,9%). Por su parte, Storey y cols.¹¹, realizaron intervenciones farmacéuticas sobre la duración de la antibioticoterapia (19,1%) y la de-escalación del espectro (15,6%). Adicionalmente, Malani y cols.²⁰, evaluaron 510 prescripciones de antimicrobianos de amplio espectro, de los cuales 63% se evaluaron como tratamientos inapropiados, 18% se de-escalaron y 12% se suspendieron. La baja incidencia de reacciones adversas reportadas en este estudio puede estar asociado a una subnotificación por parte del equipo de salud.

Resultados como el número de intervenciones farmacéuticas y el nivel de aceptación por parte del médico tratante, en un PGAN donde se utilice la metodología descrita, están asociados a variables como la complejidad de la infección en tratamiento, el antimicrobiano utilizado, el entrenamiento y la experiencia del farmacéutico en enfermedades infecciosas que permitan hacer intervenciones con un alto grado de aceptación por el médico tratante, por lo cual, este resultado no puede considerarse como un indicador de desempeño del PGAN, pero sí permite inferir una eficiencia del PGAN, puesto que hay una alta correlación entre las intervenciones farmacéuticas detectadas por el farmacéutico y las modificaciones en la farmacoterapia derivadas de ello. En este contexto, los resultados de los estudios con respecto al número de intervenciones realizadas y el grado de aceptación de las mismas por parte del médico tratante son muy variables: Storey y cols.¹⁸, en 16 meses de seguimiento dentro de un PGAN, generaron 313 intervenciones farmacéuticas con un nivel de aceptación de 75% por parte del médico tratante, en un grupo de pacientes con uso de antimicrobianos de espectro acción variado. Este nivel de aceptación fue superior al encontrado por Fukuda y cols.¹⁷, quienes evaluaron dentro de un PGAN un grupo de pacientes con

infecciones más complejas, como son aquellas producidas por *S. aureus* resistente a meticilina, bacterias productoras de BLEE, infecciones producidas por *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* resistente al menos a un carbapenémico, quinolona o aminoglucósido, siendo las intervenciones farmacéuticas aceptadas en 54% por el médico tratante. En este caso, se puede observar una menor aceptación por parte del médico tratante, la que no es discutida en el estudio en mención; Smith y cols.²¹, evaluaron la implementación de un sistema de gestión electrónica de antimicrobiano, siendo las intervenciones más frecuentes aquellas sobre la duración del tratamiento antimicrobiano (19,1%) y de-escalación de antimicrobiano (15,6%) con niveles de aceptación de 90% por parte del médico tratante.

Con respecto al desenlace clínico, la metodología de este estudio no permite establecer una relación directa entre las intervenciones farmacéuticas planteadas y el desenlace clínico. La medición de este indicador tiene un carácter meramente exploratorio y se establece como una fuente de futuros estudios. No se identificaron estudios similares que permitan comparar los resultados identificados, por lo cual sería necesario diseñar estudios que comparen el desenlace clínico de pacientes expuestos y no expuestos a un PGan.

Las características clínicas y microbiológicas de los pacientes de este estudio no difieren de estudios locales como el realizado por Maldonado y cols.²², en el cual describieron que, en pacientes hospitalizados en instituciones de salud de mediano y alto nivel de complejidad, las muestras más frecuentes fueron de orina (33,3%), sangre (17,02%), secreciones (13,3%), aparato respiratorio (9,69%) y muestras abdominales

(5,41%), siendo los microorganismos con mayor aislamiento *E. coli* (29,8%), *S. aureus* (12,8%), *Klebsiella pneumoniae* (9,0%) y *P. aeruginosa* (5,7%). González y cols.²³, quienes en una revisión de la literatura determinaron prevalencias de BLEE en Colombia entre 10,1 y 32,6%, las cuales están en el rango de frecuencia de β -lactamasas en este estudio.

En este contexto, es necesario diseñar estudios que evalúen el efecto del fármaco en el PGan, considerando variables cuantitativas como consumo de antimicrobianos, duración de la terapia antimicrobiana, costos, terapia *switch*, terapias domiciliarias, entre otros.

Limitaciones

La metodología del estudio no permitió establecer relación entre las intervenciones farmacéuticas y el desenlace clínico del paciente, por lo cual, este último es un resultado descriptivo y no asociativo.

Conclusiones

En una población de pacientes con uso de antimicrobianos de amplio espectro, el problema asociado al medicamento con mayor frecuencia en la población de estudio fue el ajuste del espectro antimicrobiano por uno de menor espectro. Siendo consecuente con este hallazgo, el de-escalar el tratamiento antimicrobiano, fue la intervención farmacéutica con mayor prevalencia. Se alcanzó un porcentaje de aceptación similar a otros estudios, de las intervenciones realizadas por el farmacéutico en el entorno del PGan. El principal desenlace de los pacientes fue la curación clínica.

Referencias bibliográficas

- 1.- Kraker M, Davey P, Grundmann H, on behalf of The Burden Study Group (2011). Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *Plos Med* 8 (10): e1001104. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001104>.
- 2.- United States Government. National action plan for combating antibiotic-resistant bacteria. Marzo 2015. [Internet]. WHO. [citado el 17 de septiembre de 2016]. Available from: https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/docs/national_action_plan_for_combating_antibiotic-resistant_bacteria.pdf.
- 3.- Livermore DM. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 450-9. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70166-3.
- 4.- Premanandh J, Samara B S, Mazen A N. Race against antimicrobial resistance requires coordinated action - an overview. *Front Microbiol* 2016; 6: 1536. doi: 10.3389/fmicb.2015.01536.
- 5.- Holguin H, Amariles P, Ceballos J, Ospina W. Evaluación de los resultados clínicos, epidemiológicos y económicos de la inclusión del fármaco en los programas de gerenciamiento de antimicrobianos: una revisión sistemática. *Rev Mex Cienc Farm* 2018; 49 (1): 7-15. No disponible online.
- 6.- Hamblin S, Rumbaugh K, Miller R. Prevention of adverse drug events and cost savings associated with PharmD interventions in an academic level I trauma center: an evidence-based approach. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73 (6): 1484-90. doi: 10.1097/TA.0b013e318267cd80.
- 7.- Broom A, Broom J, Kirby E, Plage S, Adams J. What role do pharmacists play in mediating antibiotic use in hospitals? A qualitative study. *Br Med J Open*. 2015; 5(11):e008326. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008326.
- 8.- Bessesen M, Ma A, Clegg D, Fugit R, Pepe A, Goetz M B, Graber C J. Antimicrobial Stewardship Programs: Comparison of a program with infectious diseases pharmacist support to a program with a geographic pharmacist staffing model. *Hosp Pharm* 2015; 50 (6): 477-83. doi: 10.1310/hpj5006-477.
- 9.- Septimus E. Need and potential of antimicrobial stewardship in community hospitals. *Clin Infect Dis* 2011; 53 Suppl 1: S8-S14. doi: 10.1093/cid/cir363.
- 10.- Wickens H, Farrell S, Ashiru-Oredope D, Holmes J A. Antimicrobial Stewardship Group of Department of Health Advisory Committee on Antimicrobial Resistance and Health Care Associated Infections (ASG-ARHAI). The

- increasing role of pharmacists in antimicrobial stewardship in English hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68 (11): 2675-81. doi: 10.1093/jac/dkt241.
- 11.- Storey D, Pate P, Nguyen A Chang F. Implementation of an antimicrobial stewardship program on the medical-surgical service of a 100-bed community hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012; 1 (1): 32. doi: 10.1186/2047-2994-1-32.
 - 12.- Bishop B. Antimicrobial stewardship in the emergency department: challenges, opportunities and a call to action for Pharmacists. *J Pharm Pract* 2016; 29 (6): 556-63. doi: 10.1177/0897190015585762.
 - 13.- Acquisto N M, Baker S N. Antimicrobial stewardship in the emergency department. *J Pharm Pract* 2011; 24 (2): 196-202. doi: 10.1177/0897190011400555.
 - 14.- Davis L, Covey R, Weston J Bee Bee H Y, Laine G A. Pharmacist-driven antimicrobial optimization in the emergency department. *Am J Health Syst Pharm* 2016; 73 (5 Suppl 1): S49-56. doi: 10.2146/sp150036.
 - 15.- Sistanizad M, Kouchek M, Miri M, Goharani R, Solouki M, Ayazkhoo L, et al. Carbapenem restriction and its effect on bacterial resistance in an intensive care unit of a teaching hospital. *Iran J Pharm Res* 2013; 12 (3): 503-9. PMID: 24250656.
 - 16.- Taggart L, Leung E, Muller M, 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 Infect Dis* 2015; 15: 480. doi: 10.1186/s12879-015-1223-2.
 - 17.- Silva-Castro M, Tuneu I Valls L, Faus M. Systematic review of the implementation and evaluation of pharmaceutical care in hospitalised patients. Systematic review. *Farm Hosp* 2010; 34 (3): 106-24. doi: 10.1016/j.farma.2009.09.007.
 - 18.- Naranjo C, Busto U, Sellers E, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30 (2): 239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154.
 - 19.- Fukuda T, Watanabe H, Ido S, Shiragami S. Contribution of antimicrobial stewardship programs to reduction of antimicrobial therapy costs in community hospital with 429 beds-before-after comparative two-year trial in Japan. *Pharm Policy Pract* 2014; 7 (1): 10. doi: 10.1186/2052-3211-7-10.
 - 20.- Malani A N, Richards P G, Kapila S, Otto M H, Czerwinski J, Singal B. Clinical and economic outcomes from a community hospital's antimicrobial stewardship program. *Am J Infect Control* 2013; 41 (2): 145-8. doi: 10.1016/j.ajic.2012.02.021.
 - 21.- Smith T, Philmon C L, Johnson G D, Ward W S, Rivers L L, Williamson S A, et al. Antimicrobial stewardship in a community hospital: attacking the more difficult problems. *Hosp Pharm* 2014; 49 (9): 839-46. doi: 10.1310/hpj4909-839.
 - 22.- Maldonado N, Múnera M, López J, Sierra P, Robledo C, Robledo J, Grupo GERMEN*. Tendencias de la resistencia a antibióticos en Medellín y en los municipios del área metropolitana entre 2007 y 2012: resultados de seis años de vigilancia. *Biomédica* 2014; 34: 433-46. doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i3.1658>.
 - 23.- González L, Cortés J. Revisión sistemática de la farmacoresistencia en enterobacterias de aislamientos hospitalarios en Colombia. *Biomédica Bogotá* 2014; 34 (2): 180-97. doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.1550>.