

Intervenciones farmacéuticas dirigidas a la optimización de la antibioterapia en pacientes hospitalizados

VILLAVERDE PIÑEIRO L¹, CACHAFEIRO PIN AI², PÉREZ CASTRO A³, FERRO RODRÍGUEZ S⁴, MISA GARCÍA A⁵, CALLEJAS MORAGA EL⁶

1. Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Público de Monforte de Lemos, Lugo.
2. Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Público de La Mariña, Lugo.
3. Farmacéutica Especialista en Bioquímica Clínica. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo.
4. Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo.
5. Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ourense, Ourense.
6. Doctor en Medicina. Facultativo Especialista en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. Hospital Público de Monforte de Lemos, Lugo.

Fecha de recepción: 10/08/2023 - Fecha de aceptación: 06/09/2023

FIRST ONLINE

RESUMEN

Objetivo: Conocer el grado de aceptación de recomendaciones de optimización de terapia antimicrobiana emitidas por un farmacéutico hospitalario (FH). **Métodos:** Estudio observacional retrospectivo que incluyó a pacientes tratados con antimicrobianos entre enero de 2019 y diciembre de 2022 sobre los que se realizó validación farmacéutica proponiendo optimización del tratamiento. **Resultados:** Se incluyeron 213 pacientes con edad media de 80,7 (sd. 12,8) años, 116 (54,5%) mujeres. 131 hospitalizados en medicina interna (61,5%), 24 traumatología (11,3%) y 20 urología (9,4%). Las recomendaciones más frecuentes fueron: ajuste de dosis por función renal en 84 pacientes (39,44%), ajuste de tratamiento por interacciones medicamentosas en 55 (25,82%) y modificación del tratamiento por duplicidad en 15 (7,04%). Las interacciones más detectadas fueron: linezolid-agentes serotoninérgicos, daptomicina-estatinas

y carbapenems-valproico. Se aceptaron 169 recomendaciones (79,3%) sin existir diferencias significativas entre los diferentes servicios. **Conclusiones:** La integración del FH constituye una herramienta prometedora para alcanzar tratamientos efectivos y seguros. Su implicación mejora la calidad asistencial con repercusión positiva sobre la seguridad del paciente. Este estudio evidencia que su intervención mejora el ajuste por insuficiencia renal, evita interacciones farmacológicas relevantes y duplicidades de espectro. Identificar áreas susceptibles de intervención permite al FH desempeñar un papel definido en la docencia de antimicrobianos, área prioritaria del PROA. Resulta fundamental conocer, comprender y abordar barreras que condicionan la aceptación de las recomendaciones para anticiparnos y diseñar estrategias dirigidas a su minimización. Su integración en los equipos clínicos podría traducirse en un incremento del porcentaje de aceptación de recomendaciones.

Palabras clave: **PROA, antimicrobianos, interacciones, farmacéutico clínico, farmacia hospitalaria**

Pharmaceutical interventions to optimize antibiotic therapy in hospitalized patients

SUMMARY

Objective: To ascertain the degree of acceptance of recommendations for optimization of antimicrobial therapy issued by a hospital pharmacist (HP). **Methods:** Retrospective observational study that included patients treated with antimicrobials from January 2019 to December 2022 on whom pharmaceutical validation was performed proposing treatment optimization. **Results:** 213 patients, mean age of 80.7 (sd. 12.8) years, 116 (54.5%) women, were included. 131 hospitalized in internal medicine (61.5%), 24 traumatology (11.3%) and 20 urology (9.4%).

Most frequent recommendations were: dose adjustment due to renal function in 84 patients (39.44%), treatment adjustment due to drug interactions in 55 (25.82%), and treatment modification due to duplication in 15 (7.04%). Most detected interactions were: linezolid-serotonergic agents, daptomycin-statin and carbapenems-valproic acid. 169 antibiotic therapy optimization recommendations (79.3%) were accepted without statistically significant differences between different services. **Conclusions:** The integration of HP constitutes a promising tool to

achieve effective and safe treatments. Their involvement improves quality of care with a positive impact on patient safety. This study shows that its intervention improves adjustment for renal failure, avoids relevant drug interactions and spectrum duplications. Identifying areas susceptible to intervention allows HP to play a defined role in the teaching of antimicrobials, priority area of antimicrobial stewardship programs. It is essential to know, understand and address barriers that condition acceptance of recommendations in order to anticipate and design strategies to minimize them. HP integration into clinical teams could translate into an increase in the percentage of acceptance of recommendations.

Keywords: **Antimicrobial Stewardship, Anti-Bacterial Agents, Drug Interactions, Clinical Pharmacist, Pharmacy Service, Hospital**

INTRODUCCIÓN

Dentro de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, las causadas por bacterias multirresistentes constituyen un gran problema en la actualidad. Según los datos recogidos en el informe O'Neill¹, en caso de mantenerse esta situación, el número de fallecimientos relacionados con estas bacterias se incrementarán de 700.000 a 10 millones anuales en 2050 superando incluso a las muertes por cáncer.

Los Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROA)² se definen como equipos multidisciplinares, en cuya composición existe un núcleo mínimo formado por un clínico, un microbiólogo y un farmacéutico hospitalario (FH), con especial capacitación en enfermedades infecciosas. Emergen con los objetivos de mejorar los resultados clínicos de los pacientes diagnosticados de patologías infecciosas minimizando los efectos adversos asociados al uso de antimicrobianos, entre los que se incluyen las resistencias, para la consecución de tratamientos antimicrobianos coste-efectivos.

Con el propósito de alcanzar estos objetivos los FH realizan en su jornada laboral diversas actuaciones, encaminadas a optimizar la terapéutica antimicrobiana. Sin embargo, dichas intervenciones no se registran de forma sistematizada ni se evalúa el beneficio clínico que puedan tener.

La revisión realizada por Sakeena MHF et al³ concluyó que los farmacéuticos debidamente capacitados integrados en el sistema sanitario pueden tener un impacto significativo sobre la minimización del uso inadecuado de antibióticos en los países en desarrollo. Además, la participación de los FH en programas de PROA ha demostrado reducir la mortalidad en una amplia variedad de enfermedades infecciosas.⁵

Entre las actividades realizadas por el servicio de farmacia como parte integral de los grupos PROA de los hospitales merece la pena destacar: la colaboración en el desarrollo de guías de práctica clínica, la evaluación y monitorización del paciente (indicación del tratamiento antimicrobiano, posología y duración de tratamiento adecuadas, terapia secuencial y monitorización farmacocinética, entre otras), la modificación del patrón de prescripción, monitorización del consumo de antibióticos, la educación y formación de profesionales sanitarios y pacientes sobre el uso de antimicrobianos⁴⁻⁵ así como la prevención primaria de la adquisición de infecciones mediante la promoción de la vacunación⁶.

El objetivo principal de este estudio es conocer el grado de aceptación de las recomendaciones de optimización de farmacoterapia, relativas a la terapia antimicrobiana de pacientes hospitalizados, emitidas por un FH perteneciente al grupo PROA de un hospital comarcal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron 217 pacientes ingresados en un Hospital de primer nivel (Hospital Público de Monforte), de 141 camas, entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2022. El reclutamiento se inició durante la actividad asistencial en el momento en que el médico realizó la prescripción electrónica en el aplicativo Silicon®. Posteriormente, el FH validó los mismos teniendo en cuenta tanto el diagnóstico clínico como las peculiaridades de la farmacoterapia debidas a las características individuales de cada paciente. En caso

de discrepancia respecto al tratamiento antimicrobiano, el FH se comunicó por vía telefónica o presencial con el facultativo prescriptor que aceptaba o rechazaba la recomendación emitida por el mismo.

Las intervenciones farmacéuticas se centraron fundamentalmente en los siguientes aspectos:

- Ajuste de dosis de vancomicina mediante monitorización farmacocinética.
- Ajuste de dosis por insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática.
- Ajuste de dosis en pacientes con pesos corporales extremos.
- Ajuste de dosis de aminoglucósidos (terapia convencional y/o ampliación de intervalo).
- Ajuste de tratamiento por interacciones del antimicrobiano con otros medicamentos.
- Modificación de tratamiento por alergia.
- Modificación de tratamiento por duplicidad de espectro antimicrobiano.
- Modificación de tratamiento por ausencia de sensibilidad del microorganismo a tratar.
- Adecuación del tratamiento antimicrobiano por existir otras alternativas terapéuticas con menores efectos adversos y/o tasa de resistencia.
- Otras recomendaciones (necesidad de dosis de carga, administración en perfusión extendida, entre otras).

En cuanto al tamaño muestral, se estimó realizar intervención sobre un total de 213 pacientes ingresados. De este modo, se podrá conseguir una precisión del 5,37 % en la estimación de una proporción mediante un intervalo de confianza asintótico normal al 95 % bilateral, asumiendo que la proporción es del 80 %.

Se presentan frecuencias absolutas y relativas de las variables categóricas. En caso de variables continuas, se realizó un ajuste a la normalidad mediante el test de Shapiro-Wilks, y presentando las medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos en caso de rechazar la normalidad. El p-valor fue calculado mediante el test Chi-cuadrado. Se consideró significación estadística una $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el aplicativo R® (versión 3.6.2).

Se obtuvo el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de Galicia (nº: 2023/058) para la realización de este estudio.

RESULTADOS

Participaron en el estudio 213 pacientes con una edad media de 80,7 (SD \pm 12,8) años de los que 116 (54,5 %) fueron mujeres.

En cuanto a la distribución de las recomendaciones mayoritarias según la unidad de hospitalización: 131 pacientes estaban hospitalizados en el servicio de medicina interna (61,5 %), 24 en traumatología (11,3 %) y 20 en urología (9,4 %).

Los antibióticos sobre los que se realizó mayor intervención fueron: ceftriaxona en 39 pacientes (18,3 %), amoxicilina/ácido clavulánico en 23 (10,8 %), 23 en carbapenems (10,8 %) , linezolid en 19 pacientes (8,9 %) y levofloxacino en 16 (7,5 %).

Las recomendaciones realizadas por el FH se detallan en la Tabla 1: Desglose de recomendaciones realizadas.

Se aceptaron un total de 169 recomendaciones de optimización de antibioterapia (79,3 %), sin existir

Tabla 1. Desglose de recomendaciones realizadas.

Intervención farmacéutica	N (%)
Ajuste de dosis por función renal:	84 (39,4)
Ceftriaxona	30
Amoxicilina/ácido clavulánico	19
Levofloxacino	14
Otros antibióticos	21
Ajuste de tratamiento por interacciones medicamentosas:	55 (25,8)
Linezolid-agentes serotoninérgicos	26
Daptomicina-estatinas	13
Carbapenems-valproico	6
Otras interacciones*	10
Modificación tratamiento por duplicidad de espectro antimicrobiano	15 (7,04)
Ajuste de dosis por monitorización farmacocinética	11 (5,16)
Recomendación de dosificación de aminoglucósidos en ampliación de intervalo	9 (4,23)
Otras recomendaciones**	39 (18,31)

* Rifampicina-amiodarona¹ (0,47%), rifampicina-fenitoína¹ (0,47%), voriconazol-pantoprazol¹ (0,47%), fluconazol-colchicina² (0,93%), fluconazol-fenitoína¹ (0,47%), fluconazol-ivabradina¹ (0,47%), claritromicina-teofilina¹ (0,47%), azitromicina-digoxina¹ (0,47%) y claritromicina-apixaban-teofilina¹ (0,47%).

** Ajuste de dosis en insuficiencia hepática, necesidad de dosis de carga (no prescrita) y ajuste de dosis por otros motivos (pesos extremos y dosis supra o infraterapéuticas).

diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes servicios de hospitalización (tabla 2: Aceptación según servicio de ingreso).

DISCUSIÓN

El término "optimización del uso de antimicrobianos" junto con los primeros programas desarrollados a nivel individual en ciertos hospitales datan de finales de los 90'. Con el paso de los años, el número de programas, publicaciones y guías PROA han crecido de forma exponencial, así como el número de profesionales sanitarios que los conforman⁷. En nuestro estudio se muestra el impacto que puede tener la integración de un FH en un equipo PROA, como herramienta prometedora para alcanzar tratamientos antimicrobianos efectivos y seguros.

El estudio PAUSATE, realizado recientemente en 103 hospitales españoles, arrojó preocupantes resultados relativos a la prescripción antibiótica: ésta fue considerada como adecuada en el 34% de los casos, mejorable en el 45% e inadecuada en el 19%. Esto indica que todavía existe un amplio margen de mejora en la toma de decisiones sobre la prescripción, optimización y seguimiento de la antibioterapia⁸.

Tras las intervenciones realizadas en nuestro estudio, la tasa de aceptación fue del 79,3% siendo las relativas al ajuste de dosis en insuficiencia renal e interacciones de antimicrobianos con otros medicamentos, las más emitidas. Esta aceptación resultó ser ligeramente inferior a la obtenida en otros estudios realizados en hospitales con características similares a nuestro centro.

Tabla 2: Aceptación según servicio de ingreso.

Servicio	nº recomendaciones	Aceptación (%)	p
Cirugía general	14	10 (71,4)	0,182
Digestivo	2	1 (50)	
Hospitalización a domicilio	1	0 (0)	
Hematología	3	3 (100)	
Medicina interna	131	103 (78,6)	
Neumología	6	6 (100)	
Neurología	2	2 (100)	
Oftalmología	2	2 (100)	
Otorrinolaringología	4	4 (100)	
Reanimación	2	2 (100)	
Traumatología	24	22 (91,6)	
Urgencias	2	1 (50)	
Urología	20	13 (65)	

Valores expresados en frecuencias absolutas y relativas.

En el trabajo de *Waters et al*⁹, desarrollado en un hospital de 325 camas de EEUU, se valoraron de manera prospectiva las recomendaciones sobre las pautas de antibióticas emitidas por un equipo multidisciplinar formado por microbiólogos, médicos y liderado por un FH. En los 6 meses previos a su inicio, se realizó una promoción del programa junto con una educación sobre antibioticoterapia dirigida a los profesionales del hospital. El número de recomendaciones fue de 2.457 y su porcentaje de aceptación 91,8 %. La intervención más realizada fue la desescalada antibiótica. Se redujo el consumo de prácticamente todos los antimicrobianos y la duración de estancia hospitalaria. La elevada aceptación frente a nuestro estudio podría explicarse tanto por su diseño prospectivo, por la promoción previa del programa, por el elevado número de intervenciones realizadas o por el grado de integración del FH como miembro del equipo asistencial multidisciplinar.

Por otro lado, el estudio cuasi-experimental prospectivo de *Cantudo-Cuenca et al*¹⁰, tuvo como objetivo evaluar el impacto potencial de las intervenciones farmacéuticas en la mejora de la prescripción de antibióticos en los pacientes ingresados en un hospital español de 194 camas. Se incluyeron 696 pacientes con una mediana de edad de 69,5 años realizando 847 intervenciones de las que fueron aceptadas el 88,3 %. La interrupción por duración prolongada fue la más realizada (23,4 %). El consumo de antimicrobianos se redujo de forma significativa. Destacamos que, en nuestro caso, no intervenimos sobre la duración del tratamiento, algo que sí se tuvo en cuenta en este estudio. Además, el diseño prospectivo podría ayudar a explicar esta diferencia de aceptación con respecto al nuestro.

Por último, Jantarathaneewat *et al*¹¹ llevaron a cabo un estudio prospectivo cuyo objetivo principal fue evaluar y comparar la adherencia a las guías PROA de un equipo PROA estándar frente a un grupo de intervención dirigido por FH especializados en enfermedades infecciosas. Se incluyeron 371 pacientes con edad media de 69,3 años. La adherencia a las recomendaciones de las guías fue significativamente mayor en el grupo de intervención (79 % frente a 56,6%; $p < 0,001$) y la tasa de aceptación de las recomendaciones emitidas por el grupo de FH fue del 81,8 %. En cuanto a las variables secundarias, se observó una mayor tendencia hacia la curación clínica en el grupo de intervención (63,6 % frente a 56,1 %; $p = 0,127$) y una disminución significativa de la incidencia de patógenos multirresistentes ($p = 0,049$). La mortalidad a los 30 días, la duración media de la estancia y el consumo general de antibióticos resultaron similares en ambos grupos.

En nuestro estudio, el número de recomendaciones realizadas difiere mucho entre los diferentes servicios debido a la disparidad en el número de pacientes hospitalizados en cada uno de ellos. La mayoría de las recomendaciones se han realizado en pacientes ingresados en los servicios de cirugía general, medicina interna, traumatología y urología. Aunque no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre ellos, el porcentaje de aceptación fue superior en traumatología (91,6% de 22 recomendaciones realizadas) y medicina interna (78,6% de 103 recomendaciones realizadas), resultados concordantes con los obtenidos por *Cantudo-Cuenca et al*¹⁰.

Otro aspecto fundamental a destacar de nuestra muestra es que se trata de una población envejecida, con una edad media de 80,7 años. Esto contrasta con los estudios de *Cantudo-Cuenca et al* y *Jantarathaneewat et al*, en los que la edad media de la población fue sustancialmente menor¹⁰⁻¹¹.

A pesar de que en nuestro estudio tenemos porcentajes no despreciables de aceptación por parte del prescriptor, teniendo en cuenta el beneficio probado que presentan, consideramos que todavía existe un amplio margen de mejora.

En este sentido, resulta bien conocida la influencia de los hábitos de prescripción del clínico sobre la indicación de antibióticos². Por ello, resulta importante analizar, profundizar y abordar las barreras que condicionan la aceptación de las recomendaciones del FH.

Jantarathaneewat et al encontraron las siguientes: resistencia del médico (55%), elevada gravedad del paciente (30%) y negativa a modificar o desescalar el tratamiento (15%)¹¹

También, la percepción de una intromisión en la autonomía del prescriptor, la sugerencia de modificar un antimicrobiano en un paciente con buen estado clínico, o una vía de comunicación inadecuada podrían ser barreras que dificultan una mayor aceptación¹².

Otras posibles barreras podrían ser la inercia terapéutica, la medicina defensiva¹³, la utilización únicamente de medidas restrictivas, la falta de reconocimiento y/o desconocimiento sobre las funciones de otros profesionales sanitarios, la ausencia de cultura de seguridad en la organización, la falta de habilidades para el trabajo en equipo y la necesidad no reconocida de recibir formación continuada actualizada en este ámbito tan específico y complejo de la clínica.

En este marco, la docencia realizada desde los Servicios de Farmacia, centrada en el FH como parte del equipo asistencial de los programas PROA, constituye una herramienta prometedora para tratar de incrementar las tasas de aceptación de las recomendaciones realizadas. En concreto, las actividades docentes "con un enfoque eminentemente práctico sobre utilización de antimicrobianos constituyen un área prioritaria de actuación de los PROA"², por lo que la identificación temprana de aquellas áreas específicas de intervención por parte del FH, permitiría desempeñar un papel definido en la docencia sobre antimicrobianos, potenciando esta formación en base a las necesidades detectadas a partir de las recomendaciones emitidas.

Subyace la necesidad de realizar un enfoque proactivo y multidisciplinar en el manejo del paciente que incluya la formación en seguridad del paciente, la comunicación y el trabajo en equipo sumando el conocimiento que aportan otros servicios como el de farmacia hospitalaria aunque no realicen su trabajo a pie de cama del paciente.

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones como son su diseño unicéntrico y retrospectivo. Además, no hemos analizado la duración del tratamiento antibiótico, impacto en los costes y reducción del consumo de antimicrobianos. Es preciso realizar nuevos estudios en los que se utilice una metodología uniforme que facilite la comparación de los resultados de aceptación.

CONCLUSIONES

La integración del FH como parte del equipo asistencial, constituye una herramienta prometedora para alcanzar tratamientos antimicrobianos efectivos y seguros.

Su implicación en la optimización del tratamiento antimicrobiano mejora la calidad asistencial con repercusión positiva sobre la seguridad del paciente. En este estudio se evidencia cómo la intervención farmacéutica mejora el ajuste por insuficiencia renal, evita interacciones farmacológicas con relevancia clínica y duplicidades de espectro antimicrobiano, entre otras.

Identificar áreas susceptibles de intervención permite al FH desempeñar un papel definido en la docencia sobre antimicrobianos, área prioritaria de los PROA.

Resulta fundamental conocer, comprender y abordar las barreras que pueden condicionar la aceptación de las recomendaciones para poder anticiparnos y diseñar estrategias dirigidas a su minimización.

Por consiguiente, la integración efectiva del FH en los equipos clínicos podría traducirse en un incremento del porcentaje de aceptación de estas recomendaciones.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations [Internet]. Government of the United Kingdom; 2016 May [cited 2023 May 2]. Available from: <https://apo.org.au/node/63983>
2. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMSPH [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMSPH consensus document]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):22.e1-22.e23. doi: 10.1016/j.eimc.2011.09.018
3. Sakeena MHF, Bennett AA, McLachlan AJ. Enhancing pharmacists' role in developing countries to overcome the challenge of antimicrobial resistance: a narrative review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018; 7:63. doi:10.1186/s13756-018-0351-z
4. Garau J, Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *Int J Clin Pharm*. 2018; 40: 948–52 . doi: 10.1007/s11096-018-0675-z
5. Parente DM, Morton J. Role of the Pharmacist in Antimicrobial Stewardship. *Med Clin North Am*. 2018;102(5):929-36. doi: 10.1016/j.mcna.2018.05.009
6. Villaverde Piñero L, Cachafeiro Pin AI, Tajés González YM, Neira Blanco P, Arias Fernández L, Vázquez López M, et al. Impact of a pharmaceutical intervention on influenza vaccination in patients receiving treatment with biological medicines. *Eur J Hosp Pharm*. 2022;31:ejhpharm-2021-003175. doi: 10.1136/ejhpharm-2021-003175
7. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C; ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardship). What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(11):793-98. doi: 10.1016/j.cmi.2017.08.026
8. Gutiérrez-Urbón JM, Arenere-Mendoza M, Fernández-de-Gamarrá-Martínez E, Fernández-Polo A, González-Suárez S, Nicolás-Picó J, et al. Estudio PAUSATE: Prevalencia y adecuación del uso hospitalario de antimicrobianos en España. *Farm Hosp*. 2022;46(5):271-81. doi: 10.7399/fh.13152
9. Waters CD. Pharmacist-driven antimicrobial stewardship program in an institution without infectious diseases physician support. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;15;72(6):466-8. doi: 10.2146/ajhp140381
10. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Morales A, Martínez-de la Plata JE. Pharmacist-led antimicrobial stewardship programme in a small hospital without infectious diseases physicians. *Sci Rep*. 2022; 9;12(1):9501. doi: 10.1038/s41598-022-13246-6
11. Jantarathaneewat K, Montakantikul P, Weber DJ, Nanthapais S, Rutjanawech S, Apisantharak A. Impact of an infectious diseases pharmacist-led intervention on antimicrobial stewardship program guideline adherence at a Thai medical center. *Am J Health Syst Pharm*. 2022; 22;79(15):1266-72. doi: 10.1093/ajhp/zxac107
12. Seemungal IA, Bruno CJ. Attitudes of housestaff toward a prior-authorization-based antibiotic stewardship program. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(4):429-31. doi: 10.1086/664769.
13. Ramírez-Alcántara YL, Parra-Melgar LA, Balcázar-Rincón LE. Medicina defensiva evaluación de su práctica en unidades de medicina familiar de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México. *Atención Familiar* 2017;24:62–6.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconomiento-NoComercial-SinObrasDerivadas 4.0 Internacional.