

EFFECTO DE LA PANDEMIA COVID-19 EN LA DISPENSACIÓN AMBULATORIA DE
ALGUNOS ANTIBIÓTICOS POR PARTE DE UN GESTOR FARMACÉUTICO EN UNA
CIUDAD DE COLOMBIA DURANTE LOS AÑOS 2018 A 2022

LUIS CARLOS DEL CASTILLO RINCÓN

CÓDIGO: 2301725

Trabajo de grado para optar por el título de Magister en Epidemiología

DIRIGIDO POR:

Lyda Osorio MD PhD.

UNIVERSIDAD DEL VALLE
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

SANTIAGO DE CALI

2025

TABLA DE CONTENIDO

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	10
2. ESTADO DEL ARTE	14
3. MARCO TEORICO.....	19
3.1. La dispensación de medicamentos	19
3.2. Determinantes del uso apropiado de antimicrobianos	20
3.2.1. Modelo de creencias en salud para uso público de antibióticos	20
3.2.2. Modelo de determinantes del uso racional de antibióticos	22
4. OBJETIVOS.....	28
4.1 Objetivo general	28
4.2 Objetivos específicos	28
5. METODOLOGÍA.....	29
5.1 Tipo de estudio	29
5.2 Área de estudio.....	30
5.3 Población de estudio y muestra	31
5.4 Variables	33
5.5 Obtención y control de calidad de la información	39
5.6 Análisis estadístico.....	42
5.6.1. Análisis exploratorio	42
5.6.2. Análisis descriptivo	42
5.6.3. Análisis de autocorrelación y estacionalidad	42
5.6.4. Análisis de series de tiempo interrumpida (STI).....	43
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	46
7. RESULTADOS.....	48
7.1. Análisis descriptivo.....	48
7.2. Estacionalidad y autocorrelación de la serie de tiempo	62
7.3 Análisis de series de tiempo interrumpida	66
7.3.1 Todos los antibióticos.....	66
7.3.1.1 Análisis de sensibilidad todos los antibióticos	69
7.3.2 Efecto diferencial según principio activo.....	70
7.3.2.1 Amoxicilina/Clavulanato.....	70
7.3.2.2 Azitromicina	77

7.3.2.3 Claritromicina	83
8. DISCUSIÓN	91
8.1 Hallazgos principales.....	91
8.2 Otros hallazgos.....	99
8.3 Fortalezas y limitaciones.....	101
8.4 Implicaciones en salud pública	104
8.5 Futuras investigaciones	105
9. CONCLUSIONES.....	107
10. BIBLIOGRAFÍA.....	108
11. DECLARACIÓN DE USO DE HERRAMIENTAS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL.....	121
ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN POR PARTE DEL CEIS.....	123

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Total centros de atención farmacéuticos dispuestos para la ciudad.....	31
Tabla 2. Definición operacional de la variable dependiente, dispensación mensual de antibióticos.....	33
Tabla 3. Descripción de los principios activos seleccionados para el estudio.	33
Tabla 4. Variables de Tiempo.....	35
Tabla 5. Variables de intervención.....	37
Tabla 6. Lista de productos combinados DDD (Trimetoprim/Sulfametoxazol) (82):	41
Tabla 7. DDD dispensadas por 1000 habitantes/mes (DHD) por principio activo y por periodo	49
Tabla 8. Autocorrelación (AC) y autocorrelación parcial (PAC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de todos los antibióticos (DHD).....	63
Tabla 9. Modelo de regresión segmentada (ITS) con corrección HAC–Newey-West (lag 1) para DHD total.....	67
Tabla 10. Prueba de Cumby–Huizinga para autocorrelación en los residuos del modelo ITS DHD Total (Lags 12).	69
Tabla 11. Modelo de regresión segmentada (ITS) con corrección HAC–Newey-West (lag 1) con inicio pandemia en abril 2020.....	70
Tabla 12. Evaluación de autocorrelación (AC) y autocorrelación parcial (PAC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de Amoxicilina/Clavulanato (DHD)	71
Tabla 13. Modelo de componentes no observados (UCM) para la dispensación mensual de Amoxicilina/Clavulanato (DHD): parámetros y resumen del ajuste.....	72
Tabla 14. Modelo de regresión segmentada (ITS) con corrección HAC–Newey-West (lag 1) para DHD de Amoxicilina/Clavulanato	75
Tabla 15. Prueba de Cumby–Huizinga para autocorrelación en los residuos del modelo ITS (Lags 12) para Amoxicilina/Clavulanato	76
Tabla 16. Evaluación estacional a través de autocorrelación (AC) y autocorrelación parcial (PAC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de Azitromicina (DHD)..	77
Tabla 17. Modelo de componentes no observados (UCM) para la dispensación mensual de Azitromicina (DHD): parámetros y resumen del ajuste.....	79
Tabla 18. Modelo de regresión segmentada con corrección HAC–Newey-West (lag 1) para DHD de Azitromicina.....	81

Tabla 19. Prueba de Cumby–Huizinga para autocorrelación en los residuos del modelo STI (Lags 12) para Azitromicina	83
Tabla 20. Evaluación estacional a través de autocorrelación (AC) y autocorrelación parcial (PAC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de Claritromicina (DHD) 84	
Tabla 21. Modelo de componentes no observados (UCM) para la dispensación mensual de Claritromicina (DHD): parámetros y resumen del ajuste.	85
Tabla 22. Modelo de regresión segmentada con corrección HAC–Newey-West (lag 1) para DHD de Claritromicina	87
Tabla 23. Prueba de Cumby–Huizinga para autocorrelación en los residuos del modelo STI (Lags 12) para Claritromicina	89

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Modelo de creencias en salud para el uso público de antibióticos (tomado de (57)).....	20
Ilustración 2. Modelo de determinantes del uso racional de antibióticos. (Elaboración propia a partir de (51))	23
Ilustración 3. Dispensación mensual en DDD de todos los antibióticos por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19	50
Ilustración 4. Dispensación mensual de Amoxicilina en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19	51
Ilustración 5. Dispensación mensual de Amoxicilina/Clavulanato en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19	52
Ilustración 6. Dispensación mensual de Ampicilina en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19	53
Ilustración 7. Dispensación mensual de Azitromicina en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19	54
Ilustración 8. Dispensación mensual de Cefalexina en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19	55
Ilustración 9. Dispensación mensual de Ciprofloxacina en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19	56
Ilustración 10. Dispensación mensual de Claritromicina en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19	57
Ilustración 11. Dispensación mensual de Doxiciclina en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19	58
Ilustración 12. Dispensación mensual de Norfloxacin en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19	59
Ilustración 13. Dispensación mensual de Sulfadiazina en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19	60
Ilustración 14. Dispensación mensual de Trimetoprim/Sulfametoxazol en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19	61
Ilustración 15. Dispensación mensual de Vancomicina en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19	62

Ilustración 16. Evaluación gráfica estacional de la dispensación mensual de todos los antibióticos (DHD) por año.....	62
Ilustración 17. Evaluación gráfica de estacionalidad a través de autocorrelación (AC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de todos los antibióticos (DHD)	64
Ilustración 18. Evaluación gráfica estacional a través de autocorrelación parcial (PAC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de todos los antibióticos (DHD)	64
Ilustración 19. Componente de tendencia para la dispensación mensual de todos los antibióticos (DHD).....	65
Ilustración 20. Componente estacional para la dispensación mensual de todos los antibióticos (DHD).....	65
Ilustración 21. Componente de residuos para la dispensación mensual de todos los antibióticos (DHD).....	66
Ilustración 22. Regresión segmentada ITSA para la dispensación mensual de todos los antibióticos (DHD).....	68
Ilustración 23. Evaluación gráfica de autocorrelación (AC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de Amoxicilina/Clavulanato (DHD)	71
Ilustración 24. Evaluación gráfica de autocorrelación parcial (PAC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de Amoxicilina/Clavulanato (DHD).....	72
Ilustración 25. Componente de tendencia para la dispensación mensual de Amoxicilina/Clavulanato (DHD).....	73
Ilustración 26. Componente estacional para la dispensación mensual de Amoxicilina/Clavulanato (DHD).....	73
Ilustración 27. Componente de residuos para la dispensación mensual de Amoxicilina/Clavulanato (DHD).....	74
Ilustración 28. Regresión segmentada para la DHD de Amoxicilina/Clavulanato	76
Ilustración 29. Evaluación gráfica estacional a través de autocorrelación (AC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de Azitromicina (DHD)	78
Ilustración 30. Evaluación gráfica estacional a través de autocorrelación parcial (PAC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de Azitromicina (DHD).....	78
Ilustración 31. Componente de tendencia para la dispensación mensual de Azitromicina (DHD)	79
Ilustración 32. Componente estacional para la dispensación mensual de Azitromicina (DHD)	80

Ilustración 33. Componente de residuos para la dispensación mensual de Azitromicina (DHD)	80
Ilustración 34. Regresión segmentada para la dispensación mensual de Azitromicina (DHD)	82
Ilustración 35. Evaluación gráfica estacional a través de autocorrelación (AC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de Claritromicina (DHD)	84
Ilustración 36. Evaluación gráfica estacional a través de autocorrelación parcial (PAC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de Claritromicina (DHD)	85
Ilustración 37. Componente de tendencia para la dispensación mensual de Claritromicina (DHD)	86
Ilustración 38. Componente estacional para la dispensación mensual de Claritromicina (DHD)	86
Ilustración 39. Componente de residuos para la dispensación mensual de Claritromicina (DHD)	87
Ilustración 40. Regresión segmentada para la dispensación mensual de Claritromicina (DHD)	89

RESUMEN

La pandemia de COVID-19 generó un impacto en la utilización de servicios de salud con posibles repercusiones en la resistencia antimicrobiana. El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de la pandemia en la dispensación ambulatoria de algunos antibióticos por parte de un gestor farmacéutico en una ciudad de Colombia, entre 2018 y 2022. Se desarrolló un estudio ecológico de serie de tiempo interrumpida, que incluyó el total de dispensaciones ambulatorias de antibióticos seleccionados en los centros de atención farmacéutica del gestor. Se estimó la dosis diaria definida por 1000 habitantes/mes (DHD), total y por principio activo. Se establecieron tres periodos: prepandemia (enero 2018–febrero 2020), pandemia (marzo 2020–junio 2022) y postpandemia (julio–diciembre 2022). Se realizó análisis descriptivo, evaluación de estacionalidad y regresión segmentada con autocorrelación de primer orden para cuantificar cambios en el nivel y tendencia entre periodos para el DHD total y por principio activo. Los resultados mostraron que, para todo el periodo, la mediana de la dispensación DHD_total fue de 2,930 (rango 1,270 a 6,799). La Doxiciclina con 1,114 DHD (0,404 a 1,919) y la Amoxicilina con 0,952 DHD (0,372 a 3,046) fueron los antibióticos con mayor dispensación. La serie global no presentó estacionalidad. En el periodo prepandemia se observó una tendencia descendente -0,122 DHD (IC95% -0,153 a -0,091), al inicio de la pandemia se evidenció una caída en el nivel de dispensación -1,268 DHD (-1,824 a -0,711), seguida de un incremento gradual en la tendencia durante la emergencia sanitaria 0,149 DHD (0,107 a 0,190). En la postpandemia, el nivel no mostró un cambio significativo -0,041 DHD (-0,524 a 0,441) y la tendencia se estabilizó -0,024 DHD (-0,129 a 0,079). Se identificó heterogeneidad por principio activo: mientras antibióticos como Amoxicilina, Doxiciclina, Cefalexina y Ciprofloxacina tuvieron un patrón similar al total de antibióticos; Amoxicilina/Clavulanato mostró un patrón de ascenso durante la pandemia, la Azitromicina cayó en su dispensación durante la pandemia, pero se recuperó totalmente en la postpandemia y la Claritromicina incrementó en la postpandemia hasta superar su mediana prepandemia.

En conclusión, la pandemia aceleró la tendencia decreciente en la dispensación de los antibióticos estudiados; sin embargo, el efecto fue diferencial por principio activo. Se requiere investigar los factores que promovieron la dispensación de antibióticos como Amoxicilina/Clavulanato durante la pandemia y su potencial repercusión en la resistencia antimicrobiana.

Palabras clave: COVID-19, Antiinfecciosos, Medicamentos con Supervisión Farmacéutica, Farmacorresistencia Microbiana, Análisis de Series de Tiempo Interrumpido, Farmacoepidemiología

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido el uso apropiado de los antimicrobianos como: “el uso eficaz en relación con el costo de los antimicrobianos con el cual se obtiene el máximo efecto clínico-terapéutico y simultáneamente se minimiza la toxicidad del medicamento y el desarrollo de resistencia microbiana” (1). El uso inadecuado de antibióticos (ATB) es motivo de preocupación universal, ya que existe una relación bien establecida entre el uso de antibióticos y el surgimiento de resistencia bacteriana (2). Esta tiene un impacto negativo en varios aspectos: generan una mayor morbilidad, mortalidad, demanda y gasto sanitario, además de deterioro de la eficacia del tratamiento de futuros pacientes (3,4). Este conlleva importantes consecuencias, contribuyendo al desarrollo de resistencia bacteriana, malos resultados terapéuticos, efectos adversos innecesarios y un impacto económico negativo, por lo que la OMS ha declarado que la resistencia a los antimicrobianos es una de las 10 principales amenazas de salud pública a las que se enfrenta la humanidad (5).

Las principales razones de uso inapropiado en la comunidad son la indicación de antibióticos en enfermedades de etiología viral, fundamentalmente a nivel respiratorio, así como la ausencia de regulaciones en la venta y la autoprescripción (2). Un estudio del Banco Mundial de 2017 en seis países de bajos y medianos ingresos (Botswana, Croatia, Georgia, Ghana, Nicaragua y Perú) reveló que más del 60% de las visitas a las farmacias culminaron en la dispensación de antimicrobianos sin una receta derivada de un diagnóstico clínico adecuado (6). En este sentido, se estimó que el 30% de las prescripciones de antibióticos orales en pacientes ambulatorios de Estados Unidos (7) y que el 40% de los antibióticos para pacientes antes de una intervención quirúrgica y que reciben quimioterapia en Australia eran inadecuados (8). De acuerdo al GLASS dashboard de la OMS, el cual presenta datos globales sobre el uso de antimicrobianos (AMU) y la resistencia a los antimicrobianos (AMR) de los países, territorios y áreas para la Región de las Américas durante el año 2023, el consumo de antibióticos de uso sistémico para Colombia fue de 22,68 DDD/1000 habitantes/día mientras que Canada reportó 14,40 DDD/1000 habitantes/día, superando las cifras de Perú en el 2022 que presentó 10,12 DDD/1000 habitantes/día (9). Una encuesta realizada en Bogotá identificó que más del 55% de la población reportó usar antibióticos sin receta (automedicación), citando que los antibióticos más utilizados fueron la Amoxicilina (50,9%) y la Ampicilina (18,6%) por uno o dos días de

tratamiento, y como motivos más comunes de automedicación fueron las infecciones de la garganta (31,7%), gripa (22,2%), fiebre y el malestar general (10,8%) (10). En Medellín se realizó un estudio que incluyó a 277 farmacias donde el 61,3% de los farmacéuticos vendieron antibióticos sin receta, el 35,2% considera que los antibióticos fueron eficaces para el tratamiento del COVID-19 y el 29,4% los considera disponibles para la venta sin receta médica (11).

Se ha documentado ampliamente la práctica de prescribir antibióticos a pacientes con COVID-19 cuando no eran necesarios (12,13). Si bien el consumo de antibióticos aumentó durante la pandemia en los hospitales de Bélgica (14), disminuyó en el caso de las infecciones adquiridas en la comunidad dentro de Europa (15). En Canadá, la tasa nacional de dispensación de antibióticos disminuyó un 26,5% durante los primeros 8 meses del período COVID-19 (de marzo a octubre de 2020), en comparación con el período anterior a la pandemia (16). Esta disminución significativa en la dispensación de antibióticos puede tener impactos a largo plazo en el desarrollo de resistencia a los antibióticos. Una reducción en la prescripción de antibióticos también se observó en Estados Unidos entre enero y mayo de 2020, ya que el número de pacientes a los que se les recetaron antibióticos disminuyó de 20,3 a 9,9 millones posiblemente relacionadas con la pandemia de COVID-19 y las medidas de mitigación (17). En Londres, entre enero y noviembre de 2020 se identificaron 730.001 prescripciones de antibióticos, observándose una tendencia a la baja, alcanzó su nivel más bajo en agosto de 2020, con una disminución de prescripción de penicilinas de un 57,2%, seguida de macrólidos (54,6%) y tetraciclinas (45%) (18). De igual forma, en Gales la tasa general de dispensación mensual de antibióticos antes de la pandemia osciló entre 48,5 y 67,4 por cada 1.000 pacientes y desde el inicio de la pandemia, se redujo a valores entre 40,3 y 49,07; sin embargo, cabe resaltar que esta reducción se debió principalmente a los antibióticos de espectro reducido, ya que los de amplio espectro se mantuvieron estables durante la pandemia (19). Por el contrario, en el Reino Unido durante la primera ola de la pandemia se reportó un aumento total de la prescripción de antibióticos, los autores encontraron que el 11% de los pacientes con un episodio de COVID-19 sospechado o confirmado recibieron una receta de antibióticos. Posterior al inicio del confinamiento, las tasas totales de prescripción de antibióticos estuvieron considerablemente por debajo de las tasas previstas para un escenario contrafactual en el que la pandemia no hubiera tenido lugar (20). En Brasil, se produjo una reducción en la dispensación de antibióticos durante 2020 en todos los hospitales. La reducción más

significativa se produjo en abril en el Hospital Doutor Jayme dos Santos Neves (~58%), y en mayo en el Hospital Doutor Roberto Arnizaut Silveiras (~66%) y el Hospital Doutor Dório Silva (~29%). Sin embargo, la dispensación de azitromicina aumentó en todos los hospitales durante este mismo periodo (21).

Dentro de los estudios nombrados anteriormente se destacan limitaciones, ya que algunos se basan en diagnósticos médicos y carecen de datos que permitan la validación de los vínculos entre medicamentos y diagnósticos. Por otro lado, algunas estimaciones se ajustan por falta de respuesta para un número limitado de variables y, por lo tanto, puede haber sesgo por falta de respuesta (7), además de la posible sobreestimación, ya que se tomaron datos de visitas domiciliarias y algunos individuos pudieron haber tenido múltiples visitas y habrían sido muestreados varias veces; cabe resaltar que estos datos reflejan prescripciones de medicamentos, no antibióticos dispensados o consumidos (7).

En el Valle del Cauca se encontró que durante la pandemia de COVID-19, el 60,4% de los adultos hospitalizados por esta patología recibieron antibióticos, se documentó coinfección en el 6,2% y sobreinfección en el 23,3% (22). Por otra parte, entre mayo y agosto de 2020 se realizó un estudio en una clínica privada de Montería con el objetivo de describir las características y manejo clínico de un grupo de pacientes ingresados con infección por SARS-CoV-2, en el cual se administró el siguiente tratamiento como estándar al momento del ingreso a la institución: antibióticos, heparina de bajo peso molecular, corticosteroides y colchicina, de los cuales el 52% de los pacientes que recibieron esta combinación fueron dados de alta vivos, y esta combinación se relacionó con la reducción de la mortalidad en la cohorte total de pacientes; sin embargo, el 51% de los pacientes fallecieron asociados con comorbilidades específicas (23). Es de resaltar que de acuerdo a las guías establecidas por la OMS, el manejo clínico del COVID-19 informa que en pacientes con COVID-19 grave o en estado crítico se deben hacer hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico, por lo que es contrario a lo indicado anteriormente en los estudios en Colombia (12). La pandemia por COVID-19 ejerció una enorme presión sobre los sistemas de salud de todo el mundo; la prolongada emergencia agotó los recursos y entorpeció las medidas de prevención y control de infecciones, lo que a su vez ocasionó un aumento de estas en los centros de salud (24). Al tiempo que aumentaban la prescripción y el uso de los antimicrobianos, en especial en los pacientes con COVID-19, los programas de promoción del uso apropiado de los antimicrobianos, no necesariamente se reforzaron como parte de

la respuesta de emergencia (24). Sin embargo, como se evidencia anteriormente el impacto del COVID-19 en la resistencia mundial a los antimicrobianos (RAM) es incierta y probablemente se distribuirá de manera desigual entre las poblaciones. Las anteriores investigaciones han demostrado diferencias en la prescripción de antibióticos en distintos países durante la pandemia de COVID-19; sin embargo, muy poco se aborda el tema frente a la dispensación de estos. En términos de administración, la dispensación de antibióticos es más importante que la prescripción (19) ya que entre el 11% y el 19% de las recetas no se dispensan (25) y, por lo tanto, las tasas de dispensación probablemente reflejan más el uso real que las tasas de prescripción, proporcionando una mejor comprensión del uso de antibióticos en la población (19). Además, algunos de los estudios realizados no vinculan las prescripciones de antibióticos con los diagnósticos, lo que limita la evaluación o interpretación de la idoneidad de la prescripción (16).

De acuerdo con lo anterior, es necesario evaluar más a fondo los cambios en la dispensación de antibióticos con la pandemia de COVID-19, tanto en países con mayor y menor tasa de consumo, además de abordar otros aspectos como el uso inadecuado de antibióticos y las implicaciones que pueda tener sobre la resistencia bacteriana. Por lo anterior este estudio se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál fue el efecto de la pandemia COVID-19 en la dispensación ambulatoria de algunos antibióticos por parte de un gestor farmacéutico en una ciudad de Colombia durante los años 2018 a 2022? Se espera contribuir con nuevos conocimientos frente el uso apropiado de antibióticos con el fin de anticipar su potencial impacto en la resistencia bacteriana y orientar la implementación de estrategias de programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) considerando las prácticas de su dispensación.

2. ESTADO DEL ARTE

La pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto significativo en el uso y dispensación de antibióticos a nivel mundial. El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos emitió un informe especial sobre el impacto de COVID-19 en la resistencia antimicrobiana donde destacó la importancia de monitorear el uso de antibióticos durante la pandemia debido al riesgo de resistencia antimicrobiana (26). Los datos sugieren que 1 de cada 5 pacientes hospitalizados que reciben un antibiótico sufre un evento adverso (27), además, informan que cuando aumentaron los casos de COVID-19 en los hospitales, también lo hizo el uso de antibióticos, ya que los iniciaban al momento del ingreso (26); sin embargo, varios estudios demostraron que los pacientes con COVID-19 rara vez estaban infectados por bacterias al momento del ingreso (28,29) este dato es coherente con el reportado en el estudio realizado por Rawson et al (30) en 2020, donde informó que 62/806 (8%) pacientes con COVID-19 experimentaron coinfección bacteriana y/o fúngica durante el ingreso hospitalario.

A nivel del continente Asiático, en China se realizó un estudio retrospectivo en el Hospital Wuhan Jinyintan del 1 al 20 de enero de 2020 donde se evaluaron 99 pacientes de los cuales el 71% recibieron tratamiento con antibióticos y solo el 1% de los pacientes desarrolló coinfección bacteriana (31); por otro lado, para este mismo país otro estudio de 1111 participantes reportó que el riesgo del uso de antibióticos fue 2,37 veces mayor en 2020 que en 2019 con una tasa de incidencia de uso de antibióticos de 12,89 por 100 personas-mes lo que significó que el uso de antibióticos aumentó un 137% (32). En este sentido, el estudio de Fei Zhou et al durante la pandemia de COVID-19 reportó que el 95% de los pacientes recibieron antibióticos y solo el 15% presentó infección secundaria (33). Esto demuestra que no se realizó uso racional de antibióticos sin una confirmación previa de una infección bacteriana, lo cual puede impactar negativamente en el desarrollo de resistencia.

Frente a la dispensación de antibióticos, se realizó un estudio en Jordania para examinar las prácticas de los farmacéuticos comunitarios durante la pandemia de COVID-19, estos respondieron un cuestionario reportando que el 86,6% dispensan antibióticos con fórmula médica, el 67,4% lo hace por recomendación del farmacéutico y el 57,3% a petición del paciente, resaltando que la Azitromicina fue el fármaco más dispensado (34). Siguiendo

esta misma línea, en Pakistán se recogieron datos de dispensación donde el 67,1% de los pacientes recibió al menos un antimicrobiano, de los cuales el 74,3% eran antibióticos y de estos el 33,2% de los antimicrobianos se suministraron sin fórmula médica. Las indicaciones comunes para los antibióticos dispensados fueron infecciones respiratorias (34,3%) y gastrointestinales (16,8%). Además, el 12% de los antibióticos fueron dispensados para la prevención o tratamiento del COVID-19. Los antibióticos más frecuentemente dispensados fueron Ceftriaxona (18,4%) y Amoxicilina (15,4%). En general, el 59,2% de los antibióticos fueron antibióticos de "vigilancia", seguidos de antibióticos de "acceso" (40,3%) y "reserva" (0,5%) (35). La OMS creó la guía Aware (Acceso, Precaución y Reserva) para el uso de antibióticos, la cual contiene información de los antibióticos de acceso, los cuáles deberían estar disponibles en cualquier momento en el sistema de atención médica, los definidos como antibióticos de precaución o vigilancia, los cuales deben usarse con moderación; y están los que deben utilizarse solo como último recurso, calificados como antibióticos de reserva (36).

En Rusia, los antibióticos representaron la mayoría de la dispensación durante la pandemia COVID-19 con un 60,5% y la causa asociada para la entrega de estos medicamentos fue el COVID-19 con un 8,4%; la Amoxicilina/Clavulanato, Azitromicina y la Amoxicilina sola fueron los tres principales antimicrobianos dispensados para las infecciones del tracto respiratorio superior, y la Azitromicina, el Umifenovir y Levofloxacina fueron los tres principales para el COVID-19 (37). Así mismo, para el caso de Egipto durante la pandemia de COVID-19 se reportó que casi el 67% (n = 275) de los farmacéuticos informaron que era más probable que los pacientes recibieran antibióticos por mostrar cualquier signo o síntoma de infección por COVID-19, y el 82% (n = 74.278) de los antibióticos dispensados se administraron según prescripción médica. Además, el 74,2% (n = 62.479) de los pacientes presuntos con COVID-19 recibieron terapia antibiótica combinada, mientras que solo el 25,8% (n = 21.726) recibieron monoterapia con antibióticos. La Azitromicina fue el antibiótico más recetado por los médicos a los pacientes con COVID-19 (n = 400, 36%), seguido de Ceftriaxona (n = 249, 23%), Linezolid (n = 138, 13%) y finalmente Levofloxacina (n = 126, 11%). Además, la Azitromicina fue el antibiótico más dispensado por los farmacéuticos comunitarios (n = 260, 48%) (38). En Kenia, se reportó que el 91,4% de las farmacias atendieron a clientes sospechosos de tener COVID-19 y todas dispensaron antibióticos, principalmente Azitromicina y betalactámicos; además, el 83,4% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 recibió al menos un antibiótico en algún momento

de su hospitalización y solo el 2% de las prescripciones de antibióticos para pacientes con COVID-19 estaban respaldadas por investigaciones microbiológicas (39).

Para el continente Europeo, en España a medida que la pandemia de COVID-19 avanzó durante marzo y abril de 2020, el uso mensual general de antibióticos aumentó significativamente en comparación con 2019; durante el primer pico en marzo de 2020, el uso de Amoxicilina/Clavulanato tuvo una tendencia ascendente rápidamente; sin embargo, durante el segundo pico en abril de 2020, se observó un aumento significativo en la prescripción de antibióticos de amplio espectro y una ligera disminución en el uso de Amoxicilina/Clavulanato, a pesar de que la coinfección bacteria en pacientes con COVID-19 pareció ser escasa (2,1%) y la sobreinfección en pacientes críticos podría ser mayor (13,5%), lo que demuestra que hasta el 94% de los pacientes críticos fueron tratados con antibióticos (40). De igual forma otro estudio en este mismo país, demostró que en marzo de 2020, con un aumento de los casos de COVID-19, el consumo de antibióticos aumentó significativamente un 11,5% en comparación con febrero de 2020, superando el nivel del pico de enero de 2020; el uso de Azitromicina en marzo de 2020 representó el 400% del uso de la misma molécula en febrero de 2020, y más del 320% el consumo de Azitromicina en enero de 2019, mes con la tasa más alta registrada desde enero de 2017 (41). En Serbia, la dispensación de macrólidos aumentó significativamente; 17,7% (2018) frente a 22,5% (2021); en general, se detectó un aumento en la dispensación de antibióticos durante el COVID-19 para antibióticos totales (16,4%), antibióticos Watch o de vigilancia (44,8%), Cefalosporinas de tercera generación (80,4%), macrólidos (45,5%) y Azitromicina (83,7%) (42).

En Estados Unidos, de 1705 pacientes con COVID-19, al 56,6% se le prescribió terapia antibacteriana empírica temprana; El 3,5% tenía una infección bacteriana confirmada de inicio en la comunidad. En todos los hospitales, el uso temprano de antibacterianos empíricos varió del 27% al 84%. Los antibacterianos empíricos prescritos con mayor frecuencia fueron Ceftriaxona (38,9%), Vancomicina (13,8%), Doxiciclina (10,9%) y Cefepima (10,4%). En Latinoamérica, en comparación con el período prepandémico, la diferencia media en las tasas de uso de antibióticos aumentó en 4 de 6 establecimientos de salud (cambio porcentual, 6,7% a 35,1%) que fueron estudiados en Argentina, Brasil y Chile; frente al uso de antibióticos, la Ceftriaxona fue mayor en 3 de 6 establecimientos de salud durante el período pandémico (43). En concordancia con el estudio anterior, en

México de 794 pacientes con COVID-19 grave se inició tratamiento antibiótico empírico en el 92% de los pacientes; los regímenes más frecuentes fueron Amoxicilina/Clavulanato más cobertura atípica en 341 (46,6%) y Ceftriaxona más cobertura atípica en 213 (29,1%) (se consideró cobertura atípica cuando se prescribió Azitromicina o Claritromicina), de estos al 16% se les realizó prueba de susceptibilidad antimicrobiana (44).

En contraste con los estudios anteriores que evidenciaron incremento en la prescripción, dispensación y uso de antibióticos en la pandemia de COVID-19, existen países que documentaron descensos probablemente debidos a las políticas adoptadas bajo el estado de emergencia sanitaria; entre los cuales tenemos un estudio europeo trasnacional de República Checa, Alemania, Romaña (Italia), Lituania, Eslovenia, Cataluña (España), Suecia y Escocia (Reino Unido) quienes reportan una disminución en las DDD dispensadas de antibióticos para uso sistémico (del -39,4% en Romaña al -14,2% en Escocia). Sin embargo, en todos los países se observó un descenso sustancial de los volúmenes dispensados de antibióticos de uso sistémico (45). Este mismo evento, se reportó en Suecia con una reducción neta en la dispensación anual de antibióticos del 17% y un volumen de antibióticos vendidos a instituciones de atención hospitalaria del 3% durante el 2020 en comparación con 2019 (46). Así mismo, en Alemania durante el 2020 se observó un efecto inmediato de las medidas de mitigación sobre las tasas de prescripción de antibióticos; en particular, la disminución se observó en todas las edades y para todos los subgrupos de antibióticos, esta comenzó a disminuir drásticamente en abril de 2020 (9 prescripciones por cada 1000 niños en comparación con 35 prescripciones en marzo de 2020) (47). En Portugal en enero de 2020 se registró un pico ascendente en la dispensación de antibióticos; sin embargo, en marzo, abril y mayo del mismo año, el consumo de antibióticos disminuyó en >5 DDD, encontrándose un impacto a corto plazo para las penicilinas (-2,920 DDD), cefalosporinas (-0,428 DDD), macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (-0,681 DDD) (48). Del mismo modo, en 27 centros de atención primaria de salud en Qatar, durante la ola inicial del COVID-19 el número de recetas de antibióticos disminuyó a 29.273 en junio y julio de 2020; los betalactámicos y otros antibióticos como Nitrofurantoína y Metronidazol (73%) fueron los prescritos con mayor frecuencia (49). En Latinoamérica (México, Colombia, Perú, Argentina y Costa Rica) la prevalencia de prescripción de antibióticos en niños con COVID-19 y síndrome inflamatorio multisistémico fue del 24,5%. La tasa de prescripciones de antibióticos se mantuvo estable durante todo

el período del estudio con una disminución promedio del $-0,6\%$ desde abril hasta octubre de 2020 (50).

En síntesis, el estado del arte muestra que la pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto significativo en la dispensación y uso de antibióticos en diferentes países. Estos cambios pueden tener implicaciones importantes en la resistencia antimicrobiana y la salud pública. Sin embargo, algunos de los estudios realizados no exploran en profundidad los factores que contribuyen a estas prácticas inapropiadas, ni proporcionan datos que comparen sistemáticamente las diferencias en las prácticas de dispensación de antibióticos entre distintas regiones y países del mundo; como tampoco analizan las tendencias longitudinales de la dispensación de antibióticos, esto incluye variaciones en las políticas de salud, sistemas de atención médica y respuesta gubernamental al COVID-19. Además, se realizaron revisiones de expedientes médicos para la recopilación de datos (14) y que el análisis de prescripción fue limitado debido a la falta de indicación documentada del antibiótico (18), por lo que no fue posible identificar con precisión el motivo de la prescripción médica; comprender estas razones subyacentes podría proporcionar información valiosa para mejorar las estrategias de administración y uso adecuado de antibióticos en situaciones de emergencia de salud pública similares en el futuro.

Por lo tanto, las brechas del conocimiento identificadas varían desde la falta de análisis longitudinales y contextuales hasta la carencia de evaluación de intervenciones específicas y sus impactos en la práctica clínica y las políticas de salud; además, la mayoría de los estudios son observacionales (transversales, retrospectivos, ecológicos, series de tiempo), los cuales son útiles para generar hipótesis y describir tendencias, pero tienen limitaciones para establecer causalidad. Los estudios de series de tiempo y de series de tiempo interrumpidas son particularmente útiles para evaluar el impacto de la pandemia, pero aún pueden estar influenciados por factores no medidos, por lo que es importante considerar cuidadosamente las metodologías utilizadas y las limitaciones de los estudios para interpretar los resultados de manera precisa.

3. MARCO TEORICO

3.1. La dispensación de medicamentos

El uso inadecuado de antibióticos se ha identificado como un problema en la prestación eficaz de los servicios de salud (51); este incluye la prescripción excesiva (cuando no está justificada) y la selección inadecuada de tratamiento (tipo, dosis, curso) por médicos y personal de las farmacias, así como la autoprescripción y falta de adherencia al tratamiento por parte de los consumidores (52). Por esta razón, es necesario realizar la diferenciación de tres conceptos que intervienen en el uso racional de antibióticos a nivel ambulatorio como: la prescripción, dispensación y automedicación (uso comunitario). La prescripción es el acto de indicar el o los medicamentos que debe recibir el paciente, su dosificación correcta y duración del tratamiento. En el caso de pacientes ambulatorios, el acto de prescripción se traduce en la elaboración de una receta médica; en los pacientes hospitalizados, la prescripción se consigna en el registro hospitalario de órdenes médicas (53). Por su parte, la automedicación puede definirse como el uso de medicamentos para tratar trastornos o síntomas autodiagnosticados, o el uso intermitente o continuo de un medicamento recetado para enfermedades o síntomas crónicos o recurrentes (54). Mientras tanto, en el proceso de dispensación, se resalta la importancia de los servicios farmacéuticos, los cuales se consideran claves porque son los que brindan la prestación directa al público, y por lo tanto, contribuyen a la obtención de resultados en salud (55). Dentro de estos servicios, se encuentra la dispensación de medicamentos que es definido por la Organización Panamericana de la Salud como: “el acto profesional farmacéutico de proporcionar uno o más medicamentos a un paciente, generalmente como respuesta a la presentación de una receta elaborada por un profesional autorizado. En este acto, el farmacéutico informa y orienta al paciente sobre el uso adecuado de dicho medicamento. Son elementos importantes de esta orientación, entre otros, el énfasis en el cumplimiento del régimen de dosificación, la influencia de los alimentos, la interacción con otros medicamentos, el reconocimiento de reacciones adversas potenciales y las condiciones de conservación del producto” (53). La dispensación debe llevarse a cabo de manera ágil y precisa, con fundamento en el uso racional del medicamento y con acciones de prevención y promoción para lograr los mejores resultados terapéuticos posibles (55). La distinción entre estos conceptos es fundamental para analizar el uso de antibióticos en estudios de dispensación ambulatoria, porque la variación en cada etapa refleja tanto decisiones

clínicas como comportamientos del paciente que pueden modular el consumo real y sus consecuencias en salud pública.

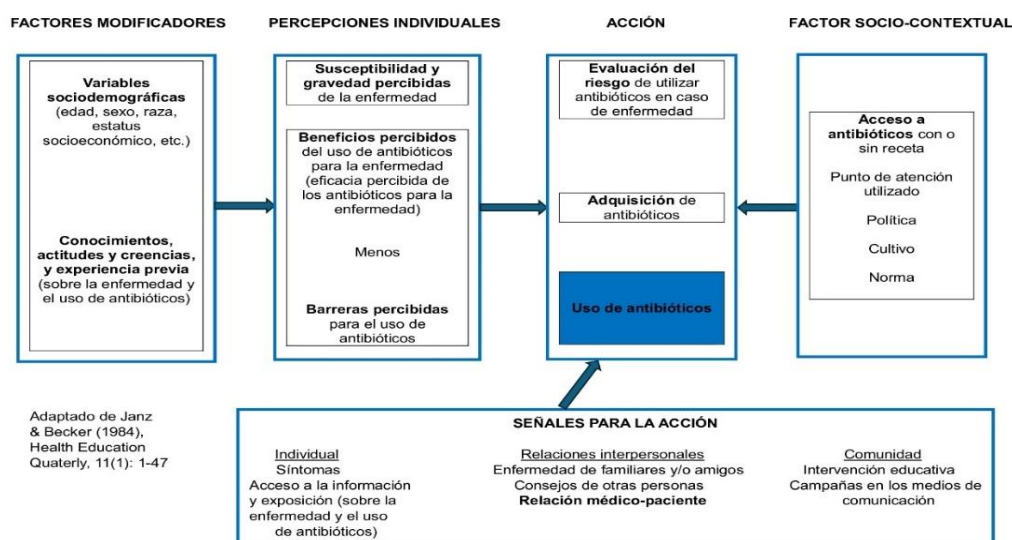
3.2. Determinantes del uso apropiado de antimicrobianos

La OMS en su estrategia para contener la resistencia a los antimicrobianos afirma que: "el uso de antimicrobianos está influenciado por conocimientos, expectativas e interacciones entre prescriptores y pacientes, incentivos económicos, características de los sistemas de salud y el entorno regulatorio" (56). En la actualidad existen diferentes modelos teóricos que han guiado el estudio del uso racional de antibióticos; entre ellos, se destacan el modelo teórico de creencias en salud para uso público de antibióticos y el Modelo de determinantes del uso racional de antibióticos (51,57)

3.2.1. Modelo de creencias en salud para uso público de antibióticos

El modelo de creencias en salud considera una serie de constructos que influyen en los comportamientos de los individuos desde una perspectiva psicológica. En el caso de los comportamientos relacionados con el uso de antibióticos estos constructos se denominan factores modificadores, percepciones individuales, estímulos para la acción y factores socio-contextuales (Ilustración 1).

Ilustración 1. Modelo de creencias en salud para el uso público de antibióticos (tomado de (57))



De estos constructos, destaco la susceptibilidad percibida que tiene un individuo a las infecciones y de la necesidad de antibióticos, ya que si una persona cree que es propensa a contraer enfermedades que requieren antibióticos, es más probable que haga uso de estos medicamentos. En la gravedad percibida de las infecciones y las posibles consecuencias de no utilizar antibióticos, los individuos podrían subestimar la gravedad de su enfermedad y por ello utilizar menor cantidad o dosis incompletas de antibióticos prescritos, o automedicarse. Con relación a los beneficios, estos pueden ser interpretados de manera errónea, ya que pueden considerarlos una panacea para cualquier enfermedad y de esta manera conducir a un uso inadecuado. A continuación, se explican los ítems que componen cada uno de los constructos de este modelo teórico de creencias en salud (57):

a. Factores modificadores: corresponde a factores que pueden influir en la percepción y la acción de un individuo en relación con el uso de antibióticos. Pueden incluir variables sociodemográficas como la edad, el sexo, raza, estatus socioeconómico, además de conocimientos, actitudes, creencias, y experiencia previa (sobre la enfermedad y el uso de antibióticos), entre otros. Estos pueden modular la forma en que una persona percibe la necesidad y la eficacia de los antibióticos, siendo capaces de influir en la prescripción médica, identificar el conocimiento previo que se tiene sobre las infecciones, la conciencia del participante sobre la resistencia antimicrobiana como una amenaza para la salud, actitudes hacia las conductas del uso indebido de antibióticos (automedicación) y la confianza de las personas en su capacidad para controlar su salud y utilizar los antibióticos de forma adecuada (autoeficacia)

b. Percepción individual: se considera cómo una persona percibe la amenaza de una enfermedad que requiere el uso de antibióticos, así como la percepción de los beneficios y barreras asociados con el uso de estos. En este componente se consideran los siguientes factores: el estado de salud autoevaluado de las personas (susceptibilidad percibida), la evaluación/percepción del participante sobre la gravedad de la situación con respecto a la infección, la comprensión errónea de los antibióticos por parte del participante (conceptos errados al momento de identificar los antibióticos) y las barreras para participar en el uso de antibióticos (seguro médico y conocimiento de la política actual).

c. Acción: se refiere a la evaluación de riesgos que realiza una persona al considerar el uso de antibióticos para tratar una enfermedad. Esto incluye el acceso a los antibióticos, ya sea

a través de recetas médicas o compras sin receta, y la decisión de utilizarlos, que puede estar influenciada por percepciones individuales sobre la gravedad de la enfermedad y la efectividad de los antibióticos.

d. Factor socio-contextual: son factores externos que pueden influir en la percepción y acción de una persona en relación con el uso de antibióticos. Pueden incluir la influencia de la familia, amigos, médicos, farmacéuticos, la disponibilidad de antibióticos sin receta, la presión social para usar antibióticos, la cultura de prescripción de antibióticos en la comunidad, entre otros.

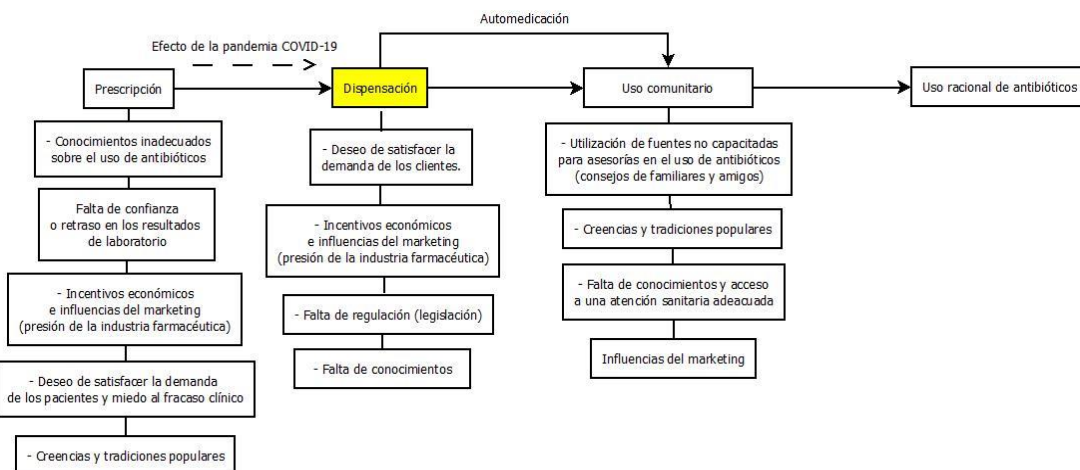
e. Señales para la acción: son estímulos que pueden motivar a una persona a tomar la acción de usar antibióticos. Pueden incluir síntomas, acceso a la información sobre la enfermedad y uso de antibióticos, enfermedades de familiares y/o amigos (referentes), consejos de otras personas, relación médico-paciente (confianza en la gestión de su salud basados en experiencias previas "exitosas"), presión social para tomar antibióticos, disponibilidad de antibióticos sin receta, campañas en los medios de comunicación, entre otros.

Si bien este modelo ha sido utilizado para la educación en salud, no considera la dispensación de los antibióticos como un proceso clave en su uso, por lo que no es un modelo teórico que se pueda abordar en esta investigación de acuerdo al alcance de este.

3.2.2. Modelo de determinantes del uso racional de antibióticos

Según Radyowijati et al 2003, el modelo de determinantes del uso racional de antibióticos es una estructura conceptual que identifica y analiza los factores que influyen en la forma en que se utilizan los antibióticos en diferentes entornos de atención médica. Este modelo ayuda a comprender las complejas interacciones entre diversos actores y factores que afectan la prescripción, dispensación y uso de antibióticos, con el objetivo de promover prácticas más adecuadas y prevenir la resistencia antimicrobiana (Ilustración 2) (51).

Ilustración 2. Modelo de determinantes del uso racional de antibióticos. (Elaboración propia a partir de (51))



En este modelo, la prescripción de antibióticos por parte de los proveedores de atención médica está determinada por la formación médica adecuada sobre el uso de antibióticos, el reconocimiento de las pautas clínicas, la presión por satisfacer a los pacientes, la disponibilidad y confianza de pruebas de diagnóstico, problemas de suministro de medicamentos, incentivos económicos, miedo a malos resultados clínicos y en menor medida la influencia de las creencias populares.

En la dispensación, se consideran a los farmacéuticos y vendedores de medicamentos quienes pueden proporcionar antibióticos a los pacientes con o sin prescripción médica, esta última referida en el modelo como automedicación, pero que no se considerará en el presente estudio por tratarse de un estudio centrado en servicios farmacéuticos contratados directamente por Entidades Promotoras de Salud (EPS). Este modelo considera que la dispensación está determinada por incentivos económicos e influencias del mercado, la falta de regulación, la disponibilidad de medicamentos, la demanda de los clientes y la capacitación en el uso adecuado de antibióticos.

Finalmente, el uso comunitario de antibióticos está determinado por las creencias populares sobre los antibióticos, la información proporcionada por amigos y familiares, las influencias del mercado, el conocimiento sobre el uso adecuado de antibióticos, acceso a una atención médica adecuada y las consideraciones económicas.

Una ventaja de este modelo es que considera el papel de los dispensadores que es el principal actor evaluado dentro de esta investigación. En el caso de la dispensación no mediada por la prescripción, se podría considerar que la preferencia de las personas por comprar medicamentos directamente en farmacias puede deberse al mayor valor que se otorga a los medicamentos en comparación con la consulta médica, entre otros factores. En el contexto de Colombia, la influencia de los dispensadores de medicamentos, como farmacéuticos y vendedores de medicamentos en establecimientos, puede ser un determinante crucial para la dispensación de antibióticos. Dado que en algunas ciudades del país el 65,4% de los farmacéuticos a veces venden antibióticos sin receta médica (11), la forma en que los dispensadores toman decisiones sobre la venta de antibióticos puede influir significativamente en el uso inapropiado de estos medicamentos. Además, los incentivos económicos para los dispensadores pueden ser otro determinante relevante en nuestro país. Si los vendedores obtienen beneficios significativos al vender antibióticos, es probable que promuevan su uso indiscriminado, incluso en casos donde no se justifique clínicamente.

Por otro lado, en Colombia se han realizado esfuerzos en la garantía del Plan de Beneficios de Salud por incluir nuevos servicios y tecnologías financiadas con cargo a la unidad de pago por capitación (UPC), pasando del 86,6% al 97%. En el caso de los medicamentos, se pasó del 44,7% en 2020 al 89,9% en 2021; y un 93,6% si se incluyen aquellos medicamentos con financiación condicionada (58). Esta cobertura puede contribuir a la prescripción y uso excesivo de estos medicamentos; además, la demanda de los clientes puede influir en la dispensación de antibióticos, factores como la educación de la población sobre el uso adecuado de antibióticos y la conciencia sobre la resistencia antimicrobiana pueden mitigar en cierta medida esta influencia.

En el contexto de la pandemia de COVID-19, el modelo de determinantes del uso racional de antibióticos cobra especial relevancia, ya que la presión sobre los sistemas de salud y la necesidad de garantizar un uso adecuado de los medicamentos se vuelven aún más críticos. Cabe resaltar que este modelo teórico no contiene información específica sobre el efecto del contexto epidemiológico, como el caso de la pandemia por COVID-19 en el uso racional de antibióticos, ya que se publicó en 2003, mucho antes de la pandemia de COVID-19; sin embargo, se realizó un análisis y adaptación de los determinantes de la prescripción,

dispensación y uso comunitario de antibióticos en el escenario de este evento de interés en salud pública, con énfasis en la dispensación que es el alcance objeto de este estudio.

En relación con el efecto de la pandemia por COVID-19 en la dispensación de antibióticos, se debe considerar primero su efecto en la prescripción de antibióticos que influye en la posterior dispensación. En el presente estudio no se va a medir explícitamente el efecto de la pandemia sobre la prescripción, pero ya que se trata de un servicio farmacéutico que requiere de receta médica, podemos asumir que el efecto sobre la dispensación refleja, indirectamente, la prescripción. Aunque en Colombia existen normatividades, como el Plan Nacional de Respuesta a la Resistencia a los Antimicrobianos (Plan Nacional RAM) elaborado en el 2018 por el Ministerio de Salud y Protección Social (59) que clasifican a los antibióticos desde el momento de su registro sanitario como medicamentos que se deben comercializar bajo receta médica (Decreto 677 de 1995) y establece que el dispensador debe exigir la prescripción médica cuando dicho medicamento contiene la etiqueta con la leyenda “venta bajo receta médica” (60), se reconoce que existen limitaciones en el cumplimiento de estas normas. Además, a diferencia de otros países, durante la pandemia hubo una falta de regulación en Colombia para la venta y comercialización de antibióticos. En el presente estudio se considera que el rol que tuvo la pandemia COVID-19 en la dispensación de antibióticos podría estar mediado por:

1) Falta de conocimientos, ya que, durante la pandemia, la prisa por atender a un gran número de pacientes y la falta de información inicial sobre el nuevo virus podrían llevar a una mayor dispensación de antibióticos de manera inapropiada, especialmente al principio de la pandemia cuando muchos casos presentaban síntomas respiratorios que podrían confundirse con infecciones bacterianas. Por ejemplo, en Brasil durante la pandemia, se observaron aumentos sustanciales en las tasas de prescripción de Azitromicina y Ceftriaxona a pacientes ambulatorios, con tasas de prescripción desproporcionadamente diferentes según la edad y el sexo, probablemente influenciado por la desinformación al principio del período pandémico (61).

2) La demanda percibida del cliente se presenta como un determinante clave en la dispensación de antibióticos, particularmente en contextos de presión social y sanitaria, como el vivido durante la pandemia de COVID-19. En este periodo, la incertidumbre y el miedo generalizado hacia la enfermedad pudieron haber aumentado la presión de los

pacientes sobre los médicos para la prescripción de antibióticos y posteriormente su dispensación, aun cuando estos no fueran necesarios desde el punto de vista clínico, dada la naturaleza viral del COVID-19. Diversos estudios han documentado cómo los profesionales de la salud, incluyendo médicos, pueden sucumbir a la presión ejercida por los pacientes para evitar conflictos o satisfacer sus demandas, especialmente en entornos donde existe un fuerte componente de exigencia por parte del usuario, como lo señalaron Indalo (1997) (62) e Igün (1994) (63) en investigaciones previas.

3) Incentivos económicos: de acuerdo con datos del Banco Mundial la pandemia de COVID-19 generó una onda expansiva que afectó a toda la economía mundial y desencadenó la mayor crisis en más de un siglo. En el escenario de prestación de servicios en el sistema de salud colombiano, los incentivos económicos no se relacionan con la venta directa al paciente, sino con la dinámica de las instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS), los médicos tratantes y las EPS, quienes, bajo presión económica y sanitaria, pudieron priorizar el acceso a ciertos medicamentos, incluyendo antibióticos, como una respuesta a la alta demanda de atención y la percepción de los antibióticos como un recurso necesario frente a infecciones secundarias al COVID-19. Se ha comprobado que los métodos de remuneración de los médicos basados en el pago por servicio (frente a los honorarios por capitación) fomentan un mayor uso de los servicios. Se considera que el incentivo económico asociado contribuye al elevado número de recetas per cápita y al uso de medicamentos caros (64).

4) La presión del mercado farmacéutico puesto que las compañías farmacéuticas podrían haber intensificado sus esfuerzos de marketing durante la pandemia, aprovechando el miedo y la incertidumbre para promover antibióticos y otros medicamentos. Incluso podemos referir el siguiente párrafo tomado del artículo: "The pharmaceutical industry as a political player" en donde manifiestan: "la industria farmacéutica influye en la perspectiva de la agencia reguladora, de modo que llega a adoptar sus intereses por encima de los pacientes" (65).

5) Falta de regulación y aplicación: las regulaciones y políticas de salud pueden haber cambiado en respuesta a la pandemia, lo que afecta la forma en que los dispensadores pueden proporcionar antibióticos, además la sobrecarga de los sistemas de salud y la reasignación de recursos durante la pandemia podrían haber llevado a una disminución en

la regulación y aplicación de las leyes sobre la dispensación de antibióticos, además el desconocimiento de las medidas reguladoras existentes está muy extendido y la aplicación de la normativa es a menudo inexistente (66). Las medidas reguladoras suelen tener un impacto importante que se diluye en el tiempo y podrían requerir reforzamiento continuo, además de estrategias educativas (67).

Ya que no hay modelo que se refiera al efecto de la pandemia de COVID-19 en la dispensación de antibióticos podemos tomar los ejemplos de los estudios realizados en situaciones de epidemia, como la influenza. En periodos de incremento de estas infecciones respiratorias virales, la prescripción de antibióticos se ha relacionado con la ansiedad del médico sobre el riesgo potencial de desarrollar infecciones bacterianas y la satisfacción del paciente (68). Como se evidencia anteriormente, existen diversos factores que determinan el uso racional de antibióticos, ya que están mediados por diferentes intereses y actores involucrados; por lo que, ampliar los conocimientos en el uso de antibióticos y el efecto del contexto epidemiológico en el proceso de dispensación, pueden ser de utilidad para generar estrategias de intervención y abordar eficazmente el problema de investigación ante futuras emergencias de salud.

La principal hipótesis de esta investigación consiste en que la pandemia de COVID-19 pudo haber tenido un impacto significativo en la dispensación ambulatoria de algunos antibióticos en una ciudad de Colombia durante los años 2018 a 2022. Específicamente, se espera que la dispensación de antibióticos haya aumentado durante el periodo de la pandemia (marzo de 2020 a junio de 2022) en comparación con el periodo pre-pandemia (enero de 2018 a febrero de 2020). Este aumento puede atribuirse a la presión y la percepción de necesidad de antibióticos por parte de los pacientes, influenciando a los médicos a prescribir más antibióticos. En el periodo postpandemia (julio a diciembre de 2022), se anticipa una estabilización o una ligera disminución en la dispensación de antibióticos, reflejando una normalización en las prácticas de prescripción y dispensación. Además, se espera que el efecto de la pandemia sobre la dispensación de antibióticos varíe según el principio activo de los antibióticos, con algunos mostrando mayores incrementos debido a su percepción como tratamientos necesarios durante la crisis sanitaria. Estas hipótesis se fundamentan en la literatura que documenta un aumento en el uso de antibióticos durante la pandemia debido a varios factores, como el temor a coinfecciones bacterianas, la automedicación y la desinformación en la población general (69,70). Sin embargo, los esfuerzos posteriores para promover el uso racional de antibióticos y evitar la resistencia antimicrobiana podrían haber reducido estas tendencias en el periodo postpandemia.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Determinar el efecto de la pandemia COVID-19 en la dispensación ambulatoria de algunos antibióticos por parte de un gestor farmacéutico en una ciudad de Colombia durante los años 2018 a 2022

4.2 Objetivos específicos

- Estimar la cantidad total y por principio activo de algunos antibióticos dispensados antes, durante y posterior al periodo de pandemia de COVID-19 de un gestor farmacéutico en una ciudad de Colombia durante los años 2018 a 2022.
- Identificar diferencias en el nivel y las tendencias de la dispensación ambulatoria de algunos antibióticos antes, durante y posterior al periodo de pandemia de COVID-19 de un gestor farmacéutico en una ciudad de Colombia durante los años 2018 a 2022.
- Explorar si la pandemia de COVID-19 tuvo un efecto diferencial en la dispensación ambulatoria de algunos antibióticos según su principio activo en una ciudad de Colombia entre los años 2018 a 2022.

5. METODOLOGÍA

5.1 Tipo de estudio

El diseño fue un estudio ecológico retrospectivo de serie de tiempo interrumpida (STI) para determinar el efecto de la pandemia COVID-19 en la dispensación ambulatoria de algunos antibióticos por parte de un gestor farmacéutico en una ciudad de Colombia durante los años 2018 a 2022. Como variable de exposición (independiente) se consideró la pandemia COVID-19, mientras que como variable resultado (dependiente) se definió la dispensación mensual de algunos antibióticos. Desde el punto de vista fármaco-epidemiológico el presente trabajo se ubicó dentro de los estudios de utilización de medicamentos del tipo dispensación (71,72).

Una serie de tiempo es una secuencia de observaciones repetidas a lo largo del tiempo, preferiblemente con intervalos fijos entre las observaciones. El principio de un análisis de series de tiempo interrumpida es que las observaciones se realizan tanto antes como después de introducir una intervención. La serie queda "interrumpida" por la intervención (73). Los métodos de series de tiempo interrumpidas utilizan datos agregados recopilados en intervalos igualmente espaciados antes y después de una intervención, con el supuesto clave de que las tendencias de los datos antes de la intervención se pueden extrapolar para predecir las tendencias si la intervención no hubiera ocurrido (74). Las bases de datos médicas y farmacéuticas mantenidas de forma rutinaria proporcionan fuentes de datos valiosas para aplicar métodos de series de tiempo interrumpidas (74). Este modelo de análisis se aplicó dentro de esta investigación, ya que se observó la dispensación ambulatoria de algunos antibióticos antes, durante y después del periodo de pandemia COVID-19.

Para llevar a cabo esta investigación los diseños de cohortes no serían tan apropiados, ya que no permiten determinar el efecto de la pandemia COVID-19 a nivel poblacional sino comparar grupos expuestos y no expuestos. El tipo de estudio seleccionado se distingue de otros diseños en su unidad de observación, pues se caracterizan por estudiar grupos en vez de individuos por separado (75). En este trabajo de investigación, la unidad de análisis correspondió a las dispensaciones ambulatorias de algunos antibióticos siendo un dato agregado a partir de los registros de un gestor farmacéutico en una ciudad de Colombia. La escala de tiempo fue la dispensación mensual medida en DDD por 1000 habitantes durante

los años 2018 a 2022. Otra de las razones para la selección del estudio ecológico es la relativa disponibilidad de los datos; comúnmente se emplean datos registrados rutinariamente, en este caso el dato de las dispensaciones de antibióticos (75). Un reto de este diseño fue contar con datos de calidad y consistentes en el tiempo para la ciudad incluida, además de caer en la falacia ecológica, definida como el error que se comete cuando se aceptan asociaciones entre eventos que en realidad no existen, siguiendo el supuesto de que los resultados obtenidos a partir de un estudio ecológico serían los mismos que se obtendrían de un estudio basado en observaciones de individuos (75). Este término en realidad cubre varias fuentes de sesgos que pueden afectar más a los estudios ecológicos que a los otros estudios con base individual (76). Dentro de los desafíos de este tipo de estudio está controlar la confusión, la cual se refiere a variables que no son de interés intrínseco pero que se encuentran relacionadas con las medidas agregadas de la enfermedad, evento o exposición (75). Además, muchas veces estos estudios están sujetos a confusión potencial por la falta de medición de algunas covariables que rutinariamente no son registradas en los reportes oficiales de las instituciones (77). Por otro lado, se tuvieron en cuenta los principales problemas metodológicos asociados con el análisis de series de tiempo interrumpidas como: sobredispersión de datos de series de tiempo, autocorrelación y ajuste de tendencias estacionales (78).

5.2 Área de estudio

La institución en donde se realizó esta investigación fue un gestor farmacéutico encargado del suministro y administración de medicamentos y otras tecnologías en salud, a través de la gestión farmacéutica integral de medicamentos y dispositivos médicos en ambientes ambulatorios, hospitalarios y domiciliarios. Además, garantizan servicio farmacéutico de mediana y alta complejidad con preparaciones magistrales, mezclas de nutrición parenteral, reenvase o reempaque de medicamentos, adecuación o ajustes para cumplir con dosis prescritas, así mismo, participan en estudios sobre uso de antibióticos y otros temas relacionados con el uso seguro de medicamentos. Actualmente el grupo empresarial hace presencia en 27 de los 32 departamentos del territorio nacional de Colombia (79). De acuerdo al informe de sostenibilidad para el año 2023 se consolidaron como el gestor farmacéutico integral número uno del territorio nacional, siendo los más grandes del país con 28 años de trayectoria y una participación institucional de 29,24% (80,81).

5.3 Población de estudio y muestra

La población de estudio la constituyeron los centros de atención farmacéuticos (CAF) de orden ambulatorio que dispensaron antibióticos a una población afiliada al régimen contributivo del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) en 3 diferentes Entidades Promotoras de Salud (EPS) (Nueva EPS, Compensar y Salud Total) y que tienen presencia en diferentes ciudades de Colombia, para este caso fue seleccionada Bogotá, teniendo en cuenta que esta ciudad concentra aproximadamente el 43,6% del total de los CAF del país y que el promedio de población atendida durante el periodo de estudio fue de 3.285.392, además, esta elección se realizó de acuerdo a las recomendaciones del grupo de investigación de Farmacoepidemiología del gestor farmacéutico, ya que el total de registros a descargar implicaría un arduo trabajo en el caso de escoger múltiples ciudades por el nivel de dispensación que generan mensualmente; como unidad de muestreo se consideró el CAF (Tabla 1).

Tabla 1. Total centros de atención farmacéuticos dispuestos para la ciudad

Orden	Ciudad	Total Centros de Atención Farmacéuticos
Ambulatorio	Bogotá	79

Fuente: Base de datos gestor farmacéutico

Criterios de inclusión:

- Centros de atención farmacéuticos habilitados por las Secretarías de Salud.
- Que tuvieron registros de dispensación ambulatoria de antibióticos orales de forma sistematizada. Se consideraron algunos antibióticos destinados a uso sistémico, es decir, productos J01, los cuales se definieron en el apartado de variables, según lo definido por el Índice de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC) del Centro Colaborador de la OMS para la Metodología de Estadísticas de Medicamentos de 2020 (82)
- Que tuvieron registros de dispensaciones mensuales de estos medicamentos desde por lo menos enero de 2018 hasta diciembre de 2022, para que cumplan con el registro del tiempo considerado en el estudio.

- Centros de atención farmacéuticos que brindaron servicios a usuarios afiliados a las aseguradoras (3 EPS) del régimen contributivo del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) que dispensa el gestor farmacéutico.

Criterios de exclusión

- Dispensaciones que presentaron datos incompletos o erróneos y que no contemplen las variables requeridas para el estudio.

Muestra:

Dentro del presente estudio la muestra se constituyó de todos los CAF que tuvo el gestor farmacéutico en la ciudad seleccionada. Se incluyeron todos los CAF que cumplieran con los criterios de elegibilidad establecidos, asegurando así una representación completa de los centros bajo la gestión del mencionado gestor farmacéutico en el área de estudio. Este enfoque garantizó que la muestra fuese lo suficientemente robusta para reflejar las tendencias y patrones de dispensación, proporcionando una visión integral y representativa en el área de estudio.

Cálculo del tamaño de muestra:

Se consideró la cobertura total de los centros de atención farmacéuticos en el área seleccionada. Esto implicó que la muestra fue exhaustiva al incluir todos los centros que cumplieran con los criterios de selección en la ciudad de Bogotá para este gestor farmacéutico. Dicha ciudad fue seleccionada por conveniencia, ya que en esta se dispone de bases de datos consolidadas y agrupan la mayor cantidad de afiliados, de acuerdo con la distribución que tiene el gestor farmacéutico y los cambios que se puedan presentar de orden contractual o cierre de servicios durante el periodo de estudio. Para cada CAF, se tomaron 60 observaciones mensuales, de las cuales 26 meses corresponden al periodo prepandémico, 28 meses corresponden al periodo de pandemia y 6 meses corresponden al periodo postpandemia de COVID-19. En el diseño del estudio se planeó incluir 16 meses para el periodo postpandemia pero no fue posible acceder a esta información dado que el gestor farmacéutico estaba atravesando un cambio estructural que le imposibilitaba compartirla.

5.4 Variables

Tabla 2. Definición operacional de la variable dependiente, dispensación mensual de antibióticos

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Posibles valores	Método de recolección
DDD/1000 Habitantes / día	Es la dispensación de antibióticos por el gestor farmacéutico expresado en dosis diaria definida por 1000 habitantes en un mes. Se calcula como DDD: Cantidad de principio activo por unidad * Unidades consumidas / DDD según OMS * 1000 habitantes * día (82)	Cuantitativa continua	0.0, 0.1, 0.2, 0.3,... infinito	Base de datos gestor farmacéutico Habitantes corresponde a población contratada con las aseguradoras

Antibióticos seleccionados

Los antibióticos seleccionados para este estudio (Tabla 3) fueron aquellos en los que se ha reportado mayor dispensación en estudios previos en Colombia (11,22), América Latina (21,43,44) o Europa (37,38,40) y aquellos que son priorizados en las estrategias de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos (3,27). Estos antibióticos son utilizados para el manejo de enfermedades respiratorias y en los que se describió un aumento en los DDD/100 camas-día durante la pandemia en Colombia (83).

Tabla 3. Descripción de los principios activos seleccionados para el estudio.

Subgrupo Terapéutico	Principio Activo	Código ATC	DDD (mg)	Presentaciones Farmacéuticas
Penicilinas de amplio espectro	Amoxicilina	J01CA04	1000	Suspensión oral (750mg/5mL, 500mg/5mL, 250mg/5mL, 125mg/5mL), cápsula (1000mg, 750mg, 500mg).

Penicilinas	Amoxicilina/Clavulanato de potasio	J01CR02	1000	Suspensión (250+62,5mg/5ml, 400+57mg/5ml) Tableta (250+125mg, 500+125mg, 875+125mg)
Penicilinas	Ampicilina	J01CA01	2000	Reconstituir (Sol. Iny 500mg, 1000mg), Suspensión (125mg/5ml, 250mg/5ml, 500mg/5ml), Tableta o Capsula (250 mg)
Macrólidos	Azitromicina	J01FA10	300	Suspensión (200mg/5mL), Tabletas (500mg, 250mg)
Macrólidos	Claritromicina	J01FA09	1000	Suspensión (125mg/5ml, 250mg/5ml), Tableta (500 mg)
Tetraciclinas	Doxiciclina	J01AA02	60	Tabletas (100mg)
Quinolonas de Primera Generación	Norfloxacin	J01MA06	800	Tabletas (400mg)
Quinolonas de Segunda Generación	Ciprofloxacina	J01MA02	1000	Tabletas (500mg, 250mg)
Cefalosporinas de primera generación	Cefalexina	J01DB01	2000	Suspensión (250mg/5mL, 125mg/5mL), Tabletas (500mg, 750mg)
Sulfonamidas y trimetoprim	Trimetoprim/ Sulfametoxazol	J01EE01	800	Suspensión (0,8+4g/100ml, 1,6+8g/100ml, 3,2+16g/100ml) Tableta (160+800mg)

Sulfonamidas y trimetoprim	Sulfadiazina	J01EC02	600	Tableta (500mg)
Antibacterianos glicopéptidos	Vancomicina	J01XA01	2000	Capsula (125mg, 250mg)

Variables de tiempo

La escala de tiempo fue mensual considerando desde enero de 2018 hasta diciembre de 2022 (Tabla 4).

Tabla 4. Variables de Tiempo

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Posibles valores	Método de recolección
Mes y año de dispensación	Periodo de tiempo de enero de 2018 a diciembre de 2022	Cuantitativa continua	Mes/año: 1=Enero 2=Febrero 3=Marzo 4=Abril 5=Mayo 6=Junio 7=Julio 8=Agosto 9=Septiembre 10=Octubre 11=Noviembre 12=Diciembre Año: 0=2018 1=2019 2=2020 3=2021 4=2022	Base de datos gestor farmacéutico

Periodo pre_pandemia COVID-19	A partir de enero de 2018 hasta febrero de 2020	Cuantitativa continua	Mes/año: 1=Enero 2=Febrero 3=Marzo 4=Abril 5=Mayo 6=Junio 7=Julio 8=Agosto 9=Septiembre 10=Octubre 11=Noviembre 12=Diciembre Año: 0= 2018 1=2019 2=2020	Base de datos gestor farmacéutico
Periodo durante la pandemia COVID-19	A partir de marzo de 2020 hasta junio de 2022 (84,85)	Cuantitativa continua	Mes/año: 1=Enero 2=Febrero 3=Marzo 4=Abril 5=Mayo 6=Junio 7=Julio 8=Agosto 9=Septiembre 10=Octubre 11=Noviembre 12=Diciembre Año: 2= 2020 3= 2021 4= 2022	Base de datos gestor farmacéutico
Periodo postpandemia COVID-19	A partir de julio hasta diciembre de 2022	Cuantitativa continua	Mes/año: 7=Julio 8=Agosto 9=Septiembre 10=Octubre 11=Noviembre 12=Diciembre Año: 4=2022	Base de datos gestor farmacéutico

Variables de intervención

Los periodos de intervención se definieron como inicio y fin de la pandemia en marzo 2020 y julio 2022, respectivamente (Tabla 5).

Tabla 5. Variables de intervención

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Posibles valores	Método de recolección
Intervención Inicio (Pandemia de COVID-19)	Fecha inicio de la pandemia: A partir de marzo de 2020 o mes 27 (84,85)	Categórica Nominal	0= Inicio de la pandemia	Base de datos gestor farmacéutico
Intervención Fin (Postpandemia COVID-19):	Fecha fin de la Pandemia: Julio de 2022 o mes 54	Categórica Nominal	1= Fin de la pandemia	Base de datos gestor farmacéutico

Control de sesgos y confusión

Dentro de los factores de confusión tenemos:

- Cambios en las medidas regulatorias o políticas de salud pública: modificaciones en las guías de tratamiento, restricciones en el acceso a los servicios de salud, medidas de emergencia sanitaria y de orden público con ocasión de la pandemia COVID-19.
- Campañas de salud pública no relacionadas con COVID-19 que pudieran influir en la prescripción y posteriormente a la dispensación de antibióticos.
- Variaciones en la oferta de medicamentos: disponibilidad de antibióticos que podrían haber afectado la accesibilidad de los medicamentos y, por ende, su dispensación.
- Cambios en la incidencia de enfermedades respiratorias y otras infecciones: la pandemia COVID-19 pudo alterar la incidencia de diversas infecciones, algunas de las cuales son tratadas con antibióticos.
- Fluctuaciones económicas que afectan el acceso a la atención médica (cambios en el nivel de ingresos de la población).

- Comportamiento de la población: cambios en la búsqueda de atención médica y en los patrones de automedicación durante la pandemia COVID-19.
- Eventos concurrentes: otras epidemias o pandemias, desastres naturales y conflictos sociales.
- Características de los medicamentos: introducción de nuevos antibióticos al mercado y retiro del mercado de algunos antibióticos
- Características de los Centros de Atención Farmacéutica (CAF): cambios en la propiedad o gestión de las farmacias y/o ampliación o reducción de la red de farmacias.

Por otro lado, a nivel de sesgos tenemos:

- Sesgo de selección: aunque se tuvo acceso a la base de datos del gestor farmacéutico, podría no ser representativa del comportamiento de dispensación en Bogotá y en otras ciudades del país o de todos los proveedores de medicamentos. La elección de un único gestor farmacéutico pudo no reflejar las prácticas de dispensación de antibióticos en todo el sistema de salud colombiano. Sin embargo, este gestor es el segundo a nivel nacional con el mayor número de ingresos operativos durante el 2021, además de ser el líder en el mercado institucional con cerca de ocho millones de usuarios al 30 de junio de 2024 (81,86). Esta cobertura permitió observar tendencias en la dispensación de antibióticos que, aunque se limitó a un solo gestor, cubre un espectro amplio y diverso de la población atendida, esto permitió una mayor consistencia y calidad en los datos, dado que se emplearon sistemas estandarizados y consistentes de registro y dispensación de medicamentos. Además, se redujo la variabilidad en las prácticas de dispensación de antibióticos que podría surgir si se integraran datos de múltiples gestores con distintos protocolos y políticas. Esto aseguró que las tendencias observadas en el periodo estudiado no se vieran afectadas por diferencias en políticas de administración y dispensación de antibióticos entre gestores. Esto es crucial en estudios de serie de tiempo interrumpida, donde la precisión en el registro mensual de datos y la estabilidad en los métodos de medición son esenciales para evaluar cambios con precisión.
- Sesgo de información: la calidad y la completitud de los datos de dispensación de antibióticos pudo variar entre los centros de atención farmacéutica y a lo largo del tiempo. Esto pudo introducir sesgos si hay inconsistencias en la manera en que se registran o reportan los datos en diferentes momentos o lugares.

Fue fundamental establecer un control riguroso de sesgos para asegurar la validez de los resultados obtenidos. A continuación, se detallan las estrategias que se implementaron para mitigar estos problemas.

- Se garantizó que la muestra de datos de dispensación de antibióticos fuese representativa de la población objetivo para el gestor farmacéutico, seleccionando todos los centros de atención farmacéuticos de la ciudad elegida, la cual reflejó la diversidad demográfica y epidemiológica de las diferentes localidades de la ciudad que pudieron tener diferencias en su densidad urbana y condiciones socioeconómicas. Al estratificar los antibióticos por principio activo y periodo (pre, durante y post pandemia) se aseguró que la muestra no se inclinara hacia un solo grupo demográfico.
- Se utilizó una base de datos estandarizada y de fuente primaria para la recolección de datos sobre la dispensación de antibióticos. Además, se definieron claramente los estratos por principio activo de los antibióticos seleccionados y los periodos de análisis para evitar errores en la interpretación de los datos.
- Se definieron criterios claros para la inclusión y exclusión de datos, los cuales están expuestos en el apartado de población de estudio y muestra; resaltando la exclusión de dispensación que presenten datos incompletos o erróneos y que no contemplen las variables requeridas para el estudio.

Para afrontar estos retos, se debió asegurar la calidad de los datos recolectados y realizar análisis de sensibilidad incluyendo la evaluación del mes de inicio de la pandemia que se detalló en el plan de análisis.

5.5 Obtención y control de calidad de la información

Una vez se obtuvo la aprobación del comité de ética de la Universidad del Valle, se solicitaron las bases de datos de dispensación ambulatoria de los antibióticos seleccionados al gestor farmacéutico. El líder de investigación del gestor farmacéutico, compartió una base de datos llamada vademecum ambulatorio, donde se encontraban las diferentes variables con las que cuentan dentro del sistema de información que registra todas las dispensaciones de antibióticos realizadas en los centros de atención farmacéuticos (CAF) de la ciudad seleccionada. Al realizar la revisión detallada y evaluar la necesidad de información del proyecto de investigación se seleccionaron las siguientes variables: fecha de dispensación mes y año (escala de tiempo mensual) (desde el 01 de enero de 2018 hasta el 31 de diciembre de 2022), código ATC OMS, nombre comercial,

descripción del medicamento (antibióticos objetos de estudio), concentración, unidad de concentración, contenido, unidad de contenido, nombre vía, cantidad entregada, contenido de la cantidad entregada, unidad de contenido de la cantidad entregada, estado de restricción, familia farmacoeconómico, grupo farmacoeconómico, subgrupo farmacoeconómico, DDD (Dosis diaria definida mes), dosis_ddd, unidad_medida_ddd, municipio (Bogotá), subgrupo terapéutico, presentación farmacéutica (nombre de forma farmacéutica). Adicionalmente, se obtuvo el total de población contratada con los aseguradores para la dispensación ambulatoria por mes en la ciudad de Bogotá durante el periodo de estudio, esto con el fin de poder garantizar los cálculos de las DDD por 1000 habitantes/mes de un medicamento (DHD).

El gestor farmacéutico realizó la entrega de 5 bases de datos en formato excel que contaban con las siguientes variables: año, mes, fecha entrega fórmula, nombre municipio, nombre CAF, número de fórmula, especialidad médica, código genérico, descripción medicamento y cantidad entregada; cómo también, hicieron entrega de la población contratada por mes que tenían durante el periodo de estudio. Al contrastar la información solicitada vs la entregada por el gestor farmacéutico se identifican diferencias, por lo que se acude al líder de investigación del gestor para solicitarle apoyo con la información faltante; sin embargo, nos manifiesta que la entidad estaba atravesando un cambio estructural y que no es posible acceder a ella. Por lo anterior, se contacta a uno de los investigadores quien realiza la creación de la variable forma farmacéutica a partir del código genérico y la variable concentración a partir de la descripción del medicamento. Posteriormente, se realiza el control de calidad de la información, por lo que se excluyen los siguientes registros:

- Ampicilina polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable 1g y Ampicilina polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable 500mg por ser dispensaciones realizadas a nivel hospitalario.
- Antibióticos con cantidad entregada ≤ 4 , excepto para Azitromicina y forma farmacéutica tabletas o cápsulas por no ser dispensaciones ambulatorias.
- Antibióticos con cantidad entregada 10 o más para forma farmacéutica polvo y suspensión por considerarse errores en el registro del dato.
- Azitromicina tableta o tableta recubierta de 250 y 500 mg con cantidad entregada > 60 por considerarse errores en el registro del dato.

- Antibióticos en forma farmacéutica tabletas, cápsulas o tabletas recubiertas con cantidad entregada >180 por considerarse errores en el registro del dato.

Luego del control de calidad de la información, para cada antibiótico seleccionado se realizó la sumatoria por mes y año de la cantidad entregada de acuerdo a su concentración y forma farmacéutica. A continuación, se detallada el procedimiento para cada tipo de antibiótico:

Antibióticos no combinados:

Inicialmente se calculó el total de miligramos dispensados de cada antibiótico multiplicando la cantidad entregada por la concentración. Posteriormente, se calculó la dosis por 1000 habitantes día (DHD) donde se divide la cantidad total del principio activo en miligramos por mes sobre la dosis diaria definida (DDD) de OMS (82) por la población por el número de días por mes multiplicado por 1000:

$$DHD = \frac{\text{Cantidad total del principio activo en mg mes}}{\text{DDD OMS} \times \text{Población} \times \text{Número de días mes}} \times 1000$$

Antibiótico combinado trimetoprim/sulfametoxazol:

Para el cálculo de los antibióticos combinados se tomaron valores de referencia los DDD de la OMS (82) para trimetoprim/sulfametoxazol (Tabla 6).

Tabla 6. Lista de productos combinados DDD (Trimetoprim/Sulfametoxazol) (82):

Código ATC	Nombre de marca	Forma de dosificación	Ingredientes activos por unidad de dosis (UD)	DDD comb.
J01EE01	Bactrim, Eusaprim, Trimetoprim-sulfa	mixt	trimethoprim 40 mg/ sulfamethoxazole 0.2 g	8 UD (= 40 ml)
J01EE01	Bactrim, Eusaprim Trimetoprim-sulfa	tab	trimethoprim 80 mg/ sulfamethoxazole 0.4 g	4 UD (=4 tab)

Para trimetoprim/sulfametoxazol se realizó una regla de tres para cada forma farmacéutica y concentración con los DDD de la OMS citados en la Tabla 6.

Trimetoprim 40 mg/sulfametoxazol 200 mg: 1 DDD = 40 ml

Trimetoprim 80 mg/sulfametoxazol 400 mg: 1 DDD = 4 tab

Trimetoprim 160 mg/sulfametoxazol 800 mg tableta: 1 DDD = 2 tab

Por ejemplo, Trimetoprim 160 mg/sulfametoxazol 800 mg tableta: 1 DDD = 2 tab. Luego se multiplicaron los DDD ajustados por la cantidad dispensada (unidades) según la presentación del medicamento; y luego se sumaron todos los DDD de trimetoprim/sulfametoxazol para obtener el total de DDD de la combinación por cada mes. Para obtener DHD (DDD por 1000 pacientes / día) se utilizó la siguiente ecuación:

$$DHD = \frac{DDD \text{ al mes}}{Población \times \text{número de días del mes}} \times 1000$$

Finalmente, se sumaron los DHD para todos los antibióticos obteniendo la variable a modelar en la serie de tiempo interrumpida.

5.6 Análisis estadístico

5.6.1. Análisis exploratorio

Se identificaron valores atípicos con gráficos de cajas y bigotes y la distribución con histograma de frecuencias. La normalidad en la distribución de las variables fue evaluada con la prueba de Shapiro-Wilk.

5.6.2. Análisis descriptivo

Se calcularon mediana y rango (mínimo y máximo) para los DHD de todos los antibióticos y por principio activo total y para cada periodo (pre-pandemia, pandemia y postpandemia). Se realizaron gráficos de series de tiempo primero total y luego por principio activo de antibiótico para identificar visualmente tendencias y el punto de inflexión correspondiente al inicio y fin de la pandemia.

5.6.3. Análisis de autocorrelación y estacionalidad

Posteriormente, para explorar la presencia de autocorrelación y estacionalidad en los datos, se elaboró un gráfico de línea mensual de los DHD total para cada año de estudio con el fin de identificar si las dispensaciones tenían un patrón de incremento o disminución en una misma época del año. Posteriormente, se realizó el correlograma (Autocorrelación y

Autocorrelación Parcial) con 12 rezagos y la prueba de Ljung–Box para autocorrelación conjunta. El correlograma se graficó con el fin de identificar los rezagos que se encontraban por fuera de la zona que representa el intervalo de confianza de 95%. Finalmente, se realizó la descomposición de la serie representando gráficamente los componentes de tendencia, estacional y residuos (87). Debido a que la serie no mostró estacionalidad, pero si se observó autocorrelación casi perfecta (cercana a 1) en los rezagos cortos se realizó una regresión lineal simple que permite realizar la prueba de Durbin-Watson para autocorrelación de primer orden, siendo un valor <2 indicativo de autocorrelación de primer orden positiva (88). El resultado obtenido de la prueba de Durbin-Watson se comparó con el límite inferior del intervalo de confianza estimado para un $N=60$ (total observaciones) y un $k=2$ número de parámetros en la regresión lineal descrito en las tablas de significancia de Durbin-Watson (89).

La evaluación de autocorrelación y estacionalidad se realizó para DHD total y para los principios activos que mostraron mayor variabilidad en el análisis descriptivo: Amoxicilina/Clavulanato, Azitromicina y Claritromicina.

5.6.4. Análisis de series de tiempo interrumpida (STI)

Se realizó un análisis de regresión segmentada para STI (70). A través del modelo se identificaron cambios en el nivel y en la pendiente (tendencia mensual) en la dispensación de antibióticos en los tres periodos de estudio: pre-pandemia, pandemia y postpandemia. Matemáticamente, la regresión segmentada se expresó mediante la ecuación (1) que incluyó términos de intercepto (nivel) y pendiente (tendencia) para cada periodo o segmento.

$$(1) Y_{\alpha} = \beta_0 + \beta_1 * \text{Tiempomese} + \beta_2 * \text{Intervención inicio} + \beta_3 * (\text{Tiempomese} \text{ pandemia}) + \beta_4 * \text{Intervención fin} + \beta_5 * (\text{Tiempomese} \text{ postpandemia}) + \varepsilon t$$

Donde,

Y_{α} : Dispensación de antibióticos por mes DHD (DDD/1000 habitantes/día).

β_0 : es la estimación del nivel inicial de la dispensación de antibióticos al inicio del periodo de estudio en enero de 2018 (que corresponde a mes 1)

β_1 : es la tendencia (pendiente) o tasa de cambio mensual de la dispensación de antibióticos antes de la intervención (pre-pandemia).

Tiempo_meses: Tiempo transcurrido en meses desde enero de 2018 hasta diciembre de 2022 (meses 1 a 60)

β_2 : es el cambio en la variable dependiente (dispensación de antibióticos) inmediatamente después de la intervención o pandemia.

Intervención inicio: corresponde a la fecha de inicio de la pandemia marzo de 2020 o mes 27).

β_3 : es el cambio en la tendencia de la dispensación mensual durante la intervención o pandemia

Tiempo meses pandemia: Variable indicadora 0 = pre-pandemia entre enero de 2018 y febrero de 2020, 1 = durante la pandemia desde marzo de 2020 hasta junio 2022 (que corresponde a los meses 27 a 54)

β_4 : es el cambio en la variable de la dispensación mensual de antibióticos inmediatamente después de que termina la intervención o pandemia.

Intervención fin: corresponde a la fecha de fin de la pandemia julio de 2022 o mes 55

β_5 : es el cambio en la tendencia de la dispensación mensual después de la intervención o postpandemia

Tiempo meses postpandemia: Variable indicadora 0 = pandemia entre marzo 2020 y junio 2022 y 1= postpandemia entre julio y diciembre 2022 que corresponde a los meses 55 a 60
 ε_t : Término de error.

Cada nivel y tendencia se estimó con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. La significancia estadística en los cambios entre los niveles β_2 , β_4 y las tendencias β_3 , β_5 se evaluó con la prueba Z, considerando un valor $P < 0,05$ como estadísticamente significativo. Posteriormente, se realizó la post-estimación del modelo de regresión segmentada con la prueba de Cumby–Huizinga (comando `actest`) para verificar que el modelo se especificó con la estructura de autocorrelación correcta. Brevemente, la prueba evalúa si en los residuos existe autocorrelación seriada hasta los rezagos especificados (12 rezagos en este estudio) en dos formas: (i) de rango acumulado (“1–k”: ¿hay autocorrelación en alguno de los rangos de los rezagos 1...k?) y (ii) de rezago específico (¿la autocorrelación es distinta de cero en el rezago j, controlando por los rezagos más bajos?) (90).

Se realizó análisis de sensibilidad en el modelo STI para la variable DHD total, considerando el inicio de la pandemia en el mes de abril de 2020, pues la emergencia sanitaria en el país

comenzó a mitad del mes de marzo del mismo año. Cambios en los coeficientes entre el modelo STI con inicio de la pandemia en marzo (original) e inicio de la pandemia en abril (análisis de sensibilidad) señalarían un posible efecto de la fecha exacta de inicio de la pandemia en los resultados.

Para explorar si el efecto de la pandemia COVID-19 en la dispensación ambulatoria de antibióticos fue diferencial, se corrieron modelos de regresión segmentada separados para los 3 antibióticos que presentaron patrones diferentes a los de la dispensación total: Amoxicilina/Clavulanato, Azitromicina y Claritromicina. Las estimaciones de los cambios de nivel y tendencia por periodo se obtuvieron con corrección HAC de Newey–West con rezago 1 (autocorrelación de primer orden) después de evaluar la autocorrelación y estacionalidad con la misma metodología aplicada a la serie con todos los antibióticos. Dado que no se esperó un desfase temporal (time lag) en el efecto de la pandemia sobre la dispensación de antibióticos, los modelos STI consideraron que la respuesta se dio de manera inmediata.

Todos los análisis se realizaron en STATA 19 (91).

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El desarrollo de este estudio se ajustó a las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) (92), soportada en la pauta 12, la cual establece que los investigadores deben asegurar que la recolección de datos sea ética y justa, respetando la privacidad y confidencialidad de los participantes y pauta 4 que hace referencia a los beneficios individuales y riesgos en una investigación, como también se ajustó a la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia (93), que en su artículo 11 se consideró como una investigación con riesgo mínimo.

Para la investigación el proceso de recolección de la información lo realizó el gestor farmacéutico, a través de la dispensación de antibióticos posterior a la presentación de una formula médica emitida por una institución prestadora de servicios de salud. Dado que los datos recogidos no incluyeron información que identifique directamente a los pacientes, no fue necesario el consentimiento informado individual, de acuerdo con las Pautas CIOMS, ya que este estudio no incluyó información sensible ni supuso un riesgo para la privacidad de los individuos.

Los datos fueron almacenados en servidores seguros, protegidos con medidas de cifrado y autenticación, a fin de evitar accesos no autorizados. Solo el equipo de investigación directamente relacionado con el estudio tuvo acceso a los datos. Los datos se conservarán durante un periodo de cinco años tras la finalización del estudio, para posibles análisis secundarios o auditorías relacionadas con la investigación. Después de este periodo, serán eliminados de manera segura y permanente.

El consentimiento informado no fue necesario en este caso, ya que se trató de un estudio retrospectivo con datos anónimos, no se recopilaron datos personales identificables y no se tuvo contacto directo con individuos. Sin embargo, se obtuvo la autorización del gestor farmacéutico para el uso de sus datos de dispensación con fines de investigación.

Se declara que el investigador principal fue empleado del gestor farmacéutico hasta antes del inicio de la obtención de la base de datos y que se buscó la asesoría de un investigador

del gestor farmacéutico para el cálculo de los DHD. Sin embargo, el investigador principal realizó nuevamente los cálculos de DHD y ningún representante del gestor farmacéutico influyó en el análisis, resultados e interpretación de los resultados de la presente investigación.

El estudio se presentó y fue aprobado con código E 003-025 por el comité de ética de investigación en salud de la Universidad del Valle (Anexo acta de aprobación).

7. RESULTADOS

7.1. Análisis descriptivo

Durante el periodo del estudio (enero de 2018 a diciembre de 2022) la mediana de la dispensación para todos los principios activos fue de 2,930 DHD (rango 1,270 a 6,799). Antes de la pandemia de COVID-19, la mediana fue 4,547 DHD, mientras que durante la pandemia descendió a 2,632 DHD, lo que representa una reducción cercana al 42%. En el periodo postpandemia se observó un incremento 2,759 DHD con relación al periodo de pandemia, aunque los valores permanecieron por debajo de los registrados en la etapa prepandemia.

Por principio activo, se evidencian variaciones las siguientes variaciones: la Doxiciclina con 1,114 DHD (rango 0,404–1,919) y la Amoxicilina con 0,952 DHD (0,372–3,046) fueron los antibióticos con mayor dispensación. En contraste, la Sulfadiazina y la Vancomicina presentaron valores prácticamente nulos. Al comparar los periodos definidos por la pandemia, se identifican cambios notables. En la etapa prepandemia (enero de 2018 a febrero de 2020), los antibióticos de mayor dispensación fueron la Amoxicilina (1,880 DHD; 1,303–3,046) y la Doxiciclina (1,410 DHD; 0,404–1,919), mientras que la Claritromicina y la Azitromicina alcanzaron medianas de 0,128 y 0,057 DHD, respectivamente. Durante la pandemia (marzo de 2020 a junio de 2022), se observó una reducción en la dispensación de varios antibióticos, destacando la disminución de la Amoxicilina (0,671 DHD; 0,372–1,193) y de la Cefalexina (0,490 DHD; 0,270–0,629). Por su parte, el uso de Amoxicilina/Clavulanato mostró un comportamiento ascendente, pasando de 0,020 DHD en la prepandemia a 0,026 DHD durante y a 0,055 DHD en la postpandemia. La Claritromicina disminuyó transitoriamente a 0,056 DHD (0,011–0,148). En el periodo postpandemia (julio a diciembre de 2022), se evidenció un repunte en algunos antibióticos. La Claritromicina alcanzó una mediana de 0,203 DHD (0,029–0,226), superior incluso a la etapa prepandemia, mientras que antibióticos como la Amoxicilina y la Cefalexina mostraron niveles más bajos que los observados inicialmente. La Norfloxacin, aunque con valores bajos, presentó una tendencia decreciente más marcada, con medianas de 0,051 DHD en la etapa prepandemia, 0,032 DHD durante y 0,014 DHD en la etapa postpandemia. El Trimetoprim/Sulfametoxazol también disminuyó, de 0,013 DHD antes de la pandemia a 0,006 DHD en los dos periodos siguientes (Tabla 7).

Tabla 7. DDD dispensadas por 1000 habitantes/mes (DHD) por principio activo y por periodo

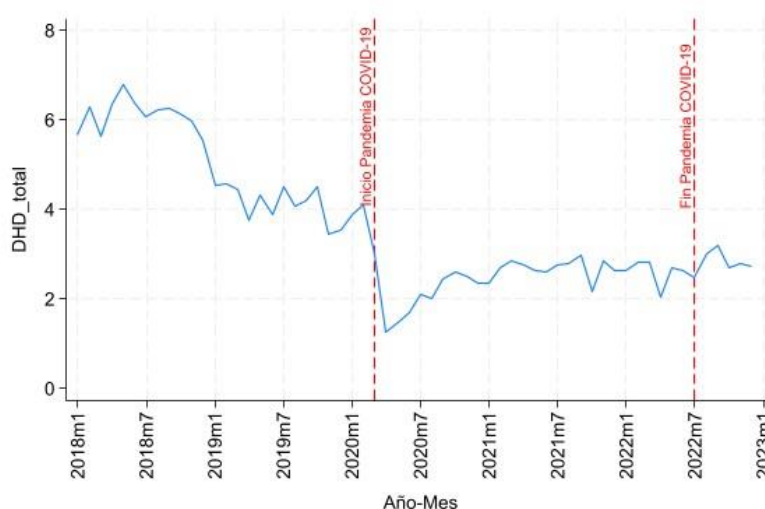
Principio Activo	Periodo Pre_pandemia COVID-19	Periodo durante la Pandemia COVID-19	Periodo Postpandemia COVID-19	Total
	ene 2018 - feb 2022 Mediana (Min-Max)	mar 2020 - jun 2022 Mediana (Min-Max)	jul-dic 2022 Mediana (Min-Max)	ene2018-feb 2022 Mediana (Min-Max)
Todos	4,547 (3,452 - 6,799)	2,632 (1,270 - 3,027)	2,759 (2,487 - 3,210)	2,930 (1,270 - 6,799)
Amoxicilina	1,880 (1,303 - 3,046)	0,671 (0,372 - 1,193)	0,952 (0,725 - 1,025)	0,952 (0,372 - 3,046)
Amoxicilina /Clavulanato	0,020 (0,015 - 0,025)	0,026 (0,007 - 0,060)	0,055 (0,051 - 0,062)	0,021 (0,007 - 0,062)
Ampicilina	0,001 (0,001 - 0,004)	0,0002 (0,00004 - 0,00042)	0,0002 (0,0001 - 0,0003)	0,0003 (0,00004 - 0,00391)
Azitromicina	0,057 (0,044 - 0,096)	0,023 (0,008 - 0,065)	0,059 (0,052 - 0,065)	0,045 (0,008 - 0,096)
Cefalexina	0,882 (0,694 - 1,300)	0,490 (0,270 - 0,629)	0,474 (0,384 - 0,543)	0,588 (0,270 - 1,300)
Ciprofloxacina	0,406 (0,241 - 0,632)	0,177 (0,104 - 0,223)	0,186 (0,170 - 0,209)	0,208 (0,104 - 0,632)
Claritromicina	0,128 (0,098 - 0,157)	0,056 (0,011 - 0,148)	0,203 (0,029 - 0,226)	0,109 (0,011 - 0,226)
Doxiciclina	1,410 (0,404 - 1,919)	1,077 (0,416 - 1,237)	0,922 (0,757 - 1,066)	1,114 (0,404 - 1,919)
Norfloxacin	0,051 (0,031 - 0,088)	0,032 (0,008 - 0,045)	0,014 (0,012 - 0,016)	0,037 (0,008 - 0,088)
Sulfadiazina	0 (0 - 0)	0 (0 - 0,0004)	0,001 (0,0002 - 0,0011)	0 (0 - 0,001)
Trimetoprim / Sulfametoxazol	0,013 (0,007 - 0,019)	0,006 (0,002 - 0,008)	0,006 (0,005 - 0,007)	0,007 (0,002 - 0,019)
Vancomicina	0 (0 - 0,0001)	0 (0 - 0,0001)	0 (0 - 0,0001)	0 (0 - 0,0001)

La serie de tiempo mensual de la dispensación ambulatoria de todos los antibióticos (DHD_total) evidencia variaciones claras al contrastar los tres periodos de interés: prepandemia, pandemia y postpandemia (Ilustración 3). En el periodo prepandemia, la serie inicia con valores cercanos a 6 DHD en los primeros meses de 2018, alcanzando un máximo de 6,799 DHD, seguido de un descenso paulatino que se mantiene durante 2019 y hasta inicios de 2020, con valores mínimos cercanos a 3,452 DHD. Este comportamiento se refleja en una mediana de dispensación de 4,547 DHD con una tendencia descendente sostenida en este periodo.

Con el inicio de la pandemia de COVID-19 en marzo de 2020, se observa un punto de inflexión con una caída abrupta de la dispensación. Durante los meses inmediatos, particularmente hacia abril de 2020, la serie alcanza un mínimo histórico cercano a 1,270 DHD. A lo largo de la pandemia, que se extiende hasta junio de 2022, la dispensación permanece en niveles más bajos que en la etapa anterior, con una mediana de 2,632 DHD y un rango entre 1,270 y 3,027 DHD. Si bien se observa una ligera recuperación después del primer semestre de 2020.

En el periodo postpandemia, a partir de julio de 2022, la serie muestra cierta estabilidad con valores que oscilan entre 2,487 y 3,210 DHD por debajo de los observados en la etapa prepandemia.

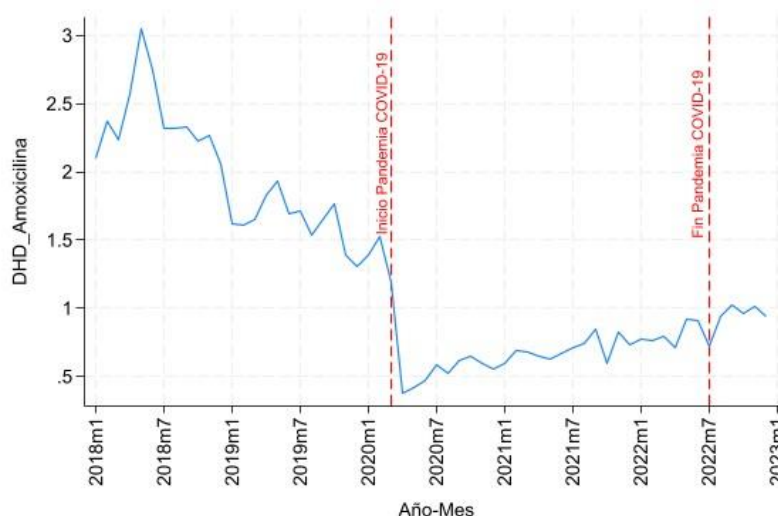
Ilustración 3. Dispensación mensual en DDD de todos los antibióticos por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19



Durante la etapa de prepandemia se observó la mayor dispensación de Amoxicilina en todo el periodo de estudio (Ilustración 4). La gráfica evidencia un comportamiento ascendente al inicio, alcanzando valores máximos entre marzo y mayo de 2018, donde las DHD superaron 3,0. Posteriormente, se presentó una reducción progresiva, aunque se mantuvieron niveles relativamente altos en comparación con los periodos subsiguientes, con oscilaciones entre 1,5 y 2,0 DHD hacia finales de julio de 2019. Con el inicio de la pandemia en marzo de 2020, la serie muestra un cambio en el nivel. La dispensación cae drásticamente, ubicándose alrededor de 0,37 DHD, con fluctuaciones mínimas en los meses siguientes.

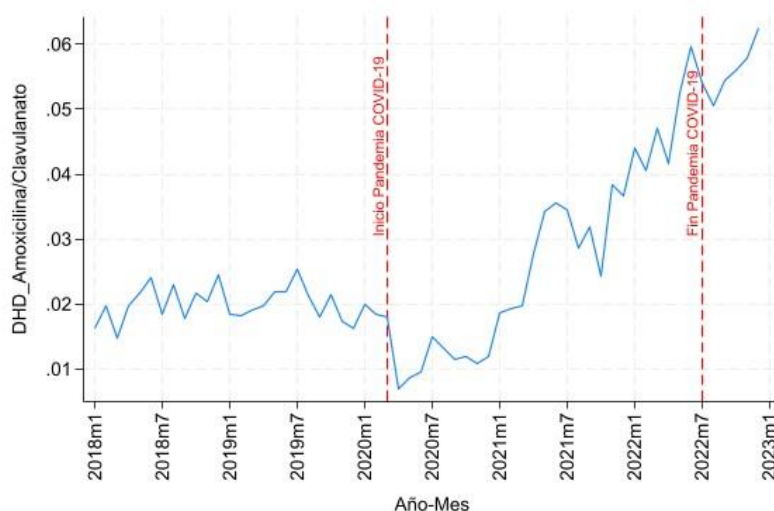
Finalmente, en la etapa postpandemia, se observa un ligero incremento con valores entre 0,7 y 1,0 DHD, aunque sin alcanzar los niveles observados antes de la pandemia.

Ilustración 4. Dispensación mensual de Amoxicilina en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19



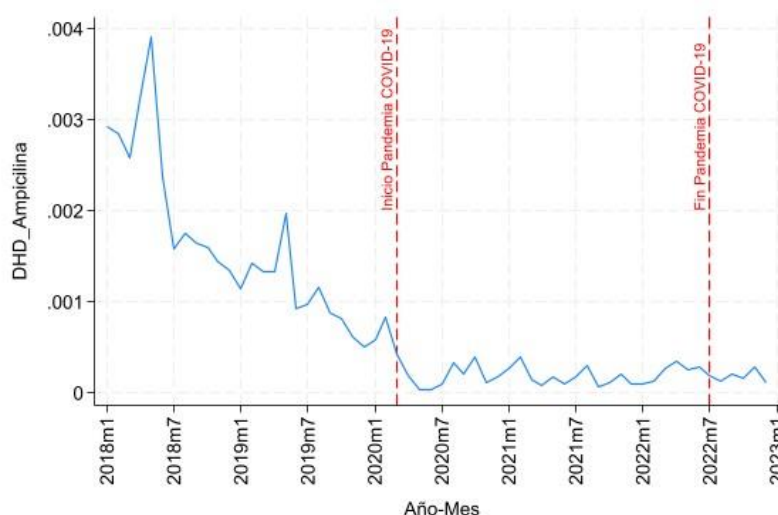
La dispensación ambulatoria de Amoxicilina/Clavulanato revela un comportamiento con tendencia ascendente a lo largo del periodo 2018-2022, con puntos de cambio claramente definidos en los periodos pandemia y postpandemia (Ilustración 5). Durante el periodo prepandemia se observa una línea con incrementos leves y estables, con valores que oscilan entre 0,015 y 0,025 DHD. Con el inicio de la pandemia en marzo de 2020, la serie experimenta una disminución, seguida por una tendencia sostenida al alza a partir de enero de 2021, con rupturas claras en julio de 2021 y enero de 2022, que marcan incrementos progresivos en la dispensación. En la postpandemia se observó la consolidación de la tendencia ascendente, alcanzando el valor máximo de la serie hacia finales del periodo (>0,062 DHD en diciembre de 2022).

Ilustración 5. Dispensación mensual de Amoxicilina/Clavulanato en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19



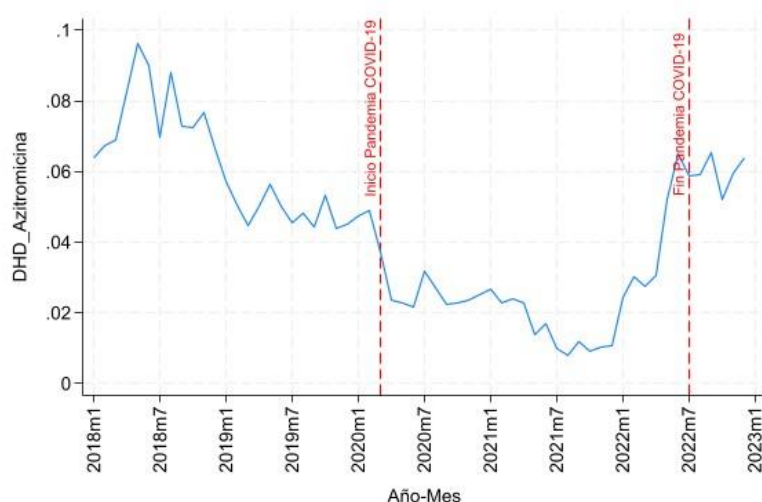
La dispensación ambulatoria de Ampicilina muestra un patrón descendente sostenido durante todo el periodo evaluado (2018 a 2022), con cambios al inicio y fin de la pandemia (Ilustración 6). En la prepandemia se observan los valores más altos de la serie, alcanzando un máximo cercano a 0,004 DHD hacia los primeros meses (mayo de 2018). Posteriormente, la tendencia muestra una reducción progresiva con oscilaciones que permanecen por encima de 0,001 DHD hasta julio de 2019 y se aproximan a 0,0005 DHD al final del periodo prepandemia. Con el inicio de la pandemia, la gráfica indica un cambio, ya que la línea desciende a niveles cercanos a cero y se mantiene así durante todo el periodo comprendido entre marzo de 2020 y junio de 2022. Finalmente, en la etapa postpandemia, la serie se mantiene estable en valores prácticamente nulos.

Ilustración 6. Dispensación mensual de Ampicilina en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19



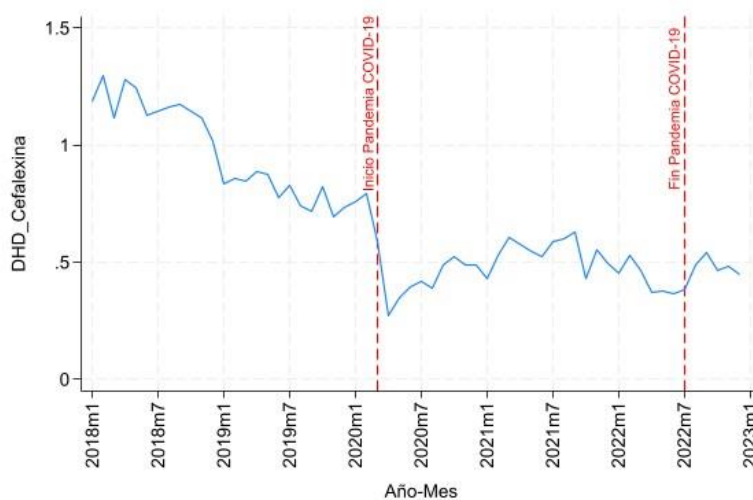
La dispensación ambulatoria de Azitromicina muestra un comportamiento dinámico con variaciones marcadas a lo largo de los tres periodos definidos (Ilustración 7). Durante la prepandemia, la serie muestra los valores más altos del periodo evaluado, alcanzando un pico superior a 0,096 DHD en mayo de 2018. Posteriormente, la tendencia desciende gradualmente con oscilaciones que se estabilizan entre 0,07 y 0,04 DHD hacia julio de 2019 y se mantienen en ese rango hasta el final del periodo. Con el inicio de la pandemia, la gráfica evidencia un cambio de nivel, y una caída sostenida en los valores, que se sitúan entre 0,015 y 0,025 DHD durante gran parte del 2020 y 2021. El descenso se acentúa en el segundo semestre de 2021, cuando se registran los valores más bajos de toda la serie, cercanos a 0,008 DHD (alrededor de agosto de 2021). En la etapa postpandemia, se observa una recuperación parcial en la dispensación de Azitromicina, con valores que oscilan entre 0,052 y 0,065 DHD.

Ilustración 7. Dispensación mensual de Azitromicina en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19



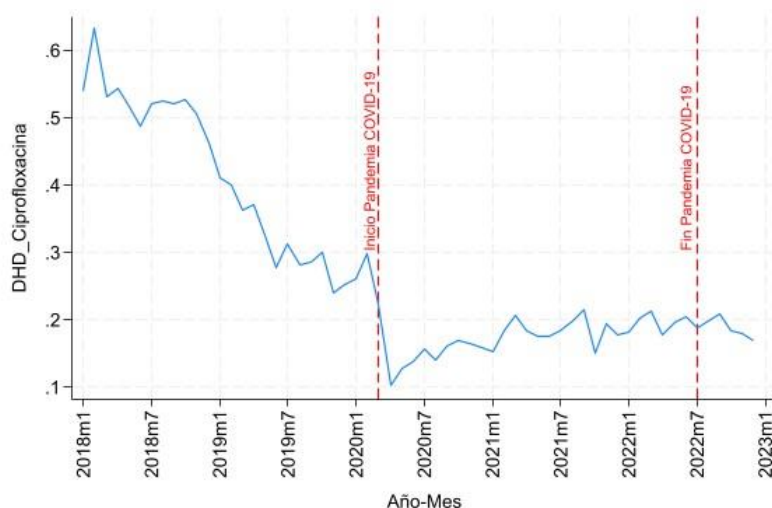
La serie de tiempo correspondiente a la dispensación ambulatoria de Cefalexina, evidencia variaciones entre los periodos prepandemia, pandemia y postpandemia (Ilustración 8). En la prepandemia, la dispensación de Cefalexina inicia en aproximadamente 1,18 DHD con una tendencia descendente situándose en 0,83 DHD entre enero y julio de 2019. Con el inicio de la pandemia, la serie experimenta un cambio de nivel cuando la dispensación cae aproximadamente 0,42 DHD, alcanzando su mínimo en torno a 0,27 DHD en abril de 2020. Aunque posteriormente se observa una ligera recuperación, la tendencia general durante la pandemia se mantiene entre 0,42 y 0,62 DHD. Posteriormente, en el periodo postpandemia, la serie se mantiene alrededor de 0,38 DHD y hacia diciembre de 2022 se conserva en valores similares, sin superar los niveles alcanzados durante la pandemia.

Ilustración 8. Dispensación mensual de Cefalexina en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19



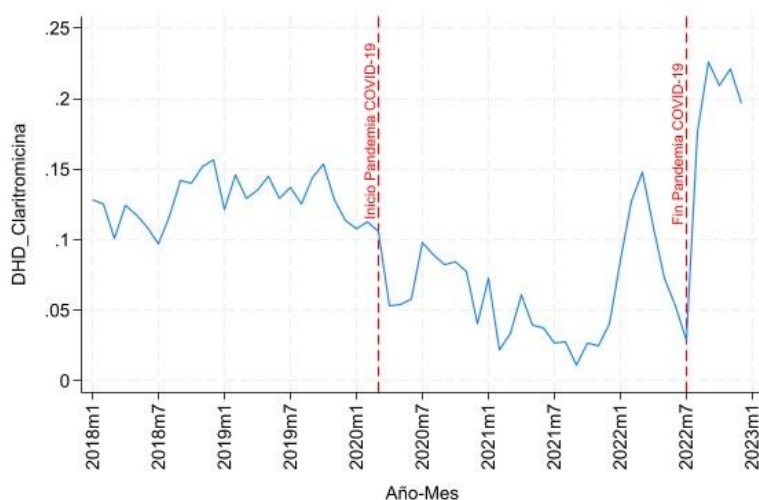
La dispensación ambulatoria de Ciprofloxacina permite evidenciar un comportamiento similar al de la cefalexina (Ilustración 9). En el periodo prepandemia, la serie inicia con los valores más altos, alcanzando un máximo cercano a 0,63 DHD en febrero de 2018. Posteriormente, se observa una disminución progresiva con valores alrededor de 0,52 DHD en julio de 2018 y descendiendo a aproximadamente 0,25 DHD hacia finales de 2019. Con el inicio de la pandemia, la dispensación cae hasta aproximadamente 0,10 DHD en abril de 2020 y, aunque se observa una leve recuperación en los meses siguientes, esta nunca retorna a los valores observados en el periodo prepandemia. En la postpandemia, la tendencia se mantiene estable en niveles que oscilan entre 0,17 y 0,20 DHD.

Ilustración 9. Dispensación mensual de Ciprofloxacina en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19



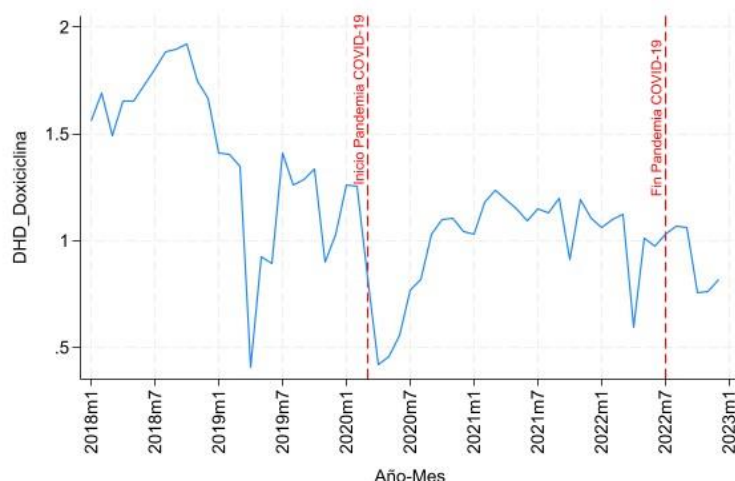
La dispensación mensual de Claritromicina, evidencia variaciones entre los periodos prepandemia, pandemia y postpandemia (Ilustración 10). En el periodo prepandemia, la dispensación de Claritromicina muestra una tendencia relativamente estable con ligeras fluctuaciones. En enero de 2018, la serie inicia en aproximadamente 0,12 DHD, durante 2019, el comportamiento se mantiene sin variaciones, con valores en torno a 0,13 DHD en enero y julio. Con el inicio de la pandemia, la serie experimenta una disminución progresiva. En abril de 2020, la dispensación cae por debajo de 0,10 DHD, y continúa descendiendo a lo largo de 2021, llegando a su mínimo alrededor de 0,011 DHD en septiembre de 2021. Posteriormente, en el periodo postpandemia, se observa un cambio en la tendencia. A partir de julio de 2022, la dispensación aumenta alcanzando valores superiores a 0,20 DHD hacia septiembre de 2022, los más altos del periodo analizado.

Ilustración 10. Dispensación mensual de Claritromicina en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19



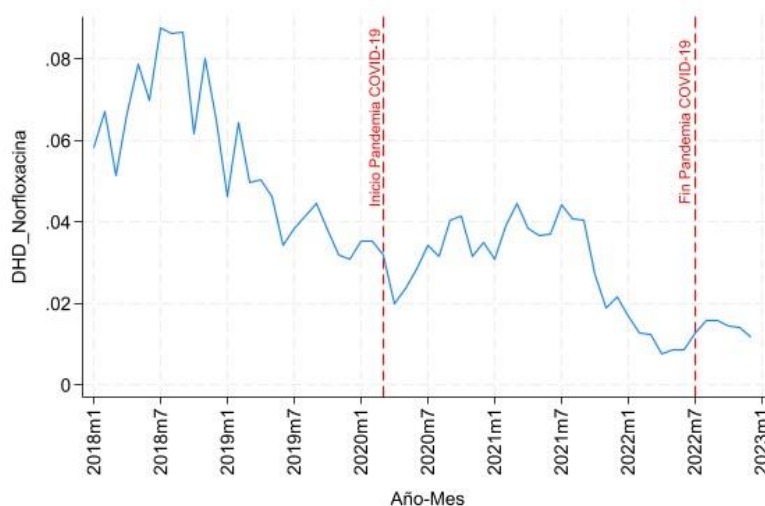
La dispensación mensual de Doxiciclina muestra cambios en su comportamiento durante y entre los periodos prepandemia, pandemia y postpandemia (Ilustración 11). En el periodo prepandemia, la dispensación de Doxiciclina inicia en valores cercanos a 1,55 DHD en enero de 2018, mostrando un incremento sostenido hasta alcanzar su máximo en torno a 1,91 DHD en octubre del mismo año. Posteriormente, la serie evidencia un descenso marcado a mediados de 2019, alcanzando valores cercanos a 0,40 DHD en abril, seguido de una leve recuperación antes del inicio de la pandemia. Con el inicio de la pandemia, la serie muestra una reducción por debajo de 0,5 DHD, y a lo largo de 2021 se observa una estabilización con fluctuaciones alrededor de 0,91 y 1,2 DHD. En el periodo postpandemia, los valores inicialmente estables muestran un descenso alcanzando 0,76 DHD en noviembre del mismo año.

Ilustración 11. Dispensación mensual de Doxiciclina en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19



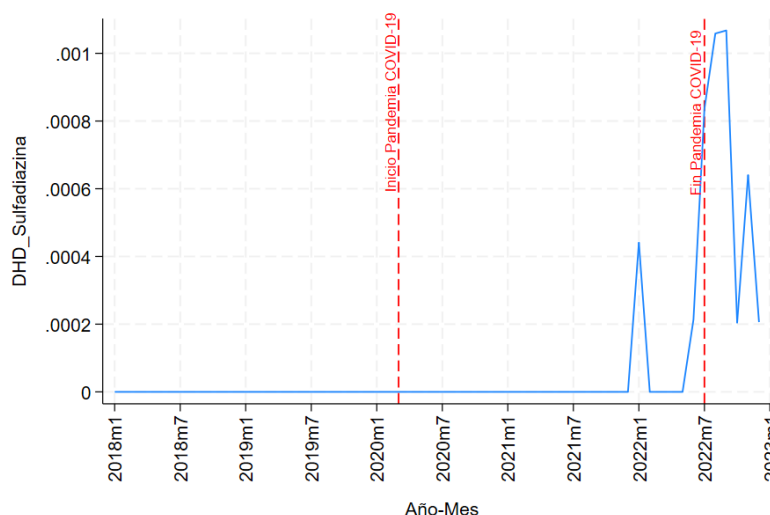
La dispensación mensual de Norfloxacin evidencian variaciones entre los periodos prepandemia, pandemia y postpandemia (Ilustración 12). En el periodo prepandemia, la dispensación de Norfloxacin presenta una tendencia ascendente inicial. En enero de 2018, la serie se ubica en aproximadamente 0,58 DHD, incrementándose alrededor de 0,09 DHD en julio. Durante 2019, se observa un descenso progresivo llegando a valores más bajos, cercanos a 0,03 DHD en los primeros meses de 2020. Con el inicio de la pandemia, la dispensación cae hasta aproximadamente 0,02 DHD, estabilizándose en un rango entre 0,02 y 0,04 DHD a lo largo de 2020 y 2021. En julio de 2021, se registra un leve repunte hasta cerca de 0,04 DHD, pero posteriormente vuelve a descender. En el periodo postpandemia, se observa un pequeño cambio de nivel. En julio de 2022, la dispensación asciende a valores cercanos a 0,013 DHD, con incrementos en agosto y septiembre de 2022 con valores aproximados de 0,016 DHD, pero sin superar los niveles prepandemia.

Ilustración 12. Dispensación mensual de Norfloxacina en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19



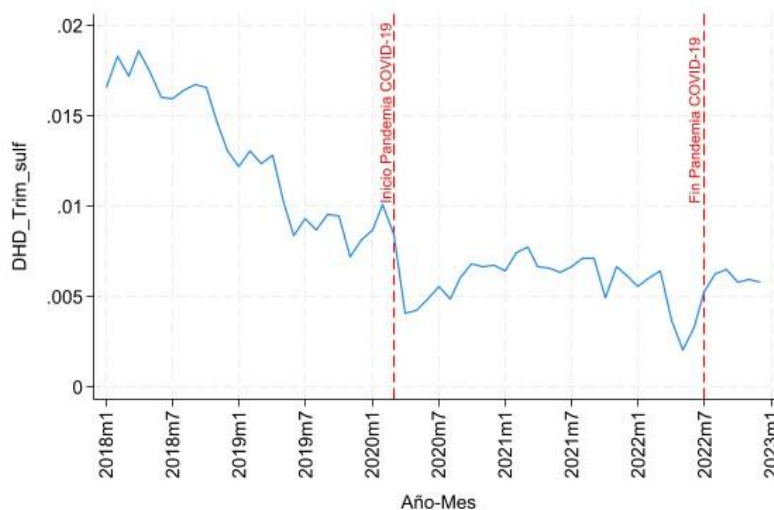
En el periodo prepandemia, la dispensación de Sulfadiazina muestra un comportamiento casi nulo (Ilustración 13). Con el inicio de la pandemia por COVID-19, la serie mantiene valores cercanos a 0 DHD durante la mayor parte del periodo. No obstante, hacia enero de 2022 se observa un pequeño registro cercano a 0,0004 DHD, que corresponde a un evento aislado. En el periodo postpandemia, se evidencia un cambio en la tendencia con la aparición de picos entre julio y septiembre de 2022 que alcanza aproximadamente 0,0011 DHD, constituyéndose en el valor más alto de toda la serie. Posteriormente, en noviembre de 2022 se registra un nuevo incremento de 0,0006 DHD, seguido por un retorno a valores cercanos a cero.

Ilustración 13. Dispensación mensual de Sulfadiazina en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19



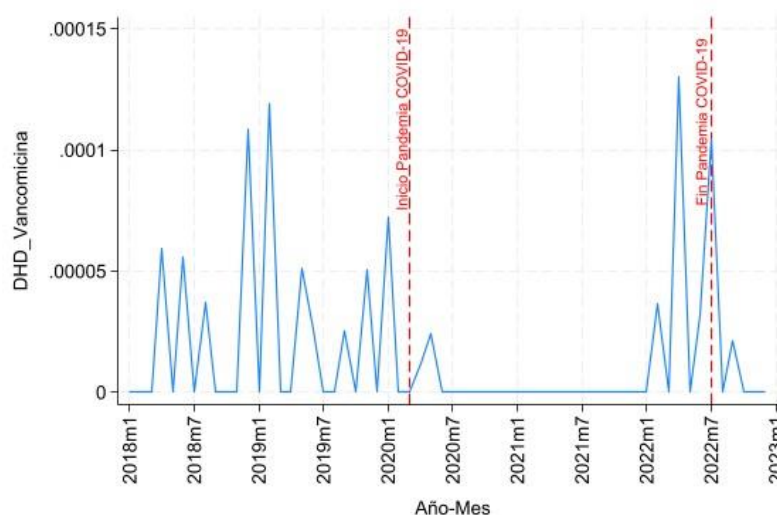
La dispensación mensual de Trimetoprim/Sulfametoxazol evidencia variaciones entre los periodos prepandemia, pandemia y postpandemia (Ilustración 14). Durante prepandemia, la dispensación mostró valores relativamente cercanos a 0,019 DHD en el primer semestre (máximos alrededor de marzo y abril de 2018). Posteriormente, la tendencia fue descendente estabilizándose entre 0,013 y 0,008 DHD hacia finales de 2019. Con el inicio de la pandemia, se evidencia un descenso a 0,004 DHD en abril y manteniéndose en niveles bajos durante todo este periodo. A lo largo de 2020 y 2021, la serie se mantuvo con valores que oscilaron entre 0,004 y 0,008 DHD, sin alcanzar los niveles del periodo prepandemia. En la postpandemia se observa que los valores permanecen cercanos a 0,006 DHD.

Ilustración 14. Dispensación mensual de Trimetoprim/Sulfametoxazol en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19



La dispensación mensual de Vancomicina es prácticamente nula a lo largo de todo el periodo, con picos esporádicos de muy baja magnitud que no superan 0,0001 DHD (Ilustración 15). El periodo prepandemia registra pequeños ascensos aislados. Con el inicio de la pandemia, la serie no muestra un incremento. Durante el 2020 y 2021 la dispensación se encuentra casi en 0 DHD con un leve ascenso aproximado de 0,0001 DHD en abril de 2022, seguido de una disminución inmediata hasta niveles de 0 DHD en el mes de mayo. En el periodo postpandemia, la serie presenta en julio 0,0001 DHD, que rápidamente retorna a valores próximos a cero hacia diciembre de 2022.

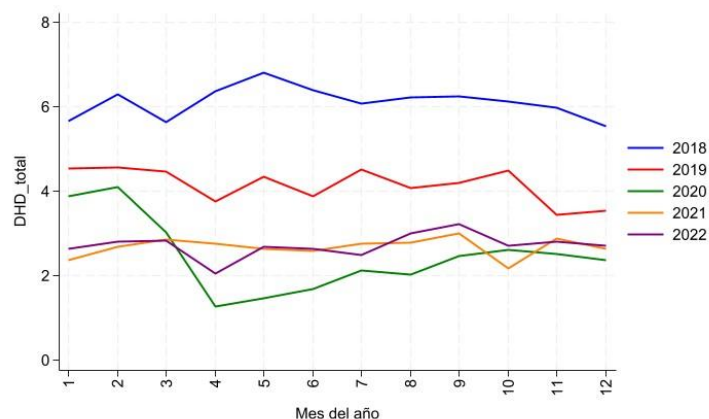
Ilustración 15. Dispensación mensual de Vancomicina en DDD por 1000 habitantes (DHD) antes, durante y después de la pandemia COVID-19



7.2. Estacionalidad y autocorrelación de la serie de tiempo

El comportamiento gráfico de DHD para todos los antibióticos para cada año no muestra un patrón consistente con estacionalidad (Ilustración 16).

Ilustración 16. Evaluación gráfica estacional de la dispensación mensual de todos los antibióticos (DHD) por año



En el correlograma de la dispensación total de antibióticos (DHD_total) con 12 rezagos, la serie exhibe autocorrelación positiva muy alta ($>0,7$) en rezagos de 1 a 4 meses. La autocorrelación decrece lentamente a medida que aumentan los rezagos. La

autocorrelación parcial es casi perfecta (cercana a 1) en el rezago 1 y muestra una disminución paulatina. Este hallazgo indica la existencia de una fuerte dependencia entre observaciones adyacentes, lo cual revela que el valor de la serie en un mes está fuertemente relacionado con el valor del mes inmediatamente anterior. Dicho resultado es consistente con una autocorrelación de primer orden positiva que se confirmó con el estadístico de Durbin-Watson cuyo resultado fue de 0,30017 por debajo del límite inferior de 1,514 para un N=60 y k=2. (Tabla 8)

Tabla 8. Autocorrelación (AC) y autocorrelación parcial (PAC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de todos los antibióticos (DHD)

Rezago	AC	PAC	Q (Ljung-Box)	p (Prob>Q)
1	0,9256	0,9319	54,018	<0,0001
2	0,8556	0,1117	100,97	<0,0001
3	0,8048	0,0947	143,24	<0,0001
4	0,7460	0,0301	180,21	<0,0001
5	0,6770	0,0070	211,2	<0,0001
6	0,6054	-0,0454	236,45	<0,0001
7	0,5443	0,0285	257,24	<0,0001
8	0,4779	-0,0291	273,58	<0,0001
9	0,4102	0,0316	285,85	<0,0001
10	0,3536	0,0540	295,15	<0,0001
11	0,2969	0,0069	301,85	<0,0001
12	0,2639	0,2116	307,24	<0,0001

Estos resultados se evidencian gráficamente donde se observa una autocorrelación de primer orden (AC cercana a 1,00) con tendencia decreciente hasta el mes 4, claramente fuera de las bandas de confianza del 95% (Ilustración 17) y que se mantiene fuerte para el rezago 1 en la autocorrelación parcial claramente fuera de las bandas de confianza del 95% (Ilustración 18).

Ilustración 17. Evaluación gráfica de estacionalidad a través de autocorrelación (AC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de todos los antibióticos (DHD)

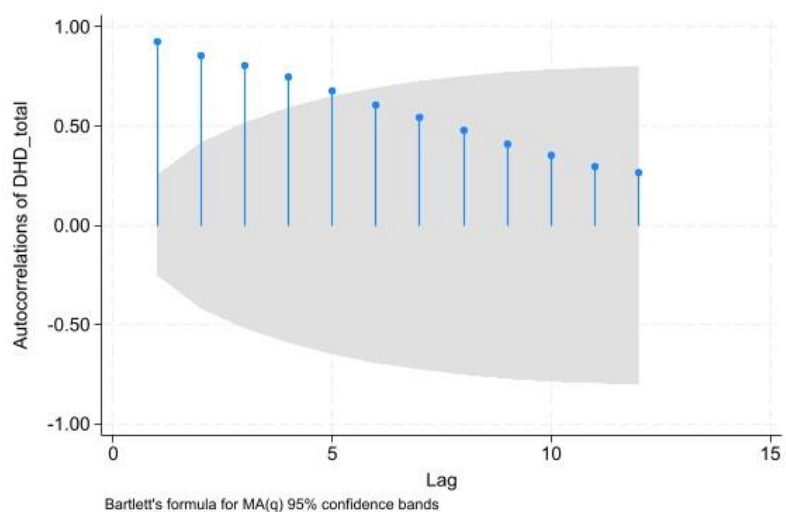
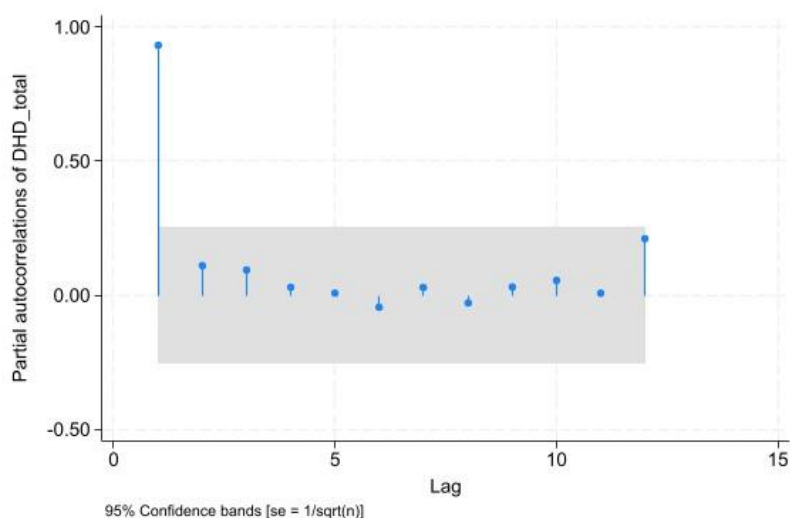


Ilustración 18. Evaluación gráfica estacional a través de autocorrelación parcial (PAC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de todos los antibióticos (DHD)



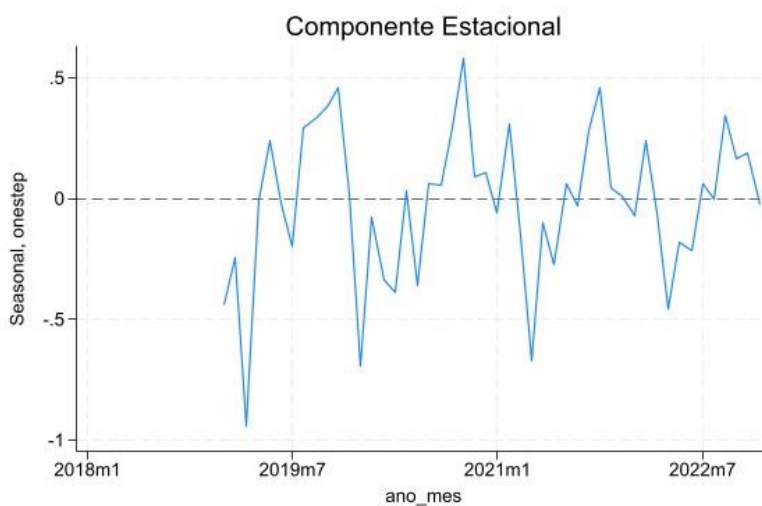
La no estacionalidad de la serie se confirma en el modelo de descomposición que arrojó una varianza estacional de 0,0036 (IC95%: 0–0,0149) ($p=0,267$) y un patrón gráfico que no se alinean de manera consistente por calendario (Ilustración 19). El modelo se clasificó

como “no estacionario” ya que la tendencia fue estadísticamente significativa con una varianza de 0,194 (0,10054 – 0,28831) (Ilustración 20).

Ilustración 19. Componente de tendencia para la dispensación mensual de todos los antibióticos (DHD)



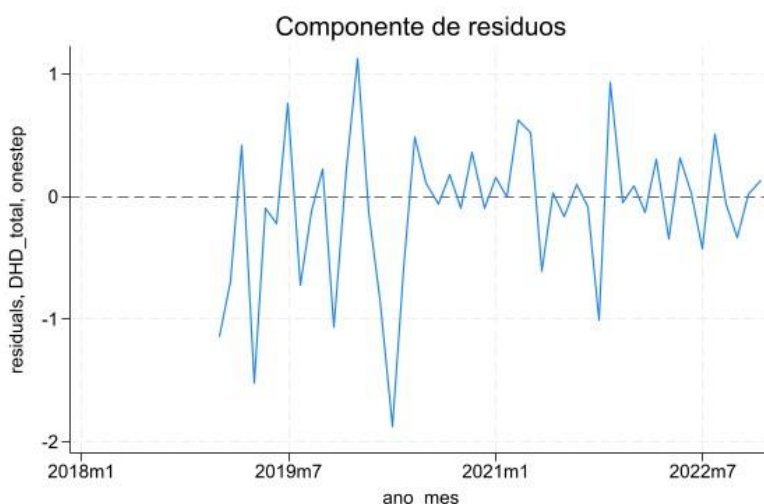
Ilustración 20. Componente estacional para la dispensación mensual de todos los antibióticos (DHD)



El análisis del componente de residuos obtenido tras la descomposición del modelo de componentes no observados (UCM) permitió identificar la fracción de la serie de dispensación mensual de antibióticos (DHD_total) que no pudo ser explicada ni por la

tendencia ni por la estacionalidad. Se alternan valores positivos con duración corta de los “rachas” (1–2 meses) que es coherente con los resultados de autocorrelación de primer orden y ausencia de estacionalidad en la dispensación mensual (Ilustración 21).

Ilustración 21. Componente de residuos para la dispensación mensual de todos los antibióticos (DHD)



7.3 Análisis de series de tiempo interrumpida

7.3.1 Todos los antibióticos

El nivel inicial de dispensación de antibióticos fue de 6,578 DHD, tras lo cual la tendencia pre-pandemia mostró un descenso sostenido de $-0,122$ DHD. En el inicio de la pandemia marzo de 2020 (2020m3) se observó un salto de nivel a la baja de $-1,268$ DHD, seguido por una inflexión de pendiente de $0,149$ DHD, lo que deja una pendiente durante el periodo pandémico levemente ascendente. En el punto definido como “fin de la pandemia” (2022m7) no se identificaron cambios adicionales ni en el nivel ni en la pendiente: la post-tendencia es prácticamente nula. La tendencia lineal posterior al inicio de la pandemia COVID-19 en marzo de 2020 (definida como $\beta_1 + \beta_3$) estima una pendiente de $0,026$ DHD (IC 95% $0,001$ a $0,051$) ($p=0,037$). Esto indica que, tras la caída inmediata de nivel en marzo de 2020, la serie total de dispensación ambulatoria pasó a una trayectoria de recuperación lenta pero estadísticamente significativa distinta de cero, con incrementos promedio pequeños y sostenidos mes a mes durante el periodo pandémico; dicho de otro modo, el sentido descendente que traía la pre-pandemia se invirtió hacia un crecimiento de

baja magnitud. Por otro lado, en la tendencia lineal posterior al fin de la pandemia COVID-19 en julio de 2022 (definida como $\beta_1 + \beta_3 + \beta_5$) arroja una pendiente de 0,001 DHD (IC 95% -0,098 a 0,101) ($p=0,978$). En consecuencia, no hay evidencia de un gradiente temporal distinto de cero luego del fin de la pandemia COVID-19 (Tabla 9).

Tabla 9. Modelo de regresión segmentada (ITS) con corrección HAC–Newey–West (lag 1) para DHD total

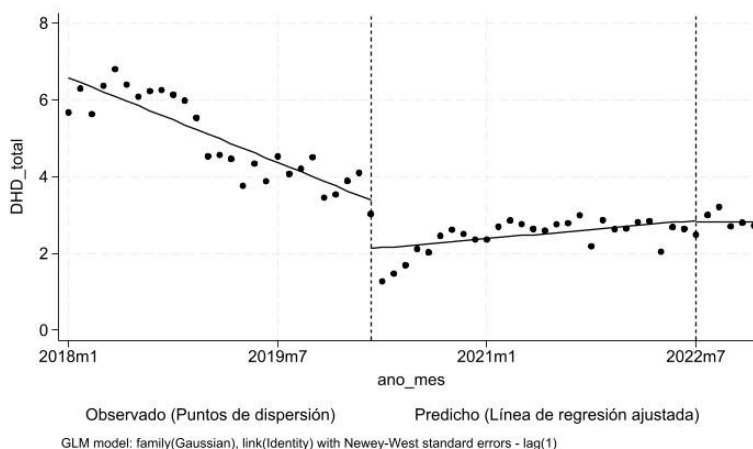
Parámetro	Coeficiente	IC95%	p
Nivel basal en 2018m1 (β_0)	6,578	6,053 a 7,104	<0,0001
Tendencia mensual pre-pandemia) (β_1)	-0,122	-0,153 a -0,091	<0,0001
Cambio inmediato de nivel en inicio pandemia (2020m3) (β_2)	-1,268	-1,824 a -0,711	<0,0001
Cambio de pendiente durante la pandemia (tras 2020m3) (β_3)	0,149	0,107 a 0,190	<0,0001
Cambio inmediato de nivel después de termina la pandemia (2022m7) (β_4)	-0,041	-0,524 a 0,441	0,865
Cambio de pendiente después de la postpandemia (tras 2022m7) (β_5)	-0,024	-0,129 a 0,079	0,638

Pendientes pos-intervención (postpandemia) (estimadas por poscomandos posttr):

Parámetro	Pendiente total	IC95%	p
Tendencia mensual pre-pandemia) (β_1) + Cambio de pendiente durante la pandemia (tras 2020m3) (β_3)	0,026	0,001 a 0,051	0,037
Tendencia mensual pre-pandemia) (β_1) + Cambio de pendiente durante la pandemia (tras 2020m3) (β_3) + Cambio de pendiente después de la postpandemia (tras 2022m7) (β_5)	0,001	-0,098 a 0,101	0,978

La gráfica de regresión segmentada mostró un nivel inicial cercano a 6,6 DHD en 2018m1, seguido por una pendiente pre-intervención claramente descendente; en marzo de 2020 se observa un cambio de nivel a la baja (quiebre inmediato), tras el cual la pendiente durante la pandemia se inflexiona y pasa a levemente ascendente, reflejando una recuperación gradual respecto del mínimo inicial; finalmente, en julio de 2022 no se aprecia un nuevo cambio de nivel ni de tendencia, de modo que la trayectoria posterior se mantiene estable. Asimismo, los puntos observados y la línea predicha se superponen con buena cercanía a lo largo de todo el periodo, destacándose tres tramos visuales: (i) prepandemia con descenso sostenido desde ~6,5 DHD hasta valores próximos a 3–3,5 DHD; (ii) pandemia, donde el quiebre de marzo de 2020 se traduce en una caída inmediata por debajo de 3 DHD, seguida de una pendiente suavemente positiva que acompaña la recuperación; y (iii) postpandemia, con una línea prácticamente horizontal y oscilaciones menores de los puntos alrededor del ajuste, sin evidencia de nuevos quiebres. La proximidad sistemática entre observado y predicho sugiere que el modelo ITSA capta adecuadamente el cambio de nivel y el cambio de tendencia vinculados al inicio y fin de la pandemia, sin requerir componentes estacionales adicionales (Ilustración 22)

Ilustración 22. Regresión segmentada ITSA para la dispensación mensual de todos los antibióticos (DHD)



La postestimación del modelo evidencia correlación seriada en el rango de rezagos 1 a 4 ($p=0,003$ para 1–1; $p=0,012$ para 1–2; $p=0,026$ para 1–3; $p=0,044$ para 1–4), la cual se atenúa y deja de ser significativa al ampliar el rango (1–5: $p=0,080$; 1–12: $p=0,110$). Esto es consistente con una correlación de corto alcance dominada por el rezago 1. En la

columna de rezagos específicos, el rezago 1 es claramente significativo ($p=0,003$), mientras que los demás no lo son, con lo cual se confirma la autocorrelación de primer orden con ausencia de estacionalidad y la correcta especificación del modelo de STI con 1 rezago. (Tabla 10)

Tabla 10. Prueba de Cumby–Huizinga para autocorrelación en los residuos del modelo ITS DHD Total (Lags 12).

H0: $q=0$ (serially uncorrelated)				H0: $q=\text{specified lag-1}$			
HA: s.c. present at range specified				HA: s.c. present at lag specified			
lags	chi2	df	p-val	lag	chi2	df	p-val
1 - 1	8,737	1	0,0031	1	8,737	1	0,003
1 - 2	8,861	2	0,0119	2	1,583	1	0,208
1 - 3	9,305	3	0,0255	3	<0,001	1	0,987
1 - 4	9,821	4	0,0436	4	0,520	1	0,470
1 - 5	9,826	5	0,0803	5	0,285	1	0,593
1 - 6	10,461	6	0,1065	6	1,014	1	0,313
1 - 7	12,085	7	0,0978	7	2,362	1	0,124
1 - 8	13,404	8	0,0987	8	3,140	1	0,076
1 - 9	15,461	9	0,0790	9	3,854	1	0,049
1 - 10	15,930	10	0,1016	10	1,458	1*	0,227
1 - 11	17,637	11	0,0904	11	1,148	1*	0,283
1 - 12	18,209	12	0,1095	12	0,259	1	0,610

7.3.1.1 Análisis de sensibilidad todos los antibióticos

Los resultados del modelo de regresión segmentada son similares cuando se consideró el inicio de la pandemia en abril de 2020 (Tabla 11) comparado con el inicio de la pandemia en marzo de 2020 (Tabla 9). La tendencia prepandemia (β_1) es negativa en ambos modelos; al inicio de la pandemia, ambos modelos estiman un cambio inmediato de nivel (β_2) negativo (caída del DHD_total), la tendencia durante la pandemia (β_3) es positiva y significativa, el cambio inmediatamente al final de la pandemia y la tendencia postpandemia son casi nulos sin ser estadísticamente significativos en ambos modelos. Así mismo, las tendencias sumadas prepandemia y pandemia, y el efecto total muestran resultados comparables entre los dos modelos. En conclusión, trasladar un mes el inicio de la pandemia no altera los resultados.

Tabla 11. Modelo de regresión segmentada (ITS) con corrección HAC–Newey-West (lag 1) con inicio pandemia en abril 2020.

Parámetro	Coefficiente	IC95%	p
Nivel basal en 2018m1 (β_0)	6,602	6,083 a 7,121	<0,0001
Tendencia mensual pre-pandemia) (β_1)	-0,125	-0,154 a -0,096	<0,0001
Cambio inmediato de nivel en inicio pandemia (2020m4) (β_2)	-1,200	-1,736 a -0,664	<0,0001
Cambio de pendiente durante la pandemia (tras 2020m4) (β_3)	0,159	0,120 a 0,198	<0,0001
Cambio inmediato de nivel después de termina la pandemia (2022m7) (β_4)	-0,116	-0,608 a 0,375	0,642
Cambio de pendiente después de la postpandemia (tras 2022m7) (β_5)	-0,032	-0,137 a 0,072	0,541

Pendientes pos-intervención (postpandemia) (estimadas por poscomandos posttr):

Parámetro	Pendiente total	IC95%	p
Tendencia mensual pre-pandemia) (β_1) + Cambio de pendiente durante la pandemia (tras 2020m4) (β_3)	0,034	0,008 a 0,059	0,008
Tendencia mensual pre-pandemia) (β_1) + Cambio de pendiente durante la pandemia (tras 2020m4) (β_3) + Cambio de pendiente después de la postpandemia (tras 2022m7) (β_5)	0,001	-0,098 a 0,101	0,978

7.3.2 Efecto diferencial según principio activo

7.3.2.1 Amoxicilina/Clavulanato

La serie muestra una autocorrelación de primer orden positiva que se evidencia en el coeficiente de correlación cercano a 1 en PAC (Tabla 12) y que se confirmó con el estadístico de Durbin-Watson cuyo resultado fue de 0,223 por debajo del límite inferior de

1,514 para un N=60 y k=2. La autocorrelación de primer orden y la no estacionalidad se confirman gráficamente (Ilustraciones 23 y 24), con el análisis de componentes no observados (Tabla 13) y en la descomposición de la serie en tendencia (Ilustración 25), estacionalidad (Ilustración 26) y residuos (Ilustración 27).

Tabla 12. Evaluación de autocorrelación (AC) y autocorrelación parcial (PAC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de Amoxicilina/Clavulanato (DHD)

Rezago	AC	PAC	Q (Ljung-Box)	p (Prob>Q)
1	0,8901	0,9940	49,952	<0,0001
2	0,8270	0,3499	93,816	<0,0001
3	0,7426	-0,0879	129,81	<0,0001
4	0,6956	0,2830	161,95	<0,0001
5	0,6364	-0,0245	189,34	<0,0001
6	0,5880	0,1536	213,16	<0,0001
7	0,4885	-0,0904	229,91	<0,0001
8	0,4064	-0,2890	241,73	<0,0001
9	0,3508	0,0722	250,7	<0,0001
10	0,2935	0,2021	257,11	<0,0001
11	0,2415	-0,1908	261,54	<0,0001
12	0,1783	-0,1072	264	<0,0001

Ilustración 23. Evaluación gráfica de autocorrelación (AC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de Amoxicilina/Clavulanato (DHD)

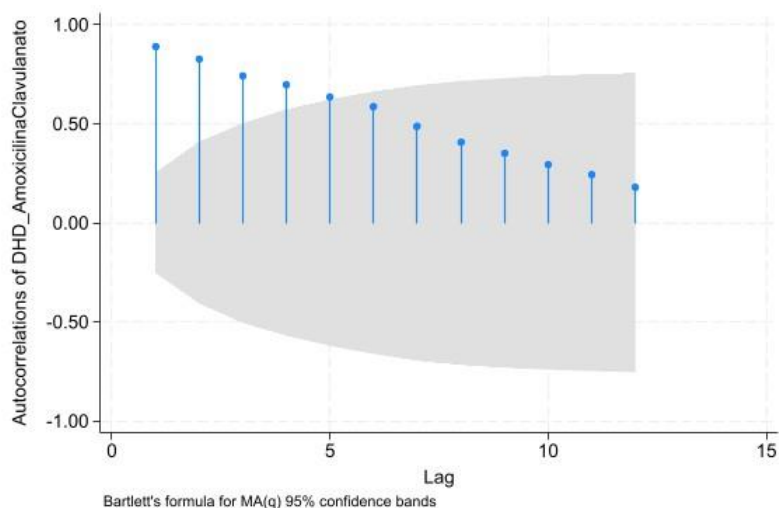


Ilustración 24. Evaluación gráfica de autocorrelación parcial (PAC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de Amoxicilina/Clavulanato (DHD)

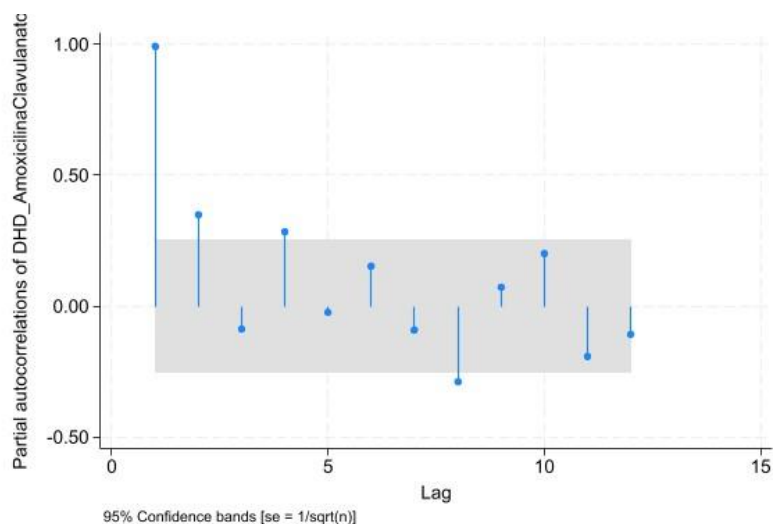


Tabla 13. Modelo de componentes no observados (UCM) para la dispensación mensual de Amoxicilina/Clavulanato (DHD): parámetros y resumen del ajuste

Componente	Parámetro (σ^2)	Estimación	Error estándar	z	p>(z)	IC 95%
Nivel (random walk)	$\text{var}(\text{level})=\sigma^2_{\eta}$	0,0000145	4,39e-06	3,30	0,000	5,90e-06 a 0.0000231
Estacionalidad (s=12)	$\text{var}(\text{seasonal})=\sigma^2_{\omega}$	1,63e-06	1,13e-06	1,45	0,074	0 a 3,84e-06

Ilustración 25. Componente de tendencia para la dispensación mensual de Amoxicilina/Clavulanato (DHD)

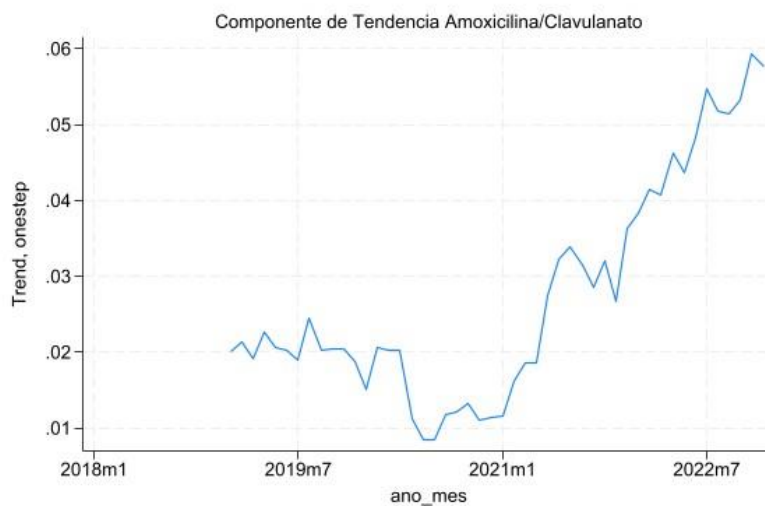


Ilustración 26. Componente estacional para la dispensación mensual de Amoxicilina/Clavulanato (DHD)

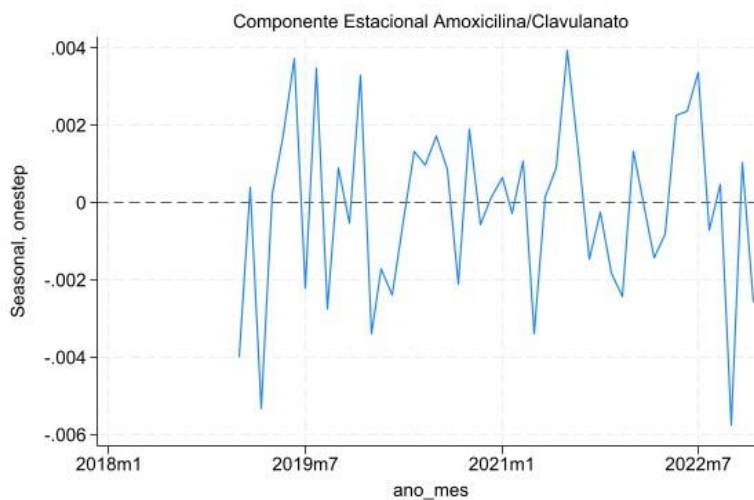
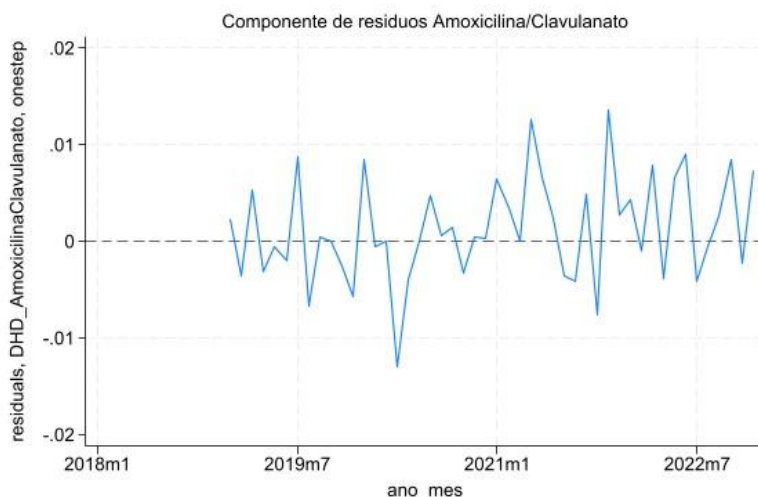


Ilustración 27. Componente de residuos para la dispensación mensual de Amoxicilina/Clavulanato (DHD)



La regresión segmentada mostró un nivel basal de 0,019 DHD en enero de 2018 y una tendencia pre-pandemia prácticamente plana, lo que indica estabilidad de la dispensación antes del inicio de la pandemia por COVID-19. Al declararse el inicio de la pandemia (2020m3), se observó un cambio inmediato de nivel negativo ($\beta_2 = -0,015$ DHD; $p < 0,0001$), seguido de un cambio de pendiente positivo durante la pandemia ($\beta_3 = 0,001$ DHD; $p < 0,0001$). La pendiente neta pandémica fue positiva y estadísticamente significativa ($\beta_1 + \beta_3 = 0,0016$ DHD; IC95% 0,0013 a 0,0019), es decir, tras una caída del nivel, la dispensación se recuperó y creció mes a mes a lo largo del periodo pandémico. Al declararse el fin de la pandemia (2022m7), no se evidenció cambio inmediato adicional de nivel ($\beta_4 = 0,000158$; $p = 0,950$) ni cambio adicional de pendiente postpandemia ($\beta_5 = 0,0002$ DHD; $p = 0,665$). Sin embargo, por acumulación del efecto en pendiente previo, la tendencia postpandemia permanece positiva en el promedio ($\beta_1 + \beta_3 + \beta_5 = 0,0018$ DHD; IC95% 0,001 a 0,002), lo que sugiere continuidad del crecimiento, ya sin evidencia de un nuevo cambio de nivel en los meses posteriores a julio de 2022. Lo que indica que el sistema no “salta” al cerrar la fase pandémica; más bien mantiene la pendiente positiva adquirida durante ella. (Tabla 14)

Tabla 14. Modelo de regresión segmentada (ITS) con corrección HAC–Newey-West (lag 1) para DHD de Amoxicilina/Clavulanato

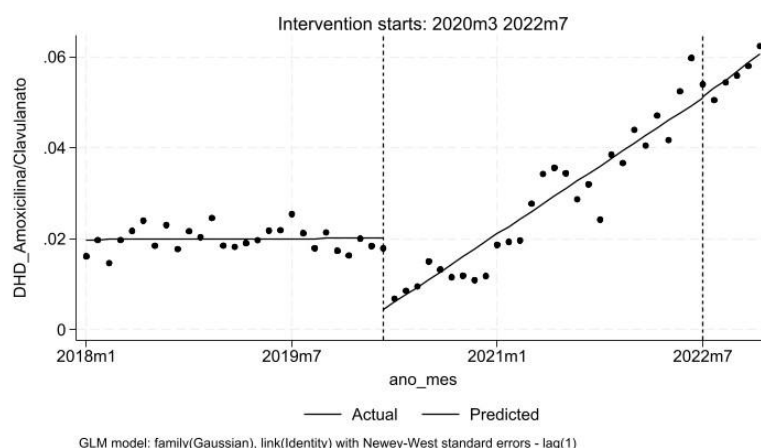
Parámetro	Coefficiente	IC95%	p
Nivel basal en 2018m1 (β_0)	0,019	0,017 a 0,022	<0,0001
Tendencia mensual pre-pandemia) (β_1)	0,00001	-0,0001 a 0,0001	0,872
Cambio inmediato de nivel en inicio pandemia (2020m3) (β_2)	-0,015	-0,021 a -0,009	<0,0001
Cambio de pendiente durante la pandemia (tras 2020m3) (β_3)	0,001	0,0013 a 0,0019	<0,0001
Cambio inmediato de nivel después de termina la pandemia (2022m7) (β_4)	0,0001	-0,004 a 0,005	0,950
Cambio de pendiente después de la postpandemia (tras 2022m7) (β_5)	0,0002	-0,0007 a 0,001	0,665

Pendientes pos-intervención (postpandemia) (estimadas por poscomandos posttr):

Parámetro	Pendiente total	IC95%	p
Tendencia mensual pre-pandemia) (β_1) + Cambio de pendiente durante la pandemia (tras 2020m3) (β_3)	0,0016	0,0013 a 0,0019	<0,0001
Tendencia mensual pre-pandemia) (β_1) + Cambio de pendiente durante la pandemia (tras 2020m3) (β_3) + Cambio de pendiente después de la postpandemia (tras 2022m7) (β_5)	0,0018	0,001 a 0,002	<0,0001

Gráficamente, la serie de Amoxicilina/Clavulanato entre 2018 y 2022 se caracteriza por: (i) estabilidad basal pre-COVID-19 con una línea predicha prácticamente horizontal y cercana a 0,02 DHD, (ii) descenso inmediato del nivel en marzo de 2020 con recuperación sostenida (pendiente positiva) durante la pandemia y (iii) continuidad del crecimiento tras julio de 2022 sin salto adicional de nivel (Ilustración 28).

Ilustración 28. Regresión segmentada para la DHD de Amoxicilina/Clavulanato



La prueba de Cumby–Huizinga aplicado a los residuos del modelo regresión segmentada muestra autocorrelación en el rango 1–3 ($p=0,02$) pero en la prueba por rezagos específicos, ningún rezago individual resulta estadísticamente significativo (Tabla 15).

Tabla 15. Prueba de Cumby–Huizinga para autocorrelación en los residuos del modelo ITS (Lags 12) para Amoxicilina/Clavulanato

H0: $q=0$ (serially uncorrelated)				H0: $q=\text{specified lag-1}$			
HA: s.c. present at range specified				HA: s.c. present at lag specified			
lags	chi2	df	p-val	lag	chi2	df	p-val
1 - 1	3,482	1	0,0620	1	3,482	1	0,0620
1 - 2	4,634	2	0,0986	2	1,640	1	0,2004
1 - 3	9,190	3	0,0269	3	2,502	1	0,1137
1 - 4	9,203	4	0,0562	4	0,637	1	0,4247
1 - 5	10,891	5	0,0536	5	3,473	1	0,0624
1 - 6	11,235	6	0,0814	6	0,501	1	0,4789
1 - 7	12,073	7	0,0982	7	1,404	1	0,2361
1 - 8	15,098	8	0,0573	8	1,045	1	0,3068
1 - 9	16,467	9	0,0578	9	0,558	1*	0,4550
1 - 10	16,994	10	0,0745	10	1,171	1*	0,2792
1 - 11	17,001	11	0,1078	11	1,542	1*	0,2143
1 - 12	17,041	12	0,1481	12	2,050	1	0,1522

7.3.2.2 Azitromicina

La serie muestra una autocorrelación de primer orden positiva que se evidencia en el coeficiente de correlación cercano a 1 en PAC para el rezago 1 (Tabla 16) que se confirmó con el estadístico de Durbin-Watson cuyo resultado fue de 0,177 por debajo del límite inferior de 1,514 para un $N=60$ y $k=2$. La autocorrelación de primer orden y la no estacionalidad se confirman gráficamente (Ilustraciones 29 y 30), con el análisis de componentes no observados (Tabla 17) y en la descomposición de la serie en tendencia (Ilustración 31), estacionalidad (Ilustración 32) y residuos (Ilustración 33).

Tabla 16. Evaluación estacional a través de autocorrelación (AC) y autocorrelación parcial (PAC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de Azitromicina (DHD)

Rezago	AC	PAC	Q (Ljung-Box)	p (Prob>Q)
1	0,9247	0,9364	53,908	<0,0001
2	0,8554	0,0146	100,84	<0,0001
3	0,8029	0,0820	142,92	<0,0001
4	0,7178	-0,1627	177,14	<0,0001
5	0,6266	-0,0673	203,7	<0,0001
6	0,5346	-0,1375	223,38	<0,0001
7	0,4377	-0,1850	236,83	<0,0001
8	0,3425	-0,0376	245,22	<0,0001
9	0,2769	0,0151	250,81	<0,0001
10	0,2141	0,0100	254,22	<0,0001
11	0,1642	0,1893	256,27	<0,0001
12	0,1267	0,0307	257,51	<0,0001

Ilustración 29. Evaluación gráfica estacional a través de autocorrelación (AC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de Azitromicina (DHD)

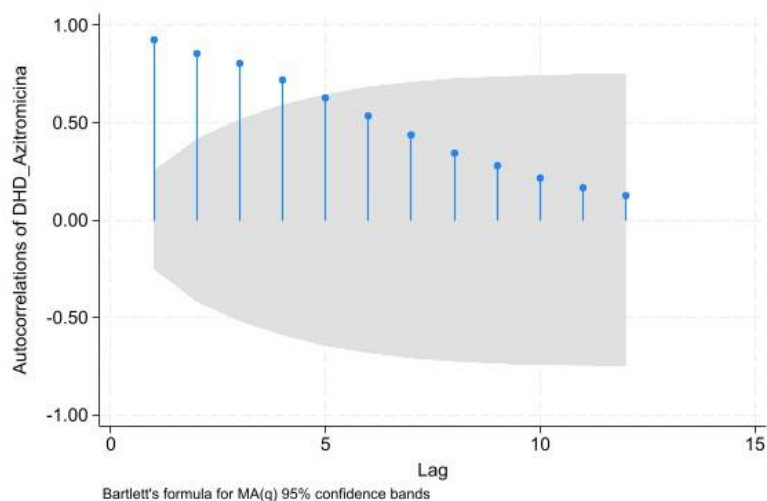


Ilustración 30. Evaluación gráfica estacional a través de autocorrelación parcial (PAC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de Azitromicina (DHD)

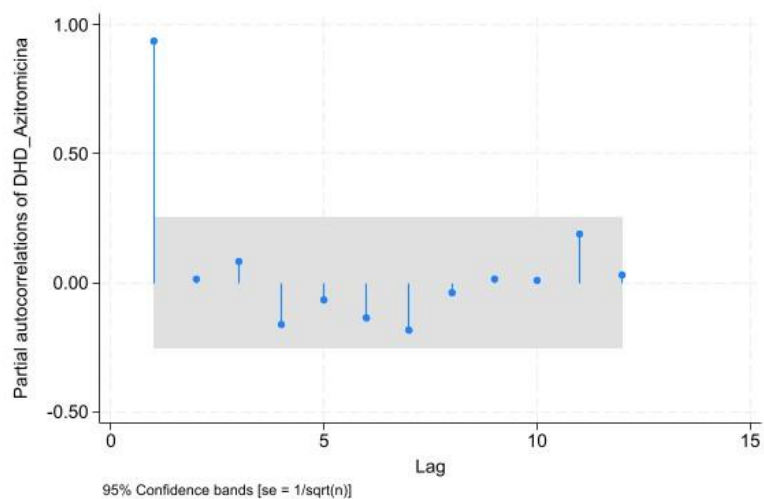


Tabla 17. Modelo de componentes no observados (UCM) para la dispensación mensual de Azitromicina (DHD): parámetros y resumen del ajuste

Componente	Parámetro (σ^2)	Estimación	Error estándar	z	p>(z)	IC 95%
Nivel (random walk)	$\text{var}(\text{level})=\sigma^2_{\eta}$	0,00005	0,0000148	3,84	<0,001	0,00002 a 0,00008
Estacionalidad (s=12)	$\text{var}(\text{seasonal})=\sigma^2_{\omega}$	2,22e-06	2,32e-06	0,96	0,168	0 a 6,76e-06

Ilustración 31. Componente de tendencia para la dispensación mensual de Azitromicina (DHD)

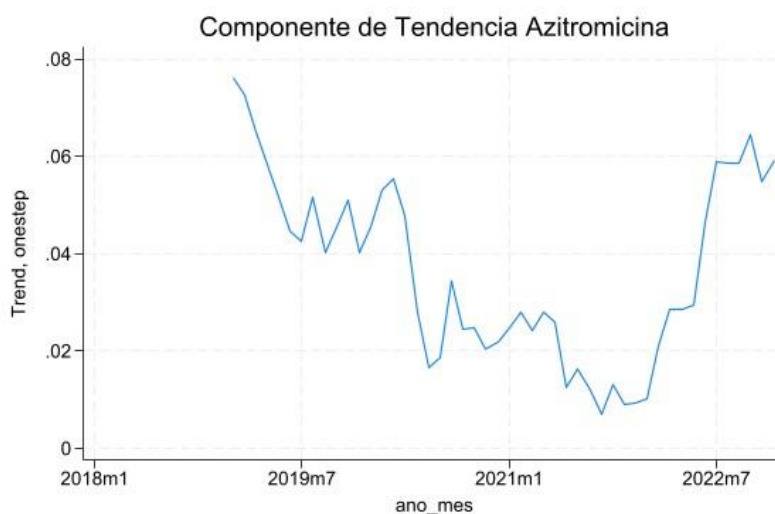


Ilustración 32. Componente estacional para la dispensación mensual de Azitromicina (DHD)

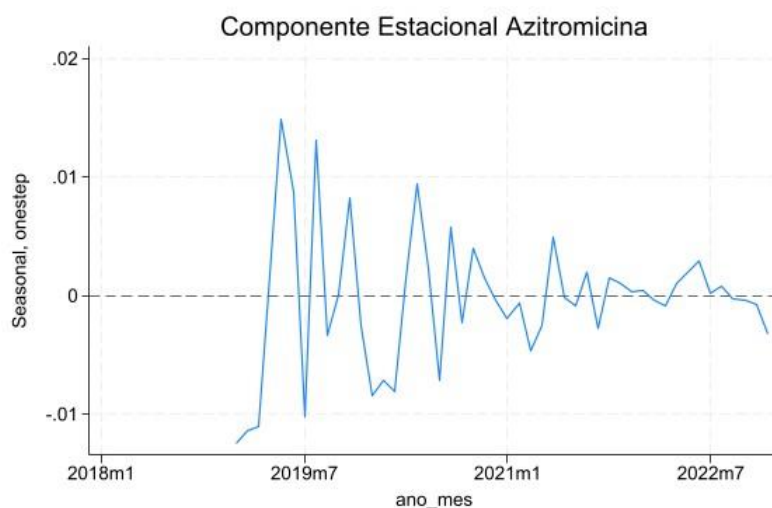
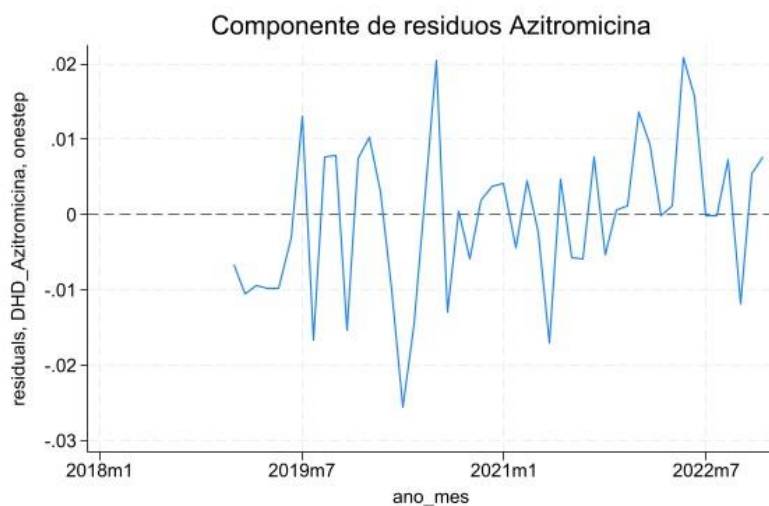


Ilustración 33. Componente de residuos para la dispensación mensual de Azitromicina (DHD)



La regresión segmentada mostró que en el periodo pre-pandemia (enero de 2018 a febrero de 2020) la serie partió de un nivel basal de 0,081 DHD y mostró una tendencia descendente de $-0,0016$ DHD por mes. En el inicio de la pandemia se observó un cambio de nivel negativo de $-0,018$ DHD, seguido de un cambio de pendiente positivo de $0,0018$ DHD. La pendiente posterior al inicio de la pandemia resultó de sumar la pendiente pre-intervención y el cambio de pendiente en $0,0002$ DHD, aunque no fue estadísticamente

significativa. En el fin de la pandemia, se identificó un cambio de nivel positivo de 0,031 DHD y una pendiente prácticamente plana (0,00008 DHD; $p=0,905$), de modo que la pendiente postpandemia quedó en 0,0003 DHD prácticamente plana en promedio (Tabla 18).

Tabla 18. Modelo de regresión segmentada con corrección HAC–Newey–West (lag 1) para DHD de Azitromicina

Parámetro	Coefficiente	IC95%	p
Nivel basal en 2018m1 (β_0)	0,081	0,069 a 0,094	<0,0001
Tendencia mensual pre-pandemia) (β_1)	-0,0016	-0,002 a -0,0009	<0,0001
Cambio inmediato de nivel en inicio pandemia (2020m3) (β_2)	-0,018	-0,029 a -0,007	<0,001
Cambio de pendiente durante la pandemia (tras 2020m3) (β_3)	0,0018	0,0006 a 0,003	0,002
Cambio inmediato de nivel después de termina la pandemia (2022m7) (β_4)	0,031	0,012 a 0,050	0,001
Cambio de pendiente después de la postpandemia (tras 2022m7) (β_5)	0,00008	-0,001 a 0,0015	0,905

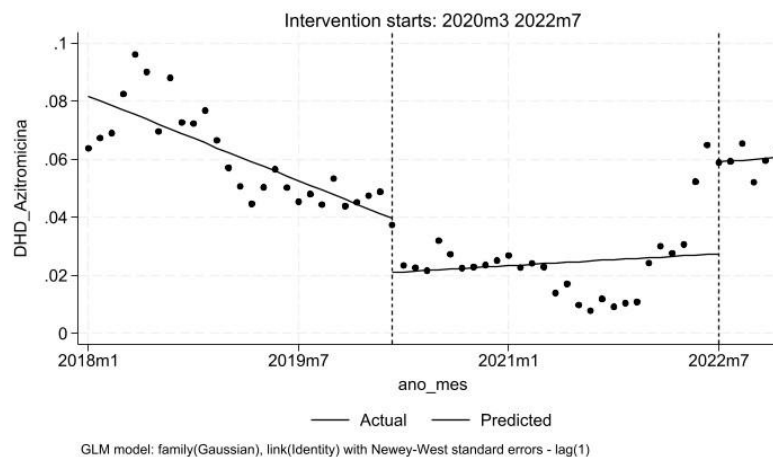
Pendientes pos-intervención (postpandemia) (estimadas por poscomandos posttr):

Parámetro	Pendiente total	IC95%	p
Tendencia mensual pre-pandemia) (β_1) + Cambio de pendiente durante la pandemia (tras 2020m3) (β_3)	0,0002	-0,0007 a 0,001	0,628

Tendencia mensual pre-pandemia) (β_1) + Cambio de pendiente durante la pandemia (tras 2020m3) (β_3) + Cambio de pendiente después de la postpandemia (tras 2022m7) (β_5)	0,0003	-0,0008 a 0,001	0,579
--	--------	-----------------	-------

Gráficamente, la serie de Azitromicina entre 2018 y 2022 se caracteriza por: (i) Una tendencia descendente con una la línea predicha que desciende de manera sostenida desde valores cercanos a 0,08 DHD hasta alrededor de 0,04 DHD, (ii) descenso inmediato del nivel en marzo de 2020 con una la línea predicha que muestra una recuperación con pendiente levemente positiva con valores que transitan, en general, entre 0,015 y 0,03 DHD durante 2020–2021 y que aumentan de forma paulatina hacia 2022 y (iii) un cambio de nivel al alza en el fin de la pandemia con una pendiente una pendiente apenas creciente hasta el cierre de 2022 (Ilustración 34).

Ilustración 34. Regresión segmentada para la dispensación mensual de Azitromicina (DHD)



La prueba de Cumby-Huizinga mostró evidencia de autocorrelación serial en los residuos. Al contrastar la hipótesis global de “no autocorrelación” en rangos acumulados de rezagos (q), los intervalos 1–1, 1–2, 1–3, ..., hasta 1–12 resultaron estadísticamente significativos ($p \leq 0,0016$), por lo que se rechaza la independencia serial de los errores en la serie

completa. En los contrastes puntuales por rezago, el rezago 1 fue altamente significativo ($\chi^2 = 23,994$; $p < 0,001$), el rezago 2 también resultó significativo ($p = 0,0177$) y, más adelante, aparecieron señales adicionales en los rezagos 7, 8, 9 y 10 ($p = 0,034$; $0,021$; $0,019$ y $0,022$, respectivamente). Por lo cual se sugiere que el modelo con autocorrelación de primer orden es insuficiente para su ajuste y que las estimaciones del error estándar no son confiables (Tabla 19).

Tabla 19. Prueba de Cumby–Huizinga para autocorrelación en los residuos del modelo STI (Lags 12) para Azitromicina

H0: $q=0$ (serially uncorrelated)				H0: $q=\text{specified lag-1}$			
HA: s.c. present at range specified				HA: s.c. present at lag specified			
lags	chi2	df	p-val	lag	chi2	df	p-val
1 - 1	23,994	1	<0,0001	1	23,994	1	<0,0001
1 - 2	24,446	2	<0,0001	2	5,621	1	0,0177
1 - 3	25,718	3	<0,0001	3	2,987	1	0,0840
1 - 4	26,042	4	<0,0001	4	0,184	1	0,6682
1 - 5	26,064	5	0,0001	5	0,117	1	0,7322
1 - 6	26,976	6	0,0001	6	1,176	1	0,2782
1 - 7	29,224	7	0,0001	7	4,488	1	0,0341
1 - 8	29,760	8	0,0002	8	5,358	1	0,0206
1 - 9	30,765	9	0,0003	9	5,488	1	0,0191
1 - 10	31,557	10	0,0005	10	5,251	1	0,0219
1 - 11	31,561	11	0,0009	11	2,646	1	0,1038
1 - 12	31,611	12	0,0016	12	1,427	1	0,2323

7.3.2.3 Claritromicina

La serie mensual de dispensación de claritromicina muestra una autocorrelación de primer orden positiva que se evidencia con un coeficiente de correlación alto (0,858) para el rezago 1 en PAC (Tabla 20) y que se confirma con el estadístico de Durbin-Watson cuyo resultado fue de 0,331 por debajo del límite inferior de 1,55 para un $N=60$ y $k=2$. La autocorrelación de primer orden y la no estacionalidad se confirman gráficamente (Ilustraciones 35 y 36), con el análisis de componentes no observados (Tabla 21) y en la descomposición de la serie en tendencia (Ilustración 37), estacionalidad (Ilustración 38) y residuos (Ilustración 39).

Tabla 20. Evaluación estacional a través de autocorrelación (AC) y autocorrelación parcial (PAC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de Claritromicina (DHD)

Rezago	AC	PAC	Q (Ljung-Box)	p (Prob>Q)
1	0,8099	0,8581	41,36	<0,0001
2	0,5914	-0,1567	63,792	<0,0001
3	0,4135	-0,0087	74,95	<0,0001
4	0,2671	0,0262	79,69	<0,0001
5	0,2564	0,3184	84,137	<0,0001
6	0,3253	0,0323	91,425	<0,0001
7	0,3534	-0,0702	100,19	<0,0001
8	0,3288	-0,1445	107,93	<0,0001
9	0,2444	-0,1459	112,28	<0,0001
10	0,1373	-0,1628	113,69	<0,0001
11	-0,0067	-0,6322	113,69	<0,0001
12	-0,1010	-0,1838	114,48	<0,0001

Ilustración 35. Evaluación gráfica estacional a través de autocorrelación (AC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de Claritromicina (DHD)

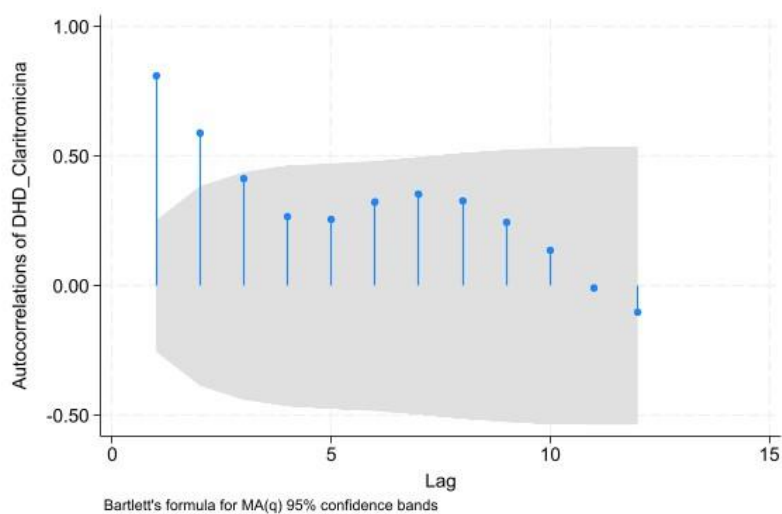


Ilustración 36. Evaluación gráfica estacional a través de autocorrelación parcial (PAC) con rezagos de 12 meses para la dispensación mensual de Claritromicina (DHD)

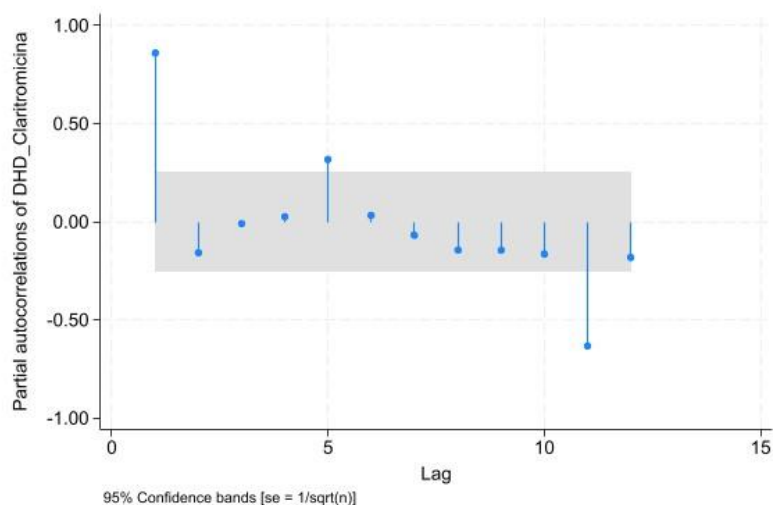


Tabla 21. Modelo de componentes no observados (UCM) para la dispensación mensual de Claritromicina (DHD): parámetros y resumen del ajuste.

Componente	Parámetro (σ^2)	Estimación	Error estándar	z	p>(z)	IC 95%
Nivel (random walk)	$\text{var}(\text{level})=\sigma^2_{\eta}$	0,0008339	0,0002066	4,04	<0,001	0,000429 a 0,0012388
Estacionalidad (s=12)	$\text{var}(\text{seasonal})=\sigma^2_{\omega}$	0,0000141	0,0000248	0,57	0,284	0 a 0,0000627

Ilustración 37. Componente de tendencia para la dispensación mensual de Claritromicina (DHD)

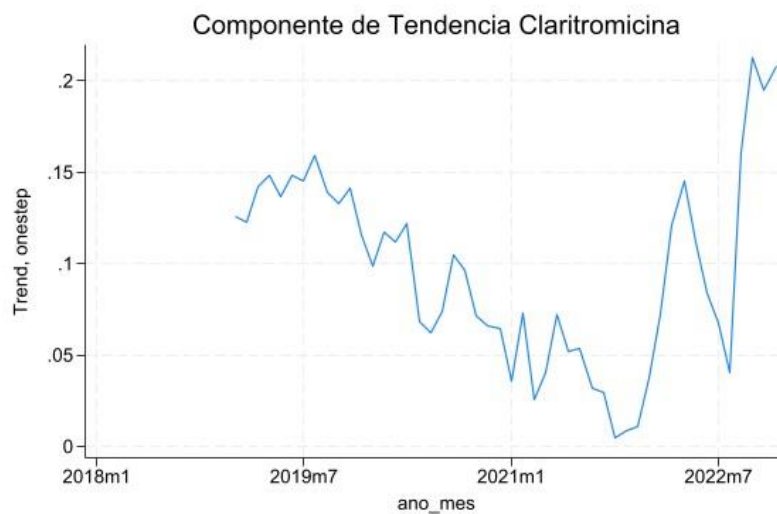


Ilustración 38. Componente estacional para la dispensación mensual de Claritromicina (DHD)

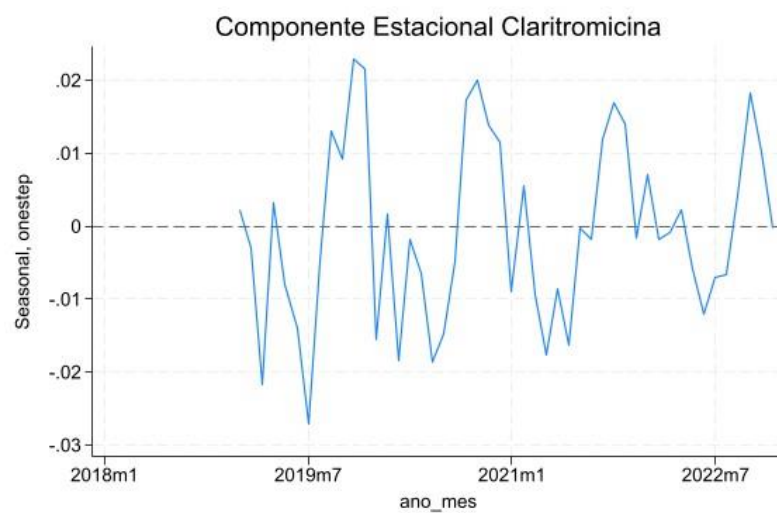
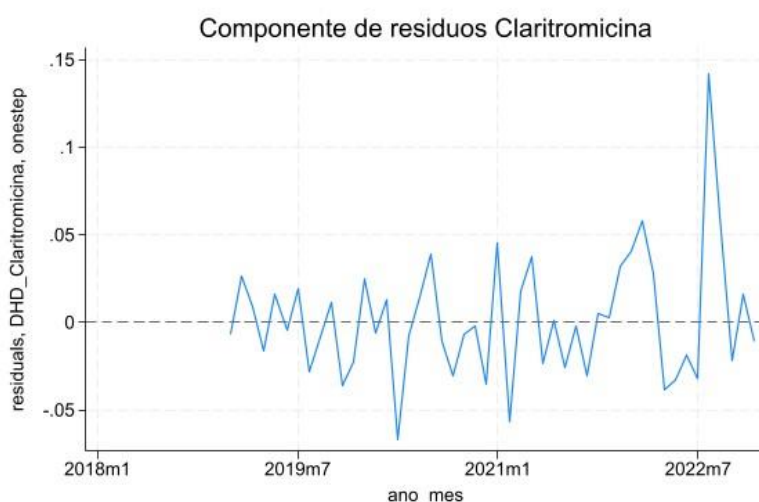


Ilustración 39. Componente de residuos para la dispensación mensual de Claritromicina (DHD)



En la regresión segmentada se observó que al inicio del período (enero de 2018), el nivel de dispensación se estimó en 0,124 DHD con una tendencia estable de 0,0003 DHD. Con el inicio de la pandemia (marzo de 2020) se observó un descenso del nivel de dispensación de $-0,070$ DHD, mientras que la tendencia durante la pandemia fue casi nula con $-0,0003$ DHD. En conjunto, la tendencia posterior al inicio de la pandemia quedó prácticamente horizontal $0,00004$ DHD. En el fin de la pandemia (julio de 2022), el cambio inmediato de nivel fue positivo, pero no estadísticamente significativo $0,044$ DHD. Sin embargo, si ocurrió un cambio de pendiente positivo y estadísticamente significativo en la postpandemia $0,027$ DHD. La tendencia combinada posterior a julio de 2022 quedó entonces claramente ascendente $0,027$ DHD indicando recuperación y crecimiento sostenido de la dispensación en los meses posteriores al cierre de la emergencia sanitaria (Tabla 22).

Tabla 22. Modelo de regresión segmentada con corrección HAC–Newey–West (lag 1) para DHD de Claritromicina

Parámetro	Coefficiente	IC95%	p
Nivel basal en 2018m1 (β_0)	0,124	0,109 a 0,138	<0,0001
Tendencia mensual pre-pandemia) (β_1)	0,0003	-0,0007 a 0,001	0,512
Cambio inmediato de nivel en inicio pandemia (2020m3) (β_2)	-0,070	-0,101 a -0,040	<0,0001

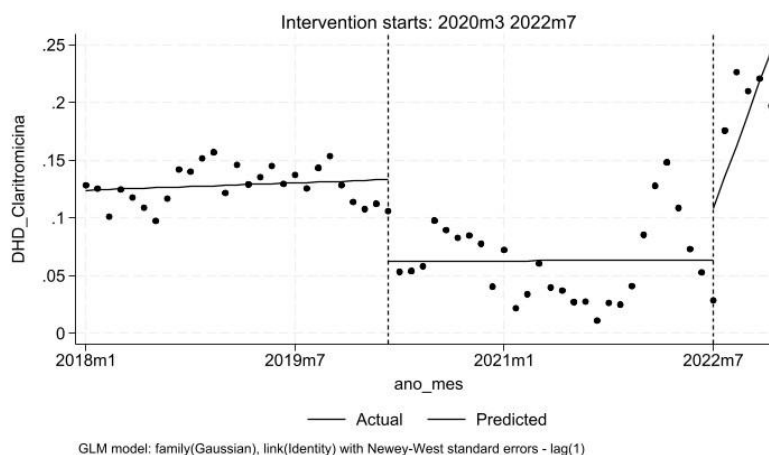
Cambio de pendiente durante la pandemia (tras 2020m3) (β_3)	-0,0003	-0,002 a 0,002	0,801
Cambio inmediato de nivel después de termina la pandemia (2022m7) (β_4)	0,044	-0,054 a 0,142	0,382
Cambio de pendiente después de la postpandemia (tras 2022m7) (β_5)	0,027	0,001 a 0,05	0,038

Pendientes pos-intervención (postpandemia) (estimadas por poscomandos posttr):

Parámetro	Pendiente total	IC95%	p
Tendencia mensual pre-pandemia) (β_1) + Cambio de pendiente durante la pandemia (tras 2020m3) (β_3)	0,00004	-0,0021 a 0,0022	0,965
Tendencia mensual pre-pandemia) (β_1) + Cambio de pendiente durante la pandemia (tras 2020m3) (β_3) + Cambio de pendiente después de la postpandemia (tras 2022m7) (β_5)	0,027	0,001 a 0,053	0,036

Gráficamente, la serie de Claritromicina entre 2018 y 2022 se caracteriza por: (i) estabilidad en la etapa prepandemia, (ii) una caída en el nivel y mantenimiento de niveles bajos durante la pandemia; y (iii) una tendencia ascendente en la postpandemia (Ilustración 40).

Ilustración 40. Regresión segmentada para la dispensación mensual de Claritromicina (DHD)



La prueba de Cumby–Huizinga de autocorrelación aplicado a los residuales del modelo confirma que la serie de dispensación mensual de Claritromicina conserva dependencia temporal después del ajuste. Los rangos 1–1 hasta 1–12 resultan estadísticamente significativos ($p \leq 0,01$ en casi todos los casos), lo que implica rechazar H_0 ausencia de autocorrelación y, por tanto, aceptar la presencia de correlación seriada en los residuales a lo largo de los primeros 12 rezagos. En los rezagos específico se observa autocorrelación en el rezago 1 ($\chi^2=14,52$; $p=0,0001$), y señales adicionales en rezagos largos 9, 11 y 12 ($p=0,0156$; $p=0,0056$; $p=0,0144$, respectivamente). En conjunto, el patrón es el de una autocorrelación predominantemente de primer orden, con picos aislados en rezagos altos. Por lo que se sugiere que el modelo de autocorrelación de primer orden es insuficiente para su ajuste y que las estimaciones del error estándar no son confiables (Tabla 23).

Tabla 23. Prueba de Cumby–Huizinga para autocorrelación en los residuos del modelo STI (Lags 12) para Claritromicina

H0: $\rho=0$ (serially uncorrelated)				H0: $\rho=\text{specified lag-1}$			
HA: s.c. present at range specified				HA: s.c. present at lag specified			
lags	chi2	df	p-val	lag	chi2	df	p-val
1 - 1	14,524	1	0,0001	1	14,524	1	0,0001
1 - 2	15,220	2	0,0005	2	0,741	1	0,389
1 - 3	16,277	3	0,0010	3	0,432	1	0,511
1 - 4	17,744	4	0,0014	4	2,176	1	0,140
1 - 5	18,477	5	0,0024	5	0,012	1	0,911

1 - 6	18,484	6	0,0051	6	0,003	1	0,953
1 - 7	18,959	7	0,0083	7	0,029	1	0,864
1 - 8	20,161	8	0,0097	8	1,127	1	0,288
1 - 9	22,824	9	0,0066	9	5,843	1	0,015
1 - 10	22,840	10	0,011	10	2,317	1	0,128
1 - 11	30,232	11	0,0015	11	7,674	1	0,005
1 - 12	31,549	12	0,0016	12	5,986	1	0,014

8. DISCUSIÓN

8.1 Hallazgos principales

En este estudio de series de tiempo interrumpida (STI) con dos puntos de intervención, uno en marzo de 2020 y otro en julio de 2022 correspondientes al inicio y fin de la pandemia de COVID-19 encontramos que la dispensación ambulatoria total de antibióticos (DHD_total) presentó un descenso marcado al inicio de la pandemia y una recuperación leve durante la pandemia sin llegar a niveles prepandemia. Si bien la tendencia de dispensación ya era decreciente, se observó una reducción del 42% en los DHD dispensados al inicio de la pandemia. Este patrón sugiere un efecto inmediato de la pandemia en una menor dispensación de antibióticos posiblemente asociado a las medidas sanitarias, como el inicio de la cuarentena el 20 de marzo de 2020 (Decreto 636 de 220) (94) con el fin de controlar la velocidad de aparición de los casos en Colombia y las medidas de movilidad que redujeron la demanda de servicios de salud, seguido de una corrección parcial con la reapertura gradual de servicios, posiblemente asociada al fin del confinamiento el 31 de agosto de 2020 (95) y la reanudación de la demanda asistencial durante la pandemia y una estabilización durante la postpandemia.

Este patrón de disminución en el uso de los antibióticos seleccionados observado en el gestor farmacéutico en una ciudad de Colombia es consistente con lo documentado en atención ambulatoria de otros países: en Estados Unidos, las prescripciones disminuyeron entre enero y mayo de 2020 con “rebote” parcial posterior; en Canadá, la dispensación comunitaria cayó alrededor de 26,5% durante los primeros 8 meses de 2020; y en Navarra (España) se confirmaron descensos de 18,48 DHD para el primer trimestre de 2020 y para el segundo con 9,85 DHD (16,17,96). Resultados similares se observaron en Inglaterra donde la prescripción de antibióticos en atención primaria cayó drásticamente durante la pandemia, ya que entre el 1 de abril y el 31 de agosto de 2020 fue de 10'191.805 prescripciones, un 15,48% menor que la cifra del período correspondiente en 2019 (12'058.979) (97). Según un metaanálisis, de los 154 estudios examinados, 115 se realizaron en China. Se observó que, a medida que la pandemia continuaba, la tasa de prescripción disminuyó de un máximo del 82,8% de los pacientes en enero de 2020 al 62,6% en abril de 2020 (98). En 29 países de la Unión Europea, el consumo comunitario de antibióticos disminuyó 18,3% entre 2019 y 2020, la mayor caída de dos décadas de vigilancia (ESAC-Net), atribuida a la reducción de infecciones respiratorias y a cambios en

la utilización de la atención primaria durante las medidas no farmacológicas (mascarillas, distanciamiento, confinamientos) (15). En informes posteriores se corroboró que el sector comunitario lideró la reducción respecto al hospitalario, con una recuperación parcial en 2021–2022, heterogénea por países (99). Este estudio es coherente con el realizado en Paises Bajos, donde las tasas de prescripción por 100.000 habitantes durante el inicio de COVID-19 disminuyó en promedio a 492.190 en los servicios de atención primaria durante el horario diurno en 379 consultorios médicos generales y 34.210 en 28 servicios por fuera del horario habitual (100). En conjunto, el patrón de descenso, recuperación lenta y meseta postpandemia que se muestra en la investigación encaja con la trayectoria internacional reportada (15–17,96–99) y respaldan la hipótesis de un impacto estructural de la pandemia sobre el uso ambulatorio de antibióticos, con consecuencias potencialmente importantes en la vigilancia del uso racional de antimicrobianos para futuras pandemias y la contención de la resistencia bacteriana.

Estos resultados contrastan con estudios realizados en Rusia, donde los antibióticos representaron la mayoría de la dispensación durante la pandemia de COVID-19 con un 60,5% y la causa asociada para la entrega de estos medicamentos fue el COVID-19 con un 8,4% (37). Así mismo, para el caso de Egipto durante la pandemia de COVID-19 se reportó que casi el 67% (n = 275) de los farmacéuticos informaron que era más probable que los pacientes recibieran antibióticos por mostrar cualquier signo o síntoma de infección por COVID-19, y el 82% (n = 74.278) de los antibióticos dispensados se administraron según prescripción médica (38). En Kenia, se reportó que el 91,4% de las farmacias atendieron a clientes sospechosos de tener COVID-19 y todas dispensaron antibióticos (39). En Serbia, se detectó un aumento en la dispensación de antibióticos durante el COVID-19 para antibióticos totales (16,4%) y antibióticos Watch o de vigilancia (44,8%), (42). En Argentina, Brasil y Chile la media en las tasas de uso de antibióticos aumentó en 4 de 6 establecimientos de salud (cambio porcentual, 6,7% a 35,1%) en la pandemia con relación al periodo previo (43).

Las diferencias geográficas en el efecto de la pandemia en el uso de antibióticos podrían ser explicadas por varios factores. Primero, las medidas no farmacológicas tales como confinamientos, cierre de escuelas y el uso de mascarillas redujeron las infecciones respiratorias agudas (IRA), disminuyendo la demanda “legítima” de antibióticos y el exceso por indicación viral (20,101,102). Segundo, la expectativa de algunos antibióticos como

“terapia” para COVID-19 y la comunicación en redes impulsaron compras y prescripciones de antibióticos en varios países (p. ej., Brasil y Croacia), especialmente fuera del entorno regulado (103–105). Tercero, las diferencias metodológicas de algunos estudios, los cuales usan ventas (mercado) y otras dispensaciones/prescripciones con fórmula médica; por lo que las ventas se ven influenciadas por el autoabastecimiento y los periodos de alta demanda, mientras que las dispensaciones/prescripciones reflejan contactos clínicos y pueden caer si disminuyen las consultas presenciales (101,102,105,106). Finalmente, las diferencias en estudios realizados en el ámbito ambulatorio y hospitalario ya que las tasas de uso al ingreso de pacientes con COVID-19 fueron altas por la dificultad diagnóstica inicial de coinfección bacteriana, mientras que en la comunidad predominaron los descensos o patrones mixtos (103).

Al desagregar por principio activo emergen efectos diferenciales de la pandemia en la dispensación de antibióticos. La Amoxicilina y Doxiciclina lideraron la dispensación en la etapa prepandemia, y ambas, junto con Cefalexina y Ciprofloxacina mostraron descensos durante la pandemia, que si bien, incrementaron en la postpandemia no alcanzaron los niveles prepandemia. Este es el mismo patrón que se observa con las dispensaciones totales. En contraste, Amoxicilina/Clavulanato mostró un claro patrón de ascenso durante la pandemia, la Azitromicina cayó en su dispensación durante la pandemia, pero se recuperó totalmente en la postpandemia y la Claritromicina incrementó en la postpandemia hasta superar su mediana prepandemia. Por su parte, la dispensación de Trimetoprim/Sulfametoxazol disminuyó al inicio de la pandemia y se mantuvo estable en los mismos niveles durante y en la postpandemia.

Tales patrones diferenciales por principio activo podrían reflejar una menor frecuencia de diagnósticos de infecciones respiratorias no COVID en la pandemia que implicó una disminución en el consumo de antibióticos como Amoxicilina, Doxiciclina y Cefalexina. Este patrón, dialoga con reportes internacionales donde, pese a reducciones generales, hubo picos tempranos o desplazamientos hacia Amoxicilina/Clavulanato en atención primaria durante 2020 y reacomodos posteriores (16,17,96). Este comportamiento, es coherente con un estudio realizado en Londres donde investigaron el impacto del COVID-19 y la respuesta nacional a la pandemia en la prescripción de antibióticos, encontrándose que, a pesar de la reducción general en el volumen, la prescripción de Amoxicilina/Clavulanato aumentó un 70,1% en pacientes de 50 años o más entre febrero y abril de 2020 (18). Esto puede

deberse a que Amoxicilina/Clavulanato se prescribió para cubrir una gama de posibles infecciones por parte de médicos de atención primaria que se enfrentaban a una menor certeza sobre el diagnóstico, al no poder evaluar a sus pacientes cara a cara o realizar pruebas básicas, como análisis de orina y auscultación torácica (18). Por otro lado, un estudio realizado en España evidencia que el consumo de Amoxicilina/Clavulanato fue mayor en el periodo 2020-2021 con un 26,2% mientras que para el periodo inmediatamente anterior fue de 24,7%. El posible temor a las resistencias a amoxicilina podría explicar la mayor prescripción de otros antibióticos como Amoxicilina/Clavulanato (107), sin tener en cuenta que el mayor uso de este antibiótico favorece la aparición de mayores resistencias y efectos adversos (108)

Una hipótesis alternativa, considera la disponibilidad de medicamentos, dado el aumento de demanda por prescripciones motivadas por la incertidumbre diagnóstica y el temor a la coinfección bacteriana. Además, que pudo servir como reemplazo de la Amoxicilina por problemas de abastecimiento y de la cadena de suministros. El gestor farmacéutico podría haberse visto obligado a priorizar el stock de Amoxicilina/Clavulanato, especialmente si fue uno de los antibióticos más solicitados. Al mismo tiempo, la logística de compra tiende a favorecer antibióticos de amplio uso por su rotación y volumen, lo que podría haber reforzado su dispensación en comparación con otros antibióticos menos conocidos o más costosos.

Desde la perspectiva de PROA, este hallazgo es sensible porque Amoxicilina/Clavulanato es uno de los antibióticos cuya mejora de uso suele ser prioritaria por su volumen e impacto ecológico (96). Este comportamiento es diferente a series Europeas en atención primaria (adultos y pediatría), donde se documentó un declive pronunciado de penicilinas y cefalosporinas coincidente con la reducción de infecciones respiratorias y cambios en la demanda asistencial durante 2020–2021 (19,109). El patrón de la Doxiciclina encaja con análisis de atención primaria en el Reino Unido y Europa, donde la Doxiciclina tuvo picos tempranos en 2020 seguidos de normalización a medida que se estabilizaron los circuitos asistenciales y se restringió su uso empírico (16,110). En nuestra serie, el descenso progresivo sugiere consolidación de prácticas más conservadoras tras el primer año de la pandemia. En Estados Unidos, se documentó que entre enero y mayo de 2020 el número de personas con antibióticos dispensados disminuyó por encima de lo esperable estacionalmente, con reducciones sustanciales para Amoxicilina en todos los estados; Azitromicina también cayó en casi todo el país desde abril de 2020, con excepción puntual de Nueva York y Nueva Jersey en ese mes (10% sobre el promedio histórico), lo que ilustra

una dinámica heterogénea por lugar y tiempo (restricciones de movilidad y cambios en la demanda) (111). Complementariamente, un estudio transversal reportó los mayores descensos de prescripciones para Amoxicilina (25,3%-44,1%), Amoxicilina/Clavulanato (30,1%-40,0%), Azitromicina (31,8%-35,4%), Doxiciclina (17,8%-20,7%), Cefalexina (10,1%-19,9%) y Ciprofloxacina (12,2%-15,3%) reforzando que estos principios activos, utilizados en infecciones respiratorias y de piel/tejidos blandos, lideraron la contracción durante la primera fase pandémica en atención ambulatoria estadounidense (112).

En el Reino Unido, por ejemplo, evaluaciones de prescripción en atención primaria durante 2020–2021 mostraron incrementos transitorios en antibióticos como Amoxicilina y Doxiciclina al inicio de la emergencia sanitaria, atribuidos a la prescripción empírica de antimicrobianos en infecciones respiratorias inespecíficas y a la incertidumbre diagnóstica inicial frente al COVID-19. Sin embargo, la tendencia global en ese país posteriormente disminuyó conforme se consolidaron las medidas de contención y se redujo la transmisión de patógenos respiratorios no COVID-19 (113). Estos resultados son comparables con los observados en el presente estudio, donde los β -lactámicos y tetraciclinas presentaron caídas sostenidas tras la intervención de marzo de 2020, reflejando un cambio de práctica prescriptiva y una posible reducción de las consultas médicas ambulatorias.

En relación con los macrólidos, los hallazgos de esta tesis mostraron comportamientos divergentes entre Azitromicina y Claritromicina. Mientras la Azitromicina experimentó un marcado descenso durante 2020-2021 y una estabilización al ascenso hacia 2022, la Claritromicina presentó un repunte notorio en el periodo postpandemia. Estos resultados son consistentes con la literatura internacional, la cual documenta que la Azitromicina se contrajo fuertemente durante 2020–2021 y solo mostró valores modestos al cierre de 2022, en sintonía con la corrección del uso tras el abandono de esquemas empíricos anti-COVID y con la caída de patología respiratoria transmisible (17,114). En Estados Unidos, un estudio nacional de prescripción ambulatoria reportó que el volumen total de antibióticos disminuyó drásticamente entre enero y mayo de 2020, pero la Azitromicina aumentó 5% entre febrero y marzo y luego cayó 71% en los dos meses siguientes, situándose 62% por debajo del promedio histórico de 2017–2019 (111). El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) corroboró este fenómeno al señalar que la Azitromicina presentó valores “más altos de lo esperado” al comienzo de la pandemia, seguidos de una corrección pronunciada conforme se abandonaron los tratamientos empíricos anti-COVID (115). En el

contexto europeo, los patrones también mostraron picos iniciales y caídas posteriores. En Croacia, la distribución de azitromicina a farmacias se multiplicó 2,18 veces en el canal ambulatorio y 4,39 veces en el hospitalario en marzo de 2020, con un aumento anual del 5,2% en el consumo total (104). Estos datos concuerdan con el descenso sostenido de Azitromicina hallado en este trabajo de investigación, que probablemente refleje una mayor racionalidad prescriptiva.

Por otra parte, el repunte de Claritromicina en la postpandemia observado en la serie local difiere de lo reportado en otras regiones. En Europa, informes de farmacovigilancia notificaron disminuciones progresivas en el uso de Claritromicina tras el inicio de la pandemia (0,75 → 0,69 → 0,40 DDD entre 2018–2020), sin evidencia de recuperación posterior (116). De igual forma, el CDC no reportó incrementos significativos en 2021 en el agregado ambulatorio de los Estados Unidos (115). Por tanto, el aumento observado en este trabajo podría explicarse por factores contextuales locales, como la reactivación de infecciones respiratorias no COVID-19, la sustitución terapéutica frente a la disminución de Azitromicina y el restablecimiento progresivo de la demanda ambulatoria en la red farmacéutica estudiada.

En cuanto a las fluoroquinolonas, el estudio mostró una disminución sostenida de Ciprofloxacina y Norfloxacina durante y después de la pandemia, lo que resulta coherente con la tendencia internacional de reducir el uso comunitario de quinolonas debido a su perfil ecológico desfavorable y al riesgo de resistencia bacteriana. Investigaciones realizadas en Canadá y los Países Bajos evidenciaron descensos similares durante el periodo 2020–2021, confirmando una priorización de antimicrobianos de espectro más limitado (16,97). De igual modo, el mantenimiento de niveles bajos en la dispensación de Trimetoprim/Sulfametoxazol coincide con la reducción de consultas por infecciones urinarias no complicadas durante el confinamiento, fenómeno descrito en series de vigilancia internacionales (16).

De manera consistente, los reportes recientes de la OMS evidencian una tendencia ascendente y particularmente alarmante en los niveles de resistencia a los antimicrobianos, fenómeno que afecta con mayor intensidad a los países de ingresos bajos y medios debido a desigualdades estructurales en vigilancia, diagnóstico y control del uso de antibióticos. En concordancia, el cuarto informe global del Sistema de Vigilancia del Uso y la Resistencia a los Antimicrobianos (GLASS) consolidó datos correspondientes a más de tres millones de

infecciones bacterianas confirmadas por laboratorio en 70 países durante el año 2019, lo que refuerza la magnitud del problema y la urgencia de fortalecer estrategias integrales de contención a escala global (117). Para el informe GLASS, los países recopilan y presentan datos de resistencia a los antimicrobianos sobre patógenos seleccionados para cuatro tipos de infección: Infecciones del tracto sanguíneo causadas por *Acinetobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*; infecciones urinarias causadas por *E. coli* y *K. pneumoniae*; infecciones gastrointestinales causadas por *Salmonella spp.* y *Shigella spp.* e infecciones genitales causadas por *Neisseria gonorrhoeae* (117). Los resultados muestran que las infecciones urinarias causadas por *E. coli* y *K. pneumoniae*, la resistencia al antibiótico de primera línea cotrimoxazol fue del 54,4% y 43,1%, respectivamente, y también se encontró que la resistencia a la ciprofloxacina era constantemente alta (43,1% para *E. coli* y 36,4% para *K. pneumoniae*). El informe señala que la alta tasa de resistencia a la ciprofloxacina concuerda con los informes de que el antibiótico se usa en exceso con frecuencia para el tratamiento de las infecciones urinarias (117).

Nuevos datos de la (OMS) demostraron el uso excesivo de antibióticos que se hizo de manera generalizada durante la pandemia de COVID-19 en todo el mundo. Aunque solo el 8% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 padecían coinfecciones bacterianas que requerían antibióticos, a tres de cada cuatro, en torno al 75% de los pacientes, se les administraban antibióticos 'por si acaso' resultaban de ayuda. El uso de antibióticos osciló entre el 33% de los pacientes de la Región del Pacífico Occidental y el 83% de los pacientes de las Regiones del Mediterráneo Oriental y de África (118).

En el caso específico de Colombia, el informe Nacional de la vigilancia de la resistencia bacteriana a través de las bases de datos de Whonet, para el año 2018 se observó en UCI adulto en *K. pneumoniae* porcentajes de resistencia a cefalosporinas de tercera generación en un rango entre 25,3% y 34,7%, mientras que para UCI pediátrica se observaron porcentajes mucho mayores oscilando entre 30,5% a 47,3% y para UCI neonatal se presentaron porcentajes entre 15,4% a 33%. En relación a la resistencia frente a carbapenémicos, UCI adulto alcanzó un porcentaje de 15,6%, en UCI pediátrica de 16% y UCI neonatal de 4,9% (119). Para el 2019, Se observa para el servicio de UCI que la resistencia a carbapenémicos en *K. pneumoniae* tiende al aumento, mientras que para *E. coli* y *P. aeruginosa* se mantiene estable los últimos años y *A. baumannii* tiende a la

disminución (120). Por otro lado, para el 2020 mostró que UCI adulto para *K. pneumoniae* reportó los porcentajes más altos de resistencia a cefalosporinas de tercera generación oscilando entre 34,9% a 35,3%, mientras que para *E. coli* los porcentajes alcanzaron el 28,6% (121). *A. baumannii* en el servicio UCI adulto presentó una alta resistencia frente a carbapenémicos con porcentajes que superan el 45%. *P. aeruginosa* presentó porcentajes de resistencia a carbapenémicos entre 23,9% y 27,9% (121). Por otro lado, un estudio transversal realizado en 2021 en Colombia, que incluyó a 399 pacientes diagnosticados con COVID-19, exploró la prevalencia de superinfecciones bacterianas y sus patógenos causantes, encontrando que la prevalencia de sobreinfección fue de 49,6%, con 16 agentes identificados, los más frecuentes fueron *Klebsiella (pneumoniae y oxytoca)* y *Staphylococcus aureus*. Lo más preocupante es que casi el 80% de las bacterias aisladas mostraron resistencia a múltiples fármacos (122). A nivel distrital en Bogotá, lineamientos y reportes técnicos documentaron prevalencias relevantes de aislamientos portadores de genes de carbapenemasas y alertaron sobre la necesidad de fortalecer vigilancia, control de infecciones y programas de uso racional de antimicrobianos tras la pandemia, dado el riesgo de que el aumento en dispensación ambulatoria y prescripciones inadecuadas contribuya a la circulación de cepas resistentes en la comunidad (123)

Al vincular estos patrones con resistencia antimicrobiana, la reducción sostenida de fluoroquinolonas y la moderación de cefalosporinas podrían disminuir la presión selectiva sobre patógenos comunitarios; sin embargo, el incremento de Amoxicilina/Clavulanato amerita seguimiento por su asociación con selección de betalactamasas de espectro ampliado en contextos de alto uso (96). En el entorno colombiano, estudios recientes del Valle del Cauca han mostrado que variaciones en consumo pueden acompañarse de cambios en perfiles de resistencia, lo cual respalda la necesidad de mantener la vigilancia integrada uso-resistencia propuesta por el INS/PROA (124,125).

En este estudio resulta fundamental precisar que la dispensación analizada corresponde exclusivamente a aquella que se realiza tras la emisión de una prescripción médica formal, dado que el gestor farmacéutico opera bajo un modelo de entrega regulada y no contempla mecanismos de venta directa al público. Esta característica implica que los usuarios no tienen acceso a la compra comercial de antibióticos dentro de esta red para fines de automedicación, lo que garantiza que los patrones de dispensación observados reflejen de manera fiel las decisiones diagnósticas y terapéuticas de los profesionales de la salud y no

comportamientos de consumo autónomo. En consecuencia, las variaciones identificadas en la dispensación durante los periodos prepandémico, pandémico y pospandémico deben interpretarse como expresión del cambio en la práctica clínica, la demanda asistencial y las políticas institucionales en el marco de la atención ambulatoria, más que como fluctuaciones derivadas de usos no controlados o compras sin fórmula médica.

8.2 Otros hallazgos

Durante el periodo prepandemia se evidenció una tendencia descendente en la dispensación ambulatoria de antibióticos. Este comportamiento sugiere que, previo a la pandemia, se estaban consolidando procesos orientados al uso racional de antimicrobianos, posiblemente influenciados por políticas nacionales de vigilancia del consumo de antibióticos y las estrategias del Plan Nacional para la Contención de la Resistencia a los Antimicrobianos implementado desde 2018 en Colombia (59). Estos hallazgos son coherentes con los datos reportados por OMS a través del Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia y el Uso de Antimicrobianos (GLASS), que mostraron para Colombia una reducción en el uso de antimicrobianos de 22,27 a 19,81 DDD por 1.000 habitantes/día entre 2018 y 2019 (9). Esta correspondencia sugiere que la tendencia decreciente observada en la presente investigación refleja un fenómeno nacional, y no un evento aislado del gestor farmacéutico o de la ciudad analizada. El comportamiento descendente también fue documentado en el ámbito hospitalario por un estudio multicéntrico en Colombia (2018–2020), donde el consumo de antibióticos en unidades de cuidado intensivo expresados en DDD/100 camas disminuyó entre 2018 y 2019 para Ceftriaxona (de 20.456 a 17.584 respectivamente), Piperacilina/Tazobactam (76.674 a 59.264) y Vancomicina (70.380 a 43.755) (126), lo que respalda la hipótesis de una reducción del uso de antibióticos en el periodo inmediatamente anterior a la pandemia.

No obstante, otros estudios de vigilancia realizados por el INS de Colombia describieron variabilidad territorial en el consumo hospitalario durante 2018, con aumentos puntuales en algunos principios activos como Ceftriaxona (servicios UCI estuvo alrededor del 18% mientras que para servicios no UCI fue del 30%) y Vancomicina (en servicios UCI 3% y no UCI 16%) con relación al consumo en 2017 (127). Aun así, el conjunto de la evidencia indica que el país venía disminuyendo la utilización de antibióticos, posiblemente explicado por el fortalecimiento de los programas de uso racional (PROA) y la difusión de alertas sobre

resistencia antimicrobiana (128). Este proceso también podría haber estado favorecido por una mayor sensibilización en los servicios de salud sobre la necesidad de limitar la prescripción de antimicrobianos de amplio espectro, especialmente en infecciones respiratorias de origen viral, altamente prevalentes en la atención primaria. Otras posibles explicaciones de la tendencia descendente observada en este estudio, pueden ser una mayor regulación del mercado farmacéutico y el control de las dispensaciones sin fórmula médica. Esto debido, a que en Bogotá, se expidieron normas locales, vigentes desde enero de 2003 (Acuerdo 079 de 2003) (129) y 2005 (Acuerdo 145 de 2005 y Resolución 234 de 2005) (130,131), que restringen la venta de antibióticos a la presentación de prescripción médica y revisión de su vigencia; asimismo, se limita la reutilización de la receta (132). Estas normas aplican a las farmacias y farmacias/droguerías que funcionan en el Distrito Capital y encomienda a la Secretaría de Salud la vigilancia del cumplimiento de la norma y la promoción de la participación comunitaria (133). Además, la implementación gradual de plataformas de auditoría y seguimiento por parte de las EPS y gestores farmacéuticos pudo favorecer prácticas de prescripción más racionales. Sin embargo, el descenso en la DHD prepandemia no necesariamente implica un uso óptimo de antibióticos en todos los contextos. Es posible que existan diferencias entre regiones o entre tipos de servicios (hospitalarios versus ambulatorios), y que la reducción en la dispensación también refleje barreras de acceso a los servicios farmacéuticos, fragmentación de la red o problemas en la continuidad del tratamiento antibiótico. Por ello, una lectura integral del hallazgo requiere considerar tanto la política de racionalización como los posibles factores estructurales del sistema de salud.

Por otra parte, el hallazgo de dispensación casi nula de Ampicilina, Sulfadiazina y Vancomicina es esperable y consistente con la farmacoterapia vigente. En atención primaria, Amoxicilina es el β -lactámico de elección para otitis media aguda, faringoamigdalitis estreptocócica y neumonía adquirida en la comunidad pediátrica, de modo que la demanda de Ampicilina oral es marginal en el ámbito extrahospitalario (134). A su vez, la Sulfadiazina se reserva casi exclusivamente para toxoplasmosis (en combinación con pirimetamina y leucovorina) en indicaciones muy específicas, por lo que su circulación en farmacias comunitarias suele ser mínima (135). Esta fue incluida no por su volumen de uso, sino por su relevancia metodológica y epidemiológica como marcador de dispensación controlada, útil para contrastar con antibióticos de alta demanda. Además, está alineada con la clasificación de antibióticos de la OMS (AWaRe Framework) (36),

donde las sulfonamidas se ubican en el grupo Access, pero la Sulfadiazina constituye un caso especial de uso restringido y, por tanto, de interés para los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) (124). La vancomicina es, en esencia, un glicopéptido de uso hospitalario (vía IV) o en programas de terapia antimicrobiana parenteral ambulatoria (OPAT) para infecciones graves; la formulación oral se usa de forma limitada para *Clostridioides difficile* y no es un medicamento de alta rotación en la red comunitaria, lo que explica su casi nula dispensación minorista en nuestro entorno (136). En el presente estudio se incluyó por solicitud de uno de los evaluadores. Estos hallazgos refuerzan la separación esperable entre circuitos ambulatorios y hospitalarios que subraya la vigilancia del INS (137)

8.3 Fortalezas y limitaciones

Una de las principales fortalezas de este estudio está en la calidad de las fuentes de información utilizadas para medir el uso de antibióticos a partir de la dispensación, que es una medida más cercana al consumo comunitario que las prescripciones. Dentro del presente estudio, la muestra se constituyó por todos los Centros de Atención Farmacéutica (CAF) de la ciudad seleccionada, asegurando así, una representación completa de los centros bajo la gestión del gestor farmacéutico en la ciudad de Bogotá que concentra el 43,6% del total de los CAF de Colombia. Las bases de datos suministradas son mantenidas de forma rutinaria con protocolos estandarizados, lo que reduce la variabilidad inter-proveedor y mejora la consistencia longitudinal (misma lógica de captura y codificación a lo largo de los meses). La calidad de los datos se fortaleció con reglas para depurar inconsistencias y valores extremos directamente contrastados contra la base primaria del gestor farmacéutico.

La medida de dispensación de antibióticos se estandarizó como DHD para lo cual se utilizaron los estándares internacionalmente aceptados de DDD por principio activo y combinaciones de antibióticos

Los antibióticos seleccionados para esta investigación fueron aquellos en los que se ha reportado mayor dispensación en estudios previos en Colombia (22), América Latina (21,43,44) y Europa (37,38,40) y aquellos que son priorizados en las estrategias de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos (3,27). La adición de Vancomicina se realizó por solicitud de un evaluador de la propuesta y permitió confirmar el uso

predominantemente hospitalario de este antibiótico. El análisis por principio activo fue útil para identificar la heterogeneidad de efectos de la pandemia en la dispensación de antibióticos con el fin de orientar prioridades en los estudios de uso de antibióticos en la comunidad.

El análisis estadístico con series de tiempo interrumpida se realizó después de una evaluación rigurosa de la autocorrelación de la serie hasta 12 rezagos. El diagnóstico de autocorrelación mediante la prueba de Durbin-Watson permitió modelar el DHD total con la autocorrelación de primer orden positiva y de esta manera tener estimaciones y errores estándar válidos.

Finalmente, el análisis de sensibilidad confirmó que la fecha de inicio de la pandemia en abril 1 de 2020, en vez de 16 marzo de 2020, no afectó las estimaciones de cambio de nivel y tendencia en la dispensación de antibióticos durante los tres periodos: prepandemia, pandemia y postpandemia.

Dentro de las limitaciones del estudio está la falta de disponibilidad de una serie mensual postpandemia de al menos 12 meses que hubiese permitido una mejor estimación de la tendencia postpandemia; sin embargo, los resultados permiten evaluar el efecto durante la pandemia y sugerir los posibles comportamientos de la dispensación en el periodo cercano al fin de la pandemia. Se requieren nuevos estudios con mayor periodo de seguimiento postpandemia para establecer el efecto a mediano y largo plazo de la pandemia en la dispensación de antibióticos. Los modelos series de tiempo interrumpida para Azitromicina y Claritromicina mostraron autocorrelación serial residual por lo que los intervalos de confianza y pruebas de significancia estadística pueden no ser confiables. El presente estudio buscó explorar el efecto diferencial, lo que se detectó, pero se requieren modelos tipo ARIMA para ajustar por estructura de autocorrelación serial más compleja en estos antibióticos.

Una limitación importante de este estudio es la ausencia de información retrospectiva sobre la incidencia y el comportamiento epidemiológico de otras enfermedades distintas a COVID-19 que pudieron influir en la prescripción y posteriormente a la dispensación de los antibióticos analizados. Dado que múltiples patologías infecciosas, incluyendo infecciones respiratorias estacionales, enfermedades gastrointestinales de origen bacteriano o

infecciones de piel y tejidos blandos pueden presentar variabilidad anual y modificar la demanda de antibióticos, la falta de estos datos impide ajustar los modelos de regresión segmentada por fluctuaciones epidemiológicas concurrentes. En consecuencia, parte de las variaciones observadas en las estimaciones de DHD podrían estar parcialmente explicadas por cambios en la carga de enfermedad, lo cual introduce una fuente potencial de confusión residual que debería considerarse en futuros estudios.

El estudio no incluyó datos que permitieran explorar si los efectos de la pandemia fueron diferenciales entre los grupos de edad (pediátrico vs adultos), sexo, ubicación geográfica de la ciudad, entre otros. Estos factores podrían indicar mejor los mecanismos por los cuales podría haber una relación entre la dispensación de los antibióticos y la epidemiología de enfermedades en vez de otras explicaciones como problemas de abastecimiento.

En el estudio no es posible extrapolar los resultados a otros gestores farmacéuticos ni otras ciudades ya que la población está asignada a ciertos regímenes de salud cuyos patrones de prescripción pueden ser diferentes de otros gestores y sujetos a la epidemiología de las infecciones respiratorias en otras ciudades.

El control de factores de confusión como: cambios en las medidas regulatorias o políticas de salud pública, campañas de salud pública no relacionadas con COVID-19 que pudieran influir en la prescripción y posterior a la dispensación, variaciones en la oferta de medicamentos, cambios en la incidencias de enfermedades respiratorias y otras infecciones, fluctuaciones económicas que pudieran afectar la atención médica, comportamiento de la población, eventos concurrentes, características de los medicamentos y características de los Centros de Atención Farmacéutica (CAF) no fueron evaluados pero que podrían explorarse en futuros estudios. Por lo tanto, la causalidad del efecto del COVID-19 en la dispensación ambulatoria de antibióticos puede estar afectada, aunque esta situación se mitiga hasta cierto punto al realizar varias observaciones seriadas de forma secuencial y no limitándose solo a una observación antes y después de las intervenciones. No obstante, las limitaciones referentes a los estudios ecológicos de series de tiempo interrumpida son propias de estas, por lo tanto, todos los estudios que se realicen empleando estas metodologías estarán afectados por dichas limitaciones, haciendo comparables los resultados del presente trabajo con cualquier otro que se realice bajo estas condiciones.

8.4 Implicaciones en salud pública

A partir de los resultados se puede considerar que la caída del DHD de los antibióticos durante la pandemia respecto al periodo prepandemia y su permanencia en un nivel relativamente bajo en el periodo inmediato a la postpandemia sugiere que las medidas poblacionales y los cambios en el acceso y uso de servicios ambulatorios modificaron la demanda de antibióticos. Por lo anterior, esto respalda fortalecer PROA comunitarios (educación a prescriptores y pacientes, retroalimentación por perfiles de uso) y sostener prácticas no farmacológicas en picos respiratorios, lo cual ha mostrado asociarse con menos prescripción innecesaria en otros contextos (138).

El repunte selectivo de Amoxicilina/Clavulanato durante la pandemia y postpandemia sugiere la necesidad de instalar un sistema de alerta temprana para “moléculas centinela” con el fin de realizar auditoría por indicación, duración y repetición de prescripciones. Se sugiere realizar la estimación de DDD y DHD como se realizó en el presente estudio y alinear la vigilancia con la Resolución 2471 de 2022 del Ministerio de Salud por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos para los Programas de Prevención, Vigilancia y Control de las Infecciones Asociadas a la Atención en Salud- IAAS y de Optimización del Uso de Antimicrobianos -PROA y se dictan disposiciones para su implementación, así como los protocolos de vigilancia del INS, que recomiendan DDD/DHD como indicador mínimo y el uso de paneles para la gestión del riesgo de resistencia a los antimicrobianos (RAM) (124,128,137).

Los resultados del presente estudio son útiles para integrar estos antibióticos en tableros uso-resistencia que emparejen consumo farmacéutico ambulatorio (DHD por principio activo) con la resistencia de aislamientos comunitarios (p. ej., *E. coli* urinario) en los laboratorios centinela. La OPS/OMS insisten en que los sistemas integrados de vigilancia (GLASS-AMR/AMU) son esenciales para traducir datos de consumo en acciones de contención de RAM y priorización de guías locales (5,83).

Los análisis STI son una herramienta de monitoreo de políticas públicas. En salud pública, estos parámetros permiten (i) simular escenarios de rebrotes respiratorios y su efecto esperado en DHD, (ii) fijar metas de retorno a línea base razonables y (iii) evaluar el impacto de intervenciones educativas o regulatorias futuras. La STI en sistemas sanitarios de

ingresos altos ha mostrado su utilidad para auditar prescripción ambulatoria durante emergencias sanitarias como el COVID-19 (138).

Finalmente, este estudio promueve el campo de investigación en farmacoepidemiología brindando información clave para mejorar las estrategias de manejo de antibióticos en futuras crisis sanitarias; por lo que el estudio ofrece una línea de base robusta para: (i) establecer metas de reducción de DHD de todos los antibióticos y por molécula en atención primaria; (ii) integrar indicadores DHD con alertas y disponibilidad de diagnósticos sindrómicos; y (iii) priorizar intervenciones PROA (formación, auditoría con retroalimentación y guías clínicas) en periodos de mayor presión infecciosa. Todo ello es coherente con la agenda One Health nacional y con la ampliación de la vigilancia de consumo hacia el ámbito extrahospitalario (139)

8.5 Futuras investigaciones

En el marco de esta investigación resulta pertinente señalar diversas líneas de futuras investigaciones que se derivan de los hallazgos y limitaciones identificadas. En primer lugar, se recomienda ampliar el horizonte temporal más allá del año 2022, con el fin de evaluar si las variaciones observadas en la dispensación de antibióticos durante la etapa inmediata posterior a la pandemia constituyen un cambio transitorio o representan un nuevo patrón de uso. La extensión de la serie de tiempo permitiría discernir entre fenómenos de recuperación, estabilización o transformación estructural en la demanda de antibióticos ambulatorios.

En segundo término, sería valioso articular bases de datos de prescripción y diagnóstico (como registros CIE-10) con la dispensación farmacéutica, con el propósito de analizar la pertinencia clínica de las indicaciones y estimar la adecuación terapéutica. Este enfoque facilitaría identificar si la reducción en la dispensación se relaciona con una disminución en la demanda de consultas médicas, con cambios en los patrones de prescripción o con sustituciones entre principios activos.

De igual manera, la evidencia encontrada en este estudio respalda la necesidad de implementar un sistema de vigilancia centinela que integre datos de consumo ambulatorio (DHD por principio activo) con perfiles de resistencia bacteriana comunitaria. La separación

funcional observada entre el ámbito hospitalario y el ambulatorio constituye una oportunidad para establecer tableros de uso-resistencia que fortalezcan los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) y aporten al cumplimiento de las recomendaciones internacionales, como las estrategias GLASS-AMR/AMU de la OMS y la OPS.

Además, es recomendable estudiar determinantes contextuales y de acceso, como la variación por zona de residencia, asegurador, edad y sexo, así como el papel de la telemedicina y de las medidas no farmacológicas. La caída agregada del DHD durante la pandemia, junto con patrones por principio activo, sugiere heterogeneidad que podría mapearse con enfoques espaciales (corredores endémicos por comunas) y modelos estratificados para identificar subpoblaciones donde la demanda y el tipo de antibiótico evolucionaron de manera distinta.

Finalmente, conviene desarrollar estudios comparativos entre diferentes ciudades o gestores farmacéuticos, que permitan identificar heterogeneidades en la respuesta a la pandemia y en los patrones de uso de antimicrobianos. Estas comparaciones aportarían a la construcción de un panorama nacional más completo y a la formulación de políticas diferenciales según las características epidemiológicas y demográficas de cada territorio

9. CONCLUSIONES

En conjunto, el estudio documenta tres mensajes centrales. Primero, la pandemia redujo la dispensación ambulatoria de todos los antibióticos estudiados, que si bien mostraron una tendencia a incremento durante la pandemia, cuando terminó la emergencia sanitaria no recuperaron los niveles de dispensación del periodo prepandemia. Por lo que se evidenció, que las cantidades dispensadas variaron según el principio activo y el periodo analizado. En el periodo prepandemia se observaron comportamientos estables o con incrementos leves; durante la pandemia, la mayoría de los antibióticos presentó disminuciones en el nivel de dispensación, mientras que en la etapa pospandemia se documentó una recuperación o incremento dependiendo del antibiótico evaluado

Segundo, los efectos de la pandemia difirieron por principio activo siendo lo más llamativo, el repunte en la dispensación de Azitromicina retornando a niveles prepandemia, el incremento de la dispensación de Claritromicina en la postpandemia y el incremento en la dispensación de Amoxicilina/Clavulanato durante la pandemia. Tercero, no se observó una estacionalidad en la dispensación de los antibióticos que sugiere la necesidad de estudios más detallados que identifiquen cuáles fenómenos climáticos, epidemiológicos, o de otro tipo están influyendo en la dispensación de antibióticos a nivel ambulatorio.

El efecto observado de la pandemia en este gestor farmacéutico en una ciudad de Colombia es congruente con los descensos del uso comunitario de antibióticos observados durante la pandemia en otros países, reforzando la necesidad de vigilancia postpandemia y de políticas de optimización de uso de antimicrobianos.

De igual forma, la investigación confirma la utilidad del diseño de series de tiempo interrumpidas como metodología epidemiológica para evaluar el efecto de eventos críticos en la utilización de medicamentos. La incorporación de periodos pre, durante y post pandemia permitió identificar cambios en tendencia y nivel. Esta fortaleza metodológica ofrece un marco replicable para futuros estudios sobre el impacto de emergencias sanitarias en la dispensación de medicamentos. Finalmente, los hallazgos ponen de manifiesto la necesidad de reforzar los programas de optimización de uso de antibióticos (PROA) e integrarlos a la vigilancia de la RAM en el ámbito comunitario.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. World Health Organization's strategy to contain resistance to antimicrobial drugs. *Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health*. 15 de octubre de 2001;10(4):284-94.
2. Cabrera S. Rational and responsible use of antimicrobials. *Arch Med Interna*. 15 de junio de 2009;31(2-3):74-80.
3. Monroe S, Polk R. Antimicrobial use and bacterial resistance. *Curr Opin Microbiol*. 1 de octubre de 2000;3(5):496-501.
4. Goossens H, Ferech M, Stichele RV, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet*. 12 de febrero de 2005;365(9459):579-87.
5. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. [citado 24 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
6. The world bank. World Bank. 2024 [citado 4 de junio de 2024]. Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future. Disponible en: <https://www.worldbank.org/en/topic/health/publication/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future>
7. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TM, et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA*. 3 de mayo de 2016;315(17):1864-73.
8. Antimicrobial prescribing practice in Australian hospitals. Results of the 2019 Hospital National Antimicrobial Prescribing Survey [Internet]. [citado 23 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/2021-04/report_-_2019_hospital_naps.pdf
9. World Health Organization. Global AMU data. 2025 [citado 1 de octubre de 2025]. Global AMU data. Disponible en: https://worldhealthorg.shinyapps.io/glass-dashboard/_w_c19bcec939df430d90dbef9ce2de33ec/#!/amu
10. Fajardo-Zapata AL, Méndez-Casallas FJ, Hernández-Niño JF, Molina LH, Tarazona AM, Nossa C, et al. La automedicación de antibióticos: un problema de salud pública. *Rev Salud Uninorte*. 13 de mayo de 2013;29(2):226-35.
11. Colonia DRM, Ramírez Patiño D, Higueta-Gutiérrez LF. Knowledge, Attitudes, and Practices Regarding Antibiotic Sales in Pharmacies in Medellín, Colombia 2023. *Antibiotics*. 19 de septiembre de 2023;12(9):1456.

12. Manejo clínico de la COVID-19 [Internet]. [citado 24 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/340629/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-spa.pdf>
13. Giacomelli A, Ridolfo AL, Oreni L, Vimercati S, Albrecht M, Cattaneo D, et al. Consumption of antibiotics at an Italian university hospital during the early months of the COVID-19 pandemic: Were all antibiotic prescriptions appropriate? *Pharmacol Res.* 24 de febrero de 2021;164:105403.
14. Van Laethem J, Wuyts S, Van Laere S, Koulalis J, Colman M, Moretti M, et al. Antibiotic prescriptions in the context of suspected bacterial respiratory tract superinfections in the COVID-19 era: a retrospective quantitative analysis of antibiotic consumption and identification of antibiotic prescription drivers. *Intern Emerg Med.* 29 de enero de 2022;17(1):141-51.
15. Högberg LD, Vlahović-Palčevski V, Pereira C, Weist K, Monnet DL, STRAUSS R, et al. Decrease in community antibiotic consumption during the COVID-19 pandemic, EU/EEA, 2020. *Eurosurveillance.* 18 de noviembre de 2021;26(46):2101020.
16. Knight BD, Shurgold J, Smith G, MacFadden DR, Schwartz KL, Daneman N, et al. The impact of COVID-19 on community antibiotic use in Canada: an ecological study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 28 de marzo de 2022;28(3):426-32.
17. King LM, Lovegrove MC, Shehab N, Tsay S, Budnitz DS, Geller AI, et al. Trends in U.S. outpatient antibiotic prescriptions during the COVID-19 pandemic. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 29 de diciembre de 2020;ciaa1896.
18. Zhu N, Aylin P, Rawson T, Gilchrist M, Majeed A, Holmes A. Investigating the impact of COVID-19 on primary care antibiotic prescribing in North West London across two epidemic waves. *Clin Microbiol Infect.* 16 de febrero de 2021;27(5):762-8.
19. Wasag DR, Cannings-John R, Hughes K, Ahmed H. Antibiotic dispensing during the COVID-19 pandemic: analysis of Welsh primary care dispensing data. *Fam Pract.* 10 de noviembre de 2021;39(3):420-5.
20. Rezel-Potts E, L'Esperance V, Gulliford MC. Antimicrobial stewardship in the UK during the COVID-19 pandemic: a population-based cohort study and interrupted time-series analysis. *Br J Gen Pract.* 7 de abril de 2021;71(706):e331-8.
21. Pereira ML, Mothé DA, Pinheiro KS, Gonçalves SS, Santos KV. Antibiotic dispensing during first year of COVID-19 pandemic in Brazilian public hospitals. *Future Microbiol.* 14 de julio de 2023;18:639-47.
22. Melo-Burbano LÁ, Galindes-Casanova DA, Benitez-Escobar EN, Assis-Reveiz JK, Daza-Arana JE, Oñate-Gutiérrez JM. Frecuencia de prescripción de antibióticos en adultos hospitalizados por SARS-CoV-2 en una institución de alta complejidad en Santiago de Cali, Colombia. *Infectio.* 23 de abril de 2023;94-101.

23. García-Posada M, Aruachan-Vesga S, Mestra D, Humánez K, Serrano-Coll H, Cabrales H, et al. Clinical outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and evidence-based on the pharmacological management reduce mortality in a region of the Colombian Caribbean. *J Infect Public Health* [Internet]. 6 de marzo de 2021 [citado 24 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8101281/>
24. Pan American Health Organization. La resistencia a los antimicrobianos, acelerada por la pandemia de COVID-19. Síntesis de política, noviembre del 2021 [Internet]. OPS; 2021 nov [citado 21 de mayo de 2024] p. 1-15. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55928>
25. Gardner TL, Dovey SM, Tilyard MW, Gurr E. Differences between prescribed and dispensed medications. *N Z Med J*. 8 de marzo de 1996;109(1017):69-72.
26. The Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022 [Internet]. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases; 2022 jun [citado 24 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/117915>
27. CDC. Antimicrobial Resistance. 2024 [citado 24 de mayo de 2024]. About Antimicrobial Resistance Investments & Action. Disponible en: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/programs/AR-investments.html>
28. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 22 de diciembre de 2020;26(12):1622-9.
29. Karaba SM, Jones G, Helsel T, Smith LL, Avery R, Dzintars K, et al. Prevalence of Co-infection at the Time of Hospital Admission in COVID-19 Patients, A Multicenter Study. *Open Forum Infect Dis*. 1 de enero de 2021;8(1):ofaa578.
30. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2 de mayo de 2020;ciaa530.
31. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl*. 15 de febrero de 2020;395(10223):507-13.
32. Zhu B, Zhao X, Li Y, Wang N, Lambert H, Yan F, et al. Impact of the COVID-19 Outbreak on the Antibiotic Use Patterns among a Rural Community Population in Eastern China. *Antibiotics*. 3 de noviembre de 2022;11(11):1544.
33. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 28 de marzo de 2020;395(10229):1054-62.

34. Gharaibeh L, Alameri MA, Sibai OA, Alfreahat S, Saeed F, Badran MA, et al. Practices, knowledge, and attitudes of community pharmacists towards dispensing drugs during the COVID-19 pandemic: A cross sectional study from Jordan. *Pharm Pract*. 20 de julio de 2022;20(3):2692.
35. Gul B, Sana M, Saleem A, Mustafa ZU, Salman M, Khan YH, et al. Antimicrobial Dispensing Practices during COVID-19 and the Implications for Pakistan. *Antibiotics*. 6 de junio de 2023;12(6):1018.
36. Guía AWaRe (Acceso, Precaución y Reserva) de la OMS para el uso de antibióticos [Internet]. [citado 29 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/375875/WHO-MHP-HPS-EML-2022.02-spa.pdf?sequence=1>
37. Rachina S, Kozlov R, Kurkova A, Portnyagina U, Palyutin S, Khokhlov A, et al. Antimicrobial Dispensing Practice in Community Pharmacies in Russia during the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics*. 27 de abril de 2022;11(5):586.
38. Elsayed AA, Darwish SF, Zewail MB, Mohammed M, Saeed H, Rabea H. Antibiotic misuse and compliance with infection control measures during COVID-19 pandemic in community pharmacies in Egypt. *Int J Clin Pract*. 15 de junio de 2021;75(6):e14081.
39. Gacheri J, Hamilton KA, Munywoki P, Wakahiu S, Kiambi K, Fèvre EM, et al. Antibiotic prescribing practices in community and clinical settings during the COVID-19 pandemic in Nairobi, Kenya. *PLOS Glob Public Health*. 25 de abril de 2024;4(4):e0003046.
40. Abelenda-Alonso G, Padullés A, Rombauts A, Gudiol C, Pujol M, Alvarez-Pouso C, et al. Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 30 de julio de 2020;1-2.
41. Gonzalez-Zorn B. Antibiotic use in the COVID-19 crisis in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 27 de abril de 2021;27(4):646-7.
42. Tomic T, Henman M, Tadic I, Stankovic JA, Milicevic MS, Bukumiric Z, et al. Immediate and long-term effects of COVID-19 on antibiotic dispensing: increasing use of Watch antibiotics. *J Infect Dev Ctries*. 30 de abril de 2024;18(04):504-12.
43. Patel TS, McGovern OL, Mahon G, Osuka H, Boszczowski I, Munita JM, et al. Trends in Inpatient Antibiotic Use Among Adults Hospitalized During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic in Argentina, Brasil, and Chile, 2018-2021. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 5 de julio de 2023;77(Suppl 1):S4-11.
44. Martinez-Guerra BA, Gonzalez-Lara MF, de-Leon-Cividanes NA, Tamez-Torres KM, Roman-Montes CM, Rajme-Lopez S, et al. Antimicrobial Resistance Patterns and Antibiotic Use during Hospital Conversion in the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics*. 11 de febrero de 2021;10(2):182.
45. Selke Krulichová I, Selke GW, Bennie M, Hajiebrahimi M, Nyberg F, Fürst J, et al. Comparison of drug prescribing before and during the COVID-19 pandemic: A cross-

- national European study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 18 de octubre de 2022;31(10):1046-55.
46. Nakitanda AO, Karlsson P, Löfling L, Cesta CE, Odsbu I. Antimicrobial use in Sweden during the COVID-19 pandemic: prescription fill and inpatient care requisition patterns. *BMC Infect Dis.* 24 de mayo de 2022;22:492.
 47. Akmatov MK, Kohring C, Dammertz L, Heuer J, Below M, Bätzing J, et al. The Effect of the COVID-19 Pandemic on Outpatient Antibiotic Prescription Rates in Children and Adolescents—A Claims-Based Study in Germany. *Antibiotics.* 18 de octubre de 2022;11(10):1433.
 48. Domingues M, Torre C, Guerreiro JP, Barata P, Correia-Neves M, Rocha J, et al. COVID-19 pandemic and the quality of antibiotic use in primary care: an interrupted time-series study. *Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care.* 24 de mayo de 2023;35(2):mzad014.
 49. Al-Nuaimi S, Alkuwari S, Al-Jubouri AM, Hegazi S, Jolo L, Khalid H, et al. Antibiotics Prescriptions Pattern among Patients Visiting Primary Health Care Centers (PHCC) before and during COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Population-Based Study from Qatar. *Antibiot Basel Switz.* 25 de julio de 2023;12(8):1228.
 50. Yock-Corrales A, Lenzi J, Ulloa-Gutiérrez R, Gómez-Vargas J, Antúnez-Montes OY, Rios Aida JA, et al. High rates of antibiotic prescriptions in children with COVID-19 or multisystem inflammatory syndrome: A multinational experience in 990 cases from Latin America. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992.* 26 de junio de 2021;110(6):1902-10.
 51. Radyowijati A, Haak H. Improving antibiotic use in low-income countries: an overview of evidence on determinants. *Soc Sci Med* 1982. 5 de agosto de 2003;57(4):733-44.
 52. Dreser A, Wirtz VJ, Corbett KK, Echániz G. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Salud Pública México.* 1 de enero de 2008;50:S480-7.
 53. Arias TD. *Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso.* 1. ed. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 1999. 312 p.
 54. Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication [Internet]. [citado 24 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://iris.who.int/items/468d79f6-9788-4296-9bc9-68014166373d>
 55. Servicios farmacéuticos basados en la atención primaria de salud [Internet]. [citado 1 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2013/SerieRAPSANo6-2013.pdf>
 56. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. *Rev Panam Salud Pública.* 1 de octubre de 2001;10(4):284-93.

57. Lin L, Sun R, Yao T, Zhou X, Harbarth S. Factors influencing inappropriate use of antibiotics in outpatient and community settings in China: a mixed-methods systematic review. *BMJ Glob Health*. 1 de noviembre de 2020;5(11):e003599.
58. Ministerio de Salud y Protección Social. Minsalud. 2022 [citado 5 de julio de 2024]. Colombia llegó al aseguramiento universal en salud al alcanzar el 99,6 %. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Colombia-llego-al-aseguramiento-universal-en-salud-al-alcanzar-el-99.6.aspx>
59. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Nacional de Respuesta a la Resistencia a los Antimicrobianos [Internet]. 2018 [citado 5 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.fao.org/faolex/results/details/en/c/LEX-FAOC197861/>
60. La experiencia de Colombia en la fiscalización de la venta de antimicrobianos - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 5 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/sistemas-servicios-salud/experiencia-colombia-fiscalizacion-venta-antimicrobianos>
61. Solanky D, McGovern OL, Edwards JR, Mahon G, Patel TS, Lessa FC, et al. Prescribing of Outpatient Antibiotics Commonly Used for Respiratory Infections Among Adults Before and During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic in Brazil. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 5 de julio de 2023;77(Suppl 1):S12-9.
62. Vista previa de Scopus - Scopus - Detalles del documento - Comportamiento de venta de antibióticos en Nairobi: un factor que contribuye a la resistencia a los medicamentos antimicrobianos [Internet]. [citado 24 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0030747199&origin=inward&txGid=2d503e17d61d4b702bf73e728ff21a82>
63. Igun UA. Reported and actual prescription of oral rehydration therapy for childhood diarrhoeas by retail pharmacists in Nigeria. *Soc Sci Med*. 1 de septiembre de 1994;39(6):797-806.
64. Strom BL, Kimmel SE. Textbook of pharmacoepidemiology. Chichester: J. Wiley; 2006.
65. Abraham J. The pharmaceutical industry as a political player. *Lancet Lond Engl*. 9 de noviembre de 2002;360(9344):1498-502.
66. Nordberg P, Stålsby Lundborg C, Tomson G. Consumers and providers-Could they make better use of antibiotics? *Int J Risk Saf Med*. 1 de enero de 2005;17(1):117-25.
67. Vacca CP, Yaneth Niño C, Reveiz L. Restricción de la venta de antibióticos en farmacias de Bogotá, Colombia: estudio descriptivo. *Rev Panam Salud Publica* 306dic 2011. 1 de enero de 2011;30(6):586-91.
68. Ryu S, Kim S, Kim BI, Klein EY, Yoon YK, Chun BC. Temporal relationship between antibiotic use and respiratory virus activities in the Republic of Korea: a time-series analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 25 de abril de 2018;7(25):56.

69. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 3 de diciembre de 2020;71(9):2459-68.
70. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. julio de 2020;26(7):808-10.
71. Luna FA. Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte I: Concepto y metodología.
72. Díaz Paradela M, Díaz Mantis R, Bravo Díaz L, Marhuenda Requena E. Estudios de utilización de medicamentos: revisión. *Drug Use Studies: a review*. 1 de junio de 2000;2(1):3-7.
73. Mathiesen L, Skovlund E. Interrupted time series analyses. *Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke*. 10 de octubre de 2023;143(14):1-3.
74. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther*. 27 de agosto de 2002;27(4):299-309.
75. Borja-Aburto VH. Estudios ecológicos. *Salud Pública México*. 1 de noviembre de 2000;42(6):533-8.
76. Savitz E por KS y D, editor. *Topics in Environmental Epidemiology*. Oxford, New York: Oxford University Press; 1997. 376 p.
77. Hernández-Avila M, Garrido-Latorre F, López-Moreno S. Diseño de estudios epidemiológicos. *Salud Pública México*. 1 de abril de 2000;42(2):144-54.
78. Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *Int J Epidemiol*. 1 de febrero de 2017;46(1):348-55.
79. Audifarma. Audifarma. 2024 [citado 6 de julio de 2024]. Dispensación oportuna, completa y segura. Disponible en: <https://audifarma.com.co/informe-sostenibilidad/2022/dispensacion-oportuna-completa-y-segura>
80. Audifarma. Audifarma reconoce a sus mejores aliados [Internet]. 2024 [citado 24 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://audifarma.com.co/proveedores/blog/audifarma-reconoce-a-sus-mejores-aliados>
81. Informe de sostenibilidad 2023 Audifarma [Internet]. [citado 27 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://audifarma.com.co/blog/sostenibilidad/informes/informe%20de%20sostenibilidad%202023.pdf>

82. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2024 [Internet]. 2024 [citado 6 de julio de 2024]. Disponible en: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/
83. Consumo de antibióticos en ámbito hospitalario [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/CONSUMO%20DE%20ANTIBI%C3%93TICOS%20EN%20%C3%81MBITO%20HOSPITALARIO_2020.pdf
84. Ministerio de Salud y Protección Social. Minsalud. 2020 [citado 8 de septiembre de 2024]. Presidente Duque declara Emergencia Sanitaria frente a COVID-19. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Presidente-Duque-declara-Emergencia-Sanitaria-frente-a-COVID-19.aspx>
85. Presidencia de la Republica de Colombia. Fin a la emergencia sanitaria por covid-19 en Colombia [Internet]. 2022 [citado 8 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://consultorsalud.com/fin-emergencia-sanitaria-covid-19-colombia/>
86. S.A.S ELR. Diario La República. 2022 [citado 27 de octubre de 2024]. En ranking de las más grandes de salud, Cruz Verde lidera con ventas por \$3,3 billones. Disponible en: <https://www.larepublica.co/empresas/cruz-verde-lidera-sector-que-vendio-35-6-billones-en-el-ranking-de-supersociedades-3403244>
87. Descomposición de series temporales: Tendencias, estacionalidad y ruido [Internet]. [citado 7 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.datacamp.com/tutorial/time-series-decomposition>
88. PennState Everly College of Science. Applied Regression Analysis. [citado 7 de octubre de 2025]. Regression with Autoregressive Errors. Disponible en: <https://online.stat.psu.edu/stat462/node/189/>
89. Durbin-Watson Significance Tables [Internet]. [citado 7 de octubre de 2025]. Disponible en: https://www3.nd.edu/~wevans1/econ30331/durbin_watson_tables.pdf
90. Linden A. Conducting Interrupted Time-series Analysis for Single- and Multiple-group Comparisons. *Stata J Promot Commun Stat Stata*. junio de 2015;15(2):480-500.
91. StataCorp. StataCorp [Internet]. College Station, TX; 2025 [citado 7 de octubre de 2025]. (Stata Statistical Software: Release 19). Disponible en: <https://www.stata.com/>
92. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf
93. Ministerio de Salud y Protección Social. www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF. 1993 [citado 1 de septiembre de 2024]. Resolución 8430 de 1993 - Colombia. Disponible en:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>

94. Decreto 636 de 2020 - Gestor Normativo [Internet]. [citado 22 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=119997>
95. Decreto 1076 de 2020 Nivel Nacional [Internet]. [citado 22 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=94906#0>
96. Alzueta N, Echeverría A, García P, Sanz L, Gil-Setas A, Beristain X, et al. Impact of COVID-19 Pandemic in Antibiotic Consumption in Navarre (Spain): An Interrupted Time Series Analysis. *Antibiot Basel Switz*. 3 de febrero de 2023;12(2):318.
97. Armitage R, Nellums LB. Antibiotic prescribing in general practice during COVID-19. *Lancet Infect Dis*. junio de 2021;21(6):e144.
98. Pierce J, Stevens MP. COVID-19 and antimicrobial stewardship: lessons learned, best practices, and future implications. *Int J Infect Dis*. diciembre de 2021;113:103-8.
99. EurekaAlert! [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2025]. EU/EEA during COVID-19 pandemic: Largest annual decrease in antibiotic use in the community in two decades. Disponible en: <https://www.eurekaalert.org/news-releases/935323>
100. Hek K, Ramerman L, Weesie YM, Lambooi AC, Lambert M, Heins MJ, et al. Antibiotic Prescribing in Dutch Daytime and Out-of-Hours General Practice during the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Database Study. *Antibiotics*. marzo de 2022;11(3):309.
101. Hamilton A, Poleon S, Cherian J, Cosgrove S, Laxminarayan R, Klein E. COVID-19 and Outpatient Antibiotic Prescriptions in the United States: A County-Level Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 22 de febrero de 2023;10(3):ofad096.
102. US outpatient antibiotic prescribing returning to pre-COVID levels | CIDRAP [Internet]. 2024 [citado 10 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.cidrap.umn.edu/antimicrobial-stewardship/us-outpatient-antibiotic-prescribing-returning-pre-covid-levels>
103. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Impacts on Antibiotic Use. 1:1-2.
104. Azithromycin consumption during the COVID-19 pandemic in Croatia, 2020 | medRxiv [Internet]. [citado 10 de octubre de 2025]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.31.21265714v1.full?utm_source=chatgpt.com
105. Del Fiol F de S, Bergamaschi C de C, De Andrade IP, Lopes LC, Silva MT, Barberato-Filho S. Consumption Trends of Antibiotics in Brazil During the COVID-19 Pandemic. *Front Pharmacol*. 2022;13:844818.

106. Ruiz-Garbajosa P, Cantón R, Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid. Spain. COVID-19: Impact on prescribing and antimicrobial resistance. *Rev Esp Quimioter.* 30 de septiembre de 2021;34(Suppl 1):63-8.
107. Marcilla Vázquez C, Ríos Laorden J, Lloret Callejo Á, Tejada Cifuentes F, Tirado Peláez MJ, Párraga-Martínez I. Evolución de prescripción antibiótica en Atención Primaria según indicadores del PRAN (Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos). *An Pediatr.* 1 de mayo de 2025;102(5):503840.
108. Ortega A, Oteo J, Aranzamendi-Zaldumbide M, Bartolomé RM, Bou G, Cercenado E, et al. Spanish multicenter study of the epidemiology and mechanisms of amoxicillin-clavulanate resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(7):3576-81.
109. Clavería A, Delgado-Martín MV, Goicoechea-Castaño A, Iglesias-Moreno JM, García-Cendón C, Martín-Miguel MV, et al. Interrupted Time Series Analysis of Pediatric Infectious Diseases and the Consumption of Antibiotics in an Atlantic European Region during the SARS-CoV-2 Pandemic. *Antibiotics.* 18 de febrero de 2022;11(2):264.
110. Al Balushi H, Kurdi A, Almutairi N, Baker KI, Amen KM, Karwi H, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the utilisation and quality of antibiotic use in the Scottish primary care setting: a population-based segmented interrupted time-series analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2 de octubre de 2024;22(10):895-905.
111. Trends in US Outpatient Antibiotic Prescriptions During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic [Internet]. [citado 10 de octubre de 2025]. Disponible en: https://academic-oup-com.bd.univalle.edu.co/cid/article/73/3/e652/6054971?utm_source=chatgpt.com&login=false
112. Buehrle DJ, Wagener MM, Nguyen MH, Clancy CJ. Trends in Outpatient Antibiotic Prescriptions in the United States During the COVID-19 Pandemic in 2020. *JAMA Netw Open.* 22 de septiembre de 2021;4(9):e2126114.
113. Zhong X, Pate A, Yang YT, Fahmi A, Ashcroft DM, Goldacre B, et al. The impact of COVID-19 on antibiotic prescribing in primary care in England: Evaluation and risk prediction of appropriateness of type and repeat prescribing. *J Infect.* julio de 2023;87(1):1-11.
114. Guisado-Gil AB, Benavente RS, Villegas-Portero R, Gil-Navarro MV, Valencia R, Peñalva G, et al. Has the COVID-19 pandemic wiped out the seasonality of outpatient antibiotic use and influenza activity? A time-series analysis from 2014 to 2021. *Clin Microbiol Infect.* 1 de junio de 2022;28(6):881.e7-881.e12.
115. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citado 10 de octubre de 2025]. Antibiotic Use in the United States, 2021 Update: Progress and Opportunities. Disponible en: https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/antibiotic-use/stewardship-report/2021.html

116. Silva TM, Estrela M, Gomes ER, Piñeiro-Lamas M, Figueiras A, Roque F, et al. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Antibiotic Prescribing Trends in Outpatient Care: A Nationwide, Quasi-Experimental Approach. *Antibiot Basel Switz*. 25 de agosto de 2021;10(9):1040.
117. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report: 2021 [Internet]. [citado 23 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027336>
118. La OMS informa del uso excesivo y generalizado de antibióticos en los pacientes hospitalizados por COVID-19 [Internet]. [citado 23 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/26-04-2024-who-reports-widespread-overuse-of-antibiotics-in-patients--hospitalized-with-covid-19>
119. informe-vigilancia-por-laboratorio-resistencia-antimicrobiana-y-whonet-iaas-2018.pdf [Internet]. [citado 24 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/informe-vigilancia-por-laboratorio-resistencia-antimicrobiana-y-whonet-iaas-2018.pdf>
120. Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud y Protección Social. Protocolo de vigilancia de resistencia bacteriana a los antimicrobianos en el ámbito hospitalario [Internet]. Instituto Nacional de Salud; 2022 ago [citado 24 de noviembre de 2025]. Report No.: 03. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/SitePages/Evento.aspx?Event=70>
121. Vigilancia por WHONET de resistencia antimicrobiana en el ámbito hospitalario, Colombia 2020 [Internet]. [citado 24 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/vigilancia-por-whonet-de-resistencia-antimicrobiana-en-el-ambito-hospitalario-colombia-2020.pdf>
122. Bacterial superinfection in adults with COVID-19 hospitalized in two clinics in Medellín-Colombia, 2020 | PLOS One [Internet]. [citado 23 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0254671>
123. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, Asociación Colombiana de Infectología (ACIN). Lineamientos distritales para la vigilancia y contención de los microorganismos productores de carbapenemasas en las instituciones de salud [Internet]. Bogotá: Secretaría Distrital de Salud de Bogotá; 2022 p. 1-84. Disponible en: https://www.saludcapital.gov.co/DSP/Resistencia%20Bacteriana/VIGILANCIA%20MPC/Li neamientos_distrital_Vig_Carb.pdf
124. Resolución No. 2471 de 2022 [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%202471%20de%202022.pdf?utm_source=chatgpt.com
125. Hurtado IC, Valencia S, Pinzon EM, Lesmes MC, Sanchez M, Rodriguez J, et al. Antibiotic resistance and consumption before and during the COVID-19 pandemic in Valle del Cauca, Colombia. *Rev Panam Salud Pública*. 19 de abril de 2023;47:e10.

126. Sánchez-Duque JA, Gaviria-Mendoza A, Moreno-Gutiérrez PA, Gómez-González JF, Pantoja-Meneses S, Thahir-Silva S, et al. Trends in antibiotic consumption in Colombian intensive care units, 2010-2017. *Infectio*. 16 de febrero de 2024;19-26.
127. Rubio AG. INFORME DE EVENTO CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN EL AMBITO HOSPITALARIO EN COLOMBIA, 2018. 2019;(04).
128. Lineamientos técnicos para la implementación de programas de optimización de antimicrobianos en el escenario hospitalario y ambulatorio [Internet]. [citado 29 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/lineamiento-s-optimizacion-uso-antimicrobianos.pdf?utm_source=chatgpt.com
129. Acuerdo 079 de 2003 Concejo de Bogotá, D.C. [Internet]. [citado 15 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=6671>
130. Acuerdo 145 de 2005 Concejo de Bogotá, D.C. [Internet]. [citado 15 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=16165>
131. Resolución 234 de 2005 Secretaría Distrital de Salud [Internet]. [citado 15 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=16712>
132. Vacca CP, Niño CY. Restricción de la venta de antibióticos en farmacias de Bogotá, Colombia: estudio descriptivo.
133. Acuerdo 145 de 2005 Concejo de Bogotá, D.C. [Internet]. [citado 15 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=16165>
134. Cots JM, Alós JI, Bárcena M, Boleda X, Cañada JL, Gómez N, et al. Recomendaciones para el manejo de la faringoamigdalitis aguda del adulto. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. noviembre de 2016;34(9):585-94.
135. Akins GKH, Furtado JM, Smith JR. Diseases Caused by and Behaviors Associated with *Toxoplasma gondii* Infection. *Pathogens*. noviembre de 2024;13(11):968.
136. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, et al. The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. *Pediatrics*. 1 de marzo de 2013;131(3):e964-99.
137. Prieto Alvarado FE, Huguett Aragón CM, Cortes Molano NP, Bonilla Molano SL, González Duarte MA, Bermúdez Pinzón LA, et al. Lineamientos nacionales para la vigilancia en salud pública 2025 (vigilancia basada en eventos predefinidos) [Internet]. Instituto Nacional de Salud - Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública; 2024 sep [citado 29 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/lineamientos-vigilancia-2025.pdf>

138. Kitano T, Brown KA, Daneman N, MacFadden DR, Langford BJ, Leung V, et al. The Impact of COVID-19 on Outpatient Antibiotic Prescriptions in Ontario, Canada; An Interrupted Time Series Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 1 de noviembre de 2021;8(11):ofab533.
139. One health [Internet]. [citado 11 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/one-health>

11. DECLARACIÓN DE USO DE HERRAMIENTAS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

1. **Herramienta utilizada:** ChatGPT, DeepSeek y Research Rabbit.

2. **Propósito del uso:** las plataformas fueron empleadas como herramientas de asistencia para la organización de ideas, elaboración de esquemas analíticos, interpretación y revisión de borradores preliminares, apoyo en la formulación del plan de análisis estadístico, ajuste de redacción y búsqueda de literatura científica.

En ningún caso las herramientas reemplazaron el análisis crítico, la interpretación de resultados, ni la autoría intelectual del trabajo, los cuales fueron desarrollados íntegramente por el investigador.

3. **Prompts o instrucciones proporcionadas:** incluyeron solicitudes específicas relacionadas con:

- Elaboración de planes de análisis estadístico, descripción metodológica y generación de ideas de apartados técnicos sobre modelos de series de tiempo interrumpida, regresión segmentada, componentes no observados y autocorrelación.
- Revisión y ajuste de secciones del documento de tesis, como metodología y resultados.
- Asistencia en la interpretación de resultados estadísticos obtenidos en Stata, mediante instrucciones como: “Explica e interpreta el log (salida) del modelo de regresión segmentada”.
- Apoyo en revisión gramatical, coherencia académica y adecuación al estilo científico.
- Búsqueda y sugerencia de literatura científica relevante a través de Research Rabbit, con el fin de fortalecer el marco teórico y contextualizar los hallazgos en relación con investigaciones nacionales e internacionales.

4. **Uso del contenido generado:** el contenido producido por las herramientas de inteligencia artificial fue utilizado como apoyo complementario en la elaboración de esta tesis. Su integración se realizó de manera crítica, empleando la información generada principalmente para estructurar ideas, mejorar la redacción científica, organizar apartados metodológicos, y orientar la interpretación estadística de los resultados obtenidos con Stata 19.

En todos los casos, el texto generado por las herramientas fue revisado, contrastado, verificado y adaptado por el autor antes de su incorporación al documento final,

garantizando la coherencia metodológica, el rigor científico, la fidelidad a los datos reales del estudio y la incorporación de la voz del autor en la redacción del documento.

5. Revisión y edición: todo el contenido generado con apoyo de las herramientas de inteligencia artificial fue revisado, editado y adaptado íntegramente por el investigador principal antes de su incorporación en el documento final. El autor mantuvo en todo momento el control total sobre la redacción, interpretación y argumentación científica, asegurando que cada apartado reflejara su propio análisis, estilo académico y criterio profesional. En consecuencia, la voz narrativa, la coherencia metodológica y la interpretación de los resultados corresponden exclusivamente al investigador, quien utilizó las herramientas únicamente como apoyo técnico y no como sustituto de su producción intelectual.

6. Limitaciones y consideraciones éticas: el uso de las herramientas de inteligencia artificial presentó limitaciones, como la posibilidad de errores en la interpretación de resultados estadísticos, generación de información no verificable o citas bibliográficas inexistentes. Por tal motivo, todo el contenido sugerido por estas plataformas fue sometido a verificación, validación bibliográfica y revisión antes de ser utilizado.

Desde el punto de vista ético, se garantizó el uso responsable, transparente y académico de estas herramientas, respetando los principios de autoría, confidencialidad de los datos, integridad científica y originalidad del trabajo. En ningún momento se vulneraron derechos de autor, se incluyó información falsa ni se sustituyó el juicio analítico del investigador, quien asume plena responsabilidad sobre la totalidad del contenido y las conclusiones presentadas en este trabajo e investigación.

ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN POR PARTE DEL CEIS

Comité de Ética en Investigación en Salud
Facultad de Salud



Santiago de Cali, 5 de febrero de 2025

Docente Responsable

LYDA ELENA OSORIO AMAYA

Estudiante Posgrado

LUIS CARLOS DEL CASTILLO RINCÓN

Escuela de Salud Pública

Facultad de Salud

Universidad del valle

Asunto: Aprobación de una propuesta sin participación directa de seres humanos

Cordial saludo.

El Comité de Ética en Investigación en Salud en sesión plenaria, deja constancia que en la propuesta **“EFECTO DE LA PANDEMIA COVID-19 EN LA DISPENSACIÓN AMBULATORIA DE ALGUNOS ANTIBIÓTICOS POR PARTE DE UN GESTOR FARMACÉUTICO EN UNA CIUDAD DE COLOMBIA DURANTE LOS AÑOS 2018 A 2022”** Con código **E 003-025**, se trabajará con bases de datos.

Esta propuesta fue revisada, aprobada y clasificada sin riesgo según la resolución 8430 de 1993. Se considera que no involucra la participación directa de seres humanos y cumple con los lineamientos éticos.

La presente propuesta ha sido aprobada por un periodo de un (1) año a partir de la fecha de expedición; si la duración de la propuesta es mayor a un año, una vez transcurrido este, deberán solicitar la renovación del aval.

Atentamente,

LUIS ALEXANDER LOVERA MONTILLA

Presidente

Comité de Ética en Investigación en Salud

***Este comité considera el riesgo de confidencialidad que se pueda presentar con los datos provenientes de personas.**

"Estamos en la renovación de la acreditación institucional en alta calidad 2024- 2034. ¡La vamos a lograr!"

Calle 48 N° 36 – 00 Edificio 100 oficina 221. Tel. (602) 518 56 77 eticasalud@correounivalle.edu.co Cali, Colombia