

Análisis de usos y resistencia a antibióticos en una UCI de Montería, Colombia.

Camilo Guzmán-Terán, QF, M Sc. Grupo de Investigaciones Farmacéuticas (IDEFARMA). Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Córdoba. cguzman40@hotmail.com. Rodríguez-Rodríguez Virginia: Bacterióloga, M. Sc. Grupo de Investigaciones Microbiológicas y Biomédicas de Córdoba (GIMBIC). Programa de Bacteriología, Facultad de Ciencias de la Salud Universidad de Córdoba. Calderón-Rangel Alfonso MVZ, M Sc, Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico (IIBT), Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Córdoba.

Fecha de recepción 29/04/2018

Fecha de corrección 10/07/2018

Fecha de aceptación 19/07/2018

Fecha de publicación 15/08/2018

Resumen

Introducción: El uso de antibióticos, enfrenta grandes problemas que deben ser resueltos en pro de la calidad de vida de los pacientes buscando un equilibrio en el costo-efectividad. Los análisis farmacoeconómicos son una herramienta útil para determinar qué fármacos deben estar disponibles en guías farmacoterapéuticas. Aunque el método de selección de fármacos varía en cada institución, el principio general es que deben ser elegidos los más efectivos al menor costo. El objetivo fue establecer el costo de los tratamientos, la evaluación de susceptibilidad y resistencia a los antibióticos en una Unidad de Cuidados Intensivos de Montería.

Métodos: La muestra se integró por todos los pacientes ingresados a la UCI, que recibieron tratamiento antibiótico, durante doce meses. De las historias clínicas, se identificaron y se clasificaron los tratamientos aplicados, duración del tratamiento, costo del tratamiento por paciente, consumos por paciente de los antibióticos con el fin de estimar los costos de los antibióticos utilizados en pacientes de la UCI.

Resultados: Se registraron 670 ingresos, de los cuales el 48,40% recibieron terapia antimicrobiana. Las principales causas de ingreso a la UCI fueron: evento coronario agudo (16,69%), insuficiencia respiratoria aguda (13,83%), sepsis (12,48%). Los microorganismos encontrados fueron: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *A. baumannii*, *A. haemolyticus*.

Conclusión: Los sistemas estandarizados de vigilancia para el uso de antibióticos es una herramienta esencial en el uso racional y en el control de la resistencia antibacteriana.

Palabras claves: Antibacterianos, Asignación de Costos, Salud Pública (DeCS).

Copyright © Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira. 1995-2018. Todos los derechos reservados *

Analysis of antibiotic uses and resistance in an ICU from Monteria, Cordoba (Colombia).

Abstract

Background The use of antibiotics, faces major problems that must be solved to ensure high-quality care of patients, which seeking a balance in cost-effectiveness. Pharmacoeconomics analyzes are a useful tool for determining which drugs should be available for pharmacotherapy strategies. Although the method of drug selection varies in each institution, the general principle is that the most effective ones should be chosen amongst the lowest-cost. The objective was to establish the cost of treatments, susceptibility assessment and resistance to antibiotics in an Intensive Care Unit in Monteria.

Methods: The sample was integrated by all the patients admitted to the ICU, who received antibiotic treatment, during twelve months. From the clinical records served, the treatments applied, duration of treatment, cost of treatment per patient, consumption per patient of the antibiotics were identified and classified to estimate the costs in relation to the therapeutic effectiveness of the antibiotics used in patients in the ICU.

Results: A total of 670 patients were registered, of whom 48,40% received antimicrobial therapy. The main causes of ICU admission were: acute coronary event (16,69%), acute respiratory failure (13,83%), sepsis (12,48%). The strains were: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *A. baumannii*, *A. haemolyticus*.

Conclusions Standardized surveillance systems for the use of antibiotics are an essential strategic intervention for the rational use and control antimicrobial resistance.

Keywords: Anti-Bacterial Agents, Aost Allocation, Public Health (DeCS).

Copyright © Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira. 1995-2018. Todos los derechos reservados *

Introducción

El uso racional de medicamentos se define como la administración a los enfermos de agentes terapéuticos ajustados a sus exigencias clínicas, en las dosis necesarias a sus requerimientos, durante un periodo de tiempo apropiado y al mínimo costo; este concepto se debe ampliar hacia la sobreutilización y la subutilización [1,2].

Con el descubrimiento de los antibióticos se creó una herramienta para combatir las enfermedades infecciosas, lo que disminuyó la morbimortalidad de algunas patologías; creyéndose que se eliminarían muchas de esas patologías; lo cual fue desacertado y ha originado una problemática como la presentación de reacciones adversas, aparición de bacterias resistentes y multiresistentes [3,4]. La búsqueda razonable de un agente antimicrobiano en el tratamiento de una patología infecciosa, se traduce en una prescripción médica, que necesita un criterio clínico y conocimientos farmacológicos y microbiológicos precisos. Desafortunadamente se procede con ligereza, en el uso sin relación con las propiedades farmacológicas y el agente etiológico [5,6].

El principal elemento de la emergencia de las bacterias resistentes y multiresistentes, es el uso de los antibióticos; la resistencia antimicrobiana es una evidencia evolutiva que puede ser precipitado por el abuso de los antibióticos [7,8]. La resistencia bacteriana ha provocado la búsqueda de nuevos antibióticos con mayores espectros y costos [4,9].

El abuso de las indicaciones, produce efectos adversos como: fracaso terapéutico, aparición de bacterias resistentes y/o multiresistentes, enmascaramiento de procesos infecciosos, cronicidad en procesos infecciosos, recidiva, aparición de reacciones adversas y toxicidad [3]; esta resistencia a los antibióticos es dada por la presión selectiva [10].

La aparición de resistencia a los antibióticos, es un tema de monitoreo [11,12]; esto ha llevado a que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declare la resistencia de los microorganismos como un problema de salud pública e invitó a los gobiernos a generar estrategias para vigilar y solucionar, dada que las tasas de resistencia a Betalactamasas de espectro extendido son altas en América Latina y es una de las mayores en el mundo [12,13]; la resolución 234 de mayo de 2005 de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá (Colombia) prohibió la venta de antibióticos sin fórmula médica, ya contemplada en el decreto 677 de 1995 [14] y la resolución, 073 de 2008 invita a las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS), a implementar estrategias en el uso racional de antibióticos [15].

La circular 045 de 2012 del Ministerio de Salud y Protección Social, el Plan Decenal de Salud Pública 2012-2021, enuncian la política que facilitará la implementación de programas de uso prudente de antibióticos [12,13], que debe llevar a la monitorización del consumo de antimicrobianos para mejorar sus indicaciones, minimizar los efectos adversos, ajustando su costo sin menosprecio de la calidad asistencial del paciente [6,10,16]. Para que el uso racional de medicamentos sea exitoso, se necesita que sean manejadas por personal multidisciplinario, adaptándose a las particularidades de cada institución [5;17]. El objetivo fue establecer el costo de los tratamientos, la evaluación de susceptibilidad y resistencia a los antibióticos en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de Montería.

Materiales y métodos.

Tipo y población de estudio. Se implementó un estudio transversal; donde se hizo una revisión de las historias clínicas de los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos (UCI), atendidos durante doce meses, luego se realizó un listado de los antibióticos administrados, clasificándolos de acuerdo con el sistema de clasificación anatómica, terapéutica, química (ATC) organizados según grupos terapéuticos, donde se estableció el consumo mensual. Para establecer la relación de consumos en unidades de peso sobre población expuesta, se utilizó el sistema de dosis diaria definida (DDD), que fueron obtenidas de la base de datos de la OMS. Los antibióticos seleccionados se ordenaron por unidades consumidas y se les asignó una DDD, estableciendo la DDD por 100 camas/día como indicador del consumo y la relación DDD/costo haciendo lo mismo por cada nivel de ATC. La información generada se analizó siguiendo las pautas de la OMS [1,2].

La identificación de los patógenos se hizo por el sistema automatizado (Microscan) y los análisis de susceptibilidad antimicrobiana de los gérmenes se hizo por medio de aislamientos que se originaron de: cultivo de punta catéter, de líquido pleural, de secreción bronquial, de secreción de líquido peritoneal, de secreción bronquial, de líquido cefalorraquídeo, hemocultivo, coprocultivo y cultivo de herida.

Los mecanismos de resistencia de los microorganismos fueron caracterizados mediante los siguientes métodos:

1. Resistencia a Oxacilina: métodos de disco con cefoxitin 30mg.

2. Resistencia BLES (betalactamasas de espectro extendido) por Microscan con cefalosporinas de tercera generación + ácido clavulánico.
3. BLAC en *S. aureus* por Microscan.
4. BLEES para antibióticos Betalactámicos como cefalosporinas y penicilinas.

Criterios de inclusión y exclusión. Se incluyeron todos los pacientes que ingresaron a la UCI durante el periodo de estudio, que a su vez recibieron terapia antimicrobiana. Se excluyeron los pacientes que ingresaron a la UCI y no fueron tratados con antimicrobianos.

Instrumento de recolección de datos. La información se recolectó sistemáticamente a través de un instrumento diseñado específicamente para ello.

Gasto en antibióticos. La información se obtuvo de la base de datos informatizada de la clínica. El gasto se expresó a precio de costo. Se determinó el gasto total de medicamentos, el gasto total en antibióticos y el gasto en antibióticos utilizados en la UCI.

Aspectos éticos. En concordancia con lo estipulado en el código de Núremberg (Alemania) y la declaración de Helsinki. El presente estudio es una investigación "sin riesgo" para la integridad física, psicológica y social de los participantes, debido a que sólo se hizo revisión de expedientes de los pacientes que se encontraban hospitalizados.

Resultados

Aunque la temática del análisis de usos y resistencia a antibióticos ha sido ampliamente estudiada en diferentes contextos, es bien sabido que la vigilancia del uso de los mismos, debe realizarse de manera local, para conocer la epidemiología de las infecciones más prevalentes; este es el primer estudio de utilización de antimicrobianos en la UCI de la institución, para conocer los costos de tratamientos, la evaluación de susceptibilidad y resistencia a los antibióticos en una UCI de tercer nivel de Montería.

La institución hospitalaria, cuenta con 120 camas, de las cuales 80 son para hospitalización común, 14 pertenecen al servicio de urgencias, 12 para la UCI, 14 en cuidados intensivos de recién nacidos; es un centro asistencial de carácter privado que concentra la atención de segundo y tercer nivel de complejidad. Durante el tiempo de estudio se registraron 670 ingresos; de los pacientes que ingresaron a la UCI y que cumplieron con los criterios de inclusión, el 47,46% fueron del sexo masculino y el 52,54% del sexo femenino. El porcentaje de infecciones comunitarias fue de 42,85% y de infecciones nosocomiales del 57,14%. Dentro de las presentaciones farmacéutica de los antibióticos, el 87% se usaron en forma de ampollas inyectables; el 25% en polvos, el 8% en tabletas y en el 98% de los casos la administración se realizó por vía intravenosa y en el 2% vía oral. En la figura 1, se presenta los perfiles de resistencia a todos los aislamientos obtenidos de la UCI, y en la figura 2, los perfiles de resistencia a las cefalosporinas.

Dentro de las causas de ingreso a la UCI se reportaron los siguientes eventos: accidente coronario agudo (16,69), insuficiencia respiratoria aguda (13,83%), sepsis (12,48%), shock hipovolémico (8,60%), infarto agudo al miocardio (8,26%), emergencia hipertensiva (7,25%), edema pulmonar agudo (6,24%), arritmia cardíaca (6,90%), traumatismo craneoencefálico severo, encefalopatía metabólica (5,06%), accidente

cardiovascular hemorrágico (4,05%) complicaciones postquirúrgicas (3,54%), politraumatismos (1,52%), bloqueo auriculoventricular completo (1,52%) y accidente cardio-vascular isquémico (2,36%).

Discusión

El ambiente clínico establece condiciones para la resistencia a los antibióticos, el amplio uso de los mismos, genera una presión selectiva natural en los patógenos. La presentación de resistencia a los antibióticos es una inquietud global, dado por el uso no regulado en los centros hospitalarios y puntos de suministro de medicamentos (droguerías, supermercados), que en muchas ocasiones se acompaña de la elección inconveniente de medicamentos, dosificación equivocada, y la no aceptación al tratamiento por el paciente [18]; siendo el origen primordial en el fracaso de los tratamientos [19,20]; sin embargo, se hace necesario implementar una evaluación clínica eficaz para disminuir la exposición inapropiada a los antibióticos [21].

La vigilancia rutinaria de los antimicrobianos es una invaluable herramienta, debido a que esta información es esencial para establecer y modificar guías de tratamiento y servir como guía para una apropiada prescripción de la terapia empírica de los antimicrobianos [12].

Tabla 1. Consumo de antibióticos en términos de consumo total DDDD y DDD/100 camas-año

MEDICAMENTO/MES	Total, mg	DDD	DDD/100 camas día	Precio\$	Costo DDD/año
Amikacina (sulfato) 100mg/2ml	3000	3	0,009	2618	7854
Amikacina (sulfato) 500mg/2ml	96000	96	0,288	15054	1445184
Ampicilina 1gr ampolla	221000	221	0,3315	14879	3288259
Ampicilina sódica + sulbactam sódico 1gr +0,56 amp	1874000	937	2,811	20000	18740000
Anfotericina B 500mg polvo para iny.	28500	81	2,44	57800	4706571
Aztreonam 1gr polvo para iny	103000	26	0,077	24000	618000
Cefalotina 1gr ampolla	99000	25	0,077	4725	118125
Cefepima 1gr ampolla	212000	106	0,318	8915	944990
Cefradina 1gr ampolla	683000	228	0,683	5147	1171457
Ceftriaxona (sal sódica) 1gr ampolla	1185000	593	1,77	2230	1321275
Ciprofloxacino HCL 100mg/10ml ampolla	314900	315	0,945	7493	2360295
Claritromicina 500mg polvo para iny	73500	73	0,2205	37833	2761809
Clindamicina fosfato 15% ampolla 600mg/4ml	184200	102	0,3069	11556	1178712
Gentamicina 160mg/2ml	160	1	0,00198	1585	1585
Gentamicina 80mg/2ml ampolla	240	1	0,003	1585	1585
Imipenem + cilastatina 500mg+500mg ampolla	1123000	561	1,6845	20200	11332200
Meropenem 1gr ampolla	1166000	583	1,75	82542	48121986
Meropenem 500mg ampolla	13500	7	0,2025	54096	378672
Oxacilina (sal sódica) 1gr polvo para iny	21400	11	0,0321	1200	13200
Penicilina G sódica o potásica 1.000.000 UI iny	59400	30	0,0891	8189	245670
Piperaciclina + tazobactam 4.5gr polvo inyectable	2196000	157	0,470	43120	6769840
Trimetoprim Sulfametoxazol 80mg+400mg/5ml amp	266880	139	0,417	16719	2323941
ampicilina + sulbactam) 1,5gm	186000	93	0,280	13300	1236900
Vancomicina HCL 500mg ampolla	872500	437	1,30875	24000	10488000
TOTAL	10982180	4826	150,532	478786	157823667

El consumo de antibióticos en pacientes ingresados a la UCI se muestra en la Tabla 1. Los antibióticos más utilizados fueron ciprofloxacino, el cual reportó un gasto total de 3149 ampollas de 100mg/10ml, seguido de ampicilina sódica+sulbactam sódico con un gasto de 1998 ampollas, en tercer lugar, se encontró vancomicina, la cual reportó un consumo de 1745 ampollas. La gentamicina de 160mg/2ml, gentamicina de 80mg/2ml y la amikacina de 100mg/2ml fueron las de menor utilización respectivamente. Los grupos de antibióticos con mayor consumo en la UCI fueron: quinolonas (3149), beta-lactámicos (2486), carbapenémicos (2316), cefalosporinas (2179) y glucopéptidos (1745) y los de menor consumo fueron: monobactámicos (103), macrólidos (147), aminoglucósidos (199), lincosaminas (307) y penicilinas (534).

Los porcentajes de resistencia más altos se presentaron con las penicilinas (PEN) y la ampicilina (AMP); para la penicilina fue del 90%, ampicilina del 80% y de la oxacilina del 40%. El 60% de los *S. aureus* fueron resistentes a concentraciones de penicilina entre 0,125 y 16 mcg/ml. La resistencia de las penicilinas se puede deber a la excesiva producción de penicilinas, que inactivando la molécula del antibiótico; igualmente han aparecido cepas resistentes a la metilina (MRSA) y cepas adquirida en la comunidad (CAMRSA), caracterizada por la presencia de la toxina PantónValentine (PVL); cepas que se han diseminado ávidamente en el mundo; desafío para la medicina, lo que afirma que el manejo de estos siempre debe realizarse con los resultados de las pruebas de susceptibilidad [22,23,24,25].

Las cefalosporinas de mejor porcentaje de sensibilidad fueron: el cefepime (cefalosporina de cuarta generación), ceftazidima, ceftriaxona y cefotaxima (cefalosporinas de tercera generación) (Figura 2). Las cefalosporinas de primera generación son efectivas para cocos grampositivos y las siguientes generaciones pierden efectividad, en provecho de una mayor actividad contra bacilos gramnegativos [26].

Se estableció que el meropenem, imipenem cilastina y vancomicina fueron los antibióticos de mayor consumo y de mayor costo en el actual estudio; por lo que se requiere un mayor control sobre el uso de estos antibióticos (Tabla 1). El consumo no controlado de estos puede inducir a una disminución en la sensibilidad frente a otros antimicrobianos [27]. El meropenem fue uno de los antibióticos más usada en la práctica clínica por ser de última elección para el tratamiento de infecciones por bacterias multiresistentes; similar situación se presentó con la piperacilina tazobactam y vancomicina [28]. El alto consumo de piperacilina/tazobactam y la asociación de meropenem-vancomicina podrían estar relacionados con las recomendaciones de la guía de uso de la clínica para el manejo de las neumonías nosocomiales. Un alto consumo de ampicilina sulbactam, meropenem, piperacilina tazobactam y vancomicina coincide con otros estudios en Colombia entre 2002 y 2007 [29].

Cuando se relacionó los costos de mayor a menor; se tienen los siguientes grupos: meropenem, piperacilina+tazobactam, ampicilina+sulbactam, Imipenem+cilastatina y vancomicina que tienen una relación directa con el mayor uso de meropenem y vancomicina; lo que podría deberse a que en la vigilancia rutinaria se observó resistencia por algunas especies.

Los microorganismos patógenos encontradas en esta unidad, según el sistema automatizado fueron: *A. baumannii* y *A. haemolyticus* (4%), *K. pneumoniae* (20%), *S. aureus* (12%), *E. cloacae* (12%), *P. aeruginosa* (12%), *E. coli* (28%) y *S. epidermidis* (12%). Pocos antibióticos muestran un porcentaje de sensibilidad inferior al 40%;

entre estos con baja sensibilidad se mencionan ampicilina (AMP), moxifloxacina (MFX) y penicilina (PEN). De forma general se puede afirmar que es mayor la sensibilidad a los antimicrobianos ensayados que la resistencia (Figura 1).

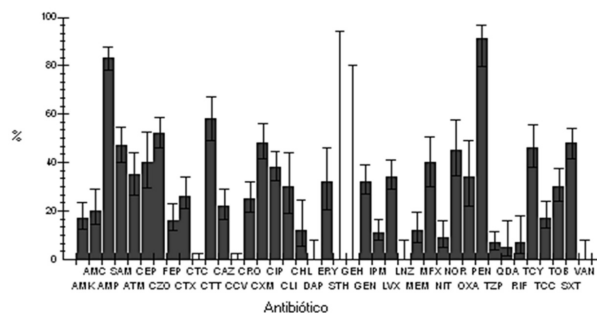


Figura 1. Perfil de resistencia antimicrobiana para todos los aislamientos en una UCI de tercer nivel en Montería (Córdoba).

Se observó que el 60% de los microorganismos (*S. aureus*) fueron sensibles a la oxacilina lo que facilitó el manejo terapéutico de los pacientes, dado que cuando hay SARM estas muestran resistencia completa frente a penicilinas semisintéticas (metilina y oxacilina), cefalosporinas de primera y segunda generación; haciendo ineficiente a todos los betalactámicos. La resistencia dada por el gen mec A, se expande a otras familias de antibióticos como las quinolonas y lincosaminas [30,31]. La evidencia de cepas resistentes muestra un peligro de la emergencia de la resistencia en la lucha contra los cocos Gram positivos de importancia clínica, dado que la adaptación es alta y constante lo que plantea enfoques trascendentales en la medicina a corto y largo plazo [32].

De acuerdo al perfil de aminoglucósidos, la gentamicina fue el que mostró más resistencia y puede estar influenciado porque fue el antibiótico más usado dentro de esta familia en los tratamientos iniciales, lo que parece producir una disminución en la sensibilidad a otros antimicrobianos [27] debido a la síntesis de enzimas como la fosfotransferasas (APH), acetiltransferasas (AAC) o nucleotidiltransferasas (ANT) que inactiva a todos los aminoglucósidos y hasta el efecto sinérgico con otros agentes activos en la pared celular [22].

Varios microorganismos fueron resistentes por naturaleza a AMP como la *K. pneumoniae* y el *E. cloacae* y en el 90% de los *S. aureus* adquiridos en la comunidad fueron portadores de β -lactamasas que los hace ser resistente a penicilina (Figura 1). También se observó un alto porcentaje (mayor al 50%) de resistencia a cefotetan (CTT).

De acuerdo al perfil de carbapenems en la UCI se pudo determinar que el mayor porcentaje de sensibilidad fue en los carbapenems con relación a la resistencia, y que el evento se distribuye de forma similar para los dos carbapenems (Figura 2).

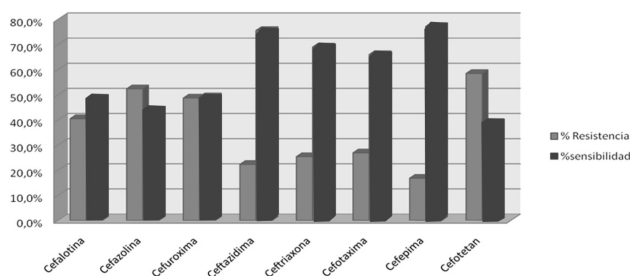


Figura 2. Perfil de resistencia a cefalosporinas en una UCI de Montería durante doce meses.

La vigilancia rutinaria de los antimicrobianos es una herramienta invaluable, debido a que esta información es esencial para establecer y modificar guías de tratamiento, lo que permite una apropiada prescripción de la terapia. La aplicación estricta de políticas de control en infecciones, como es la administración de los agentes antimicrobianos apropiados pueden estar afectada por la presencia de MRSA en los centros hospitalarios [33].

Los pacientes infectados con bacterias resistentes a los antibióticos, incrementaron los costos de la atención médica y esto justifica implementar acciones para reducir la diseminación en las instituciones hospitalarias como igualmente el mejoramiento de los laboratorios para conseguir información que permita conocer de forma precisa los fenómenos de resistencia e implementar políticas de uso coherentes con el contexto epidemiológica regional de cada centro hospitalario [34, 35,36].

Los tratamientos con antimicrobianos inadecuados incrementan la mortalidad; los nuevos avances en el diagnóstico microbiológico reducen los tiempos de identificación del agente etiológico y los tratamientos deben basarse en la epidemiología local e incluir los mejores antibacterianos, optimizar el tiempo de duración y la profilaxis antibacteriana [37,38], el fortaleciendo y la consolidación de políticas corporativas ha mostrado reducir el efecto negativo del empleo empírico de los antibióticos de amplio espectro [39,40,41].

Los sistemas estandarizados de vigilancia del uso de antibióticos es un requerimiento esencial como parte de una estrategia de control de la resistencia de antibióticos. El uso de antibióticos puede ser cuantificado en los sistemas hospitalarios para conocer costos, sensibilidad y susceptibilidad a los antibióticos de uso rutinario en cada centro hospitalario.

Conflicto de intereses

Esta investigación fue realizada con la colaboración de los diferentes profesionales y personal de apoyo de una UCI de Montería. Sin embargo, el grupo de la UCI, no tuvo participación en la elaboración y no intervino en los contenidos del presente artículo.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Consejo Ejecutivo EB118/6 118ª reunión. Uso racional de los medicamentos: progresos realizados en la aplicación de la estrategia farmacéutica de la OMS. 2006. [Fecha de acceso: 27 de febrero, 2016] Disponible en: http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/EB118/B118_6-sp.pdf.

2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Promoción del uso racional de medicamentos. Componentes centrales. Ginebra; OMS 2002. [Fecha de acceso: 27 de febrero, 2016] Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_2002.3_spa.pdf.

3. Maguiña-Vargas C, Ugarte-Gil CA, Montiel M. Uso adecuado y racional de los antibióticos. *Acta Med Per.* 2006;23(1):15-20.

4. Ponce de León-Rosales S, Arredondo-Hernández R, López-Vidal Y. La resistencia a los antibióticos: Un grave problema global. *Gac Med Mex.* 2015;151:681-689.

5. Colomina-Rodríguez J, Domínguez-Márquez V, Gimeno-Vilarrasa F, Sarrió-Montes, G Guerrero-Espejo A. Impacto de un modelo integrado para el uso racional de antimicrobianos (Proyecto Miura) en un área de salud. *Rev Esp Salud Pública.* 2010; 84:281-291.

6. Cisneros JM, Pérez-Moreno M, Gil-Navarro MV. Políticas de antibióticos. Comisión de infecciones y uso de antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(8):544-536.

7. World Health Organization (WHO). Fifty-First World Health Assembly item 21.3. Emerging and other communicable diseases: Antimicrobial resistance. 1998. [Fecha de acceso: 27 de Febrero, 2016] Disponible en: http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA51/ea9.pdf

8. Levin BR. Minimizing potential resistance: A population dynamics view. *Clin Infect Dis.* 2001;33(3):161-169.

9. Rodríguez A. Propuesta de un modelo integrado para el uso racional de antimicrobianos en un área de salud. *Rev Española de Salud Pública.* 2010; 84(3):281-291.

10. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(10):692-689.

11. Bharti SS, Shinde M, Nandeshwar S, Tiwari SC. Patterns of prescribing practices in the Madhya Pradesh, India. *Kathmandu Univ Med J.* 2008;6(1):55-59

12. Rocha C, Reynolds ND, Simons M. Resistencia emergente a los antibióticos: Una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2015;32(1):139-145.

13. World Health Organization (WHO). Global strategy for containment of antimicrobial resistance, Department of Communicable Disease Surveillance and Response. 2001. [Fecha de acceso: 27 de Febrero, 2016] Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/en/EGlobal_Strat.pdf

14. Secretaria Distrital de Salud de Bogotá (SDS). Resolución 0234 de 4 de mayo de 2005, Por la cual se establece el procedimiento para el registro y anotación de que trata el numeral 1º del Acuerdo 145 de 2005. D.C. [Fecha de acceso: 27 de febrero, 2016] Disponible

en:<http://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=16712>.

15. Secretaria Distrital de Salud de Bogotá (SDS). Resolución 073 de Enero 30 de 2008, Por la cual se adopta la Política de prevención, control y vigilancia epidemiológica de infecciones intrahospitalarias (IIH) para Bogotá, D.C. [Fecha de acceso: 27 de febrero, 2016] Disponible en:

<http://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=29213>.

16. Lim CJ, Stuart RL, Kong DC. Antibiotic use in residential aged care facilities. *Aust Fam Physician*. 2015;44(4):192-196.
17. Rincón-León HA, Navarro-Fuentes KP. Tenencia resistencia antimicrobiana en patógenos aislado de infecciones nosocomiales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54(1):32-41.
18. Rocha C, Reynolds ND, Simons MP. Resistencia emergente a los antibióticos: una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2015;32(1):139-145.
19. Bush K, Alarming β -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Microbiol* 2010;13:558-564.
20. Alvo VA, Téllez GV, Sedano MC, Fica CA. Conceptos básicos para el uso racional de antibióticos en otorrinolaringología. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2016;76:136-147.
21. Zilahi G, McMahon MA, Pova P, Martin-Loeches I. Duration of antibiotic therapy in the intensive care unit. *J Thorac Dis*. 2016;8(12):3774-3780.
22. Cercenado E. Enterococcus: resistencias fenotípicas y genotípicas y epidemiología en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(5):59-65.
23. Cervantes-García E, García-González R, Salazar-Schettino PM. Importancia de Staphylococcus aureus meticilina resistente intrahospitalario y adquirido en la comunidad. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2014;61(4):196-204.
24. Garza-Velasco R, Zúñiga-Rangel O, Perea-Mejía LM. La importancia clínica actual de Staphylococcus aureus en el ambiente intrahospitalario. *Educ. Quím*. 2013;24(1):8-13.
25. Leibovici L, Paul M. Ethical dilemmas in antibiotic treatment: focus on the elderly. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(1):27-29.
26. Suarez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(2):116-129.
27. Maortua H Canut A, Ibáñez B, Martínez D, de Domingo MJ, Labora A. Relación entre la resistencia bacteriana intrahospitalaria y el consumo de antimicrobianos durante un período de 13 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(8):441-448.
28. Barrero GL, Villalobos RA. Informe del evento consumo de antibióticos en el ámbito hospitalario, año 2012. [Fecha de acceso: 27 de febrero, 2016] Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe%20de%20Evento%20Epidemiol%C3%B3gico/ANTIBIOTICOS%20EN%20AMBITO%20HOSPITALARIO%202012.pdf>
29. Buitrago G, Castillo J, Leal A, Alvarez C, Cortes J, Meneses. Surveillance of antimicrobial consumption patterns in high complexity hospitals in Colombia, 2002–2007.
30. Rodríguez-Ganen O, Asbun-Bojalil J. Vigilancia del consumo de antimicrobianos en hospitales de México: situación actual y guía práctica para su implementación. *Rev Panam Salud Pública*. 2012;32(5):381-386.
31. López-Aguilera S, Goñi-Yeste M del M, Barrado L, González-Rodríguez-Salinas M del C, Otero JR, Chávez F. Colonización nasal por Staphylococcus aureus en estudiantes de medicina: importancia en la transmisión hospitalaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(8):500-505.
32. Rincón S, Panesso D, Díaz L, Carvajal LP, Reyes J, Munita JM, Arias CA. Resistencia a antibióticos de última línea en cocos Gram positivos: La era posterior a la vancomicina. *Biomédica* 2014;34(01):191-208.
33. Lai CC; Chu C.C, Cheng A, Huang YT, Hsueh PR. Correlation between antimicrobial consumption and incidence of health-care associated infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2010. *J Microbiol Immunol Infecti*. 2015;48:431-436.
34. Mejía-Villatoro, CR, Villatoro-Nazareno G, Silvestre M, de Briz3 RV, Remei-Gordillo M. Costo del tratamiento de infecciones nosocomiales por gérmenes multiresistentes, Hospital Roosevelt, Guatemala. *Rev Panam Infectol*. 2008;10(4Supl 1):96-100.
35. Vargas-Gonzales RA. Exceso de costos por sepsis intrahospitalaria en dos servicios de neonatología de Trujillo, Perú 2003-2005. *Rev. Perú. Med. Exp. Salud Publica* 2008; 25(2):185-189.
36. Özgenç O. Methodology in improving antibiotic implementation policies. *World J Methodol*. 2016;26;6(2):143-153.
37. Pérez CC. Antimicrobianos en Unidades de Cuidados Intensivos: Uso empírico. *Rev Chil Infect*. 2003;20(1):70-73.
38. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, Cisneros JM, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):29-39.
39. Saldarriaga QE, Echeverri-Toro L, Ospina OS. Factores clínicos asociados a multiresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel. *Infectio*. 2015;19(4):161-167.
40. Londoño RJ, Macías OIC, Ochoa JFL. Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multiresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014. *Infectio*. 2016;20(2):77-83.
41. Saldarriaga QE, Echeverri-Toro L, Ospina OS. Factores clínicos asociados a multiresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel. *Infectio*. 2015;19(4):161-16.