



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
ESCUELA DE POSGRADO

**CONSUMO, INDICACIÓN Y
PRESCRIPCIÓN DE LOS
ANTIMICROBIANOS DE RESERVA Y SU
RELACIÓN CON LOS PERFILES DE
RESISTENCIA BACTERIANA EN LOS
DEPARTAMENTOS DE MEDICINA,
CIRUGÍA Y CUIDADOS INTENSIVOS
DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO
REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO
2008-2011.
LIMA – PERÚ**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO
ACADEMICO DE MAESTRO EN
ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y
TROPICALES**

CÉSAR ALEJANDRO SANGAY CALLIRGOS

LIMA – PERÚ

2017

ASESORA: Mg. Frine Samalvides Cuba

Profesora Principal

Facultad de Medicina Alberto Hurtado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a mis profesores y profesoras que me han ayudado a hacer realidad esta investigación, muy especialmente a la Mg. Frine Samalvides Cuba, por su asesoría, conocimientos y su guía en el desarrollo de mi tesis. También quiero agradecer a la Químico Farmacéutico Alida Estrella Casabona, por su apoyo en la consolidación en la base de datos, y al Químico Farmacéutico Yane Torres Ávalos, por su ayuda en la elaboración estadística. En segundo lugar a mi papá y mamá, quienes me ayudaron a consolidar mi profesión, a mi esposa Aida por su apoyo, a mi hijo César y a mi hija Milagros por su necesario aliento.

RESUMEN

Introducción: El consumo de antimicrobianos es elevado y sigue incrementándose en diferentes países del mundo, su uso inapropiado es asociado con el incremento de la resistencia bacteriana, que es un riesgo para la salud, y dificulta la terapia de procesos infecciosos.

Objetivo: Evaluar el consumo, la indicación y la prescripción de los antimicrobianos de reserva y la relación de su consumo con la resistencia bacteriana en Medicina Interna, Cirugía y Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del 2008 – 2011.

Métodos: Diseño descriptivo, observacional, y retrospectivo, de utilización de antimicrobianos, y correlacional de sus consumos con la resistencia bacteriana, usando para cuantificar su uso en el hospital, la DDD/100 camas-día, el test de diferencia de probabilidades para definir la significancia estadística de resistencia bacteriana, y el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar la relación entre consumo y resistencia.

Resultados: El consumo de antimicrobianos de reserva mostró un promedio de 40.8 DDD/100 camas-día en el HNERM, Cuidados Intensivos con 69.6 DDD/100 camas día, fue el departamento con mayor consumo; se observó un incremento del uso del 31% en el hospital, 35% en Cuidados Intensivos, 6.4% en Medicina Interna y una disminución de 37.4% en Cirugía. Los antimicrobianos de mayor uso fueron las cefalosporinas con 54% y 34%, en Medicina Interna y Cirugía, y los carbapenems con 29% en Cuidados

Intensivos. Las infecciones más frecuentes fueron neumonía, infecciones del tracto urinario, y sepsis y bacteriemia. Se observaron patrones diferentes de prescripción en los tres departamentos. La disminución del consumo de cefalosporinas de tercera generación y ciprofloxacina se asoció, con significancia estadística, al descenso de resistencia de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* ($\rho=1$, $p<0.05$), y de *Pseudomonas aeruginosa* a la disminución del consumo de amikacina ($\rho=1$, $p<0.05$). El incremento de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* se asoció, con significancia estadística, al incremento del consumo de piperazilina/tazobactan ($\rho= 1$, $p<0.05$).

Conclusiones: El estudio mostró incrementos del consumo de antimicrobianos de reserva en Cuidados Intensivos, disminución en Cirugía, diferentes patrones de prescripción en los tres departamentos, y relación con significancia estadística de la disminución del consumo con la disminución de la resistencia de algunos gérmenes; insumos que podrían ayudar a implementar políticas contributivas al uso óptimo de los antimicrobianos y a la prevención de la resistencia bacteriana.

Palabras clave: Uso de antimicrobianos, DDD, Resistencia Antimicrobiana.

SUMMARY

Introduction: Antimicrobial consumption is high and continues to increase in different countries around the world, its inappropriate use is associated with increased bacterial resistance, which is a health risk, and makes it difficult to treat infectious processes.

Objective: To evaluate the consumption, indication and prescription of reserve antimicrobials and the relationship of their consumption with bacterial resistance in Internal Medicine, Surgery and Intensive Care of Edgardo Rebagliati Martins National Hospital from 2008 - 2011.

Methods: Descriptive, observational, and retrospective design of antimicrobial use, and correlation of bacterial resistance, using DDD / 100 bed-days, the difference of probabilities test to define statistical significance Of bacterial resistance, and the correlation coefficient of Spearman to evaluate the relationship between consumption and resistance.

Results: Reserve antimicrobial consumption showed an average of 40.8 DDD / 100 bed-days in the HNERM, Intensive Care with 69.6 DDD/ 100 bed-days was the department with the highest consumption; there was an increase in the use of 31% in the hospital, 35% in Intensive Care, 6.4% in Internal Medicine and a 37.4% reduction in Surgery. The most commonly used antimicrobials were cephalosporins with 54% and 34%, in Internal Medicine and Surgery, and carbapenems with 29% in Intensive Care. The most frequent infections were pneumonia, urinary tract infections, and sepsis and bacteremia. Different patterns of prescribing were observed in the three departments. The decrease in the consumption of third generation cephalosporins and ciprofloxacin was associated with the

decrease in resistance of *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* ($\rho = 1$, $p < 0.05$) and of *Pseudomonas aeruginosa* to the decrease in amikacin consumption ($\rho = 1$, $P < 0.05$). Increased resistance of *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* was associated with increased piperaziline / tazobactan consumption ($\rho = 1$, $p < 0.05$).

Conclusions: The study showed increases in the consumption of antimicrobial reserve in Intensive Care, decrease in Surgery, different patterns of prescription in the three departments, and relation of the decrease of the consumption with the decrease of the resistance of some germs; Inputs that could help implement contributory policies for the optimal use of antimicrobials and for the prevention of bacterial resistance.

Key words: Antimicrobial use, DDD, Antimicrobial resistance.

CONTENIDOS

	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	01
2. OBJETIVO GENERAL.....	07
3. METODOLOGÍA.....	08
4. RESULTADOS.....	17
5. DISCUSIÓN.....	23
6. CONCLUSIONES.....	33
7. RECOMENDACIONES.....	34
8. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS.....	35
9. TABLAS y GRAFICOS.....	44

1.- INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos desde su introducción han facilitado el camino para desarrollos médicos y sociales sin precedentes, y en la actualidad son indispensables en todos los sistemas de salud, para el manejo terapéutico de enfermedades infecciosas y como profilaxis para la prevención de procesos infecciosos post-quirúrgicos ⁽¹⁾.

El consumo global de antimicrobianos ha sido estudiado en varios países. El proyecto de la vigilancia del consumo de antimicrobianos en Europa (ESAC), comparó los datos de consumo de 27 países europeos con los datos del Ministerio de Salud de Estados Unidos, el consumo de antimicrobianos en Estados Unidos fue tan alto como en la mayoría de centros europeos, con la diferencia que en los primeros hubo mayor tendencia al uso de antimicrobianos nuevos ⁽²⁾. Estudios europeos y latinoamericanos observaron un incremento de más del 35 % en un periodo de 10 años, con diferencias de consumo entre ellos, siendo las penicilinas y las cefalosporinas las que constituyeron el 60% del consumo en la mayor parte de países, habiendo un incremento significativo de los carbapenems y polimixinas en algunos de ellos ⁽³⁻⁵⁾. En el año 2010, en 323 hospitales en Estados Unidos de Norte América, 56 % de pacientes hospitalizados recibieron un antimicrobiano durante su estancia, y frecuentemente un antimicrobiano de amplio espectro, con uso suboptimo del 36 % ⁽⁶⁾. En estudios realizados en América Latina, los países que muestran mayor incremento de uso durante el periodo de estudio fueron Argentina, Venezuela y Perú, existiendo entre ellos una variación sustancial en el uso, y en sus tendencias, en relación con cambios en la política de cada país ⁽⁷⁾.

Las indicaciones más frecuentes, en las cuales los pacientes recibieron antimicrobianos en hospitales de cuidado agudo, fueron infecciones del tracto respiratorio

inferior, infecciones del tracto urinario, infecciones de piel y partes blandas, infecciones gastrointestinales⁽⁸⁾. En estudios realizados en 22 hospitales docentes en estados Unidos de Norte América las infecciones más frecuentes fueron, infecciones del tracto urinario, neumonías, infecciones del torrente sanguíneo, infecciones en trasplantes de órganos sólidos y en trasplantes de Médula Ósea⁽⁹⁾; y en estudios realizados en unidades de Cuidados intensivos de América Latina, predominaron las infecciones nosocomiales, y dentro de ellas Shock séptico, neumonía nosocomial, infecciones de piel y partes blandas, sepsis de origen no conocido, infecciones intraabdominales complicadas, neumonías adquiridas en la comunidad e infecciones genitourinarias⁽¹⁰⁾; y en hospitales europeos, infecciones del tracto respiratorio, piel, hueso y articulaciones, intraabdominales y del tracto urinario⁽¹¹⁾.

Aproximadamente el 80 % de los antimicrobianos son usados en la comunidad⁽¹²⁾. Las prescripciones intrahospitalarias frecuentemente son empíricas, particularmente en unidades de cuidados intensivos⁽¹³⁾, y el 20 a 50 % de estas, son inapropiadas⁽¹⁴⁾, caracterizadas por el uso sin evidencia de infección, selección, y/ o esquemas del tratamiento incorrecto, o profilaxis inadecuada para pacientes quirúrgicos en más del 50% de los casos⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Los antibióticos de amplio espectro frecuentemente fueron prescritos inadecuadamente, aun en ausencia de signos clínicos de infección, y como terapia empírica definitiva y continuada^(18-20,21). Estudios realizados en hospitales de cuidado agudo revelaron que piperazilina/tazobactam, y vancomicina, fueron los antimicrobianos de mayor uso en las cinco infecciones más frecuentes, y para el tratamiento de las infecciones adquiridas en la comunidad, y las asociadas a cuidados de la salud utilizaron vancomicina, ceftriaxona, piperazilina/tazobactam y levofloxacin⁽⁸⁾; en 43 unidades de cuidados intensivos en América Latina, observaron que los antimicrobianos más usados

en las infecciones más frecuentes (Shock séptico, neumonía nosocomial, infecciones de piel y partes blandas, sepsis de origen no determinado, infecciones intra-abdominales complicadas, y neumonías adquiridas en la comunidad) fueron carbapenems (imipenem/cilastatina o meropenem), vancomicina, piperazilina/tazobactam, cefalosporinas de amplio espectro, solas o en combinación con otros antimicrobianos⁽¹⁰⁾. En el Perú se han realizado algunos estudios transversales de uso de antimicrobianos en algunos servicios clínicos y quirúrgicos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y en Hospital Regional docente de Trujillo que revelan que los antimicrobianos de mayor prescripción fueron las cefalosporinas de tercera generación, y los carbapenems^(22,23), y algunos estudios de prescripción que reportaron el uso inapropiado de antimicrobianos en consulta ambulatoria o en algunos servicios hospitalarios^(22,24,25). No hemos encontrado estudios de tendencias de consumos y de correlación entre el consumo y la resistencia en el Perú.

La resistencia a los antimicrobianos es el resultado directo del uso de antimicrobianos, cuanto mayor sea el volumen de antibióticos utilizados, mayores serán las probabilidades de que las poblaciones de bacterias resistentes a los antibióticos prevalezcan en la lucha por la supervivencia⁽¹²⁾. Algunos factores asociados que contribuyen con la emergencia de la resistencia antimicrobiana incluyen el uso inapropiado en los hospitales, y factores genéticos⁽²⁶⁾. Otros factores que contribuyen al incremento de resistencia son: la ausencia de políticas claras para la formulación de antibióticos, y la poca funcionalidad en muchos hospitales de sistemas de vigilancia y control de infecciones⁽²⁷⁾; actualmente es reconocida como un problema de Salud Pública⁽²⁸⁾. La resistencia antimicrobiana impide el tratamiento de enfermedades infecciosas en el mundo, genera un incremento en la morbilidad, prolonga la estancia

hospitalaria y genera un gran impacto económico ⁽²⁹⁾. Es más elevada en los hospitales que en la comunidad, y mayor en cuidados intensivos que en otras áreas hospitalarias ^(30,31); y es variable en los diferentes países, siendo menor en Escandinavia, mayor en países del mediterráneo, y más alta en los Estados Unidos de Norte América que en Canadá ⁽³²⁾. La resistencia bacteriana es considerada como un problema emergente para una variedad de gérmenes causantes de procesos infecciosos, tanto a nivel comunitario como a nivel hospitalario, y la resistencia a varios antimicrobianos en los hospitales ha llegado a ser común para microorganismos como *Staphylococcus aureus* a meticilina, llegando a ser muy elevada hasta el 90 % en algunas regiones ⁽³³⁾, resistencia de *Enterococcus faecium* a Vancomicina, de *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* a cefalosporinas de tercera generación por producción de betalactamasas de espectro extendido(BLEE), resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a carbapenems, con extensión a varias regiones del mundo, y a algunos países latinoamericanos según el informe mundial de la Organización Mundial de la Salud ⁽³⁴⁾; especies de *Acinetobacter* y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenems ^(27,,34-36).

La sensibilidad de algunos gérmenes ha sido afectada negativamente en forma inmediata por el incremento en el consumo de algunos antimicrobianos especialmente de carbapenems, y cefalosporinas de tercera generación ^(9,14,37). Estudios de correlación entre consumos de antimicrobianos y resistencia antimicrobiana ^(38,39) muestran que la disminución del consumo de aminoglicosidos (Gentamicina, amikacina) se asoció con el incremento de sensibilidad, de gérmenes como *E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *S. marcescens* y *Pseudomonas aeruginosa* a los antimicrobianos mencionados. Otros estudios mostraron que las restricciones del uso de ceftriaxona y ciprofloxacina disminuyeron la colonización por *Acinetobacter* spp. y mejoraron el perfil de sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* ⁽⁴⁰⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), así como otras instituciones a nivel internacional han recomendado –dentro de los lineamientos de una estrategia global para contener la resistencia a los antibacterianos– fortalecer la vigilancia de la resistencia bacteriana y la monitorización del uso de antimicrobianos, para identificar problemas locales de su uso, y proponer intervenciones que tiendan al uso apropiado de antibióticos y por ende disminuir la resistencia bacteriana. ^(31,33,41-44). Para la vigilancia del uso de antimicrobianos han recomendado el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC) y Dosis Diaria Definida (DDD) (ATC/DDD), como instrumento fundamental para el estudio de utilización de antimicrobianos adoptada por muchos países, como una de las estrategias que nos permita realizar intervenciones para ayudar a combatir la resistencia de los antimicrobianos ⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso inapropiado de los antimicrobianos, genera fracaso terapéutico ^(14,30) e incrementa la presión selectiva para el desarrollo de la resistencia bacteriana, la misma que actualmente es reconocida como un problema de Salud pública ⁽¹²⁻⁴⁵⁾, con impacto sobre la morbimortalidad, estancia hospitalaria y costos ⁽⁴⁸⁾. La vigilancia de la resistencia bacteriana y del uso de antimicrobianos, así como su relación entre ellos, se han convertido en uno de los instrumentos y estrategias necesarias e importantes en el país y en nuestra institución para la prevención y control de la resistencia antimicrobiana. En el Perú existen escasos estudios de consumo de antimicrobianos con el sistema propuesto por la OMS, y ausencia de estudios de correlación entre el consumo de antimicrobianos y la resistencia antimicrobiana .

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La escasez de estudios, relacionados al uso de antimicrobianos con la metodología propuesta por la OMS , así como su relación con la resistencia bacteriana en nuestro país y en nuestra institución, nos crea la necesidad de realizar estudios para documentar y analizar el consumo, indicación y prescripción, así como la relación de su consumo con los patrones de resistencia bacteriana en los departamentos del hospital; su evaluación permitirá en base a los resultados obtenidos plantear intervenciones orientadas a la vigilancia del uso y de la resistencia bacteriana, como instrumentos institucionales relacionados al uso de los antimicrobianos y actualizar o definir las guías del uso de antimicrobianos, redefinir y fortalecer el programa de optimización del uso de antimicrobianos.

2. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el consumo, las indicaciones y prescripción de antibióticos de reserva y la relación de su consumo con los patrones de resistencia bacteriana en los Departamentos de Medicina Interna, Cirugía y Cuidados Intensivos adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) del año 2008 al año 2011.

3. METODOLOGÍA

Diseño del Estudio:

Estudio observacional, descriptivo retrospectivo, y correlacional.

Se ha utilizado el aplicativo informático de la Unidad de Farmacología clínica. Programa de Antimicrobianos de Reserva, incluido en el Sistema de Gestión Hospitalaria del Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins de Lima Perú, en el que se registraron las prescripciones de los antimicrobianos de reserva, los datos personales del paciente, servicio de procedencia, diagnóstico de fondo, diagnóstico de infección, y esquema de tratamiento. Los datos de consumo de antimicrobianos fueron obtenidos del aplicativo informático del Departamento de Farmacia, en el que se registraron los antimicrobianos de reserva dispensados, previa autorización por el programa de antimicrobianos de reserva, y también los dispensados sin autorización. Los datos de cultivos y resultados de sensibilidad fueron obtenidos de la base de datos WHONET 5.6 de la Unidad de Farmacología Clínica, en la que se registraron los informes diarios enviados por el Servicio de Microbiología. La base de datos ha sido implementada por el Servicio de Gestión Hospitalaria del HNERM, que es un hospital referencial con un promedio de egresos anuales de 49250, con un total de 1600 camas hospitalarias. Cuenta con un promedio de Camas hospitalarias en los Departamentos de Medicina Interna (seis servicios), Cirugías (Cirugía General, Cirugía de Cabeza y Cuello, Cirugía Cardiovascular, Neurocirugía y Traumatología y Ortopedia) y Cuidados Intensivos (Unidad de Cuidados Intensivos 2°C, Servicio de Cuidados Intensivos 7B y Cuidados Intensivos de Neurocirugía 13B), de 314, 190 y 90 camas respectivamente, y con un porcentaje de ocupación promedio del 96%.

Muestra:

Se ha considerado la totalidad de unidades de 16 antibióticos de reserva endovenosos para uso sistémico intrahospitalario dispensados por el Servicio de Farmacia, los diagnósticos de infección y los datos de prescripción registrados en el aplicativo informático del Programa de Antibióticos de Reserva, para los pacientes hospitalizados adultos de los departamentos de Medicina Interna, Cirugía y Cuidados Intensivos, de enero del año 2008 a diciembre del año 2011, y los resultados de los hemocultivos, urocultivos y cultivos de secreciones, de muestras hospitalarias de pacientes adultos, de enero del 2009 a diciembre del 2011. Se excluyeron los departamentos pediátricos y neonatales por no contar con Dosis Diaria Definida (DDD), departamento de Emergencia y consulta externa. Se seleccionaron todos los casos de resistencia bacteriana para los siguientes microorganismos: *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. evitando duplicaciones de gérmenes para el mismo paciente.

Definición de Operacionalización de Variables:

Antimicrobianos de Reserva

Son antimicrobianos de uso restringido, incluidos en el petitorio institucional, que requieren autorización previa de los prescriptores de la Unidad de farmacología clínica. Programa de Antibióticos de Reserva. La institución ha definido los siguientes antimicrobianos de reserva, considerando las DDD recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽⁴⁶⁾ : ceftriaxona con DDD 2g, ceftazidime con DDD 4g, cefepima 2g, imipenem/cilastatina 2g, meropenem 2g, ertapenem 1g, aztreonam 4g, vancomicina 2g, ciprofloxacina 0.5g, metronidazol 1.5g, ampicilina/sulbactam 2g, piperazilina/tazobactam 14 g, sulfametoxazol/trimetoprima 1,220 g (DDP), linezolid 1.2 g, tigeciclina 0.100g, colistin sulfometato sódico 0.240g.

Consumo de Antimicrobianos de Reserva

Para la evaluación del consumo de antimicrobianos se utilizó el sistema de clasificación propuesta por Collaborating *Centre for Drug Statistics methodology* desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽⁴⁶⁾. El sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica, y Química (ATC) y Dosis Diaria Definida (DDD) (Sistema ATC/DDD) es un sistema de codificación de medicamentos según su efecto farmacológico, sus indicaciones terapéuticas y su estructura química, y es un instrumento universal de uso para los estudios de utilización de medicamentos, que permite comparar el uso de medicamentos de servicios e instituciones de diferente complejidad, y diferentes regiones del mundo ^(46,47). El sistema ATC/DDD incluye 14 grandes grupos, cada uno de ellos (primer nivel) está subdividido hasta cuatro niveles; el segundo y el tercer nivel forman subgrupos farmacológicos y terapéuticos; el cuarto determina subgrupos terapéutico/farmacológico/químicos, y el quinto designa cada fármaco. Se seleccionaron para el análisis, el Grupo J01 antimicrobianos para uso sistémico, y el grupo 5 de la clasificación ^(30,46).

Dosis Diaria definida (DDD)

Dosis media de mantenimiento diaria, de un fármaco utilizado para su principal indicación en adultos. La definición operacional es: dosis en gramos o miligramos establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para cada uno de los fármacos; es un indicador específico e individual. Es una unidad de medida internacional estándar del consumo de medicamentos ⁽³⁰⁾. Los valores de las DDD para cada uno de los antimicrobianos se tomaron de las guías ATC/WHO vigentes ⁽⁴⁶⁾. La DDD es una unidad de medida que no refleja necesariamente la dosis diaria recomendada o prescrita, ya que

estas deben basarse en características individuales (edad, peso) y en consideraciones farmacocinéticas^(47,49). Los datos de consumo expresados en DDD sólo proporcionan una estimación aproximada, y no la dosis exacta de su utilización real.

Dosis diaria prescrita (DDP)

Dosis habitualmente prescrita de un determinado antibiótico, con frecuencia se utilizan las dosis recomendadas en protocolos locales.⁽⁵⁰⁾ y se utiliza para antimicrobianos que no tienen definido la DDD.

Para estudios de consumos en una comunidad, el indicador de consumo de antimicrobianos más utilizado, se expresa en DDD/1000 habitantes y la medida del consumo de antimicrobianos en los hospitales se expresa en DDD/100 camas-día^(46,47), y la cifra resultante es una estimación cruda de la probabilidad de que un paciente sea tratado con un determinado medicamento durante su estancia hospitalaria, o del porcentaje de pacientes tratados con un fármaco determinado durante un cierto período de tiempo. Se utiliza la fórmula siguiente⁽⁴⁵⁾:

$$\text{N}^\circ \text{ DDD}/100 \text{ camas-día}^* = \frac{\text{Consumo de un determinado Antibiótico en mg durante un periodo "a" x 100}}{\text{DDD en mg}^{**} \times \text{n}^\circ \text{ de días incluidos en el periodo "a" x n}^\circ \text{ de camas x \% de ocupación}}$$

*Expresión del consumo de antimicrobianos en un hospital, en relación con indicadores hospitalarios

** : Dosis Diaria Definida recomendada por la Organización Mundial de la salud, para cada uno de los antimicrobianos. Unidad de medida del consumo de antimicrobianos como indicador en términos absolutos.

Para la evaluación de los antimicrobianos que no tuvieron DDD, se utilizó la dosis diaria prescrita (DDP). Los antimicrobianos de reserva estudiados han sido 16. Se ha considerado también tres antimicrobianos de uso no restringido (oxacilina con DDD 2g, gentamicina con 0.240g, y amikacina con 1 g), para el estudio de correlación con resistencia bacteriana.

Los antimicrobianos fueron estudiados por grupos, sub-grupos y en forma individualizada.

Indicación de antimicrobianos de reserva

La definición operacional fue: Diagnóstico de infección en los departamentos de Medicina interna, Cirugía y Cuidados intensivos de enero del 2008 a diciembre del 2011, registrados en los formatos de autorización de los antimicrobianos, los mismos que fueron trasladados al aplicativo del Servicio de Gestión Hospitalaria.

Prescripción de antimicrobianos de reserva

La definición operacional fue: Antimicrobianos de uso restringido utilizados en los procesos infecciosos de los departamentos de estudio del año 2008 al 2011 registrados en el aplicativo del Servicio de Gestión Hospitalaria del hospital.

Resistencia bacteriana

Los resultados de sensibilidad o resistencia de los gérmenes a los antimicrobianos en los antibiogramas. En el estudio se ha considerado como germen resistente (R), los reportados como resistente más los reportados como intermedio (I). La resistencia (R) y

sensibilidad (S) de los microorganismos aislados registrados en los resultados de los antibiogramas, y enviados a la Unidad de Farmacología Clínica por el Servicio de Microbiología, han sido obtenidos del Sistema Informático del Servicio de Microbiología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins el mismo que utiliza el Sistema Automatizado Microscan, que incluye los lineamientos y normas del CLSI (*Clinical Laboratory Standard Institute*) el cual actualiza de manera anual los lineamientos de interpretación para los diferentes microorganismos, y antimicrobianos de uso en la institución. Los microorganismos y los antimicrobianos seleccionados para su evaluación fueron: Cocos gram positivos: *Staphylococcus aureus* con oxacilina, sulfametoxazol/ trimetoprim, y vancomicina; Enterobacteriaceae: *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*, con ceftazidime, ceftriaxona, imipenem/cilastatina, ciprofloxacina, gentamicina y amikacina, piperazilina/tazobactam; *Enterobacter* spp. con ceftazidime, cefepime, piperazilina/tazobactam, imipenem, ciprofloxacina, amikacina y gentamicina; Bacilos gram negativos no fermentadores: *Pseudomonas aeruginosa* con ceftazidime, cefepime, piperazilina/tazobactam, imipenem, meropenem, ciprofloxacina, gentamicina y amikacina; *Acinetobacter* spp. con imipenem/cilastatina, gentamicina, piperazilina/tazobactam, ceftazidime, ceftriaxona, cefepime, y ciprofloxacino^(50,51).

Procedimientos y Técnicas:

Consumo de antimicrobianos

Los datos de consumo se transfirieron del aplicativo del Sistema de gestión hospitalaria a una hoja de cálculo de Excel 2013, mediante , separación de los consumos de los tres departamentos en estudio de los años 2008 al 2011, proporcionado en unidades de los antimicrobianos inyectables por gramos, por el Departamento de Farmacia, los mismos que fueron transformados en dosis diarias definidas, teniendo en cuenta los valores

de las DDD asignados para cada uno de los antimicrobianos de reserva, en las guías ATC/WHO⁽⁴⁶⁾, y aplicando la fórmula establecida para el consumo de antimicrobianos en las áreas de estudio, para obtener (DDD)/100 camas-día. Los datos del número de camas e índice ocupacional, fueron enviados por el Departamento de Estadística, obtenidos del Sistema de Gestión Hospitalaria. Se elaboraron cuadros para expresar los consumos y su evolución durante el periodo de estudio.

Indicación y prescripción de los antimicrobianos

Se identificó los tres diagnósticos de infección más frecuentes de cada departamento, sumando los diagnósticos de los cuatro años de estudio por departamento y los 3 o 4 antibióticos de uso frecuente para cada infección en cada uno de los departamentos.

Perfiles de resistencia bacteriana

Para la evaluación de la resistencia bacteriana se consideró los porcentajes de resistencia de los gérmenes seleccionados.

Correlación entre consumo y resistencia antimicrobiana

Se consideró las dosis diarias definidas (DDD/100 camas-día) del consumo de antimicrobianos de cada uno de los departamentos y los porcentajes de resistencias de los años 2009 al 2011.

Consideraciones éticas

La base de datos, utilizada para el estudio fue elaborada y aprobada por el Servicio de Gestión Hospitalaria del HNERM. Este estudio cuenta con aval institucional del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y con la aprobación del Comité Institucional de Ética e Investigación (CIEI) de la UPCH.

Plan de análisis

Para el análisis de la información se consideró los siguientes pasos:

Análisis descriptivo del consumo de antimicrobianos en DDD/100 camas-día en el hospital, y en los departamentos en estudio. Se calculó el consumo total de los tres departamentos y sus porcentajes, el consumo promedio de los cuatro años de estudio de cada uno de los departamentos, así como sus porcentajes respectivos del consumo total de dosis diarias definidas. Para estudiar la evolución del consumo durante el periodo de estudio se calculó el porcentaje de cambio (incremento o detrimento) restando los datos de consumos (DDD/100 camas-día) del último año de estudio, de los datos de consumo del año que se inició el consumo del antimicrobiano dividido por el consumo del año de inicio, y multiplicando el resultado por 100, y su desviación estándar correspondiente ^(3,52).

Análisis descriptivo de la indicación y prescripción en los departamentos de Medicina Interna, Cirugía y Cuidados Intensivos, calculada por porcentajes de infecciones y antimicrobianos de mayor uso en las infecciones principales de cada departamento. Análisis descriptivo y correlacional de los porcentajes de resistencia de los gérmenes seleccionados en los departamentos del año 2009 al 2011. Para el análisis de la evolución de la resistencia bacteriana durante los años de estudio se aplicó el test de diferencia de probabilidades para definir la significancia estadística considerando el primero y último año del periodo de estudio ⁽⁵³⁾. Para el estudio de la correlación del consumo de

antimicrobianos y la resistencia se aplicó el test de tendencias no paramétrico de Sperman y su valor de P. ⁽⁵⁴⁾. Esta consiste en relacionar dosis diarias definidas con el porcentaje de resistencia bacteriana. Para el análisis estadístico se utilizó el Software STATA versión 14 (Stata Corp. LD USA), de estas correlaciones, solo se han considerado aquellas que tienen una asociación igual o mayor a 0.5 y una significancia estadística $P \leq 0.05$.

4. RESULTADOS

El consumo de los 16 antimicrobianos de reserva de uso intrahospitalario durante los cuatro años de estudio en pacientes adultos hospitalizados, mostró un promedio de 40.8 DDD/100 camas-día y un incremento de 34.6 a 45.2 DDD/100 camas-día (31%) en el Hospital. El departamento de mayor consumo durante el periodo de estudio del 2009 al 2011 fue Cuidados Intensivos con un promedio de 69.6 DDD/100 camas-día (45% del consumo total de los tres departamentos) y un incremento de 63 a 85.1 DDD/100 camas-día (31%), seguido por Medicina Interna con un promedio de 46.2 DDD/100 camas-día (30%) y un incremento de 41.8 a 44.5 DDD/100 camas-día (6.4%), y Cirugía con un promedio de 39.1 DDD/100 camas-día (25%) y disminución de 36.7 a 26.2 DDD/100 camas-día (-37.4%). El análisis del uso de antimicrobianos por grupos (Clasificación ATC) revela que las cefalosporinas, carbapenems, glicopeptidos, fluroquinolonas y penicilinas asociadas a inhibidores de betalactamasas fueron los grupos de antimicrobianos con mayor consumo, en los tres departamentos, con porcentajes de: 39%, 25%, 16%, 10%, y 6% respectivamente. Las cefalosporinas de tercera generación revelaron mayor uso, en Medicina Interna, con un 50% de su consumo (22.6 DDD/100camas-día), seguido por las cefalosporinas de cuarta generación, carbapenems y glicopeptidos con mayor uso en Cuidados Intensivos que sumados representaron el 63% de su consumo total. (Ver tabla 1). El análisis de antimicrobianos en forma individual mostró en el departamento de Medicina Interna mayor consumo de: ceftriaxona, ceftazidime, imipenem/cilastatina; en Cirugía: ceftriaxona, metronidazol y vancomicina, y en Cuidados Intensivos: imipenem/cilastatina, vancomicina, cefepime. (Ver tabla 2). Los consumos de ceftriaxona, ceftazidime, y ciprofloxacino, mostraron una tendencia al descenso en los tres departamentos -con excepción del incremento del consumo de ceftriaxona en cuidados intensivos- con

porcentajes mayores de variación durante el periodo de estudio en el departamento de Cirugía de -51.9% -75 % y -21.4 % respectivamente, seguido por cuidados intensivos con +49 %, -55.7 %, y -28.6% respectivamente. (Ver tabla 3). El consumo de Cefepime durante el periodo de estudio mostró un incremento en los tres departamentos siendo mayor en Cirugía, seguido por Cuidados Intensivos, y Medicina Interna con +229, +79.8 y +74 % respectivamente. Vancomicina mostró un porcentaje de variación de +28.2 % en Medicina Interna, +18.4 % en Cuidados Intensivos y -12.9 % en Cirugía. El consumo de carbapenems se incrementó sustancialmente en los tres departamentos observándose una disminución del consumo de imipenem/cilastatina, y un incremento sustancial del consumo de meropenem. Los consumos de nuevos antimicrobianos como linezolid, tigeciclina, ertapenem y colistina, al inicio del estudio fueron muy bajos, y menores a 1 DDD/100 camas-día, y en algunos departamentos no se utilizó, y tuvieron tendencia creciente especialmente en cuidados intensivos con porcentajes de variación de +329%, +843%, +189%, +268% respectivamente. (Ver tabla 3).

Del año 2008 al 2011 se registraron 49,058 diagnósticos de infección en los tres departamentos, que representaron el 50.7 % de los diagnósticos de infección en todo el hospital, correspondiendo el 27 % al departamento de Medicina interna, el 12.8 % al departamento de Cirugía, y el 10.4% al departamento de Cuidados Intensivos. Más del 60 % de los pacientes diagnosticados de infección en los tres departamentos pertenecieron al grupo de mayores de 60 años de edad; y las co-morbilidades más frecuentes de los años 2008 al 2011 fueron: Neoplasias 21%, Post operados 16.2%, Diabetes Mellitus 12.8 %, postrado crónico 12.1 % e Insuficiencia Renal crónica terminal en diálisis 8.8 %. Las infecciones más frecuentes en los tres departamentos fueron: Infecciones del tracto respiratorio inferior 28.8%, Sepsis y Bacteriemia 22.8%, e

Infecciones del tracto urinario 18,6 %. En el Departamento de Medicina Interna en orden de frecuencia, de mayor a menor: Infecciones del tracto respiratorio inferior, tracto urinario, y bacteriemia; en Cirugía infecciones intra-abdominales, sepsis y bacteriemia, e infecciones del tracto respiratorio inferior; y en Cuidados Intensivos, sepsis y bacteriemia, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones del tracto urinario, e intra-abdominales. (Ver tabla 4). Las neumonías, fueron las infecciones más frecuentes del tracto respiratorio inferior (24 % del total de infecciones). En Medicina Interna, el 58% fueron neumonías intrahospitalarias, el 8% adquirida en la comunidad, y el 33% registrada solo como neumonías. En Cirugía el 68% fueron neumonías intrahospitalarias, 2% adquiridas en la comunidad y 30 % no determinadas, y en Cuidados Intensivos el 74 % intrahospitalarias, el 3% adquirida en la comunidad, el 2% neumonías asociadas a ventilación mecánica, y el 23 % no determinadas.

Las prescripciones se distribuyeron de mayor a menor en Cuidados Intensivos 35.25 DDD, seguido por Medicina Interna 31.5 DDD, y Cirugía 27.28 DDD/100 camas-día. En neumonías adquiridas en la comunidad los antimicrobianos de mayor prescripción en Medicina Interna, fueron ceftriaxona en 81% de los casos, ceftazidime 9.9 %, imipenem/cilastatina 2.2 %; en Cirugía, ceftriaxona 48.1 %, imipenem/cilastatina 11.1%, y vancomicina 11.1 %; y en Cuidados Intensivos, ceftriaxona 23.5%, vancomicina 13.7, levofloxacina 11.8%, imipenem/cilastatina 9.8 %. En neumonías intrahospitalarias en Medicina Interna se prescribió ceftazidime en el 29.1%, ceftriaxona 26.7 %, imipenem 18 %; en Cirugía vancomicina 30.4 %, imipenem/cilastatina 21.8 %, ceftazidime 12.6; y en Cuidados Intensivos vancomicina 25.6 %, imipenem/cilastatina 18.5%, ceftazidime 10.6%, cefepime 10.4%. En infecciones del tracto urinario en Medicina interna, los antimicrobianos con mayor prescripción de mayor a menor fueron, ceftriaxona,

cabapenems y ciprofloxacina; en Cuidados Intensivos, carbapenems, cefepime y ceftriaxona. En sepsis y bacteriemia en Cuidados Intensivos, los antimicrobianos con mayor prescripción fueron de mayor a menor, carbapenems, vancomicina y cefepime; en Cirugía, metronidazol, ceftriaxona y vancomicina; y en Medicina Interna, cefepime vancomicina, ceftriaxona y carbapenems. En Infecciones intra-abdominales en Cirugía y Medicina Interna, los antimicrobianos de mayor prescripción fueron metronidazol, ceftriaxona y ciprofloxacina; en Cuidados Intensivos metronidazol, piperazilina/tazobactam y ceftriaxona. (Ver tabla 5).

De 2,690 aislamientos bacterianos de los gérmenes seleccionados de muestras de sangre, orina y secreciones para el estudio de la resistencia bacteriana, en los tres departamentos, durante los tres años de estudio, 56 % (1511) pertenecieron al departamento de Medicina Interna, 29% (791) al departamento de Cuidados Intensivos, y 14 % (388) al departamento de Cirugía. Los gérmenes más frecuentes en Medicina Interna fueron *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* con 53, 15 y 12 % respectivamente; en Cuidados Intensivos, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, y *Staphylococcus aureus* con 25, 20 y 18 %, y en Cirugía, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* con 34, 20 y 13 %. *Staphylococcus aureus* revelo un porcentaje de resistencia a oxacilina mayor al 70%, sulfametoxazol/ trimetoprim (15%).y 00% a vancomicina en los tres departamentos. En la familia Enterobacteriaceae se observó resistencia mayor al 40 %, de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter* spp. a ceftazidime, ceftriaxona, ciprofloxacina, y gentamicina en los tres departamentos, observándose los porcentajes más elevados en Cuidados Intensivos; así mismo se observó resistencia menor al 10% de *E. coli* a amikacina, piperazilina/tazobactam, y 00 % de resistencia de *E. coli*, y *Klebsiella pneumoniae* a carbapenems en los tres

departamentos. (Ver tabla 6). En la familia de bacilos gram negativos no fermentadores se observó resistencia > al 40 % de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. a ceftazidime, cefepime, carbapenems, piperazilina/tazobactam, amikacina y gentamicina, siendo los porcentajes mayores en cuidados intensivos y mayor para *Acinetobacter* spp. (con porcentajes de resistencia mayores al 60%).

Durante el periodo de estudio se observó un descenso de los porcentajes de resistencia de *E. coli* a ceftazidime y ceftriaxona en los tres departamentos con significancia estadística, en los departamentos de Cirugía y Cuidados Intensivos ($P < 0.05$); una disminución de los porcentajes de resistencia de *E. coli* a ciprofloxacina en Cirugía y Cuidados intensivos pero con significancia estadística solo en Cirugía ($P = 0.024$). Se observó así mismo disminución del porcentaje de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a amikacina en los tres departamentos, pero con significancia estadística solamente en cirugía ($P = 0.005$). El promedio de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* durante los tres años de estudio fue elevado con 83, y 93 % respectivamente en Cuidados Intensivos, 75 y 88.7% en Medicina interna, 72 y 93% en Cirugía. En la familia de bacilos Gram negativos no fermentadores se observó también un descenso de los porcentajes de la resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* a ciprofloxacina, amikacina y gentamicina en cuidados intensivos ($p \leq 0.05$). Un incremento de la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a piperazilina /tazobactam y a ceftazidime en los tres departamentos, pero solamente con significancia estadística en cuidados intensivos ($p = 0.0029$ y $p = 0.0054$) para ambos antimicrobianos; y en Medicina Interna para piperazilina/tazobactam ($p = 0$), y *Acinetobacter* spp. a ceftazidime, ceftriaxona, cefepime, ciprofloxacina, amikacina y gentamicina en el departamento de Cuidados Intensivos con $p < 0.05$. Observamos así mismo un incremento del porcentaje de

resistencia de *Acinetobacter* spp. a carbapenems en Cuidados Intensivos ($p < 0.0025$), que incrementaron sustancialmente su consumo, especialmente el meropenem. (Ver tabla 6).

Se analizaron 90 posibles relaciones entre los antimicrobianos y los gérmenes seleccionados para el estudio. Los resultados mostraron 14 correlaciones con significancia estadística, de las cuales 02 correspondieron a medicina, 06 a cirugía y 06 a cuidados intensivos. No se observó correlación significativa de la evolución de la resistencia de *Staphylococcus aureus* con la evolución de los consumos de oxacilina, vancomicina y SMTX/TMP. La disminución de los consumos de ceftazidime (Cirugía y Cuidados intensivos) y ciprofloxacina (Medicina Interna y Cirugía) y amikacina (Cuidados Intensivos) se asoció significativamente con la disminución de la resistencia de *E. coli* ($\rho = 1$, $p < 0.05$); y la disminución de los consumos de ceftriaxona, amikacina (Cirugía), ciprofloxacina (Cuidados Intensivos), se correlacionó significativamente con el descenso de la resistencia de *Klebsiella pneumoniae*. ($\rho = 1$, $p < 0.05$). Los descensos de los consumos de amikacina (Cirugía y Cuidados Intensivos) se asociaron significativamente con el descenso de la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* ($\rho = 1$, $p < 0.05$). El incremento del consumo de piperazilina/tazobactam en los tres departamentos se asoció significativamente al incremento de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* en cirugía, *Pseudomonas aeruginosa* en cuidados intensivos ($\rho = 1$, $P < 0.05$) y el incremento de cefepime en medicina interna, al incremento de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* ($\rho = 1$, $P < 0.05$). (Ver Tabla 7 y Gráfico 1).

5. DISCUSIÓN

El consumo promedio de 40.8 DDD/100 camas-día en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) es comparable con los estudios realizados en 136 hospitales de los países del sur de Europa por el Grupo ARPAC que revela consumos con una mediana del uso total de 49.6 DDD/100 camas-día ⁽⁵⁵⁾; menor a los resultados obtenidos por Grau *et al.* ⁽⁵⁶⁾ que observó consumos con medianas de 82.38 a 86.46 DDD/100 camas-día, en hospitales con más de 500 camas. El incremento del consumo de antimicrobianos de 34.6 a 45.2 DDD en el HNERM, es comparable al observado por Maortua H. y *col.* ⁽³⁷⁾ en un hospital general en España con una media de 260 camas, que reveló un incremento de 41.5 a 64.4 DDD/100 estancias por día en los Servicios Médico-quirúrgicos. El estudio realizado por Garcell *et al.* ⁽⁴⁸⁾ en un Hospital Comunitario de 75 camas, que dispone de un programa de optimización del uso de antimicrobianos, observó una disminución del consumo total de 59.7 a 38.3 DDD /100 camas-día, tendencias que son diferentes a los observado en nuestro hospital de 1600 camas. Una de las explicaciones para el incremento de consumo en todo el hospital -aunque menor que lo observado en otros hospitales- podría ser el aumento de consultas al programa de antibióticos de reserva, la falta de cobertura, una disminución de la capacidad de control de la prescripción conduciendo a la dispensación directa en un porcentaje importante, pero no establecido, y otras de las causas podría ser el uso empírico prolongado, que no se evaluó por el diseño utilizado en nuestro estudio. Los consumos en Cuidados Intensivos obtenidos en el HNERM, fueron mayores al consumo en los departamentos de Medicina Interna y Cirugía, similar a lo observado en otros estudios ^(10,37). Estudios realizados por Benko *et al.* ⁽⁵⁷⁾ en 60 Unidades de Cuidados Intensivos en Hungría, y por de With *et al.* ⁽⁵⁸⁾ en Alemania, nos mostraron un promedio total de consumo de antimicrobianos en DDD/100

camas –día en cuidados intensivos de 27.9 a 167.8, y de 106 respectivamente ^(57,58), cifras que son más altas que las nuestras (69.6 DDD/100 camas-día), con patrones diferentes de consumo en todos los estudios mencionados. Los estudios de Maortua y *col.* y Grau *et al.* mostraron un incremento de 165 a 189 DDD/100 camas-día y de 145 a 147 DDD/100 camas-día respectivamente ^(37,56), que son mayores a los obtenidos en Cuidados Intensivos de nuestro estudio, de 63 a 85.1 DDD/100 camas-día. El consumo en Cuidados Intensivos en el HNERM, podría estar relacionado con el incremento de uso de antibióticos nuevos, cambios en los patrones de resistencia, cambios en las enfermedades de base, y las características propias de los pacientes que ingresan a cuidados intensivos, como uso de procedimientos invasivos, drenajes, inmunodepresión, cambios en los parámetros farmacocinéticos, y el inicio de terapia empírica generalmente con dosis mayores a la DDD ^(9,18,57). El consumo promedio de 45.9 DDD /100 camas-día y el incremento observado de 41.8 a 45.9 DDD/100 camas-día en Medicina Interna (4.1 DDD/100 camas-día) en los cuatro años de estudio, fue inferior al observado por Shalit *et al.* en 26 departamentos de Medicina Interna, en 6 hospitales de Israel, sin programas de antimicrobianos de reserva, que reveló consumos mayores a los nuestros. (115 DDD en hospitales con mayor consumo)⁽⁵⁹⁾, y por Grau *et al.* que reveló un incremento de 66.97 a 74.5 DDD (7.6 DDD) ⁽⁵⁶⁾. Las tendencias mostradas en Medicina Interna son mínimas (porcentaje de variación de +6%) comparadas con las tendencias en Cuidados intensivos (+35.10%) y Cirugía (-37.40%), sin embargo no fue posible evaluar la significancia estadística con los datos disponibles y el diseño de nuestro estudio. El consumo promedio de 38.9 DDD/100 camas-día y disminución de 36.7 a 26.2 DDD/100 camas-día, en el Departamento de Cirugía es comparable a lo obtenido en el estudio realizado en una Clínica Quirúrgica en Serbia, que aplicaron políticas de restricción de uso al inicio del estudio, cuyos resultados revelaron una disminución del consumo de - 37.8% durante el

periodo de estudio ⁽³⁸⁾, una de las posibles razones serían las políticas de restricción del uso de antimicrobianos en el HNERM y otras causas no explicadas por el diseño del estudio. Las cefalosporinas fueron los antimicrobianos de reserva de mayor consumo en el departamento de Medicina Interna, y representaron el 50 % de su consumo en DDD/100 camas-día, patrones similares a lo observado en el estudio de Shalit *et al.* ⁽⁵⁹⁾. Los carbapenems, las cefalosporinas de cuarta generación y los glicopeptidos representaron el 63 % del consumo en el Departamento de Cuidados Intensivos, resultados similares al estudio realizado por Cursio *et al.* en 68 unidades de cuidados intensivos en América Latina, sin embargo este estudio no utilizó las DDD como unidades de medida, ni evaluó tendencias durante el periodo de estudio ⁽¹⁰⁾. En el departamento de Cirugía las cefalosporinas de tercera generación, los carbapenems, los glicopeptidos y los nitroimidazoles representaron al 78% del consumo en su área. Resultados similares se obtuvieron en el estudio de Velickovic-Radovanovic R *et al.* ⁽³⁸⁾ sin embargo, se observó poco uso de carbapenems. Durante el periodo de estudio, se evidencio una disminución de los consumos de ceftazidime, ceftriaxona, ciprofloxacina y amikacina en los tres departamentos -excepto el incremento del consumo de ceftriaxona en Cuidados Intensivos- con porcentajes mayores de variación en Cirugía y Cuidados intensivos, probablemente relacionado con las normas de prescripción para el uso de cefalosporinas de tercera generación y fluroquinolonas aplicadas en el año 2009 por el programa de antimicrobianos. En este contexto, el estudio realizado por Garcell HG *et al.* ⁽⁴⁸⁾ en un hospital comunitario con un programa de optimización de antimicrobianos reveló una disminución significativa de los consumos de ceftriaxona, de 19.2 a 6.7 DDD/100 camas-día, y ciprofloxacina inyectable de 4.1 a 0.6 DDD/100 camas-día, tendencias similares pero de mayor magnitud que lo obtenido en nuestro estudio. La disminución de los consumos probablemente esté relacionada con las intervenciones aplicadas por el programa de

antibióticos de reserva de la Unidad de Farmacología Clínica del HNERM. También se observó un incremento del consumo de carbapenems, glicopeptidos, cefalosporinas de cuarta generación, y penicilinas asociadas a inhibidores de beta lactamasas (Piperazilina/tazobactam), similares a los observados en otros estudios ^(3, 14, 37).

Las infecciones más frecuentes en los tres departamentos fueron: infecciones del tracto respiratorio bajo (neumonías con mayor frecuencia), infecciones del tracto urinario y sepsis y bacteriemia. Resultados similares a los obtenidos por Magill *et al.* en los que las infecciones del tracto respiratorio inferior (34,6%), infecciones del tracto urinario (22.3%), e infecciones de piel y tejidos blandos (16.1) son las más frecuentes ⁽⁸⁾; Las neumonías adquiridas en la comunidad, y las Infecciones del tracto urinario fueron más frecuentes en Medicina Interna, las neumonías intrahospitalarias, y Sepsis y Bacteriemias en Cuidados intensivos y Cirugía. En el estudio de Cursio *et al.*⁽¹⁰⁾ realizado en unidades de Cuidados intensivos en América Latina las infecciones más frecuentes fueron, shock séptico, neumonía nosocomial, infecciones de piel y partes blandas, y sepsis de origen no conocido, similares a lo observado en nuestro estudio.

La prescripción de ceftriaxona en neumonías bacterianas adquiridas en la comunidad se explica por su cobertura para *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* y *Klebsiella pneumoniae*, que son gérmenes probables en esta patología, teniendo en cuenta que la población predominante en el hospital es de mayores de 60 años de edad, y con co-morbilidades. El uso de ceftazidime, cefepime, imipenem y vancomicina en neumonías y otras infecciones intrahospitalarias se explica por su cobertura de los tres primeros para *Pseudomonas aeruginosa*, y de vancomicina para *Staphylococcus aureus* meticilino resistente que son gérmenes generalmente presentes en

infecciones intrahospitalarias, teniendo en cuenta que en el hospital la prevalencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente es alta (más del 70%), que limita el uso de betalactámicos como terapia empírica inicial ^(51,60). Los carbapenems fueron los antimicrobianos de mayor prescripción en sepsis y bacteriemia, que podría explicarse por el incremento de *E.coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), similar a lo observado por Cursio *et al.* ⁽¹⁰⁾ que podría estar asociado al uso previo de cefalosporinas ⁽⁶¹⁾, y la alta correlación entre el consumo de ciprofloxacina y la prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE ⁽⁶²⁾, situaciones en las que no se puede utilizar los betalactámicos, y si los carbapenems que tienen sensibilidad demostrada ^(34,51,60), aunque en otros países ya se han reportado resistencia de Enterobacteriaceae a carbapenems ⁽⁶³⁾, en nuestro estudio no ha sido observado. La prescripción de ceftriaxona, metronidazol y ciprofloxacina para infecciones intraabdominales que fueron las más prescritas en Cirugía se explica por su acción sobre bacilos gram negativos pertenecientes a la familia enterobacteriaceae y para bacilos gram negativos anaerobios que son gérmenes predominantes en infecciones intraabdominales ^(34,51). Las indicaciones principales de los antimicrobianos utilizados explicarían en parte los patrones de prescripciones diferentes en los tres departamentos. Los patrones de prescripción en el tratamiento de neumonías adquiridas en la comunidad difieren del estudio de Ansari *et al.* en 20 hospitales europeos en 2006, en el que utilizaron como terapia, penicilinas + inhibidores de beta lactamasas, y no incluyeron cefalosporinas de tercera generación (78.5%) ⁽¹¹⁾. Por lo que es importante el análisis profundo de la prescripción, mediante estudios analíticos de calidad de prescripción ^(20, 21,64). La diferencia de los patrones de prescripción, podría estar relacionada con cambios en las enfermedades de base, las características propias de los pacientes de cada departamento, el uso de dispositivos invasivos, inmunodepresión⁽⁶⁵⁾, la predominancia de infecciones

intrahospitalarias y los porcentajes de resistencia bacteriana que son más altos en cuidados intensivos (ver tabla 6), donde los gérmenes más frecuentes fueron *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. y *Staphylococcus aureus*, a diferencia de Medicina Interna y Cirugía donde los gérmenes más frecuentes fueron *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* con porcentajes menores de resistencia. La variación sustancial de la prescripción y consumo de colistina (+268%), y tigeciclina (+843%), especialmente en cuidados intensivos podría estar en relación con la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. multidrogoresistentes, aunque no conocemos el porcentaje por el diseño empleado en nuestro estudio. Observamos así mismo el escaso consumo de Ampicilina sulbactam y la ausencia de datos de resistencia de *Acinetobacter* a sulbactam en el periodo de estudio, que es una alternativa de tratamiento para *Acinetobacter* spp.⁽⁵¹⁾ Esta bacteria generalmente es más colonizante que infectante por las características propias del germen^(29,51), por lo que es necesario realizar estudios de evaluación de la calidad de la prescripción de estos antimicrobianos, por las implicancias clínicas.

La evolución de la resistencia antibacteriana en el periodo de estudio, nos reveló que algunos gérmenes han reducido sus porcentajes de resistencia con significancia estadística ($p < 0.05$) (ver tabla 6), sin embargo, solamente los antimicrobianos que alcanzaron mayor porcentaje de variación de sus consumos (ver tabla 7), obtuvieron un coeficiente de correlación de Spearman significativo ($\rho \geq 0.5$, y $p < 0.05$). En nuestro estudio observamos una disminución de la resistencia de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, asociada significativamente ($\rho = 1$, $p < 0.05$) a la disminución de los consumos de cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, ceftazidime), ciprofloxacina (*E. Coli*, *klebsiella pneumoniae*) y amikacina (*Pseudomonas aeruginosa*) especialmente en los departamentos con mayor variación de sus consumos

durante el periodo de estudio. Resultados similares se han observado en estudios que disponían de programas de optimización del uso de antimicrobianos ^(38, 66,67). Estudios realizados por Martin C *et al.* ⁽⁶⁸⁾ en un centro médico académico en Kentucky en el que se estableció un programa de optimización del uso de antimicrobianos (Antimicrobial stewardship), se observó una reducción del uso de ceftazidime asociada con la reducción de la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* ⁽⁶⁹⁾, y el estudio de Lai CC *et al.* ⁽³⁹⁾ mostró una relación significativa de la disminución del consumo de amikacina con la disminución de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*. En nuestro estudio observamos una asociación significativa ($\rho = 1$ $p < 0.05$) entre el aumento del consumo de cefepime y piperazilina/tazobactam con el incremento de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, resultados similares a los obtenidos por Lai CC *et al.* ⁽³⁹⁾, que observó una correlación significativa del incremento de los consumos de cefotaxime, cefepime y piperazilina/tazobactam con el incremento de resistencia de *E. coli*; del incremento del consumo de ceftazidime con el incremento de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*. Además observamos un incremento de la resistencia de *Enterobacter* spp. y de *Acinetobacter* spp. a ceftazidime, y de *Acinetobacter* spp. a meropenem, ciprofloxacino y amikacina, con significancia estadística ($P < 0.05$), pero sin relación con las variaciones de los consumos ($\rho < 0.5$ $p > 0.05$). El incremento de resistencia de *Enterobacter* spp. se explicaría parcialmente por producción de betalactamasas cromosómicas AmpC, luego de exposición a cefalosporinas de tercera generación ^(51,70). Los porcentajes de resistencia de *Acinetobacter* spp. son similares a los reportes de McGowan JE *et al.* ⁽⁷¹⁾.

De los resultados observados en nuestro estudio, y de los reportes de la literatura internacional se puede enfatizar las posibles relaciones existentes entre las variaciones de los consumos de antimicrobianos y las variaciones de la resistencia bacteriana, asimismo, la importancia de los programas de optimización del uso de

antimicrobianos que la mayoría de ellos demostraron relación de la disminución de su consumo con la disminución de la resistencia antibacteriana de algunos microorganismos⁽⁷²⁾. Sin embargo la resistencia bacteriana es un proceso muy complejo, en los que intervienen otros factores como el control de transmisión cruzada de las infecciones y aspectos genéticos. Es importante señalar que la alta correlación encontrada entre las dos variables no implica necesariamente una relación causal, teniendo en cuenta que para la realización de las correlaciones solo se consideraron tres años de seguimiento, sin embargo los resultados deberían interpretarse con cautela.

Limitaciones del estudio:

El modelo de estudio utilizado, nos permitió definir en el periodo de estudio, los consumos de antimicrobianos de reserva, y su evolución en el hospital y en los departamentos estudiados, así como, las indicaciones y prescripciones, y las posibles relaciones entre el consumo de antimicrobianos y la resistencia bacteriana en los tres departamentos, sin embargo no nos proporcionó los factores que posiblemente han intervenido en los resultados, por lo que sería necesario realizar estudios posteriores con diseños que permitan evaluar y definir los factores influyentes. Así mismo consideramos que solamente se evaluaron anualmente cuatro años de consumo, y tres años de resistencia bacteriana en las áreas de estudio, sería conveniente en estudios posteriores considerar más años de estudio o evaluación mensual de los consumos y resistencia bacteriana, que permitan más variables, para obtención de datos más consistentes del consumo de antimicrobianos y la resistencia bacteriana de las áreas del hospital.

Los consumos en DDD no necesariamente reflejan la dosis diaria recomendada o la prescrita, ya que estas deben basarse en las características individuales de los pacientes

y las consideraciones farmacocinéticas ⁽⁵⁰⁾. Una misma DDD puede expresar diferentes grados de exposición en las diferentes áreas de hospitalización, en función de la dosis empleada y su duración ⁽³⁰⁾. Estas medidas no evalúan el uso individual de los pacientes, el uso de antimicrobianos en combinaciones, ni la calidad de prescripción ⁽⁵²⁾, sin embargo pese a estas limitaciones el estudio permite detectar diferencias en relación a otros centros y dentro del mismo centro, indicando la potencialidad de problemas de utilización de antimicrobianos, que requieran estudios e intervenciones posteriores.

En nuestro estudio se midieron todos los antimicrobianos de reserva dispensados por el departamento de Farmacia, que incluyeron los autorizados por el programa y los no autorizados, lo que dificultó hacer una conclusión real sobre la intervención del programa.

Se evidenciaron cambios en los patrones de consumo y de prescripción en los tres departamentos, expresados en DDD/100 camas-día, pero por el tipo de estudio no se ha podido identificar las causas específicas de estos cambios.

No podemos explicar por el diseño empleado, si la disminución del consumo de algunos antimicrobianos, fue debida a una política de antimicrobianos o aun incremento de antimicrobianos nuevos.

En relación a los procesos infecciosos debemos mencionar que la información de los diagnósticos registrados en la base de datos del aplicativo informático del hospital, no incluyó criterios de infección intrahospitalaria y extra hospitalaria, considerando

también, que la mayoría de pacientes que ingresan al hospital vienen referidos de otros centros hospitalarios.

El número de gérmenes aislados fue reducido en relación con el el número de infecciones registradas, si bien es cierto revelan el porcentaje de resistencia en las muestras tomadas (sangre, orina y secreciones) no son representativas, ni reflejan la magnitud de la resistencia bacteriana del hospital, considerando que no todas las muestras estudiadas incluyeron gérmenes infectantes, y que la resistencia bacteriana es un fenómeno complejo en la que intervienen muchos factores , además de la distinta capacidad de los antimicrobianos para la presión de selección de resistencia, donde es importante el impacto de la duración y dosificación del tratamiento, los genes de resistencia, las estrategias de control de las infecciones ⁽³⁹⁾, aspectos que no han sido evaluados en nuestro estudio, por lo que se debe hacer una vigilancia intensiva de la sensibilidad de los antimicrobianos, y un registro de la información que nos permita un análisis epidemiológico adecuado.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran una correlación con significancia estadística entre las variables de consumo de antimicrobianos y resistencia bacteriana de algunos gérmenes a algunos antimicrobianos, sin embargo, no necesariamente significa una relación de causalidad, considerando que el consumo de antimicrobianos que ejerce presión selectiva es un solo factor en la génesis de resistencia.

Se han obtenido los datos de diferentes fuentes, es lo habitual en los estudios de correlación, sin embargo se podría crear factores de confusión.

6. CONCLUSIONES

Los consumos de antimicrobianos de reserva se incrementaron en Cuidados Intensivos, disminuyeron en Cirugía, y mostraron variaciones mínimas en Medicina Interna. Las cefalosporinas de tercera generación fueron los antimicrobianos con mayor frecuencia de uso en Medicina Interna, los carbapenems y los glicopeptidos en Cuidados intensivos; Así mismo se observó diferencias de los patrones de indicación y prescripción en los tres departamentos estudiados. Los antimicrobianos que disminuyeron considerablemente su consumo se relacionaron con la disminución de la resistencia de determinados gérmenes, y los que incrementaron su uso se relacionaron con el incremento de la resistencia, sin embargo esta correlación no necesariamente significa relación de causalidad.

7. RECOMENDACIONES

La combinación de los estudios de utilización de antimicrobianos y la vigilancia de la resistencia bacteriana son instrumentos de base, que deberían ser de aplicación permanente para identificar patrones de prescripción y tendencias, e interrelaciones con la resistencia bacteriana, y obtener insumos que permitan intervenciones para implementar o fortalecer los programas de optimización del uso de antimicrobianos, y modificaciones del uso para mitigar la resistencia bacteriana; así mismo se sugiere realizar estudios analíticos de calidad de prescripción.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *The Lancet infectious diseases* 2013;13(12):1057-1098
2. Goossens H, Ferech M, Coenen S, Stephens P, European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Group. Comparison of outpatient systemic antibacterial use in 2004 in the United States and 27 European countries. *Clinical infectious diseases* 2007;44(8):1091-1095.
3. Morales FE, Villa LA, Fernández PB, López MA, Mella S, Muñoz M. Evolución del consumo de antimicrobianos de uso restringido y tendencia de la susceptibilidad in vitro en el Hospital Regional de Concepción, Chile. *Revista chilena de infectología* 2012; 29(5):492-498.
4. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *The Lancet infectious diseases* 2014;14(8):742-750.
5. Rajmohan M, Morton A, Marquess J, Playford EG, Jones M. Development of a risk-adjustment model for antimicrobial utilization data in 21 public hospitals in Queensland, Australia (2006–11). *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(10):2400-2405.
6. Fridkin S, Baggs J, Fagan R, Magill S, Pollack LA, Malpiedi P, et al. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2014;63(9):194-200.
7. Wirtz VJ, Dreser A, Gonzales R. Trends in antibiotic utilization in eight Latin American countries, 1997-2007. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2010; 27(3):219-225.

8. Magill SS, Edwards JR, Beldavs ZG, Dumyati G, Janelle SJ, Kainer MA, et al. Prevalence of antimicrobial use in US acute care hospitals, May-September 2011. *JAMA* 2014; 312(14):1438-1446.
9. Pakyz AL, MacDougall C, Oinonen M, Polk RE. Trends in antibacterial use in US academic health centers: 2002 to 2006. *Arch Intern Med* 2008; 168(20):2254-2260
10. Cursio D J. On behalf of the Latin American Antibiotic Use in Intensive Care Unit Group. Antibiotic prescription in intensive care units in Latin America. *Rev Argent microbial* 2011; 43(3):203-11 (1).
11. Ansari F, Erntell M, Goossens H, Davey P, ESAC II Hospital Care Study Group. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clinical infectious diseases* 2009; 49(10):1496-1504.
12. Gelband H, Miller-Petrie M, Pant S, Gandra S, Levinson J, Barter D, et al. The state of the world's antibiotics. Washington DC: CDDEP 2015.
13. Erlandsson M, Burman LG, Cars O, Gill H, Nilsson LE, Walther SM, et al. Prescription of antibiotic agents in Swedish intensive care units is empiric and precise. *Scand J Infect Dis* 2007; 39(1):63-69.
14. Jensen US, Skjt-Rasmussen L, Olsen SS, Frimodt-Mller N, Hammerum AM. Consequences of increased antibacterial consumption and change in pattern of antibacterial use in Danish hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63(4):812-815
15. Mir Narbona I, Guanche Garce H, Chappi Estvez Y, Daz Piera A, Rodríguez Uribe S, Fiterre Lancis I, et al. Calidad de prescripción de antimicrobianos en servicios seleccionados en hospitales clínico quirúrgicos. *Arch.venez.farmacol.ter* 2009; 28(2):63-65.

16. Starrels JL, Barg FK, Metlay JP. Patterns and determinants of inappropriate antibiotic use in injection drug users. *Journal of general internal medicine* 2009; 24(2):263-269.
17. Hansen S, Sohr D, Piening B, Diaz LP, Gropmann A, Leistner R, et al. Antibiotic usage in German hospitals: results of the second national prevalence study. *J Antimicrob Chemother* 2013:dkt292.
18. Ebert SC. Factors contributing to excessive antimicrobial prescribing. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2007; 27(10P2):130S.
19. Hecker Michelle T, Aron David et al. Unnecessary Use of Antimicrobials in Hospitalized Patients. Currents Patterns of misuse with an Emphasis on the Antianaerobics Spectrum of Activity. *Arch intern Med.* 2003; 163:972-978
20. Braycov, N.P., Morgan, D.J., Schweizer, M.L. et al. Assessment of Empirical Therapy Optimisation in six Hospitals; an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 2014; 14 (12):1220-1227.
21. Huttner B, Jones M, Huttner A, Rubin M, Samore MH. Antibiotic prescription practices for pneumonia, skin and soft tissue infections and urinary tract infections throughout the US Veterans Affairs system. *J Antimicrob Chemother* 2013:dkt171.
22. Castillo IEU, Goicochea CR, Castillo SB, Diaz IQ, Zapata BD. Consumo de Antimicrobianos de Reserva Relacionados con su Indicación y Prescripción en el Servicio de Cuidados Intensivos en Adultos del Hospital Regional Docente de Trujillo. *UCV-SCIENTIA* 2015; 5(1):70-79
23. Arnao L, CELIS J. Consumo, indicación y prescripción de antibióticos de reserva en los servicios de Medicina Interna, Cirugía general y Cuidados Intensivos de adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud, Lima-Perú en el 2006. *UNMSM.Lima* 2006

24. Llanos-Zavalaga F, Mayca Prez J, Contreras Ros C. Características de la prescripción antibiótica en los consultorios de medicina del Hospital Cayetano Heredia de Lima, Perú. *Revista española de salud pública* 2002;76(3):207-214
25. Barillas E, Guevara J, Paredes P. Situación de los medicamentos en tres departamentos del Perú. Lima: DIGEMID-MINSA/Management Sciences for Health. Programa RPM, Plus 2002.
26. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial resistance. *JAMA* 2016;316(11):1193-1204
27. Tenover FC. Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview. *Clinical infectious diseases* 2001; 33(Supplement 3):S115.
28. House W. No title. National strategy for combatting antibiotic-resistant bacteria. September 2014
29. Kunz AN, Brook I. Emerging resistant Gram-negative aerobic bacilli in hospital-acquired infections. *Chemotherapy* 2010; 56(6):492-500.
30. Canotn R, Cobo J. Consumo de antimicrobianos y resistencia en el hospital: una relación difícil de medir y compleja de interpretar. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 2009; 27(08):437-440
31. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet* 2005; 365(9459):579-587.
32. Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 24(2):211-215
33. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clinical infectious diseases* 2003; 36(Supplement 1):S23.

34. World Health Organization. Antimicrobial resistance global report on surveillance: 2014 summary. 2014
35. Rossi F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clinical infectious diseases* 2011; 52(9):1138-1143.
36. Ministerio de Salud PERU. Instituto Nacional de salud. Informe de la resistencia Antimicrobiana en Bacterias de origen Hospitalario. 2012
37. Maortua H, Canut A, Ibez B, Martínez D, de Domingo MJ, Labora A. Relación entre la resistencia bacteriana intrahospitalaria y el consumo de antimicrobianos durante un periodo de 13 años. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 2009; 27(8):441-448.
38. Velickovic-Radovanovic R, Petrovic J, Kocic B, Antic S, Mitic R. Analysis of antibiotic utilization and bacterial resistance changes in a surgical clinic of Clinical Centre, Nis. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37(1):32-36.
39. Lai C, Wang C, Chu C, Tan C, Lu C, Lee Y, et al. Correlation between antibiotic consumption and resistance of Gram-negative bacteria causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(6):1374-1382
40. Presentado M, Cesar J, Paciel Lopez D, Berro Castiglioni M, Gerez J. Ceftriaxone and ciprofloxacin restriction in an intensive care unit: less incidence of *Acinetobacter* spp. and improved susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*. *Revista Panamericana de Salud Pblica* 2011;30(6):603-107.
41. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015
42. Masterton R. The importance and future of antimicrobial surveillance studies. *Clinical infectious diseases* 2008; 47(Supplement 1):S31

43. Ashiru-Oredope D, Kessel A, Hopkins S, Brown B, Brown N, Carter S, et al. Antimicrobial stewardship: English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilization and Resistance (ESPAUR). *J Antimicrob Chemother* 2013; dkt363
44. Bartlett J.G., Gilbert D.N., and Spellberg B. Seven Ways to preserve the Miracle of Antibiotics. *ID* 2013; 56(15 May):1445-1450.
45. Rodriguez-Ganen O, Asbun-Bojalil J. Vigilancia del consumo de antimicrobianos en hospitales de México: situación actual y guía práctica para su implementación. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2012;32(5):381-387
46. Methodology WHO Collaborating Centre for Drug Statistics: Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Oslo; 2012.
47. Luna FA. Farmacoepidemiología. Estudios de utilización de medicamentos. Parte I: Concepto y metodología. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2004;2(3):129-136.
48. Garcell HG, Arias AV, Fernández EA, Guerrero YB, Serrano RNA. Antibiotic Consumption During a 4-year Period in a Community Hospital with an Antimicrobial Stewardship Program. *Oman Medical Journal* 2016; 31(5):352
49. Teng L, Xin H, Blix HS, Tsutani K. Review of the use of defined daily dose concept in drug utilisation research in China. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21(10):1118-1124.
50. Rodriguez-Bao J, Pao-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio n, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2012; 30(1):22. e23

51. Casellas JM. Antibacterial drug resistance in Latin America: consequences for infectious disease control. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2011; 30(6):519-528.
52. Vega EM, Fontana D, Iturrieta M, Segovia L, Rodriguez G, Agero S. Consumo de antimicrobianos en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Dr. Guillermo Rawson-San Juan, Argentina. *Revista chilena de infectologia* 2015;32(3):259-265.
53. StataCorp. 2014. Stata: Release 14. Statistical Software. College Station, TX: StataCorp LP.
54. Acock, A. C. 2014. A Gentle Introduction to Stata. 4th ed. College Station, TX: Stata Press.
55. MacKenzie FM, Monnet DL, Gould IM, ARPAC Steering Group. Relationship between the number of different antibiotics used and the total use of antibiotics in European hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(3):657-660
56. Grau S, Fondevilla E, Mojal S, Palomar M, Valls J, Gudiol F. Antibiotic consumption at 46 VINCat hospitals from 2007 to 2009, stratified by hospital size and clinical services. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2012; 30(3):43-51.
57. Benkő R, Matuz M, Pető Z, Bogár L, Viola R, Doró P, et al. Variations and determinants of antibiotic consumption in Hungarian adult intensive care units. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(1):104-109
58. de With K, Meyer E, Steib-Bauert M, Schwab F, Daschner FD, Kern WV. Antibiotic use in two cohorts of German intensive care units. *J Hosp Infect* 2006; 64(3):231-237
59. Shalit I, Low M, Levy E, Chowers M, Zimhony O, Riesenber K, et al. Antibiotic use in 26 departments of internal medicine in 6 general hospitals in Israel: variability and contributing factors. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(1):196-204.

60. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threat in the United States, 2013. http://www.cdc.gov/drug_resistance/threat-report-2013. Accessed January 12, 2016
61. Martínez JA, Aguilar J, Almela M, Marco F, Soriano A, López F, et al. Prior use of carbapenems may be a significant risk factor for extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp. in patients with bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2006;58(5):1082-1085
62. Bermejo, J., Bencomo, B., Arnesi, N., Lesnaberes, P., Borda, N., & Notario, R. (2006). Alta correlación entre el consumo de ciprofloxacina y la prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de β -lactamasas de espectro extendido. *Revista chilena de infectología*, 23(4), 316-320
63. Guh AY, Bulens SN, Mu Y, Jacob JT et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in 7 US Communities, 2012-2013. *JAMA*. 2015 Oct 13;314(14):1479-
64. Williams A, Mathai AS, Phillips AS. Antibiotic prescription patterns at admission into a tertiary level intensive care unit in Northern India. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 2011; 3(4):531.
65. Najera LH, Blasco AC, Sanz UM, Osinaga EA, Inchaurregui LA. Evolución de la utilización de antimicrobianos durante los años 1996-2000 en un hospital general. Estudio pormenorizado de la UCI. *Farm Hosp (Madrid)* 2003; 27(1):31-3737.
66. Ramsamy Y, Muckart DJJ, Han KSS. Microbiological surveillance and antimicrobial stewardship minimise the need for ultrabroad-spectrum combination therapy for treatment of nosocomial infections in a trauma intensive care unit: An audit of an evidence-based empiric antimicrobial policy. *SAMJ: South African Medical Journal* 2013; 103(6):371-376.

67. Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, Black JF, Street AC, Richards MJ, et al. Electronic antibiotic stewardship—reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(3):608-616.
68. Martin C, Ofotokun I, Rapp R, Empey K, Armitstead J, Pomeroy C, et al. Results of an antimicrobial control program at a university hospital. *American journal of health-system pharmacy* 2005; 62(7):732-738.
69. Hagert B, Williams C, Wieser C, Rohrich M, Lo TS, Newman W, et al. Implementation and outcome assessment of an inpatient antimicrobial stewardship program. *Hosp Pharm* 2012; 47(12):939-945.
70. Muller A, Lopez-Lozano JM, Bertrand X, Talon D. Relationship between ceftriaxone use and resistance to third-generation cephalosporins among clinical strains of *Enterobacter cloacae*. *J Antimicrob Chemother* 2004;54(1):173-177.
71. McGowan JE. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Med* 2006;119(6):S36.
72. Cannella C. Importance and impact of antimicrobial stewardship. *Hosp Pharm* 2010; 45(Supplement 1):S5

Tabla 1. Consumo promedio de antimicrobianos de reserva (DDD/100 camas-día, y código ATC) por grupos, en los Departamentos de Medicina Interna, Cirugía y Cuidados intensivos del HNERM. Periodo 2008-2011

Consumo de antimicrobianos de reserva (DDD/100 camas-día, y código ATC)				
Grupos	Código ATC	N° DDD/100 camas-día		
		Medicina Interna	Cirugía	Cuidados Intensivos
Antibacterianos	J01	46.2	39.1	69.6
Cefalosporinas	J01DB-DE	24.4	12.4	20
C. de tercera generación	J01 DD	22.6	9.9	8.1
C. de cuarta generación	J01DE	1.8	2.5	11.9
Carbapenems	J01DH	7.8	7	20.9
Imipenem	J01DH51	6.6	4.8	13.2
Meropenem	J01DH02	1.1	2.2	7
Ertapenem	J01DH03	0.1	0.1	0.7
Glicopéptidos	J01XA	4.7	6.5	11.5
Quinolonas	J01M	3.6	4.4	2.5
Imidazoles	J01XD	2.7	6.9	2.8
Penicilinas+HBL*	J01C	2.2	0.9	4.1
Piperazilina/tazobactam	J01CR05	1.5	0.9	4.1
Ampicilina/Sulbactam	J01CR01	0.7	-	-
Polimixinas	J01XB	0.2	0.5	1
Oxazolidonas	J01XX	0.1	0.1	0.8
Tetraciclinas	J01AA	0.1	0.2	1.1
Combinación de Sulfas**	J01EE	0.3	0.1	4.8

* **BL:** Inhibidores de Beta Lactamasas **Combinación de Sulfas: Sulfametoxazol + Trimetoprima

Fuente: SGH-HNERM. Celdas vacías: ausencia de datos

Tabla 2. Consumo promedio de antimicrobianos de reserva (DDD/100 camas-día) en los Departamentos de Medicina Interna, Cirugía y Cuidados Intensivos. Periodo 2008-2011

Antimicrobianos de reserva	Nº DDD/100 camas-día		
	Medicina Interna	Cirugía	Cuidados Intensivos
Ceftriaxona	15.6	7.6	5.3
Imipenem	6.6	4.8	13.2
Vancomicina	4.7	6.5	11.5
Metronidazol	2.7	6.9	2.8
Meropenem	1.1	2.2	7
Ceftazidima	7	2.3	2.8
Pipe/tazo (*)	1.5	0.9	4.1
Cefepima	1.8	2.5	11.9
Ciprofoxacino	3.6	4.4	2.5
Ampicilina/Sulbactam	0.7	-	-
Ertapemem	0.1	0.1	0.7
Colistina	0.2	0.5	1
Linezolid	0.1	0.1	0.8
Tigeciclina	0.1	0.2	1.1
Aztreonam	0.1	-	-
SMTX/TMP (**)	0.3	0.1	4.8
TOTAL	46.2	39.1	69.6

Fuente: SGH HNERM

(*) : Piperazilina/ tazobactam (**) : Sulfametoxazol/ trimetoprim

Tabla 3. Evolución de los consumos de antimicrobianos de reserva en los Departamentos de Medicina, Cirugía y Cuidados Intensivos del HNERM. 2008-2011

Antimicrobiano	MEDICINA INTERNA				CIRUGIA				CUIDADOS INTENSIVOS																
	DDD/100 Días-Cama			Sd	DDD/100 Días-Cama			Sd	DDD/100 Días-Cama			Sd													
	2008	2009	2010		2008	2009	2010		2008	2009	2010		2011												
				% TOTAL	% de variación	PROM	% TOTAL	% de variación	PROM	% TOTAL	% de variación	PROM	% TOTAL	% de variación	Sd										
Ceftriaxona	15.7	17.1	15.3	14.2	15.6	35	-9.50	1.2	9.2	8.1	8.6	4.4	4.4	7.6	21.00	-51.90	2.16	4.7	5.2	4.1	7.0	5.3	8.00	49.00	1.25
Ceftazidime	7.5	7.9	6.6	5.9	7.0	16	-20.90	0.9	3.6	2.7	2.0	0.9	2.3	6.00	-75.00	1.14	4.3	2.8	2.1	1.9	2.8	4.00	-55.70	1.09	
Imipenem /Cilastatina	5.6	6.6	7.3	7.1	6.6	15	26.20	0.76	4.8	5.5	6.1	2.8	4.8	13.00	-41.60	1.44	14.8	12.4	12.1	13.3	13.2	19.00	-9.80	1.21	
Vancomicina	4.0	4.9	4.8	5.1	4.7	10	28.20	0.48	6.4	6.6	7.2	5.6	6.5	18.00	-12.90	0.66	11.2	10.6	10.8	13.3	11.5	17.00	18.40	1.24	
Ciprofloxacino	3.6	4.4	2.9	3.5	3.6	8	-2.30	0.62	4.3	5.7	4.2	3.4	4.4	12.00	-21.40	0.96	3.4	3.1	1.3	2.4	2.5	4.00	-28.60	0.93	
Metronidazol	2.3	3.1	2.8	-	2.7	5	21.70	0.4	6.3	7.9	6.6	-	6.9	14.00	4.80	0.85	3.4	2.7	2.4	-	2.8	3.00	-29.40	0.51	
Cefepime	1.4	1.8	1.7	2.4	1.8	4	74.00	0.42	1.0	1.8	3.6	3.4	2.5	7.00	229.00	1.26	9.1	11.3	11.0	16.4	11.9	17.00	79.80	0.93	
Pipe/tazo*	0.8	1.4	1.4	2.3	1.5	3	197.70	0.62	0.6	0.9	0.9	1.0	0.9	2.00	78.10	0.17	3.0	4.2	3.7	5.6	4.1	6.00	85.80	1.1	
Ampi/sulbactam**	0.5	0.7	0.8	0.6	0.7	1	14.00	0.13																	
SMTX/TMP***	0.3	0.3	0.2	-	0.3	0	-41.30	0.08	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.00	-31.20	0.05	6.2	3.0	3.9	6.1	4.8	7.00	-1.50	1.6	
Meropenem	0.1	0.6	0.8	2.7	1.1	2	2554.00	1.14	0.3	2.2	2.4	3.7	2.2	6.00	1214.90	1.4	2.3	7.0	6.2	12.5	7.0	10.00	451.80	4.2	
Ertapenem	-	-	0.1	-	0.1	0	-	-	-	-	-	0.1	0.1	0.00	-	-	-	0.4	0.5	1.2	0.7	1.00	189.90	0.44	
Colistina	-	-	0.1	0.3	0.2	0	402.90	-	-	-	0.4	0.6	0.5	1.00	42.40	0.14	-	0.5	0.8	1.8	1.0	1.00	268.60	0.68	
Linezolid	-	-	-	0.1	0.1	0	-	-	-	0.1	0.0	0.1	0.1	0.00	-33.00		0.4	0.7	0.8	1.5	0.8	1.00	329.60	0.47	
Tigeciclina	-	-	-	0.1	0.1	0	-	-	-	-	-	0.2	0.2	0.00	-37.40		0.2	0.9	1.2	2.0	1.1	2.00	843.00	0.75	
Aztreonam	-	-	-	0.1	0.1	0	-	-	-	-	-	-	-												
TOTALES	41.7	48.8	44.9	44.4	46.2	100	6.50		36.7	41.9	42.2	26.2	39.1	100.00	-37.40		63.0	64.8	61.0	85.1	69.6	100.00	35.10		

Fuente: SGH-HNERM. PROM: PROMEDIO. %Total: %del total en DDD. (*) Piperazilina/tazobactam. (**) Ampicilina/sulbactam. (***) Sulfametoxazol/trimetoprim. Sd: desviación estándar

Tabla 4. Diagnósticos de Infección en los departamentos de Medicina Interna, Cuidados Intensivos, y Cirugía en el HNERM. Periodo 2008 – 2011

Diagnostico de infeccion	Medicina Interna		Cuidados		Cirugia		TOTAL	%
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Infecciones del Tracto Respiratorio inferior	8335	31.30	2975	33.40	2807	20.80	14117	28.80
Infecciones del Tracto del Tracto Urinario	6458	24.20	1241	13.90	1442	10.70	9141	18.60
Sepsis y bacteremia	4941	18.50	3306	37.20	2918	21.60	11165	22.80
Infecciones de Piel y Tejidos Blandos	2682	10.10	259	29.00	2153	15.90	5094	10.40
Infecciones Intra-abdominales	1943	7.30	745	8.40	3159	23.40	5847	11.90
Infecciones en inmunosuprimidos	1194	4.50	167	1.90	161	1.20	1522	3.10
Infecciones sastrointestinales	390	1.50	23	0.30	80	0.60	493	1.00
Infecciones de hueso y articulaciones	212	0.80	20	0.20	96	0.70	328	0.70
Infecciones del Sistema Nervioso Central	173	0.60	63	0.70	505	3.70	741	1.50
Infecciones del Tracto Respiratorio superior	110	0.40	40	0.40	46	0.30	196	0.40
Infecciones Cardiovasculares	108	0.40	46	0.50	125	0.90	279	0.60
Infeccion del Sistema Reproductor	87	0.30	4	0.00	32	0.20	123	0.30
Infecciones Oculares	4	0.00	10	0.10	3	0.00	17	0.00
TOTAL	26637	100.00	8899	100.00	13527	100.00	49063	100.00

Fuente: SGH Hospital HNERM .Nº: Número de infecciones registradas. %: Porcentaje de infecciones del total de cada departamento

Tabla 5. Prescripción de antimicrobianos de reserva (DDD/100 camas –día) en los departamentos de Medicina Interna, Cirugía y Cuidados Intensivos del HNERM. 2008-2011.

Infecciones	Antimicrobianos	Departamentos					
		Medicina interna		Cirugía		Cuidados Intensivos	
		DDD*	%	DDD*	%	DDD*	%
Infecciones del tracto respiratorio bajo	Ceftriaxona	4.13	35	0.99	13	1.13	6
	Ceftazidime	2.54	21	0.72	9	0.92	5
	cefepime	0.92	8	1.24	16	4.68	24
	Imipenem	1.57	13	1.07	14	2.68	14
	meropenem	0.33	3	0.63	8	1.58	8
	vancomicina	1.09	9	1.81	24	2.69	14
Infecciones del tracto urinario	Ceftriaxona	4.16	45	0.91	25	0.87	12
	Ceftazidime	0.76	8	0.18	5	0.18	5
	cefepime	0.22	2	0.26	7	1.03	14
	Imipenem	1.63	18	0.85	18	1.35	18
	meropenem	0.2	2	0.08	2	0.67	9
	Ciprofloxacina	0.68	7	0.55	15	0.26	4
Sepsis y Bacteremia	Ceftriaxona	1.41	20	1.11	14	0.78	5
	Ceftazidime	0.73	10	0.22	3	0.3	2
	cefepime	0.25	4	0.38	5	1.38	9
	Imipenem	1	14	0.99	12	2.35	16
	meropenem	0.24	3	0.67	8	1.95	13
	Tigeciclina	0.02	0	0.09	1	0.54	4
	vancomicina	1.33	19	1.21	15	2.96	20
	Metronidazol	0.54	8	1.7	21	0.44	3
Infecciones intraabdominales	Ceftriaxona	0.79	24	1.8	23	0.51	13
	Ceftazidime	0.73	10	1.14	2	0.09	2
	cefepime	0.02	1	0.07	1	0.1	3
	Imipenem	0.31	10	0.64	8	0.74	19
	meropenem	0.05	2	0.06	1	0.27	7
	metronidazol	0.76	23	2.58	33	0.86	22
	Ciprofloxacino	0.5	15	1.61	21	0.36	9
	vancomicina	0.2	10	0.28	4	0.35	9

Fuente: SGH HNERM. DDD*:DDD/100 camas-día. %: porcentaje de DDD prescritas en cada una de las infecciones

Tabla 6. Porcentajes de resistencia, evolución y significancia estadística, de gérmenes de cultivos de muestras de sangre, orina y secreciones, en los departamentos de Medicina interna, Cirugía y Cuidados Intensivos, del HNERM durante el periodo 2009 – 2011.

Resistencia (%), evolucion y significancia estadística(P) de Germen de departamentos del HNERM																				
Departamento de Medicina Interna																				
Gémenes	<i>E. coli</i>				<i>Klebsiella pneumoniae</i>				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				<i>Enterobacter spp.</i>				<i>Acinetobacter spp.</i>			
ANOS	2009	2010	2011	p(+)	2009	2010	2011	p(+)	2009	2010	2011	p(+)	2009	2010	2011	p(+)	2009	2010	2011	p(+)
No Cepas	701	87	16		158	26	46		120	23	31		47	6	5		78	7	6	
Antibióticos																				
Ceftazidime	43	50	34.8	0.5122	66.7	78.3	71.4	0.5484	44.6	60	61	0.1032	53	80	100	0.0436*	76	85.7	83.3	0.7612
Ceftriaxona	42.9	51.2	35.2	0.5381	68.1	78.3	69.6	0.8472									75.6	83.3	83.3	0.6698
Imipenem	0.8	0	0	0.7195	0	0	0		38.5	32	38.2	0.9756	2	0	0	0.7496	63.4	100	50	0.5137
Meropenem	1.7	0	0	0.5989	0	0	0										65.7	80	50	0.4384
Ciprofloxacino	75.7	75.9	77	0.9045	67.7	80	66.7	0.8986	56.8	64	40.6	0.107	59.2	60	71.4	0.5959	82.9	100	83.3	0.98
Amikacina	3.2	3.4	6.3	0.4905	26.3	42.3	12.5	0.051	37.6	48	20.6	0.0751	28.6	33.3	57.1	0.1915	76.2	100	50	0.1569
Gentamicina	38.2	35.3	39.5	0.9157	52.7	69.2	56.2	0.6753	41.2	52	33.3	0.4226	48.9	60	85.7	0.6342	56.2	57.1	100	0.0353*
Pipe/Tazo (**)	4.4	4.6	4	0.0938	30.5	32	27.1	0.657	33.9	38.4	89.5	0*	36.8	0	60	0.312				
SMTX/TMP (***)													60.4	60	57.1	0.886				
Cefepime									43.2	48	44.1	0.9282	51	33.3	71.4	0.3849	78.8	71.4	83.3	0.7938
Departamento de Cirugía																				
Gémenes	<i>E. coli</i>				<i>Klebsiella pneumoniae</i>				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				<i>Enterobacter spp.</i>				<i>Acinetobacter spp.</i>			
ANOS	2009	2010	2011	p(+)	2009	2010	2011	p(+)	2009	2010	2011	p(+)	2009	2010	2011	p(+)	2009	2010	2011	p(+)
No. Cepas	86	20	25		26	3	15		52	16	9		26	2	12		26	9	10	
Antibióticos																				
Ceftazidime	56.1	42.9	23.1	0.0037*	0	0	60	0*	49	50	71.4	0.2142	57.7		100	0.0075*	91.3	100	100	0.3353
Ceftriaxona	56.8	42.9	28.6	0.0131*	87.8	100	60	0.0393*									91.7	100	100	0.3474
Imipenem	0.8	0	0	0.6537	0	0	0		58	0	33.3	0.1696	7.7		0	0.3233	73.9	100	100	0.0729
Meropenem	2.8	0	0	0.3936	0	0	0										75	100	100	0.0807
Ciprofloxacino	78.6	57.1	56	0.0242*	6.5	50	53.3	0*	60.4	60	44	0.3574	38.5		45.5	0.6831	91.3	100	100	0.3353
Amikacina	5.5	0	4	0.7654	39.1	33.3	13.3	0.0013*	50	0	0	0.005*	3.8		9.1	0.5044	87.5	100	87.5	1
Gentamicina	47.6	33.3	32	0.1667	65.2	100	66.7	0.9223	48.5	50	25	0.1908	53.8		45.5	0.6342	63.6	50	75	0.5154
Pipe/Tazo (**)	3.1	0	8	0.2825	13	0	20	0.5514	36.5	50	85.7	0.006*	23.1		40	0.2831				
SMTX/TMP (***)													69.2		63.6	0.732				
Cefepime									55.8	0	33	0.216	50		63.6	0.434	94.4	100	100	0.4449
Departamento de Cuidados Intensivos																				
Gémenes	<i>E. coli</i>				<i>Klebsiella pneumoniae</i>				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				<i>Enterobacter spp.</i>				<i>Acinetobacter spp.</i>			
ANOS	2009	2010	2011	p(+)	2009	2010	2011	p(+)	2009	2010	2011	p(+)	2009	2010	2011	p(+)	2009	2010	2011	p(+)
No. Cepas	100	31	31		72	31	30		127	42	25		26	2	12		67	26	29	
Antibióticos																				
Ceftazidime	68.7	60.7	38.9	0.0029*	71	82.4	85.7	0.1166	56	56.8	85.7	0.0054*	57.7		100	0.0075*	75.8	92.3	100	0.0037*
Ceftriaxona	68.4	62.1	45	0.0185*	71	84.2	87.5	0.076									76.1	96.2	100	0.0039*
Imipenem	4	0	3.2	0.8389	0	0	0	1	71.1	73.2	48	0.0244*	7.7		0	0.3233	68	100	100	0*
Meropenem	0	0	0	1	0	0	0	1									74.1	94.7	100	0.0025*
Ciprofloxacino	77	80.6	74.2	0.7486	70.6	61.9	56.7	0.1753	60.5	40.5	29.2	0.004*	38.5		18.2	0.2128	81.7	100	100	0.0136*
Amikacina	10	9.7	0	0.067	30.4	33.3	23.3	0.4683	46.8	28.6	8	0.0003*	3.8		9.1	0.5044	77.6	100	96.6	0.0218*
Gentamicina	50	41.9	36.7	0.1948	55.1	57.1	75.4	0.055	58.4	29.7	24	0.0016*	53.8		45.5	0.6342	65.6	57.7	74.5	0.3896
Pipe/Tazo (**)	6	9.7	9.7	0.4769	29	40	43.3	0.1623	52.4	48.6	84.6	0.0029*	23.1		40	0.2831				
SMTX/TMP (***)													69.2		69.2	0.732				
Cefepime									57.1	39	28	0.0077*	50		63.6	0.434	50		63.6	0.0018*

Fuente: Microbiología HNERM (**): Piperazilina/tazobactam (***) Sulfametoxazol/trimetoprim p(+) Significancia estadística* (P< 0.05) comparando los % de resistencia del año 2009 con el año 2011

Tabla 7. Correlación entre el consumo (DDD/100 camas-día) y resistencia bacteriana (%) en los departamentos de Medicina Interna, Cirugía y Cuidados Intensivos del HNERM. Periodo 2009-2011.

Correlacion entre consumo y resistencia bacteriana por Departamentos HNERM.						
Coefficiente de correlación* (rho)						
Años	2009-2011		2009-2011		2009-2011	
Departamentos	Medicina Interna		Cirugía		Cuidados Intensivos	
<i>Staphylococcus aureus</i>	rho*	P**	rho*	P**	rho*	P**
Numero de cepas	154		51		140	
Oxacilina	0.5	0.667	0	1	-0.5	0.667
Trimet/ sulfa vancomicina	0.5	0.667	0.5	0.667	-0.5	0.667
<i>E.coli:</i>						
Numero de cepas	804		131		162	
Ceftazidime	0.5	0.667	1*	0**	1*	0**
Ceftriaxona	0.5	0.667	0.5	0.667	-0.5	0.667
Imipenem	-0.87	0.333	0	1	0.5	0.667
Ciprofloxacina	1*	0**	1*	0**	-0.5	0.667
Amikacina	-0.5	0.667	0.5	0.667	1*	0**
Gentamicina	0.5	0.667	0.5	0.667	-1	
Pipe/tazo	-1		0.5	0.667	-0.5	0.667
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	230		44		123	
Numero de cepas						
Ceftazidime	-0.5	0.667	0.5	0.667	-1	
Ceftriaxona	-0.5	0.667	1*	0**	0.5	0.667
Imipenem	-0.5	0.667	0	1	0	1
Ciprofloxacina	-1		0.5	0.667	1*	0**
Amikacina	0.5	0.667	1*	0**	0.5	0.667
Gentamicina	-1		1*	0**	1*	0**
Pipe/tazo	0.5	0.667	-1	0	0.5	0.667
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	174		77		194	
Numero de cepas						
Ceftazidime	-0.5	0.667	-0.5	0.667	-0.5	0.667
Cefepime	1*	0**	-0.5	0.667	-0.5	0.667
Imipenem	-0.5	0.667	-0.5	0.667	-1	
Pipe/tazo	0.5	0.667	0.5	0.667	1*	0**
Ciprofloxacina	-0.5	0.667	0.5	0.667	0.5	0.667
Amikacina	0.5	0.667	1*	0**	1*	0**
Gentamicina	-1		0.5	0.667	1	
<i>Acinetobacter spp.</i>	91		45		122	
Numero de cepas						
Imipenem	-0.5	0.667	0	1	0	1
Amikacina	0.5	0.667	0	1	-0.5	0.667
Gentamicina	-0.5	0.667	-1		0.5	0.667
Ciprofloxacina	-1		0.866	0.333	0.866	0.33
Ceftazidime	0.5	0.667	-0.86	0.333	-1	
ceftriaxona	-0.86	0.333	0	1	0.5	0.667
cefepime	-0.5	0.667			0.5	0.667

rho*: coeficiente de correlacion ≥ 0.5 P**: significancia estadística $P < 0.05$

Gráfico 1

