

Medicent Electrón. 2016 oct. -dic. ;20(4)

UNIVERSIDAD CENTRAL «MARTA ABREU» DE LAS VILLAS
CENTRO DE BIOACTIVOS QUÍMICOS
SANTA CLARA, VILLA CLARA

ARTÍCULO ORIGINAL

Consumo y resistencia a los antibacterianos en un hospital de segundo nivel

Antibacterial drug consumption and resistance in a second - level hospital

Ester María Hernández Martínez¹, Yenisbel Marín Conde¹, Daymí Carrazana García¹, Mildrey Vales Almodóva², Yisel Ramos Villanueva³

1. Universidad Central Marta Abreu de Las Villas. Santa Clara, Villa Clara, Cuba: Correo electrónico: emaria@uclv.cu
2. Universidad de Ciencias Médicas Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.
3. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Dr. Celestino Hernández Robau. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

RESUMEN

Introducción: debido a la amenaza para la salud pública que representa la resistencia a los antibacterianos, se realizó este trabajo con el objetivo de determinar la relación entre el consumo de antibacterianos y los perfiles de resistencia bacteriana en el Hospital Universitario «Dr. Celestino Hernández Robau».

Métodos: se realizó un estudio correlacional que constó de dos fases: primero, un estudio de consumo y análisis de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos, y una segunda fase en la que se estableció la relación entre el consumo y la mencionada resistencia a los antibacterianos.

Resultados: el antibacteriano más consumido en los años estudiados fue la ceftriaxona con una dosis diaria definida de 0,09 en 100 camas por día. *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* fueron los microorganismos más prevalentes (23,8 % y 26,05 %, respectivamente) y la cefazolina fue el antibiótico que presentó mayor porcentaje de resistencia, seguido de la ceftriaxona. Existió correlación positiva o directa entre la resistencia a los antibacterianos de las cepas bacterianas y el consumo de dichos antibacterianos en la mayoría de los aislamientos realizados.

Conclusiones: el aumento en el consumo de ceftriaxona, cefazolina, ceftazidima, gentamicina y amikacina provocó un aumento en la resistencia antibacteriana de la mayoría de las cepas evaluadas. En el caso de ciprofloxacina, un aumento en el consumo indujo una disminución de la resistencia antibacteriana de todas las cepas bacterianas en estudio.

DeCS: utilización de medicamentos/estadística & datos numéricos farmacorresistencia bacteriana.

ABSTRACT

Introduction: this research was aimed at determining the relation between the consumption of antibacterial drugs and resistance profiles at the «Dr. Celestino Hernández Robau» University Hospital due to the threat that represents antibacterial drug resistance for the public health.

Methods: a correlational study consisting of two stages was carried out. First, the study of the consumption and analysis of bacterial resistance to antimicrobial drugs was made, and secondly, the relation between the consumption and the antibacterial resistance.

Results: the most used antibacterial drug in the last years was ceftriaxone with a defined daily dose of 0.09 per 100 bed-days. *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* were the most prevailing microorganisms (23.8 % and 26.05 %, respectively), and cefazoline was the antibiotic with the highest resistance percentage followed by ceftriazone.

Conclusions: there was an increase in the antibacterial resistance in most of the evaluated strains after increasing the use of ceftriazone, cefazoline, ceftazimide, gentamicin and amikacin. On the other hand, there was a decrease in the antibacterial resistance of all strains studied after increasing the use of ciprofloxacin.

DeCS: drug utilization/statistics & numerical data, drug resistance, bacterial.

INTRODUCCIÓN

Los antibacterianos son un grupo de fármacos de amplia utilización en el medio hospitalario y generan un coste elevado. Se calcula que un 30 % de los pacientes ingresados en un hospital son tratados con antibacterianos, y este grupo representa una cuarta parte del gasto global de medicamentos de un hospital.¹

El fenómeno de la resistencia se produce por el propio uso del antibacteriano e, incluso, se ha informado que es un hecho natural anterior al uso clínico de los antibacterianos, al descubrirse genes resistentes en antiguas formas de vida.^{2,3}

El Comité de Prevención y Control de las Infecciones Intrahospitalarias, el cual está contenido en el Programa de prevención y control de la infección intrahospitalaria, nace como consecuencia de la importancia de la infección nosocomial y la magnitud de dicho problema en términos de morbilidad y mortalidad, así como del capítulo de los costes económicos secundarios, sobre los que se ha enfatizado repetidamente en las últimas décadas. Se conoce que, a escala mundial, las infecciones nosocomiales alcanzan alrededor del 5 %, con una mortalidad relacionada del orden del 20-80 % y un coste adicional muy alto.⁴ En Cuba, esta comisión está comúnmente compuesta por licenciados en farmacia, infectólogos, cirujanos, especialistas en medicina interna y microbiólogos, y tiene como función evaluar en sesiones diarias (de lunes a viernes) las propuestas de pautas terapéuticas para los pacientes hospitalizados presentadas por los médicos asistenciales y fundamentadas en los elementos clínicos y los estudios complementarios. Los servicios clínicos y quirúrgicos confeccionan las guías de tratamiento antibacteriano para las infecciones y para la profilaxis perioperatoria, tomando en consideración la mejor evidencia publicada y el cuadro básico de medicamentos.

El Hospital Universitario Clínico Quirúrgico «Dr. Celestino Hernández Robau» de la ciudad de Santa Clara es de alta complejidad, pues se dedica a la atención hospitalaria, la investigación y la docencia médica. Asimismo, brinda servicio a todas las provincias del centro del país: Villa Clara,

Cienfuegos, Sancti Spíritus y Ciego de Ávila. Atiende a todos los remitidos de los municipios de Placetas, Cifuentes y Ranchuelo, y dentro del municipio de Santa Clara, los policlínicos: «Santa Clara», «Marta Abreu» y «José R. León Acosta».

Por estas razones, en la investigación que se presenta se define como problema a resolver:

No existe un estudio que integre datos de consumo de antibióticos con los perfiles de resistencia bacteriana de aislados de pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario Clínico Quirúrgico «Dr. Celestino Hernández Robau». Por estas razones, se realizó la presente investigación, con el objetivo de determinar si existe relación entre el consumo de antibacterianos y los perfiles de resistencia bacteriana en este hospital.

MÉTODOS

Se realizó un estudio correlacional, que constó de dos fases: una primera fase en la que se realizó un estudio de utilización de medicamentos (consumo) y un análisis de la resistencia de cepas bacterianas, y una segunda fase en la que se estableció la relación entre el consumo y la resistencia a los antibacterianos.

Para el estudio de consumo, se escogieron todos los expedientes de consumo de antibacterianos en el período comprendido entre los años 2011 y 2013. Se tomaron datos de los registros del laboratorio de microbiología del hospital de 714 aislamientos de microorganismos (hemocultivo, catéter, urocultivo y secreciones) en los pacientes ingresados en el hospital durante los años 2011, 2012 y 2013.

Para el cálculo del consumo de los antibacterianos a estudiar, se utilizaron las siguientes fórmulas:⁵

$$\text{No. de DDD} = \frac{\text{Medicamento total consumido durante un año (mg)}}{\text{DDD del medicamento (mg)}}$$

$$\text{DDD/100 camas-días} = \frac{\text{consumo de un determinado fármaco en mg durante un período «a»}}{\text{DDD en mg} \times \text{n.º de días incluidos en el período «a»} \times \text{n.º de camas} \times \% \text{ de ocupación}} \times 100$$

Donde:

DDD: Unidad técnica de medida de consumo de fármacos, conocida como dosis diaria definida, y que expresa la dosis diaria de un fármaco para su principal indicación en adultos. Los valores de DDD se encuentran disponibles en el Centro de Colaboración de la OMS.⁶

Porcentaje de ocupación: es el número promedio de camas que estuvieron ocupadas diariamente durante un período, expresado en porcentaje. El índice ocupacional proporcionado por el Departamento de Estadística del Hospital fue de 83,8 % para el 2011; 85,4 % para el año 2012 y de 85,8 % para el 2013.

Las **camas-día disponibles:** período de 24 horas durante el cual una cama de hospital se mantiene a disposición para el uso de pacientes internados; fueron 214 para los años 2011 y 2012, y 213 para el año 2013.

Se utilizaron los registros del laboratorio de microbiología del hospital. Se solicitó al responsable del laboratorio los resultados obtenidos de las pruebas de susceptibilidad *in vitro* a los antibacterianos de las cepas aisladas de las muestras procesadas durante los años 2011, 2012 y 2013. Las muestras utilizadas para obtener los aislamientos fueron: hemocultivo, catéter, urocultivo y secreciones.

La resistencia bacteriana se expresó como el porcentaje de cepas resistentes de cada especie a cada uno de los antibacterianos.

Se elaboraron tablas con los datos de consumo promedio de los antibacterianos (expresados en DDD/100 camas-día) y los niveles de resistencia totales (expresados en porcentaje) a los respectivos antibacterianos hallados en los gérmenes aislados de muestras de pacientes hospitalizados.

La relación consumo-resistencia para cada antibacteriano se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Pearson, luego de verificar el cumplimiento de los supuestos para la utilización de este, utilizando el paquete estadístico SPSS versión 17.0.

RESULTADOS

En el período de estudio, se emplearon 17 antibacterianos. De estos, 15 son inyectables y dos de administración oral.

Los valores del No. de DDD de los antibacterianos analizados en el período de estudio y DDD/100 camas-días se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Consumo de antibacterianos en los pacientes hospitalizados.

Antibacterianos	2011		2012		2013	
	No. DDD	DDD/100 camas-días	No. DDD	DDD/100 camas-días	No. DDD	DDD/100 camas-días
Amikacina	887,50	0,01	1185,00	0,02	1284,00	0,02
Gentamicina	510,00	0,01	732,00	0,01	793,67	0,01
Ceftriaxona	6041,50	0,09	6313,50	0,09	5728,50	0,09
Cefazolina	2058,67	0,03	2922,67	0,04	2423,00	0,04
Ceftazidima	1079,00	0,02	1230,25	0,02	871,00	0,01
Ciprofloxacina	650,40	0,01	1023,20	0,01	1153,60	0,02

Fuente: Datos adquiridos de los expedientes de antibacterianos.

La ceftriaxona fue el antibacteriano de mayor consumo, seguido de la cefazolina. La ceftazidima presentó un alto consumo, pero en menor proporción que la ceftriaxona. De los antibacterianos estudiados, el menos consumido en los años en estudio fue la gentamicina.

En el caso de amikacina, gentamicina y ciprofloxacina se evidenció un aumento en el consumo del año 2011 al 2013; en cambio, ceftriaxona, cefazolina y ceftazidima (cefalosporinas) aumentaron su consumo del año 2011 al 2012 y lo disminuyeron del 2012 al 2013.

Como se muestra en la tabla 2, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* fueron los microorganismos más prevalentes en el período estudiado, con porcentajes de 28,88 y 22,96 para el año 2011, 16,36 y 34,94 % para el año 2012 y 28,06 y 19,67 % para el 2013; solo en el 2011 *Pseudomonas spp.* sobrepasó a *E coli* con un 25,93 %. Como se puede observar, la cantidad de cepas de *Staphylococcus aureus* aumentaron de un año a otro, mientras que *E coli* disminuyó del año 2012 al 2013.

Tabla 2. Microorganismos aislados en las muestras seleccionadas.

Microorganismos	2011		2012		2013	
	Total	%	Total	%	Total	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	39	28,88	44	16,36	87	28,06
<i>Escherichia coli</i>	31	22,96	94	34,94	61	19,67
<i>Klebsiella spp.</i>	17	12,6	20	7,43	45	14,5
<i>Pseudomonas spp.</i>	35	25,93	34	12,64	38	12,25
<i>Acinetobacter spp</i>	0	0	25	9,29	26	8,38
<i>Enterobacter spp.</i>	0	0	15	5,58	24	7,74
<i>Proteus spp.</i>	13	9,63	16	5,95	11	3,54
<i>Enterococcus spp.</i>	0	0	11	4,09	9	2,9
<i>E. viridans</i>	0	0	4	1,49	4	1,29
<i>Citrobacter spp.</i>	0	0	5	1,86	4	1,29
<i>Staphylococcus spp.</i> (coagulasa -)	0	0	1	0,37	1	0,32

En la tabla 3 se observan los resultados obtenidos de los estudios de resistencia realizados a las cepas de bacterias más frecuentemente aisladas en los años estudiados.

Tabla 3. Resistencia a los antimicrobianos de los microorganismos aislados.

Antibacterianos	Microorganismos				
	Años	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>
Cefazolina	2011	96,70	70,50	NP	76,90
	2012	68,18	88,89	91,67	91,67
	2013	80,54	84,71	100,00	100,00
Gentamicina	2011	51,60	35,20	NP	23,00
	2012	54,44	41,67	65,08	65,08
	2013	40,23	54,55	18,75	18,75
Amikacina	2011	9,60	17,60	NP	0,00
	2012	6,25	0,00	15,87	15,87
	2013	11,16	16,61	18,75	18,75
Ceftriaxona	2011	70,90	47,70	NP	30,70
	2012	62,88	83,33	65,08	73,81
	2013	57,64	72,97	28,75	18,75
Ciprofloxacina	2011	77,40	58,80	NP	53,80
	2012	69,06	10,00	48,41	44,56
	2013	57,59	23,58	19,63	18,75
Ceftazidima	2011	NP	NP	NP	NP
	2012	84,85	70,00	41,67	61,11
	2013	49,25	67,68	23,75	18,75

NP: no probados.

En *E. coli*, se observó una disminución de la resistencia para todos los antibacterianos, con excepción de cefazolina y amikacina, que aumentaron del año 2012 al 2013. En *Klebsiella spp.* existió disminución de la resistencia del año 2011 al 2012 y crecimiento del 2012 al 2013 para ciprofloxacina y amikacina; para el resto de los antibacterianos, aumentó la resistencia del 2011 al 2012 y disminuyó del 2012 al 2013. La resistencia de *Enterobacter spp.* disminuyó para todos los antibacterianos, con excepción de amikacina y cefazolina. En *Proteus spp.* la resistencia aumentó para cefazolina y amikacina y disminuyó para ceftazidima y ciprofloxacina del 2011 al 2013, pero no fue así para gentamicina y ceftriaxona, que aumentó de 2011 a 2012 y disminuyó de 2012 a 2013.

La correlación entre la resistencia a los antibacterianos (expresada en porcentajes) en las especies más frecuentemente aisladas en el Hospital y los valores de DDD/100 camas-día calculados para esos antibacterianos, se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Correlación entre el consumo y resistencia a los antibacterianos.

Antibacterianos	Microorganismos			
	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Proteus</i> spp.
Cefazolina	- 0,98	0,91	-1	0,53
Gentamicina	- 0,52	0,88	-1	0,22
Amikacina	0,05	-0,31	1	0,99
Ceftriaxona	0,62	0,02	1	0,84
Ciprofloxacina	- 0,94	-0,86	-1	- 0,86
Ceftazidima	1	1	1	1

Existió correlación positiva o directa entre la resistencia a los antibacterianos de las cepas bacterianas y el consumo de dichos antibacterianos para la mayoría de los aislados bacterianos. La correlación entre el consumo de amikacina con la resistencia bacteriana de *E. coli* y *Klebsiella* spp. fue débil, al alcanzar valores cercanos a 0, así como entre el consumo de ceftriaxona con la resistencia de *Klebsiella* spp. a dicho antibacteriano.

En el caso de la ceftriaxona, que es el antibiótico de mayor consumo en todas las cepas, mostró correlación positiva; a medida que aumentó el consumo, se favoreció la resistencia de *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. y *E. coli*, y fue de valor 1, o sea, correlación perfecta para *Enterobacter* spp. Para ceftazidima, se benefició la resistencia de todas las cepas al aumentar el consumo con correlación perfecta. En ciprofloxacina, la correlación fue negativa fuerte para todas las cepas, excepto para *Pseudomonas* spp., lo que significa que a medida que aumenta el consumo, la resistencia bacteriana de las cepas disminuye.

DISCUSIÓN

En un estudio de prevalencia nacional de infección nosocomial realizado en el año 2004 en Cuba, se evidenció el uso irracional de los agentes antimicrobianos en los hospitales cubanos.⁷ En los servicios clínicos, los agentes antimicrobianos son ampliamente utilizados y, según se ha informado, entre el 20 y el 50 % de los casos la indicación es cuestionable o inapropiada, por lo que la prescripción indiscriminada hace inefectivo, y de un costo muy elevado, el tratamiento a estos pacientes.⁸

En los años estudiados, el antibiótico de mayor consumo fue la ceftriaxona, según su valor en DDD/100 camas-días, lo que coincide con lo informado en varios hospitales del país.⁹ El amplio espectro antimicrobiano de esta cefalosporina garantiza que el tratamiento a las afecciones más frecuentes que causan el ingreso hospitalario (bronconeumonías, sepsis quirúrgicas y abscesos tumorales), resulte efectivo en la mayoría de los casos.¹⁰

La promoción y la vigilancia del uso racional de los medicamentos constituyen un componente esencial de la política de una institución. Su uso inapropiado es un problema complejo en el que intervienen múltiples factores interrelacionados: creencias culturales y sociales, conocimientos y actitudes, infraestructura e intereses económicos. Su análisis requiere el desarrollo de una combinación de estrategias.¹¹

Uno de los problemas más importantes que afecta la salud pública de la mayoría de los países del mundo, es la creciente resistencia a los antimicrobianos por parte de los microorganismos. El incremento en la utilización de antibacterianos, su mal uso y otros factores, han dado lugar, en las últimas décadas, a la emergencia de cepas resistentes. Diferentes países comparten la

preocupación por este tema, por lo que han promovido y subsidiado la implementación de proyectos que establecen la vigilancia de la resistencia y permiten seguir su evolución epidemiológica.

Coincidentemente con lo informado en la literatura científica,¹² *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* fueron los microorganismos más prevalentes. En una investigación realizada en Cuba,¹³ se identificaron los microorganismos siguientes: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* sp, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativos, los cuales representan el 80 % del total de las bacterias aisladas en el hospital. Existe coincidencia con la mayoría de los géneros informados en la presente investigación.

Los patógenos más frecuentes en los que América Latina presenta algunas diferencias con EE.UU. y Europa son *Enterococcus faecalis* y *Acinetobacter* spp.,¹⁴ los que representan un problema muy serio en esta región.

Las cefalosporinas, incluso las de primera generación, como la cefazolina, que presentó el mayor porcentaje de resistencia contra *E. coli*, están informadas como activas contra numerosos gérmenes grampositivos, según la literatura científica, y su espectro se extiende también a muchos gramnegativos, entre ellos *E. coli*. Esta resistencia puede deberse a una posible modificación enzimática, ya que las bacterias expresan enzimas capaces de crear cambios en la estructura del antibiótico haciendo que este pierda su funcionalidad.¹⁵

Las β -lactamasas son las enzimas más prevalentes, capaces de hidrolizar el anillo β -lactámico que poseen los antibacterianos de esta familia y, por tanto, pueden inactivarlos para impedir su acción sobre la célula, ya que este anillo es causante, en gran parte, de su acción antimicrobiana. *E. coli* es uno de los gérmenes en quien se ha informado con más frecuencia la presencia de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), lo que le confiere resistencia a esta cefalosporina. La mayoría de las BLEE se han originado por medio de mutaciones espontáneas de β -lactamasas de espectro reducido, por cambios en los aminoácidos en su sitio activo, lo que permite ampliar su capacidad hidrolítica. Una característica importante de las BLEE es que son mediadas por plásmidos, lo cual les confiere una increíble capacidad de diseminación entre diferentes especies. Además, en el mismo plásmido que porta los genes de BLEE, pueden encontrarse otros que codifican resistencia para distintos antibacterianos, como aminoglucósidos, tetraciclinas y el cotrimoxazol, lo cual puede contribuir a la resistencia de múltiples antibacterianos.¹⁵

En *Klebsiella* spp. se aprecian altos porcentajes de resistencia para las cefalosporinas, por lo que se indican las de tercera generación como fármaco de elección en infecciones causadas por este germen; esto puede deberse al alto consumo, sobre todo de la ceftriaxona; para la ciprofloxacina y los aminoglucósidos se aprecian menores porcentajes de resistencia, lo que coincide con lo informado en la literatura.¹⁵

En *Enterobacter* spp. y *Proteus* spp., con excepción de la cefazolina que presentó un 100 % de resistencia, el resto de los antibacterianos tuvieron bajos porcentajes, y se ha informado que la ciprofloxacina, los aminoglucosidos y las cefalosporinas de amplio espectro poseen actividad frente a estos microorganismos. La cefazolina resistente a todas las cepas es una cefalosporina de primera generación y de alto consumo hospitalario.

Tal vez ningún otro factor es más importante en el desarrollo de la resistencia a los antibacterianos que el uso de los antimicrobianos en los hospitales. Trabajos llevados a cabo por otros autores también han demostrado que los cambios en el uso de los antimicrobianos se asocian a variaciones en la resistencia, aunque también se puso en evidencia que la relación entre estas dos variables no necesariamente se mantiene para todas las duplas antibiótico/patógeno.¹⁶

La evolución de la resistencia bacteriana a este grupo de antibacterianos parece responder, tan solo parcialmente, a los cambios en su consumo. Los determinantes de la resistencia son múltiples

y muy complejos, y la terapia antimicrobiana es una de las variables, aunque no la única, que determina la prevalencia de resistencia. Se postula que en un centro hospitalario, en un momento dado, las tasas de resistencia son función del uso de antimicrobianos en esa institución, de las tasas de transmisión cruzada de microorganismos resistentes y del ingreso de patógenos resistentes provenientes de la comunidad. El peso y la importancia de cada uno de estos factores varían según el microorganismo y, en general, se considera que un factor que hace difícil medir esta relación es la dificultad para cuantificar la exposición a los agentes antimicrobianos.

La realización de este estudio identificó a los antibacterianos más consumidos, la Ceftriaxona seguido de Cefazolina y el menos consumido fue la Gentamicina. *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* fueron los microorganismos más prevalentes, siendo la Cefazolina el antibiótico al que mayor porcentaje de resistencia antibacteriana presentaron los microorganismos, seguido de la Ceftriaxona. El aumento en el consumo de Ceftriaxona, Cefazolina, Ceftazidima, Gentamicina y Amikacina provocó un aumento en la resistencia antibacteriana de la mayoría de las cepas evaluadas. En el caso de Ciprofloxacina un aumento en el consumo provocó una disminución de la resistencia antibacteriana de todas las cepas evaluadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pinilla González R, Pisonero Socías JJ, Guanche Garcell H, Fiterre Lancis I, Mir Narbona I, Enseñat Sánchez R. Impacto de un programa de control en los consumos de antibióticos en pacientes quirúrgicos. Rev Cubana Cir [internet]. 2013 ene.-mar. [citado 9 sep. 2015];52(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932013000100002&lng=es
2. Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwits M. Bacterias y fármacos antibacterianos. En: El Manual Merck de Diagnóstico y Tratamiento. Vol. III. 11na. ed. Madrid: Elsevier; 2007. p. 1537-71.
3. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. Enferm Infecc Microbiol Clín [internet]. 2015 Dic. [citado 8 ene. 2016];33(10):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X14003413>
4. Pujol M, Limón E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. Enferm Infecc Microbiol Clín. 2013;31(2):108-13.
5. Telechea OH, Speranza MN, Lucas PL, Santurio GA, Giachetto LG, Algorta RG, *et al.* Evolución del consumo de antibióticos y de la susceptibilidad antimicrobiana en el Centro Hospitalario Pereira Rossell en la era de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Rev Chil Infectol [internet]. 2009 oct. [citado 9 jul. 2015];26(5):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182009000600003&script=sci_arttext
6. World-Health-Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016 [internet]. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2011 [citado 9 jul. 2015]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
7. Guanche Garcell H, Izquierdo-Cubas F, Zambrano A, Frómeta I, Bastanzuri Pagés M, Malpica Dib J, *et al.* Uso de antimicrobianos en instituciones de salud de Cuba. MEDICRIT [internet]. 2009 feb. [citado 18 feb. 2014];6(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Francisco_Izquierdo-Cubas/publication/47641887_Uso_de_Antimicrobianos_en_Instituciones_de_Salud_de_Cuba/links/02e7e517eed0006889000000.pdf

8. Acosta Reynaldo ED, Calvo Barbado DM, Viña Pérez G, Broche Villarreal L. Prescripción de antibacterianos de uso estratégico en hospitales seleccionados del país, por una terapéutica razonada y racional [internet]. La Habana: Convención Internacional de Salud, Cuba- Salud 2015; 2015 [citado 13 dic. 2015]. Disponible en: <http://www.convencionsalud2015.sld.cu/index.php/convencionsalud/2015/paper/view/915/308>
9. Pérez L, García AJ, Alonso L, Rodríguez S. Consumo de antimicrobianos de uso exclusivo hospitalario. Holguín 2008-2012. Rev Salud Quintana Roo [internet]. 2014 jul.-sep. [citado 16 nov. 2014]; 7(29):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.salud.groo.gob.mx/revista/revistas/29/05/05.pdf>
10. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug Information Handbook. Lexi-Comp's drug reference handbooks. 2012-2013. 21 th. ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association, editor; 2013.
11. Cisneros JM, Pérez MA, Gil MV. Política de antibióticos. Comisión de infecciones y uso de antimicrobianos. Enferm Infecc Microbiol Clín. 2014;32(8):533-6.
12. Pareja A, Payeras A, Roca P, Tobías A, Díaz MP, Pérez MC. Incidencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la Meticilina y de *Escherichia Coli-Klebsiella Pneumoniae* con producción de β -Lactamasa de espectro ampliado en el Hospital de Son Llätzer, durante el periodo 2003-2006: Un análisis de serie temporal. Med Balear. 2008;23(1):25-31.
13. Nodarse R. Evaluación de la resistencia bacteriana *in vitro* durante 13 años en una institución. Rev Cubana Med Mil [internet]. 2004 ene.-mar. [citado 14 oct. 2014];33(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572004000100005&Ing=es&nrm=iso&tIng=es
14. Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la Infectología. Rev Panam Salud Pública. 2011;30(6):519-28.
15. Flores J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 5ta. ed. Barcelona: Masson- Salvat; 2008.
16. Buitrago G. Relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana en instituciones colombianas de tercer nivel de atención [tesis]. Colombia: Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina; 2009.

Recibido: 2 de octubre 2015

Aprobado: 20 de diciembre de 2015

Ester María Hernández Martínez. Centro de Bioactivos Químicos. Universidad Central Marta Abreu de Las Villas. Santa Clara. Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: emaria@uclv.cu