

3er. Premio Nivel B

Hospitales III y II

**“Uso Racional de Antimicrobianos
en el Hospital de Emergencias
Grau EsSalud”**

Autores:

- Dr. Humberto Delfin Vásquez Cubas
- Dr. Alberto Flores Granda
Hospital III Emergencias Grau
Gerencia Departamental Lima



RESUMEN

Se evalúa el Programa de Uso Racional de Antimicrobianos de Reserva que se ejecutó en el Hospital Grau-EsSalud, Lima Perú, de enero a diciembre del 2001, teniendo en cuenta tres aspectos: Patrón de consumo de cinco Antimicrobianos de Reserva, Identificación de prescripciones inadecuadas más frecuentes de AMR e impacto económico de la intervención, estimado ahorro en cinco Antimicrobianos de Reserva: ceftriazona, ceftazidima, ciprofloxacina E.V vancomicina e imipenem/cilastatina.

La Neumonía (31%), la ITU (15.2%) y la Sepsis severa sin diagnóstico de origen (14.1%) completaban el 60.3% de las solicitudes.

Los diagnósticos básicos de enfermedad: Accidente Cerebro Vascular (14.3%), diabetes (13.8%), cardiomiopatía de diversas causas (5.4%), Infección por VIH (4.9%), Neoplasia Maligna (4.6%), Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) (4.2%) y Postración Crónica con el 3.8%; totalizando el 50.8% de los casos.

El Programa logró una reducción del gasto innecesario de S/633,838 nuevos soles en el año 2001 equivalentes a \$181,256 dólares americanos.

Los usos inadecuados observados más frecuentemente, fueron identificados y enlistados en cuadros para cada uno de los cinco antimicrobianos evaluados.

Palabras Claves: Uso racional de antimicrobianos.

SUMMARY

This article assesses the Backup Antimicrobials Use Program managed in Miguel Grau Hospital-EsSalud, Lima Perú, from January to December 2001, taking in consideration three components: Pattern use of five Backup Antimicrobials (BAM), identification of more frequent inadequate prescriptions and economic impact of the intervention establishing reduction of use of 5 BAM: ceftriaxone, ceftazidime, ciprofloxacin E.V vancomycin and imipenem/cilastatin.

Pneumonia (31%), UTI (15.2%), severe sepsis without etiological diagnosis (14.1) account the 60.3% of request.

The basic diagnosis of disease: CVA (4.3%) diabetes (13.8%), cardiomyopathy of different causes (5.4%) of cases. The program aims a significant reduction of unnecessary expenses about \$181,000 in this year.

There was no significant differences between inpatient time and after the intervention.

The more common inappropriate uses of BAM were identified and organized in tables for each of the five antimicrobials.

Keys Words: Antimicrobials use inadequate

INTRODUCCIÓN

Los Antimicrobianos de Reserva (AMR) deberían ser considerados como “recursos no renovables” porque su uso inapropiado y masivo ejerce una presión de selección artificial que favorece bacterias cuyos cambios genéticos resultan en ventajas fenotípicas que les confieren resistencia (1,2).

El incremento de la resistencia a antimicrobianos en determinado hospital, indica que no se han aplicado las precauciones indispensables para evitar que infecciones, antes combatibles, se tornen incontrolables (3,4,5) y se produzcan epidemias, incremento de morbimortalidad, prolongación de estancias, altos costos e ineficiencia. Esto es responsabilidad de prescriptores y gerentes que toman decisiones inadecuadas o simplemente ignoran este problema ecológico.

Los costos elevados de los antimicrobianos sin mejora de su eficacia, constituyen un auténtico “derroche administrativo” que afecta los presupuestos de los hospitales y por lo tanto, son factor de mala calidad en la atención hospitalaria.

El uso de antibióticos para profilaxis de infección de sitio operatorio, cuando es indiscriminado, prolongado innecesariamente o escogiendo un AMR en lugar de un antimicrobiano común, es importante causa de alteración de la flora bacteriana en los pacientes y de la ecología microbiana en el hospital, por ello los antibióticos pre operatorios son recomendado sólo cuando sean necesarios y en los casos en que se haya demostrado que reducen las complicaciones infecciosas (6).

La Organización Mundial de la Salud, así como autoridades en Infectología, recomiendan el uso y aplicación de medidas administrativas, educativas y restrictivas para reducir el uso inadecuado de los antimicrobianos. (7,8,9,10)

Por esta razón, muchos centros hospitalarios en diversas partes del mundo que poseen equipos evaluadores, han determinado qué antibióticos pueden generar mayor riesgo de resistencia en los gérmenes, determinándose la imperiosa necesidad de un uso racional de éstos.

ESSALUD, con la Unidad de Farmacología Clínica (UFC) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins (HNERM)k, tiene la primera experiencia en el Perú desarrollando un Programa de Control de Uso de Antimicrobianos de Reserva. (11)

El Hospital Grau tiene 325 camas en Observación de Emergencias y en hospitalización (Medicina Interna, Cirugía, Pediatría, Ginecología, etc), El consumo de los AMR comenzó a incrementarse en forma alarmante desde que éste adquirió mayor complejidad (nivel III) de tal forma que el 4% del consumo presupuestal farmacológico del hospital se debía al uso de Imipenem/cilastatina.

Para enfrentar este problema y tomando la experiencia de la Unidad de Farmacología Clínica del HNERM, se decidió aplicar este sistema de evaluación especializada en nuestro hospital en forma sostenida y sistematizada. Para esto, en 1999, el Área Funcional de **Infectología** presentó el Proyecto: **Programa de Uso Racional de Antimicrobianos de Reserva (URA)**, el cual fue aprobado y se ejecuta desde septiembre del año 2000 en nuestro Hospital.

Se clasificaron como **Antimicrobianos de Reserva** a: 1) ceftriaxone. 2) imipenem/cilastatina, 3) ceftazidime, 4) metronidazol EV, 5) vancomicina, 6) fluconazol EV o VO, 7) anfotericina B, 8) aciclovir Ev y VO, 9) ciprofloxacina Ev y VO; por ser considerados como fármacos con restricciones específicas para su uso dado al patrón de resistencia que pudieran generar y por existir la posibilidad de abuso en su prescripción o dificultades en su administración, siendo necesaria la intervención del especialista.

Otros AMR como aztreonam, cefalosporinas de cuarta generación ó amoxicilina /Acido Clavulánico no son utilizados en nuestro Hospital por no requerirlos aún y no haber sido solicitado su abastecimiento por la Gerencia Departamental de ESSALUD Lima.

La finalidad de este reporte es presentar la evaluación del Programa teniendo en cuenta tres aspectos:

1. Patrón de consumo de cinco Antimicrobianos de Reserva.
2. Identificación de prescripciones inadecuadas más frecuentes de AMR.
3. Impacto económico de la intervención estimando ahorro en esos cinco antimicrobianos principales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Procedimiento del Programa

Las prescripciones de AMR son atendidas por farmacia para las primeras 24 horas o más si hay días feriados; a la vez, se elabora un registro diario con nombre del paciente, ubicación (sala y número de cama), diagnóstico de infección, AMR solicitado y duración proyectada del tratamiento; siendo este registro enviado al consultorio de infectología.

El Infectólogo evalúa la Historia Clínica y personalmente a cada paciente para quien se solicitó un AMR. En la hoja de evolución de la Historia Clínica se anotan y firman comentarios y recomendaciones o el fundamento a una no autorización, así como la recomendación de prescripción alternativa al AMR denegado, en lo posible en coordinación con el médico tratante. Finalmente se llenan los formatos individuales de autorización para ser entregados a Farmacia junto con el registro de casos evaluados y la indicación de NO AUTORIZADO para aquellos casos en que se considera que no hay justificación técnica para su uso.

Los pacientes con infecciones de características especiales (sepsis severas, SNC, SIDA, algunos post quirúrgicos, aislamiento de gérmenes multirresistentes, etc.) que no estén internados en Infectología, son visitados en los días posteriores asumiendo responsabilidad con los médicos tratantes.

La revisión bibliográfica, respecto a casos controversiales o excepcionales, mediante Internet, entre otras fuentes, ocupa parte importante del tiempo dedicado al programa.

Métodos de evaluación

- Para esta evaluación se utilizaron los formatos de autorización para la dispensación por Farmacia de AMR, desde enero de 2001 hasta diciembre del mismo año. Se consolidó información sobre los diagnósticos de infección y diagnósticos básicos asociados a la solicitud de Antimicrobianos de Reserva.
- El impacto económico se estimó mediante los costos unitarios de cinco Antimicrobianos de Reserva: ceftriaxona, ceftazidima, ciprofloxacina E.V vancomicina e imipenem/cilastatina; multiplicados por las unidades mensuales aprobadas para el 2001 y comparando el costo de lo aprobado y presupuestado con el costo de las unidades realmente consumidas durante ese año de ejecución del Proyecto.
- También se compararon los egresos y los promedio de estancia hospitalaria correspondientes a siete meses previos y siete meses posteriores al inicio del programa, datos proporcionados por el Servicio de Epidemiología del Hospital Grau.
- La identificación del uso inadecuado de AMR se realizó durante el desarrollo del programa aplicando el método de investigación cualitativa de observación participante. En los casos en los cuales se concluyó e informó a Farmacia que el AMR no estaba autorizado, se sustentaba las razones anotándolos en la Historia Clínica y firmando lo argumentado. Esto sirvió para identificar

los casos más frecuentes de prescripción innecesaria de cada uno de los cinco antimicrobianos.

RESULTADOS

Evaluadas las solicitudes, se halló que la distribución ocurría principalmente en los siguientes servicios: Medicina (33%), observación de Emergencia(25.5%) y UCI-UCIN(21%) totalizando el 79.5% de las solicitudes.

Cuando se evaluaron los motivos para solicitar un AMR, se halló que la Neumonía(31%), la ITU(15.2%) y la Sepsis severa sin diagnóstico de origen (14.1%) completaban el 60.3% se las solicitudes (cuadro 3)

Los diagnósticos básicos de enfermedad: Accidente Cerebro Vascular (14.3%), diabetes (13.8%), cardiomiopatía de diversas causas (5.4%), Infección por VIH (4.9%), Neoplasia Maligna(4.6%), Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica(EPOC) (4.2%) y Postración Crónica con el 3.8%; totalizando el 50.8% de los casos.

PRESCRIPCIÓN INADECUADA DE ANTIMICROBIANOS DE RESERVA

1. Inicio precoz en pacientes febriles, hemodinámicamente estables y sin diagnóstico presuntivo.
2. Inicio apresurado en los tópicos de Emergencia y sin solicitar cultivos.
3. Asociaciones antibióticas que no amplían espectro ni hacen sinergia.
4. Administración endovenosa de antimicrobianos que tiene buena biodisponibilidad por vía oral en pacientes que se alimentan por esta vía (por ejemplo metronidazol o ciprofloxacina)
5. Uso innecesariamente prolongado luego de adecuada respuesta clínica.
6. Prolongación de uso cuando hay criterios de falta de eficacia.

PRESCRIPCIÓN INADECUADA DE CEFTRIAXONA

1. Uso generalizado para cualquier tipo y grado de neumonía.
2. Sepsis por ITU extrahospitalarias.
3. Infección del Tejido Celular Subcutáneo (p.ej: celulitis)
4. Profilaxis pre-operatoria para cirugías limpias o limpias - contaminadas sin otros riesgos aparte.
5. Pancreatitis sin evidencia de severidad.
6. Como ATB de primera línea para Neumonía Extrahospitalaria en pediatría

PRESCRIPCIÓN INADECUADA DE CEFTAZIDIMA

1. Uso indiscriminado en infecciones abdominales endógenas de pacientes no institucionalizados ni con hospitalización previa ni prolongada y sin indicios ni evidencia de infección por Pseudomonas.
2. Uso en neumonía extrahospitalaria luego de aparente falla con ceftriaxona, sin evidencia de infección por Pseudomonas y sin evaluar procesos concomitantes (postración, desnutrición, cardiomiopatía, etcétera)
3. Como monoterapia para infección intrahospitalaria con evidencia de infección por Pseudomonas.

PRESCRIPCIÓN INADECUADA DE VANCOMICINA

1. Uso empírico en toda neumonía intrahospitalaria
2. Celulitis de evolución lenta
3. Administración endovenosa frente a Colitis Pseudoembranosa
4. Tratamiento empírico inicial de neutropénicos febriles
5. Ante cualquier caso de sepsis severa junto con otros antioimicrobianos.

PRESCRIPCIÓN INADECUADA DE CIPROFLOXACINA

1. Uso indiscriminado en Enfermedad Diarreica Aguda
2. Uso indiscriminado en Infección de Herida Operatoria.
3. Uso en Celulitis como primera elección.
4. Uso indiscriminado en úlceras crónicas con infección localizada.
5. Como primera elección en sinusitis y otitis aguda.
6. Tratamiento excesivo en uretritis por gonococo (por varios días)
7. En Bronquitis Crónica sin exacerbación.
8. Uso EV en dosis bajas por suposición de mayor biodisponibilidad que VO cuando se usa EV.
9. Uso en osteomielitis aguda
10. Abuso de vía endovenosa cuando es factible la vía oral.

PRESCRIPCIÓN INADECUADA DE CARBAPENEMS (IMIPENEM O MEROPENEM)

1. Abuso como uso empírico en pacientes crónicamente enfermos sin estudios en curso ni con indicios de infección.
2. Utilización por poseer cultivo positivo sensible sin cuadro clínico que acredite el hallazgo bacteriano. (tratamiento a colonizaciones)
3. Uso de inicio empírico cuando se dispone de alternativas igualmente eficaces con menor costo.

IMPACTO ECONÓMICO DEL PROGRAMA.-

El consumo de AMR tenía un crecimiento sostenido, en la programación para el 2001 se aprobaron consumos mensuales para todos los fármacos, entre ellos los AMR. De la comparación entre lo aprobado para ese año y lo realmente consumido, resulta que, con los precios unitarios de entonces, el Programa logró una reducción del gasto innecesario de **S/.633,838** nuevos soles en el año 2001 equivalentes a **\$181,256** dólares americanos.

**DIFERENCIA ENTRE LO PROGRAMADO Y EL CONSUMO
REAL DE PRINCIPALES AMR
HOSPITAL GRAU ESSALUD, ENE-DIC. 2001.**

AMR	PROGRAMADO MENSUAL (Unidades)	COMSUMO PROMEDIO MENSUAL (Unidades)	AHORRO ANUAL 2001
CEFTRIAXONA	2,200	1002	S/. 106,813
CEFTAZIDIMA	800	216	S/. 81,199
IMIPENEM	400	140	S/. 372,062
VANCIMICINA	400	90	S/. 30,727
CIPROFLOXACINA EV	300	168	S/. 43,037

Fuente: Archivos del Hospital Grau

**EGRESOS Y ESTANCIAS HOSPITALARIAS ANTES Y
DURANTE LA INTERVENCIÓN**

	ENERO 2000 a AGOSTO 2000	SET-2000 a MAR- 2001
EGRESOS DE HOSPITALIZACIÓN	1,536	1,587
PROMEDIO GENERAL DE ESTANCIAS EN EL HOSPITAL	3.76	3.86
PROMEDIO DE ESTANCIAS EN MEDICINA INTERNA	6.06	6.4

Fuente: Archivos del Hospital Grau

DISCUSIÓN

En los Servicios de UCI y de Cuidados Intermedios (UCIN), la gravedad de los casos hace necesarios diversos procedimientos invasivos, incrementando la probabilidad de adquirir infecciones intrahospitalarias y consecuentemente, el uso de Antimicrobianos de Reserva.

El 70% de la población hospitalizada en nuestro centro pertenecen al grupo de más de 75 años de edad, además como hospital de emergencia recibe pacientes de diversos centros hospitalarios, incluso de los Hospitales Nacionales (Almenara y Rabagliati) con manejo antimicrobiano previo.

Estas condiciones permiten la aparición e intercambio de gérmenes resistentes, requiriéndose nuevos y más costosos antibióticos para obtener una respuesta satisfactoria, como ocurre en otros centros asistenciales en diversas partes del mundo. Una finalidad de este programa es retardar la necesidad de utilizar AMR de otra estirpe.

Como puede observarse los Servicios de Medicina Interna, Observación de Emergencia, UCI y UCIN utilizan el 80% de las unidades de Antibióticos de Reserva, debido a que es un Hospital de Emergencias.

Neumonía, ITU y Sepsis sin diagnóstico específico son los procesos infecciosos que requieren antibióticos de reserva. Más del 55% de los consumos fueron para combatir esas entidades clínicas.

Los Accidentes Cerebro vasculares son frecuentemente seguidos por complicaciones infecciosas, principalmente neumonías.

Diabetes mellitus es el segundo diagnóstico de fondo asociado a infecciones severas que requieren antibióticos especiales.

Llama la atención la aparición del VIH/SIDA, ocupando el cuarto lugar como diagnóstico básico. Indicando la importancia de esta entidad en la atención hospitalaria.

El número de egresos y los promedios de estancia en todo el Hospital y en Medicina Interna, no tuvieron variaciones significativas.

El uso indiscriminado de cefalosporinas de tercera generación estimula la producción de betalactamasas por los gérmenes intrahospitalarios y selecciona *Pseudomonas*, *Staphilococcus*, *Enterococcus* y muchos anaerobios no cubiertos por éstas.

Está demostrado que la exposición previa a cualquier antibiótico antipseudomonal se asocia a resistencia posterior, principalmente si se ha administrado monoterapia. (12)

"Se observó una fuerte correlación entre el uso de ceftazidima y la prevalencia de Pseudomonas aeruginosa resistente a ceftazidima ($r=0.8$, $p = 0.005$) y especies de Enterobactcter resistente a ceftazidima ($r=0.8$, $p = 0.02$). (13)

Existen diversas publicaciones sobre la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* en países desarrollados como Estados Unidos, donde es muy común y variable, incrementándose, según una evaluación de 1995 a 1998, con un promedio del 24%, llegando a 33 y 35% en Georgia y Tennessee respectivamente(14); sin embargo hay otros estudios posteriores (23) que demuestran que el 12.1% de las cepas son completamente resistentes a los beta-lactámicos. Nosotros no tenemos estudios serios que avalen esta resistencia en el Perú y por esta deficiencia, "importamos" las recomendaciones asumiendo que corresponden a nuestra realidad. Sin embargo hay algunos indicios que nos hacen pensar que los niveles de resistencia del Neumococo no son tan altos como en estos países desarrollados.

Se debe considerar el **problema de resistencia microbiana** como un problema ecológico mundial y de salud que afecta a toda la humanidad que requiere una actitud técnica y ética de cada profesional autorizado para prescribir antimicrobianos.

Los criterios de racionalidad que tomamos en cuenta no se limitan a la **eficacia** de una prescripción (eliminación de la infección) sino que, además de la **seguridad** (relacionada con las dosis, intervalos de administración, duración, reacciones adversas) y **costo efectividad**; en el caso de los antimicrobianos, debe considerarse las consecuencias a largo plazo sobre la humanidad. De manera que no nos referimos a una racionalidad instrumental (coherencia entre medios y fines) sino que sostenemos que la responsabilidad de los prescriptores es ética ya que el uso racional no sólo es una cuestión de conocimiento técnico sino también de valores.

Aquellos prescriptores que sólo están interesados en "cubrir" su inseguridad indicando Antimicrobianos de Reserva y asegurándose eficacia sin tener en cuenta las consecuencias económicas para su institución o para los familiares de los pacientes (en el caso de no asegurados) sólo beneficia a la industria farmacéutica y contribuye a desgastar armas biológicas acortando su período de utilidad.

Para conseguir el uso apropiado de los medicamentos se requieren medidas educativas y administrativas aunadas a las restrictivas. Las restricciones pueden incomodar y hasta ocasionar reacciones sutil o francamente hostiles. Esto debido a que suele considerarse que todo médico está adecuadamente capacitado para manejar correctamente infecciones complicadas prescribiendo Antimicrobianos de Reserva.

La falta de protocolos terapéuticos para las patologías más frecuentes en Hospitalización y Emergencias, así como la falta de supervisión del cumplimiento del Protocolo de antibiótico profilaxis quirúrgica están entre las principales causas del uso indiscriminado de medicamentos.

Las tres principales causas de hospitalización en Medicina por cuadros sépticos fueron:

- Neumonía adquirida en la comunidad,
- Infecciones del tracto urinario y
- Celulitis

El mayor error de diagnóstico microbiológico no está en el laboratorio clínico en sí, sino en una mala toma de muestras. La diferenciación entre colonización e infección es fundamental puesto que muchas veces se intenta tratar con antibióticos casos que corresponden a simple colonización, contribuyendo así a incrementar la presión de selección de gérmenes resistentes.

Por todo ello, la aplicación de políticas de control de la prescripción de antimicrobianos se está aplicando en diversas regiones del mundo puesto que "nuestro desafío consiste en lograr que sea más lento el ritmo de aparición y diseminación de la resistencia" (18)

En América Latina, sólo Chile y Cuba han implementado verdaderos programas para controlar la resistencia a los antibióticos (19). Está demostrado que las políticas de control de antibióticos correlacionó con bajos porcentajes de algunas cepas resistentes y menos uso de antibióticos (13)

El Uso Racional de Antibióticos debe ser ejecutado activamente por Infectólogos (20) con apoyo de las jefaturas y con retribución de los recursos ahorrados hacia el centro hospitalario, de tal manera que las personas que laboran en el centro hospitalario vean mejoras haciendo que se interesen más en este tema y otros relacionados. Lamentablemente, la estructura administrativa de EsSALUD no permite este tipo de beneficios en el Centro Hospitalario, generando desinterés con alto costo tanto económico como ecológico, traducido en vidas humanas.

La OPS (20) recomienda:

- a) Capacitar equipos para el uso racional de los antimicrobianos en los hospitales.
- b) Organizar programas educativos para el uso apropiado de los antimicrobianos.
- c) Confeccionar guías para el manejo de infecciones más frecuentes.
- d) Informar a los médicos respecto al impacto de sus prescripciones sobre el presupuesto y sobre la ecología microbiana.
- e) Moderar la propaganda médica.

En el Plan estratégico de vigilancia de la resistencia a los antibióticos, la OPS señala: *"Cada hospital debería elaborar una lista de antibióticos de uso restringido, cuyo empleo tenga que ser autorizado por un profesional calificado, idealmente un infectólogo. La restricción tendrá en consideración aspectos de costo, potencial de inducir resistencia, toxicidad y patrones de sensibilidad."* (21)

La falta de políticas de prescripción de antimicrobianos tienen consecuencias económicas y ecológicas. Por ejemplo en Chile la venta de antibióticos se triplicó entre 1988 y 1997. En los últimos tres años, la importación de imipenem, cefalosporinas y polimixina se ha incrementado en Brasil(19)

Respecto al impacto económico de estos Programas, en nuestro medio han sido objetivados comparando los consumos de AMR entre los dos Hospitales Nacionales de ESSALUD en Lima (22), uno con una política de control de antimicrobianos y el otro sin ella.

En México, una correcta política de control de antibióticos ha permitido ahorrar \$500,000 dólares al año en uno de sus hospitales.(19), Todo esto demuestra que los programas que combinan educación y restricciones para el uso de antibióticos son costo-efectivos (23)

El costo-beneficio, si se compara lo invertido en horas extras con el ahorro de 15,000 dólares mensuales, es enorme. La costo-efectividad es más complicada de estimar pero debe tenerse en cuenta los ajustes de dosis para optimizar terapia o reducir toxicidad, participación de los infectólogos en el proceso diagnóstico de casos con "cobertura antibiótica" pero sin diagnóstico etiológico, disminución del uso inadecuado y por ende de la presión de selección de gérmenes resistentes.

Finalmente, el Programa permitió una frecuente relación "cara a cara" con colegas Internistas, Intensivistas, Emergencistas y de todas las especialidades de nuestro Hospital en un intercambio de información muy valioso y estimulante para todos, principalmente para los autores de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shlaes D.M. et al: **Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals.** Infection Control and Hospital Epidemiology. 1999 Vol 18, N°4(275-291)
2. MacGowan JE, Jr.: **Antibiotic resistance in hospital organism and its relation to antibiotic use.** Rev infect Dis, 1983,5; (1033-1048)
3. Giamarellou H, Antoniadore A.: **The effect of monitoring of antibiotic use on decreasing antibiotic resistance in the hospital.** In Antibiotic resistance: origins, evolution, selection and spread. 1997,Wiley, Chichester. CIBA Fondation Symposium, 207p-(76-92)

4. Weinstein RA. :Controlling **Antimicrobial Resistance in Hospital Infection control and use of antibiotics**. Emerging Infectious Diseases(7)2, 2001
5. Nickman ND, Blissenbach HF, Herrick JD: **Medical Committe enforcement of policy limiting postsurgical antibiotic use**. Am.J.Hosp. Pharm. 1984;41;(2053-2055)
6. Centers for Disease Control and Prevention: **Guideline for prevention of surgical site infection, 1999**, Infection Control and Hospital Epidemiology, Vol. 20, n° 4, 1999
7. Informe del panel de expertos: **Resistencia Microbiana: ¿Que hacer?**. Revista española de Salud Pública 1995: 69(6) (445-461)
8. **Declaracion de guadalajara para combatir la resistencia a los antimicrobianos en America latina**. Guadalajara, Mexico, 1° de mayo 2001. www.healthsci.infts.edu/apua/Chapters/guad/guad_esp.html
9. MacGowan JE,Jr.: **Antibiotic resistance in hospital organism and its relation** . Rev infect Dis, 1983,5; (1033-1048)Nickman ND, Blissenbach HF, Herrick JD: **Medical Committe enforcement of policy limiting postsurgical antibiotic use**, Am.J.Hosp. Pharm. 1984;41;(2053-2055)
10. Weinstein RA: **Controlling Antimicrobial Resistance in hospital. Infection control and use of antibiotics**. Emerging Infectious Diseases(7)2; 2001
11. Unidad de farmacología Clínica: **Boletín Farmacoterapéutico**, Vol. 1 N°1, marzo 2000.
12. E. Boffi El Amari,¹ E. Chamot,² R. Auckenthaler,^{3,a} J. C. Pechère,¹ and C. Van Delden¹: **Influence of Previous Exposure to Antibiotic**

Therapy on the Susceptibility Pattern of *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremic Isolates, *Clinical Infectious Diseases*, 2001;33:1859-1864

13. C.A. Lesch, G.S. Itokazu, L.H. Danziger, R. A. Weinstein: **Multi-hospital analysis of antimicrobial usage and resistance trends** *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, Volume 41, Issue 3, pp. 149-154, November, 2001
14. Whitney, Cynthia G.; Farley, Monica M.; Hadler, James: **Increasing Prevalence of Multidrug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States**, the MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, Volume 343(26) 28 December 2000, pp 1917-1924
15. Stef L.A.M. Bronzwaer, Otto Cars,† Udo Buchholz: **A European Study on the Relationship between Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance** National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, the Netherlands, EMERGING INFECTIOUS DISEASES, Vol 8 N°3, march 2002.
16. Dra. Nancy Yodú Ferral, 1 Dra Caridad Peña Fleites, 1 Dra. Olga María Menéndez Sánchez, 2 Dr. Rolando Suffos: **Estudio sobre la utilización de antimicrobianos en pacientes hospitalizados**, Facultad de Medicina "10 de Octubre". Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana, *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2000;38(2):117-21
17. Vásquez Cubas Humberto: **Resistencia Bacteriana**, en: CUIDADOS INTENSIVOS: "Una revisión científica de temas selectos", Asociación de médicos intensivistas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Editora médica Acción científica, abril 2002, pag 139-142.
18. OMS: **Boletín de medicamentos esenciales**, número doble: 28 y 29, 2000.

19. Alexandre Spatuzza: **Antibiotic Resistance: Are We Killing the Cures?** Perspectives en Health Magazine, The Magazine of the Pan American Health Organization, Vol 7, Number 1, 2002.
20. PAHO: **Resistencia antimicrobiana en las Américas: Magnitud del problema y su contención.** Editores: R Salvatierra González y Yehuda Benguigui, OPS/HCP/HCT/ 163, 2000, pag. 234-240.
21. OMS-OPS: "Prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos en las Américas", Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana, OPS/HCP/HCT/13999, pag. 22.
22. T. M. A. Weller: **The successful introduction of a programme to reduce the use of iv ciprofloxacin in hospital,** Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2002 49, 827-830 2002
23. Visalot Laurente Luis: **Utilización de antibióticos en dos Hospitales Nacionales del IPSS 1995-1996,** (Tesis Q.F, UNMSM, 1997.), Revista de Salud y Medicamentos, Servicio de medicinas **Pro Vida**, año 11 N°40, Feb. 1998.