

Consumo de antimicrobianos de uso exclusivo hospitalario. Holguín 2008-2012.

Consumption of antimicrobials for exclusive hospital use. Holguín 2008-2012.

Leticia Pérez-Martínez*, Ana Julia García-Milián**, Liuba Alonso-Carbonell***, Surian Rodríguez-Rojas****

RESUMEN

Introducción: los antimicrobianos constituyen un grupo terapéutico de prescripción elevada en el medio hospitalario. Los estudios de utilización dirigidos a la monitorización de su consumo permiten generar señales de alerta sobre el uso irracional de estos medicamentos. El objetivo del estudio fue caracterizar el consumo de antimicrobianos de uso exclusivo hospitalario en Holguín, República de Cuba, en el período 2008-2012.

Material y método: estudio observacional, descriptivo, longitudinal de utilización de antimicrobianos de uso exclusivo hospitalario, en el periodo 2008-2012 en Holguín. Los datos se obtuvieron a partir de la base de datos de medicamentos de las farmacéuticas existentes en la provincia desde el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2012. La información se agrupó según la clasificación Anatomical Therapeutic Chemical/ Defined Daily Dose (ATC/DDD) y los precios se obtuvieron a través del listado oficial de precios del Ministerio de Finanzas y Precios de Cuba. El consumo de antimicrobianos se calculó según la fórmula establecida por la Organización Mundial de la Salud, expresado en dosis diaria definida/100 camas/día (DDD/100 camas/día).

Resultados: de manera general, el consumo en la provincia se mostró ascendente en cada año de estudio. El 96% del consumo se concentró en cinco subgrupos terapéuticos: cefalosporinas, aminoglucósidos, imidazólicos, carbapenemas y combinaciones de penicilinas. Más de 70% del consumo correspondió a las cefalosporinas y dentro de éstas, 79% correspondió a la cefazolina y ceftriaxona. Los hospitales municipales mostraron cifras superiores a 200 DDD/100 camas/día. El costo por concepto de consumo de antimicrobianos fue de \$37,106,018.05 pesos cubanos (CUP).

Conclusiones: el consumo de antimicrobianos estuvo caracterizado por un incremento del mismo fundamentalmente en los hospitales municipales. Los costos derivados del consumo de antimicrobianos se incrementaron en el período de estudio, siendo mayor en los hospitales provinciales a expensas de las cefalosporinas, aminoglucósidos y quinolonas.

Palabras clave: consumo, farmacoepidemiología, antimicrobianos, estudio de utilización de medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: antimicrobial agents are a group of high therapeutic prescription in the hospital environment. Drug use studies aimed at monitoring their consumption allow you to generate warning signs on the irrational use of these medications. The aim of this study was to characterize the consumption of antimicrobials for exclusive hospital use in Holguín, Republic of Cuba, in the period 2008-2012.

Materials and methods: observational, descriptive, longitudinal study on use of antimicrobials for exclusive hospital use in the period 2008-2012 in Holguín. The data were obtained from the database of drugs from pharmaceutical companies in the province since January 1, 2008 until December 31, 2012. The information was grouped according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification / Defined Daily Dose (ATC/DDD) and prices were obtained through the official list of prices of the Ministry of Finance and Prices of Cuba. Antimicrobial consumption was calculated according to the formula established by the World Health Organization, expressed in daily dose defined/100 beds/day (DDD/100 beds/day).

Results: in general, the consumption in the province was ascendant in each year of the study. 96% of consumption was concentrated in five therapeutic subgroups: cephalosporins, aminoglycosides, imidazole, carbapenems and combinations of penicillins. More than 70% of consumption corresponded to cephalosporins and within these, 79% corresponded to cefazolin and ceftriaxone. Municipal hospitals showed figures higher than 200 DDD/100 beds/day. The antimicrobial consumption cost was \$37,106,018.05 Cuban pesos (CUP).

Conclusions: antimicrobial consumption was mainly characterized by an increase in municipal hospitals. The costs arising from the consumption of antimicrobials increased in the study period, being higher in the provincial hospitals at the expense of aminoglycosides, quinolones, cephalosporins.

Keywords: consumption, pharmacoepidemiology, antimicrobials, drug utilization study.

* Empresa Comercializadora de Medicamentos Holguín (ENCOMED). República de Cuba.

** Escuela Nacional de Salud Pública (ENSAP). República de Cuba.

*** Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). República de Cuba.

**** Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. República de Cuba.

Correspondencia: Leticia Pérez Martínez

Correo electrónico: leticia@hol.encomed.cu aki.lejos@gmail.com

RECIBIDO: 30 de septiembre de 2014

ACEPTADO: 15 de diciembre de 2014.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones son un problema frecuente causante de morbilidad y mortalidad, así como del consumo de antimicrobianos.⁽¹⁾ El abuso de los mismos produce una expansión de microorganismos resistentes.⁽²⁾ En los hospitales, cerca de 30% de todos los pacientes reciben uno o más antimicrobianos, lo que deriva una elevada prescripción de este grupo farmacológico.^(1,3)

El uso inadecuado de estos medicamentos propicia la aparición de microorganismos resistentes, siendo un problema global y complejo.^(4,5) Se registra un alto número de muertes anuales, 25,000 personas en la Unión Europea a causa de la resistencia a antibióticos.^(6,7)

En América Latina se constata el elevado consumo de antimicrobianos, uso irracional y altas tasas de resistencia en bacterias causantes de infecciones nosocomiales.^(8,9)

Estudios realizados en Cuba plantean que los antimicrobianos constituyen uno de los grupos terapéuticos más utilizados y representan más de 60% del gasto en medicamentos en los hospitales. Se prescriben entre 75 y 85 millones de envases de especialidades antimicrobianas y en el ámbito hospitalario la tercera parte de los pacientes reciben este tipo de tratamiento. Guanche plantea que más de 20% de los hospitalizados y sin evidencia de infección utilizan antimicrobianos.⁽¹⁰⁾

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las estadísticas sobre consumo de antimicrobianos en los hospitales, además de reflejar la presión selectiva sobre los microorganismos, permiten evaluar comparativamente las instituciones de uno o varios países y establecer directrices para la prescripción y la vigilancia del uso de estos fármacos.

Los estudios de consumo describen qué medicamentos se consumen y en qué cantidades, ofrecen una idea aproximada del volumen de población tratada con un determinado fármaco, permiten analizar el costo y el porcentaje que representa el gasto farmacéutico del gasto sanitario total en una institución, o en el país.⁽¹¹⁾

La provincia Holguín tiene más de un millón de habitantes y 14 hospitales en la atención secundaria de salud. Éstos, según su nivel de atención y número de población a la que brinda servicio, se clasifican en provinciales, territoriales y municipales. En sus cuadros básicos de medicamentos existen antimicrobianos de uso exclusivo hospitalario. Son de altos costos y subsidiados por el Estado, de ahí la importancia de hacer un uso racional de estos, ya que son uno de los grupos que más gastos representan, tributan a reportes de reacciones adversas y son los que por la aparición de resistencia y el manejo de ellas pueden conducir a desenlaces fatales.

En el año 2010 se realizó un estudio de consumo que muestra que los antimicrobianos de manera general, tienen una tendencia al incremento.⁽¹²⁾ En el ámbito hospitalario este comportamiento se desconoce. Las investigaciones a este nivel son importantes debido a que cada tipo de hospital difiere en cuanto a volumen de población que atienden, servicios y especialidades médicas con que cuentan. Además se desconoce el gasto farmacéutico que representa el consumo de estos fármacos.

En tal sentido, es de relevancia la caracterización del patrón de consumo de antimicrobianos de uso exclusivo hospitalario a través del análisis de consumo de los mismos expresado en dosis diaria definida (DDD) según la clasificación Anatomical Therapeutic Chemical

(ATC). Estos resultados generan alertas sobre posibles problemas en su utilización e identifican los puntos clave para implementar intervenciones específicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, longitudinal, de consumo de medicamentos en Holguín, Cuba desde el 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2012.

Universo: unidades de antimicrobianos de uso exclusivo hospitalario aprobados en el Cuadro Básico de Medicamentos⁽¹³⁾ vendidas desde la farmacéutica hacia las instituciones de salud que brindan servicio a pacientes internos de las especialidades de medicina interna, oncología, cirugía, nefrología, urología, ginecología y ortopedia. Se consideró consumo hospitalario a todo antimicrobiano vendido a los hospitales. Se exploraron las variables consumo (antimicrobianos y subgrupo), por unidades vendidas, tipo de hospital y valor económico.

Los datos de consumo en unidades físicas de los fármacos seleccionados se obtuvieron a partir de las ventas por productos de las dos farmacéuticas de la provincia. Los precios se obtuvieron del listado oficial de precios del Ministerio de Finanzas y Precios de Cuba.

Los medicamentos se seleccionaron por grupo farmacológico según el Formulario Nacional de Medicamentos (2011)⁽¹⁴⁾ y se clasificaron según la ATC. Para el cálculo del consumo en DDD x 100 camas/día en hospitales se utilizó la fórmula:

$$\text{No. DDD/100 CAMAS-DÍA} = \frac{\text{Consumo de un medicamento durante un período de tiempo "y" (g)}}{\text{DDD (g) x No. de días del período "y" x No. de camas x \% medio de ocupación}}$$

La cuantificación en valor económico se calculó: Costo = Precio x unidades vendidas.

RESULTADOS

Se analizó el consumo en forma terapéutica de 27 antimicrobianos que mostró un incremento de 7.96 DDD/100 camas/día durante el período de estudio y por subgrupos de antimicrobianos. Se observó un ascenso del consumo, con intervalos de 23.58 DDD/100 camas/día en 2008 a 31.51 DDD/100camas/día en 2012.

Con consumo elevado, se destaca el grupo de las cefalosporinas con cifras de 16.90 DDD/100 camas/día en 2008 con incremento a 21.68 DDD/100 camas/día en 2012, seguido por los imidazólicos de 2.95 DDD/100 camas/día en 2008 a 5.32 DDD/100 camas/día en 2012. (Figura 1)

Se identificaron medicamentos que por restricciones en su prescripción y baja disponibilidad tuvieron un discreto descenso en su consumo, la estreptomina y el cloranfenicol. Los de mayor consumo fueron, la cefazolina, ceftriaxona y metronidazol con valores máximos de 8.49, 8.90, 5.32 DDD/100CAMAS/DÍA respectivamente.

Según tipo de hospital existe una tendencia al incremento, siendo superior en los municipales con valores de 230.90 a 287.54 DDD/100CAMAS/DÍA en comparación a los territoriales y provinciales. (Figura 2)

El costo durante el periodo 2008-2012 fue de \$37,106,018.05 pesos cubanos (CUP) con un total de 3,351,519 unidades vendidas de 31 especialidades de antimicrobianos. Los mayores valores monetarios se concentraron en once especialidades de antimicrobianos con importe de \$35,735,593.60 CUP, este valor representó 96% del costo total.

FIGURA 1. Subgrupos de antimicrobianos de uso exclusivo hospitalario más consumidos expresado en DDD/100camas/día. Holguín. 2008-2012.

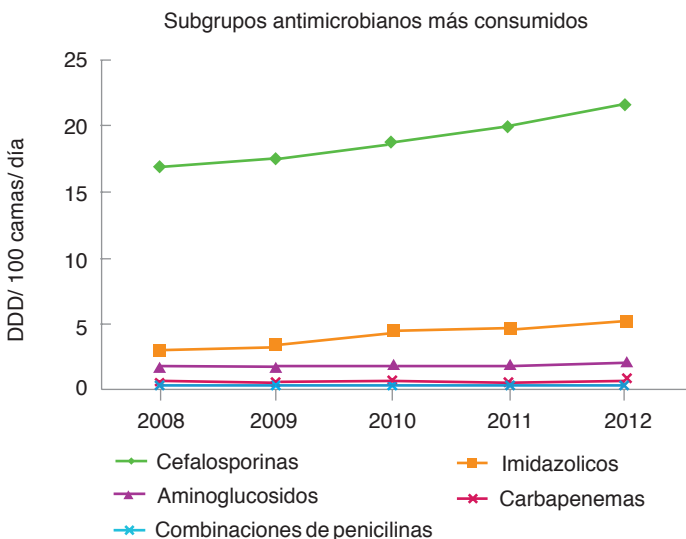
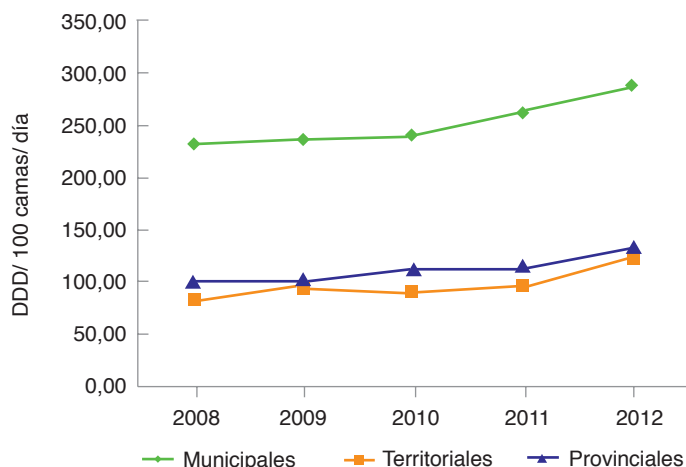


FIGURA 2. Consumo de antimicrobianos de uso exclusivo hospitalario según tipo de hospital expresado en DDD/100camas/día. Holguín. 2008-2012.



DISCUSIÓN

El consumo de los medicamentos antimicrobianos en los hospitales refleja la presión selectiva sobre los microorganismos, permite evaluar comparativamente las instituciones de uno o varios países y establece directrices para la prescripción y su vigilancia. La vigilancia del consumo de antimicrobianos es prioridad para la región.⁽¹³⁾ Asimismo,

el uso intensivo de antimicrobianos (AM) conduce al desarrollo de cepas resistentes.⁽¹⁴⁾

En los hospitales es más complicado acertar en la elección empírica de un AM, lo que conduce a peores resultados clínicos.⁽¹⁵⁾ La resistencia lleva al aumento de la morbilidad y la mortalidad, a estancias hospitalarias prolongadas e incrementa los costos de hospitalización y de atención.⁽¹⁶⁾ El fenómeno de la farmacoresistencia bacteriana (FRB) es preocupante. En Estados Unidos las infecciones hospitalarias se incrementaron en un 36% en los últimos 20 años y se reportan más de 99,000 muertes por año por infección nosocomial, se espera que este escenario empeore en los próximos años.^(17,18)

En España se contaron cifras de consumo de 17,049 DDD⁽¹⁹⁾ y de 93 DDD x 100 estancias.⁽²⁰⁾ México refiere que las cifras oscilan de 44 a 195 DDD/100camas/día.⁽²¹⁾ En hospitales del mediterráneo meridional eran de 112 DDD/100camas/día.⁽²²⁻²⁶⁾ La media observada en hospitales chilenos fue de 59.98, en suizos 50.05, en serbio 55.08, y 12.15 en rusos.⁽²⁷⁻³⁰⁾

El aumento del consumo identificado puede ser indicativo de una elevada prescripción de éstos a nivel hospitalario, y como consecuencia se podrían generar señales de alerta sobre su uso irracional, lo que permitiría controlar oportunamente el problema.

Las cefalosporinas fue el grupo más consumido, coincidiendo con un estudio español.⁽¹⁹⁾ En la actualidad, este país es considerado como el país europeo con mayor índice de consumo de betalactámicos.⁽²⁰⁾ Otros estudios abordan el elevado consumo de las cefalosporinas de primera y tercera generación, entre ellos los realizados en América Latina, Estados Unidos, Turquía, Israel, y países bajos.^(26, 27, 31, 32)

El elevado consumo de cefazolina en particular puede estar relacionado a que este fármaco no está sujeto a regulaciones para su prescripción, y el de ceftriaxona también coincide con lo observado en diferentes países.⁽⁵³⁾ La inclusión de la tercera generación de cefalosporinas en diversas guías, su flexibilidad terapéutica para lograr cobertura antimicrobiana, el bajo costo relativo para algunos componentes y su excelente perfil de seguridad pudiera explicar su elevado consumo. En el caso de la cefazolina, obedece en parte, a su utilización profiláctica en varias condiciones, ya que constituye el antimicrobiano de elección en la profilaxis quirúrgica.⁽³³⁾

El mercado de las cefalosporinas tiene un alcance mundial y se asocia a la emergencia de complejas resistencias,⁽²⁷⁾ lo que podría estar sucediendo en la presente investigación.

El consumo elevado de cefalosporinas, aminoglucósidos, imidazolicos, carbapenemas y combinaciones de penicilinas, coincide con los hallazgos observados en otros estudios.^(21,34)

En México, el metronidazol se encontró dentro de los de mayor consumo, fenómeno que también fue observado en Israel, Noruega, Chile y Argentina^(21, 27, 33, 36) y que coincide con este trabajo. Su uso en la profilaxis quirúrgica pudiera explicar este incremento. Por otra parte, la no disponibilidad de otros anaerobicidas como la clindamicina hace que sea necesario emplear este fármaco como tratamiento de las infecciones donde se sospeche un germen anaerobio.⁽²¹⁾

La variabilidad en el consumo de aminoglucósidos pudiera estar dado por la alta toxicidad que presentan y el bajo consumo de la tobramicina por las restricciones establecidas en el uso de este fármaco, al igual que en la estreptomina. Por su parte, la amikacina coincide con estudios de evolución de utilización de antimicrobianos

en hospitales españoles, mexicanos y argentinos donde prevalece su alto consumo.^(21, 33)

El grupo carbapenémico y combinaciones de penicilinas presentan una tendencia a incrementar su consumo, pudiendo ser resultado de una disponibilidad inestable. Diversos autores plantean que estas familias de antimicrobianos muestran cifras elevadas de consumo con tendencia a su incremento en el tiempo, resultados que concuerdan con los de esta investigación.^(31, 32)

El incremento del consumo de carbapenémicos pudo influenciar en el aumento de las infecciones por bacilos gramnegativos productores de Q-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Estudios realizados en Cuba y países de Latinoamérica muestran relación con lo planteado ya que la prevalencia de aislamientos resistentes a este grupo de antimicrobianos se ha incrementado marcadamente, tanto en *A. baumannii* y *P. aeruginosa* como en enterobacterias.^(31, 37)

Para hacer un uso racional de los medicamentos se implementan estrategias que incluyen las restricciones de prescripción e indicación. Se llama la atención sobre los medicamentos controlados. Esta medida supondría un consumo adecuado de los mismos ya que la traba administrativa permitiría una minimización en la frecuencia de prescripciones en estos fármacos de elevado costo y mayor espectro. A pesar de eso, la vancomicina, colistina y teicoplanina, fármacos reservados para situaciones más complejas, muestran curvas ascendentes en el consumo.

En cuanto a la autorización previa, la Infectious Diseases Society of America (IDSA, por sus siglas en inglés) plantea que, si bien puede conducir a reducciones inmediatas y significativas en el uso y costo de los antimicrobianos y puede ser beneficioso como parte de una respuesta multifacética a un brote de infección nosocomial, los efectos de usar los requisitos de autorización previa como un medio de controlar la resistencia a los antimicrobianos de manera usual no muestra un efecto beneficioso a largo plazo sobre la resistencia, y en algunas circunstancias, el uso puede simplemente cambiar a un agente alternativo con el resultante aumento de la resistencia en el grupo.⁽³⁸⁾

Según Guanche y colaboradores, en las instituciones que utilizan la autorización previa para limitar el uso de antimicrobianos seleccionados, sería necesario evaluar el impacto de esas intervenciones, las tendencias generales en el uso de antimicrobianos y responder a esos cambios. Además, la autorización previa de la prescripción puede retrasar la instauración de la terapia antimicrobiana con el riesgo que ello conlleva, y no están exentas de producir un aumento de resistencias a los antibióticos alternativos, así como de generar una sensación de falta de autonomía por parte de los médicos prescriptores.⁽³⁹⁾

El creciente consumo de los glucopéptidos y la colistina puede estar relacionado al incremento de infecciones en el medio hospitalario por estafilococos meticilín resistentes, fenómeno que ha sido reportado por diferentes autores.^(27,31,40)

El menor consumo de las quinolonas, macrólidos y lincosamidas pudo estar ocasionado por inestabilidad en la disponibilidad de los mismos en el mercado y restricciones que existen para el uso de estos fármacos para situaciones específicas. Este grupo de fármacos se mantiene entre los de mayor consumo en países como España, Chile, México, Argentina y los países bajos.^(21,27,34) En contraste, los anfenícoles, representado por el cloranfenicol, a pesar de ser el

tercer grupo menos consumido marcó una tendencia al incremento del consumo, resultados similares se evidencian en un estudio de vigilancia de los niveles de uso de antibióticos realizado en México.⁽²¹⁾

La complejidad del tipo de hospital es un elemento a tener en cuenta al momento del análisis del consumo de medicamentos, en estudio realizado en España se observa una ligera tendencia al incremento del consumo de antimicrobianos a medida que aumenta la complejidad por tipo de hospital.⁽⁴³⁾ Sin embargo en este estudio fueron los hospitales de menor complejidad los que alcanzaron las mayores cifras de consumo. Estas diferencias pueden estar dadas debido a que los hospitales municipales cuentan con un cuadro básico más restringido, la utilización de los antimicrobianos está limitada a un estrecho arsenal terapéutico y como consecuencia se consumen grandes cantidades de las cefalosporinas, imidazólicos y aminoglucósidos.

Los antimicrobianos constituyen uno de los grupos terapéuticos más utilizados. Se ubican en el segundo o tercer lugar en las ventas de medicamentos en todo el mundo y suponen la primera o segunda partida económica de los gastos de farmacia de un hospital. Este enorme volumen de empleo se traduce en cifras elevadas en estudios hospitalarios.⁽⁴³⁾

En un análisis farmacoeconómico en España, más de la tercera parte del gasto farmacéutico derivado del consumo de antibióticos sistémicos está ocasionado por cuatro subgrupos principales: las penicilinas de amplio espectro, las cefalosporinas, las quinolonas, los macrólidos y lincosamidas,⁽⁴³⁾ resultados similares a los obtenidos en la presente investigación.

En Cuba, un estudio realizado en el hospital general "Calixto García" reveló que el grupo de los medicamentos antimicrobianos controlados representaron casi un tercio del costo total de la entidad.⁽⁴⁴⁾ Estos resultados coinciden con los obtenidos en este trabajo.

A pesar de que el paciente en el hospital recibe los medicamentos de manera gratuita, resulta oportuno realizar un análisis de los costos según la institución. Derivado del mismo será la planificación y asignación de los recursos. La no coincidencia entre el mayor consumo de antimicrobiano y el costo derivado de este, a juicio de las autoras pudiera estar dada porque los medicamentos que se consumen en los hospitales municipales son de menor costo.

CONCLUSIONES

El incremento del consumo de los antimicrobianos de uso exclusivo hospitalario durante el último quinquenio puede estar relacionado a un uso elevado e indiscriminado, lo que puede traer consigo significativas consecuencias tales como: reacciones adversas, problemas relacionados con medicamentos, resistencia antimicrobiana y un mayor gasto económico por este concepto, el cual se pudo apreciar en las elevadas cifras de unidades monetarias gastadas por las unidades asistenciales en la adquisición de este grupo de medicamentos.

El consumo de antimicrobianos de uso exclusivo hospitalario en la provincia Holguín estuvo caracterizado por un incremento del mismo a expensas de los grupos farmacológicos: cefalosporinas, imidazólicos, aminoglucósidos, carbapenemas y combinaciones de penicilinas, en hospitales municipales. Los costos se incrementaron siendo mayor en los hospitales provinciales a expensas de las cefalosporinas, aminoglucósidos y quinolonas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Fernández PL, Moreno González A, Leza JC, Lizasoain Hernández I, Moro Sánchez MA, Portolés Pérez A. Farmacología de los antimicrobianos en Farmacología básica y clínica. 18ª ed. 2009:1-52.
- OMS. Fármacorresistencia: uso de los antimicrobianos. [citado 19 abr de 2012]. Disponible en URL: <http://www.who.int/drugresistance/use/es/>
- Moreno Díaz R, Eiros Bouza JM. Estudio de utilización de antimicrobianos en un hospital de tercer nivel 2006,17; 1:37-48. [citado 31 mar de 2012]. Disponible en URL: <http://www.revistadeloafi.org/Articulo.asp?id=80>
- Levy SB. The antibiotic paradox. 2nd. edition. Cambridge (MA): Perseus Publishing; 2002
- Behra-Miellat J, Calvet L, Mory F, Muller C, Chomarar M, Bézin MC et al. Antibiotic-resistance among anaerobic gram-negative bacilli: Lessons from a french multicentric survey. *Anaerobe* 2003; 9:105. Citado el 8 feb de 2012. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16887696>
- United States General Accounting Office. Antimicrobial resistance. Data to assess public health threat from resistant bacteria are limited. [citado 31 mar de 2012]. GAO/HEHS/NSIAD/RCED-99-132. Disponible en: <http://www.gao.gov/archive/1999/hx99132.pdf>
- Chan M. Resistencia a los antimicrobianos en la Unión Europea y en el mundo. *Discurso*. 2012. [citado 19 abr de 2012]. Disponible en URL: http://www.who.int/dg/speeches/2012/amr_20120314/es/index.html
- Wirtz VJ, Dreser A, Gonzalez R. Trends in antibiotic utilization in eight Latin American countries, 1997–2007. *Rev Panam Salud Publica*. 2010; 27(3):219–25. Citado el 26 may de 2012. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20414511>
- Velázquez N, Viguera JC, Escalona G, et al. Resistencia a linezolid en *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y enterococos con elevada resistencia a aminoglucósidos en un hospital pediátrico de tercer nivel. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [revista en la Internet]. 2010 Feb [citado 2011 Feb 08]; 67(1):19-26. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462010000100003&lng=es
- Mir Narbona I, Guanche Garcell H, Chappi Estévez Y, Díaz Piñera A, Rodríguez Uribe S, Fiterre Lancis I, et al. Calidad de prescripción de antimicrobianos en servicios seleccionados en hospitales clínico quirúrgicos. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2009; 28(2):63–6.
- WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2009. [Documento en línea] [citado 16 de Dic del 2011]. Disponible en: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/
- Pérez Hidalgo R. Consumo y pronóstico de medicamentos de grupos farmacológicos seleccionados. [tesis de especialización de maestría] la Habana: ENSAP; 2010.
- _____. Cuadro Básico Nacional de Medicamentos. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Medicamentos. 2012. La Habana.
- Ministerio de Salud Pública. Formulario Nacional de Medicamentos. Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología. Cuba: Editorial Ciencias Médicas, 2011
- Wolff, Clin Infect Dis 1993; Guzman--Blanco, Infect Dis Clin North Am 2000; Castanheira, Clin Microbiol Infect 2004; Sosa y Travers, APUA--PAHO Report 2002. [citado 10 abril 2011]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=20985&Itemid=
- World Health Organization. Global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization, 2001. [citado 2013 Ene 22] Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/89/5/11-088435/en/>
- Doron S, Davidson LE. Antimicrobial Stewardship. *Mayo Clinic Proceedings* Volume 86, Issue 11, Pages 1113-1123, November 2011. disponible en: <http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196%2811%2965202-6/fulltext>
- World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. Geneva: World Health Organization, 2012. [citado 2013 Ene 22] Disponible en: <http://www.who.int/patientsafety/implementation/amr/en/>
- Rodríguez J, Paño JR, Alvarez L, Asensio A, 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. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):22.e1–22.e23. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28/programas-optimizacion-uso-antimicrobianos-proa-hospitales-espaa%28C3%B1oles-90093118-documento-consenso-2012. doi: 10.1016/j.eimc.2011.09.018>
- Ortiz Ibarra F, Morales Méndez I, Gil Acevedo A, Reyna Figueroa J, Benítez A. El reto de la resistencia bacteriana en México: los beneficios de contar con una nueva alternativa de manejo antimicrobiano eficaz. *Medicina Interna de México* Volumen 25, núm. 5, septiembre-octubre 2009. Disponible en: <http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?> Citado el 6 de enero de 2013
- Solé López J, et al. Consumo de antibióticos y su posible relación con la resistencia bacteriana en la región sanitaria Costa de Ponent: análisis evolutivo durante los periodos iniciales y final de la última década. *Aten Primaria* 2004; 34(3):128-33. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/atencion-primaria-27/consumo-antibioticos-su-posible-relacion-resistencia-bacteriana-13064523-originales-2004>. Citado el 22 de febrero de 2013
- Campos j, et al. Resistencia a antibióticos: ¿Qué hacer ahora? *Med Clin (Barc)* 2002; 119(17):656-8. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/medicina-clinica-2/resistencia-antibioticos-que-hacer-ahora-13039788-editoriales-2002>
- Benavides Plascencia L, Aldama L, Ojeda A, et al. Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. *Salud pública Méx* [revista en la Internet]. 2005 Jun [citado 2013 Ene 22]; 47(3): 219-226. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342005000300005&lng=es
- Borg MA, Zarb P, Ferech M, H Goossens. Antibiotic consumption in southern and eastern Mediterranean hospitals: results from the ARMed project. *J Antimicrob Chemother* oct 2008, 62 (4):830-6. doi: 10.1093/jac/dkn260. Epub 2008 Jun 30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18593724>. [Citado 2013 Ene 22]
- Cabrera AS, Sosa L, Arteta Z, Seija V, Mateos So, Perna A et al. Uso racional de antimicrobianos en el departamento de medicina interna de un hospital universitario: resultados de una experiencia piloto. *Rev. chil. infectol.* [Revista en la Internet]. 2012 Feb [citado 2013 Oct 22]; 29(1): 7-13. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182012000100001&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182012000100001>
- Filius PM, Liem TB, van der Linden PD, Janknegt R, Natsch S, Vulto AG, Verbrugh HA. An additional measure for quantifying antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2005 May; 55(5):805-8. Epub 2005 Apr 6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15814603> [citado 2013 Oct 22]
- Curtis C, Marriott J, Langley C. Development of a prescribing indicator for objective quantification of antibiotic usage in secondary care. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Aug;54(2):529-33. Epub 2004 Jul 21 disponible en: <http://jac.oxfordjournals.org/content/54/2/529>. Citado el 27 Ene 2013
- Hosolu S, Esen S, Ozturk R Altindis M, Ertek M, Kaygusuz S, et al. The effect of a restriction policy on the antimicrobial consumption in Turkey: a country-wide study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Nov;61(10):727-31. Epub 2005 Sep 21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16175397>. Citado el: 15 Jul 2013
- Fica A, Cabello A, Juliet C, Prado P, Bavestrello L. en representación del Comité Consultivo de Antimicrobianos de la Sociedad Chilena de Infectología. Consumo de antimicrobianos parenterales en diferentes hospitales de Chile durante el año 2005. *Rev Chil Infect* 2008;25 (6): 419-427. Citado el 15 may 2012. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182008000600001&script=sci_arttext
- Plüss C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Hospital antibiotic consumption in Switzerland: comparison of a multicultural country with Europe. *J Hosp Infect* 2011;79(2):166-71. Citado el 20 nov 2013. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21820207>
- Veličković R, Petrović J, Kocić B, Antić S, Randelović G. Correlation between antibiotic consumption and bacterial resistance as quality indicator of proper use of these drugs in inpatients. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(4): 307–312. Citado el 20 nov 2013. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19432297>
- Goryachkina K, Babak S, Burbello A, Wettemark B, Bergman U. Quality use of medicines: A new method of combining antibiotic consumption and sensitivity data-application in a Russian hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 636–644. Citado el 15 nov 2013. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18186459>
- Weinberger M, Sweet S, Leibovici L, Pitlik S D, Samra Z. Correlation between candiduria and departmental antibiotic use. *J Hosp Infect* 2003; 53: 183-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623318>. Fecha de acceso: 24 may 2013
- Rodríguez-Ganen O, Asbun-Bojalil J. Vigilancia del consumo de antimicrobianos en hospitales de México: situación actual y guía práctica para su implementación. *Rev Panam Salud Pública*. 2012; 32(5):381–6. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892012001100009&lng=pt. Citado el 18 de octubre de 2013
- Morejón M. Actualización en antimicrobianos sistémico. Cefalosporinas. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2005, p 69-82
- González A M. Características del consumo de antibióticos y de la resistencia bacteriana en la ciudad de santa fe. estimación del gasto en antibióticos en un servicio de salud. Tesis de maestría. Disponible en: <http://www.isalud.edu.ar/biblioteca/pdf/tesis-gonzalez.pdf>
- Krivoy N, El-Ahal WA, Bar-Lavie Y, Haddad S. Antibiotic prescription and cost patterns in a general intensive care unit. *Pharmacy Practice (Internet)* [revista en la Internet]. 2007 Jun [citado 2012 Oct 23]; 5(2): 67-73. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1886-36552007000200003&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1886-36552007000200003>
- Haug JB, Reikvam A. WHO defined daily doses versus hospital-adjusted defined daily doses: impact on results of antibiotic use surveillance. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Jul 9. [Epub ahead of print]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838948>. Citado el 18 de octubre de 2013
- Garcell, Humberto Guanche, et al. "Impacto de un programa de control de la calidad de la prescripción de antibióticos en un hospital de La Habana, Cuba." *Rev Panam Salud Pública* 30.6 (2011): 599. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v30n6/a17v30n6.pdf>. Citado el 22 oct 2012
- Dellit T, Owens R, McGowans J, Gerding D, Wenstein R, Burke J et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clinical Infectious Diseases* Volume 44, Issue 2 Pp. 159-177. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/44/2/159.long>
- Talpaert MJ, Gopal Rao G, Wade P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:2168-74. Citado el 18 may 2013. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21676904>
- Vaccheri A, Silvani MC, Bersaglia L, Motola D, Strahinja P, Vargiu A, et al. A 3 year survey on the use of antibacterial agents in five Italian hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Apr;61(4):953-8. doi: 10.1093/jac/dkn010. Epub 2008 Jan 24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18218639>. Citado el 18 de octubre de 2013
- Cobos García, F. J., et al. "Utilización de antimicrobianos en los hospitales públicos de Andalucía: 1995-1996." *FARMACIA HOSPITALARIA* 21 (1997): 272-282. Disponible en: http://www.sefh.es/revistas/vol21/n5/272_282.PDF. Citado el 21 mar 2012
- TORROBA L., RIVERO, M., OTERNIN, I., GIL, A., IRUIN, A., MARAVI-POMA, E., GARCÍA IRURE, J. Resistencia antimicrobiana y política de antibióticos: MRSA, GISA y VRE. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra, Norteamérica*, 23, may. 2009. Disponible en: <http://lapica.cesca.es/index.php/ASSN/article/view/6426>. Fecha de acceso: 23 ago. 2013