

Artículo original

IMPACTO DE UN PROGRAMA DE USO DE ANTIMICROBIANOS SOBRE EL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS, LA RESISTENCIA BACTERIANA Y LAS TASAS DE INFECCIÓN ASOCIADA AL CUIDADO DE LA SALUD EN UNA INSTITUCIÓN DE SALUD

¹Carlos A. Álvarez Moreno, MD., MSc. FIDSA, ²Nancy Yomayusa G. MD., ³Mónica P. Sossa Briceño MD., MSc. ⁴Julio Alberto Chacón MD, ⁵Heidi J. Muñoz Latorre, RN., ⁵Nancy Barrera, RN

1. Médico infectólogo, epidemiólogo clínico. Jefe del Departamento de Enfermedades Infecciosas - Clínica Colsanitas S.A.

2. Médico internista - nefrólogo, Jefe del Departamento Nacional de Medicina Interna - Clínica Colsanitas S.A.

3. Médico internista, epidemiólogo. Departamento de Enfermedades Infecciosas - Clínica Colsanitas S.A.

4. Médico. Departamento de Medicina Interna - Clínica Colsanitas S.A.

5. Enfermera coordinadora del Departamento de Enfermedades Infecciosas - Clínica Colsanitas S.A.

RESUMEN

Objetivo: evaluar el impacto mediano plazo de la implementación de un programa de uso prudente de antibióticos en una institución de tercer nivel, con respecto al consumo de antibióticos (DDD/1000 días paciente), resistencia bacteriana e incidencia de infecciones asociadas a la atención en salud (IACS). **Metodología:** mediante un modelo antes y después, y durante un periodo de tres años se recolectó información de consumo de antibióticos, perfil de RB de gérmenes aislados en el hospital y de IACS; la intervención fue realizada por un equipo interdisciplinario con participación de personal asistencial y administrativo. La intervención incluía una estrategia para la formulación de los AB con un formato bajo supervisión de infectología, implementación de una guía para las profilaxis AB. Se compararon los dos periodos para evaluar diferencias y persistencia de efecto mediante un análisis de prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher ($p < .05$). **Resultados:** se obtuvo una reducción en el consumo de casi todos los antibióticos entre los dos periodos (carbapenemicos, glicopetidos, betalactamicos, aminoglicosidos, entre otros), estadísticamente significativa ($p = 0,01$). Se observó una disminución importante en los gérmenes aislados, pero no hubo disminución en la aparición de la resistencia ni en la tasa de IACS. **Conclusión:** los programas de control de antibióticos tienen un efecto sobre el consumo de antibióticos a mediano plazo. Los efectos sobre la resistencia bacteriana pueden requerir seguimiento a largo plazo.

Palabras clave: antibacterianos, farmacoresistencia microbiana, infección hospitalaria.

• *Correspondencia: calvarez@colsanitas.com
Fecha de recepción: 29 de junio de 2012 - Fecha de aceptación: 21 de enero de 2013

THE IMPACT OF ANTIBIOTIC STEWARDSHIP ON ANTIBIOTIC CONSUMPTION, BACTERIAL RESISTANCE AND HEALTH-CARE ASSOCIATED INFECTIONS RATES IN A HEALTH INSTITUTION

ABSTRACT

Objective: to evaluate the medium-term impact of the implementation of a prudent use of antibiotics (AB) in a tertiary Care level, with respect to consumption of antibiotics (DDD/1000 patient days), bacterial resistance (RB) and incidence of infections associated with health care-associated infections (HAI). **Methods:** using a model before and after and during a three year period, information was gathered antibiotic consumption, RB profile of isolates from the hospital and IACS, the procedure was performed by an interdisciplinary team involving physicians, nurses and administrative personal. The intervention included a strategy for the development of antibiotic stewardship under supervision of infectious diseases specialist, implementation of antibiotic prophylaxis guidelines. Statistical analysis was performed using the χ^2 test or Fisher exact probability test with a significance level of $P < .05$ to assess differences between two periods. Results: we obtained a reduction in consumption of almost all antimicrobial groups (carbapenems, glycopeptides, beta-lactams, aminoglycosides, etc) statistically significant ($p = 0.01$). Significant decrease was observed in the isolates but no decrease in the appearance of the resistance or the rate of IACS. **Conclusion:** the antimicrobial Stewardship have an effect on the consumption of antibiotics in the medium term. The effects on bacterial resistance can require long-term monitoring.

Key words: anti-infective agents, antibacterial drug resistance, hospitals infections.

INTRODUCCIÓN

El uso indiscriminado de antibióticos (AB), tanto en la comunidad como en las instituciones de salud, se asocia con la aparición de gérmenes multiresistentes y sus consecuentes complicaciones; por ejemplo, el aumento de costos en la atención (1,2).

Se han descrito varias estrategias para mejorar el uso de los antibióticos, basados en la restricción de los mismos, es decir autorización de la formulación sólo a un número limitado de médicos, autorización en la farmacia para despachar sólo en ciertas patologías y por un tiempo determinado, autorización con justificación previa, no autorización de compra ni prescripción, introducción de formatos, etc (3-5). Las estrategias que se basan en equipos multidisciplinarios con guías locales, orientación académica y retroalimentación han demostrado tener mayor impacto (3-5).

OBJETIVOS

El propósito de esta publicación es mostrar los resultados de una intervención ecológica sobre el consumo de antibióticos (AB), la RB y las tasas de infección asociadas al cuidado de la salud (IACS) en nuestra institución y la manera como la misma permitió optimizar el uso de AB.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio ecológico de antes y después para evaluar los efectos de una intervención ecológica sobre el consumo de antibióticos, la resistencia bacteriana y las tasas de IACS, en una institución privada de tercer nivel de complejidad.

Intervención

Se reforzó el equipo base del departamento de enfermedades infecciosas, el cuál fue conformado por un especialista en infectología, un especialista en medicina interna, un médico general, una enfermera jefe y una química farmacéutica.

Este grupo trabajó en diferentes áreas durante 24 meses. Incluyeron análisis de la situación y el perfil de la institución, manejo de antibióticos y criterios de formulación, revisión de protocolos de toma de muestras microbiológicas y profilaxis quirúrgica, vigilancia y medidas de control de IACS, recolección de información de susceptibilidad antimicrobiana y posterior selección de moléculas según el análisis de consumos históricos de AB. El grupo recomendó la implementación de un programa multimodal con énfasis en el uso adecuado de antimicrobianos que se basó en lo siguiente:

Inclusión de un formato previamente descrito y validado para la prescripción de todos los AB

El formato contiene información relacionada con las razones de prescripción, el tiempo estimado de tratamiento, los intervalos de administración basados en conceptos fármaco cinéticos, los intervalos permitidos en condiciones especiales e intervalos no recomendados. Este formato fue basado en la intervención publicada por Pérez A. y col (3).

Cada vez que los médicos prescribían, generaban una interconsulta automática al servicio de infectología, mediante la cual se discutía la pertinencia o no del tratamiento instaurado.

Durante seis meses se realizó una prueba piloto para la inclusión del formato, iniciando en el servicio de urgencias de la institución. Se evaluó la operatividad y la aceptación. A partir de las sugerencias, se realizaron las modificaciones finales para su implementación.

Se realizaron reuniones informativas tanto en los servicios médicos como en los quirúrgicos, con el objeto de divulgar el programa y sensibilizar sobre la problemática de la resistencia bacteriana.

Aunque en los dos primeros meses de circulación del formato se permitieron incumplimientos en el diligenciamiento, a partir del tercer mes se hizo estricta la prescripción a través de la herramienta.

Paralelamente se introdujeron y se divulgaron dos guías para mejorar la prescripción de antibióticos principalmente en profilaxis quirúrgica y en la toma de muestras microbiológicas, puntos en los cuales se encontraron deficiencias antes de la intervención.

Se implementaron medidas para el mejoramiento de la higiene de manos y de aislamiento, especialmente el aislamiento tipo C preventivo en todos los pacientes que por su patología o aislamiento microbiológico requerían tratamiento con AB de amplio espectro.

Recolección y medición de información

Se recolectó y se midió la información previa a la intervención desde enero de 2004 hasta diciembre de 2007 desde el punto de vista ecológico así:

- **Consumo de antibióticos:** se accedió a la información recolectada diariamente en la farmacia por medio del programa EPOCRATES® (Servinte, Col), que incluía el número de gramos dispensados. Esta información fue trasladada a una base de datos EXCEL 7.0® (Microsoft, USA) y

convertida a dosis diaria definida (DDD) de acuerdo con los criterios previamente sugeridos por el Centro Colaborador en Metodología para Estadísticas de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud. Se estandarizó la información de DDD por 1000 días cama (6).

- **Perfiles de resistencia antimicrobiana:** se obtuvo la información del laboratorio de microbiología que utilizó el sistema WHONET®, para el análisis de susceptibilidad antimicrobiana. Se estimaron porcentajes de resistencia de perfiles bacterianos marcadores.
- **Tasas de IACS:** fueron tomadas directamente de los archivos del Comité de Infecciones. Para los criterios de diagnóstico de IACS se tuvieron en cuenta los descritos previamente por los Centros para el Control de Enfermedades (del inglés, Centers for Disease Control and Prevention, CDC) en 1999, y se ajustaron según los criterios para la notificación de infecciones asociadas al cuidado de la salud al subsistema de vigilancia epidemiológica, en Bogotá, 2011 (7). Estas mismas mediciones se realizaron en el periodo post observación, que comprendió 18 meses (desde enero de 2010 a junio de 2011).

Análisis estadístico

Las variables continuas se muestran como medias y desviaciones estándar; las variables discretas, como proporciones. La diferencia entre las DDD de consumo de AB entre los dos periodos fue medida con la prueba T de *student* para muestras independientes o la prueba de Mann Whitney, según la necesidad. Los datos fueron procesados y analizados con el paquete estadístico SPSS 12.0®.

RESULTADOS

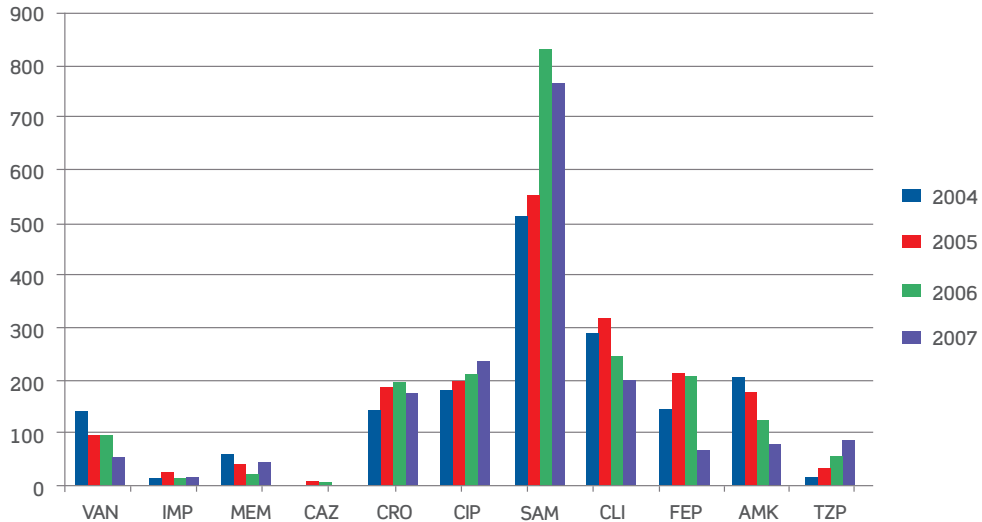
Se realizó un seguimiento después del periodo de introducción del formato. Se obtuvo una tasa de observancia de diligenciamiento del 80% a los seis meses. El promedio diario de formatos fue de 15, los cuales fueron en el 100% supervisado por la unidad de infectología. La observancia fue del 100% al final del periodo.

Consumo de antimicrobianos

En la figura 1 y 2 se muestran los datos de consumo de AB expresados en DDD por 1000 días-cama antes y después de la intervención, respectivamente. La diferencia entre el consumo de AB entre los dos periodos fue estadísticamente significativa ($p = 0,01$).

FIGURA 1.

Consumo de principales grupos de antibióticos en dosis diaria definida por 1000 días - cama antes de la intervención.



*VAN: Vancomicina; IMP: imipenem; MEM: Meropenem; CAZ: Cefotazidima; CRO: ceftriaxona; CIP: ciprofloxacina
SAM: Ampicilina/sulbactam; CLI: Clindamicina; FEP: cefepima; AMK: Amikacina; TZP: Piperacilina/tazobactam.

Resistencia antimicrobiana

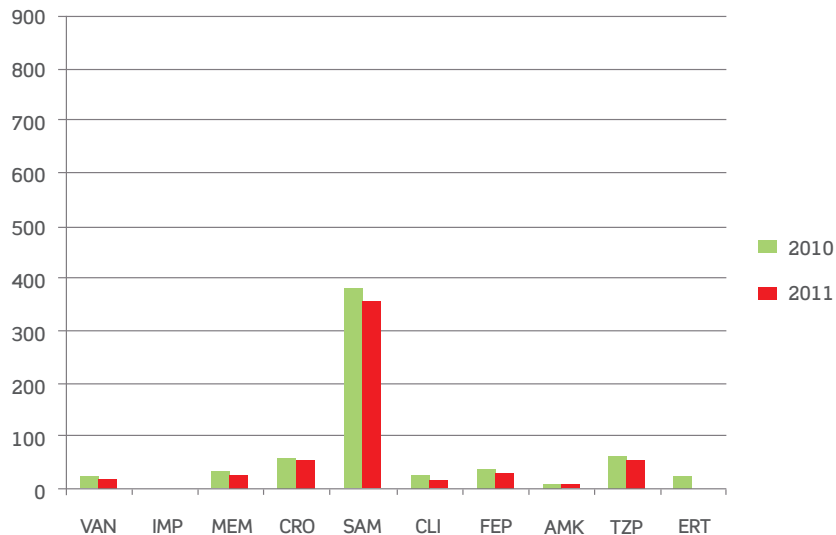
A continuación se presentan los perfiles de resistencia para gérmenes marcadores Gram negativos y Gram positivos durante los dos periodos

Infecciones asociadas al cuidado de la salud

En las figuras 3, 4, 5 y 6 que se presentan a continuación se muestran el comportamiento de las tasas de IACS para los últimos 6 años en la institución y de las infecciones asocia-

FIGURA 2.

Consumo de principales grupos de antibióticos en dosis diaria definida (DDD) por 1000 días - cama después de la intervención.



*VAN: Vancomicina; IMP: imipenem; MEM: Meropenem; CAZ: Cefotazidima; CRO: ceftriaxona; CIP: ciprofloxacina
SAM: Ampicilina/sulbactam; CLI: Clindamicina; FEP: cefepima; AMK: Amikacina; TZP: Piperacilina/tazobactam.

FIGURA 3. Tasa de infección por mil días Estancia - Periodo 2008 - 2011

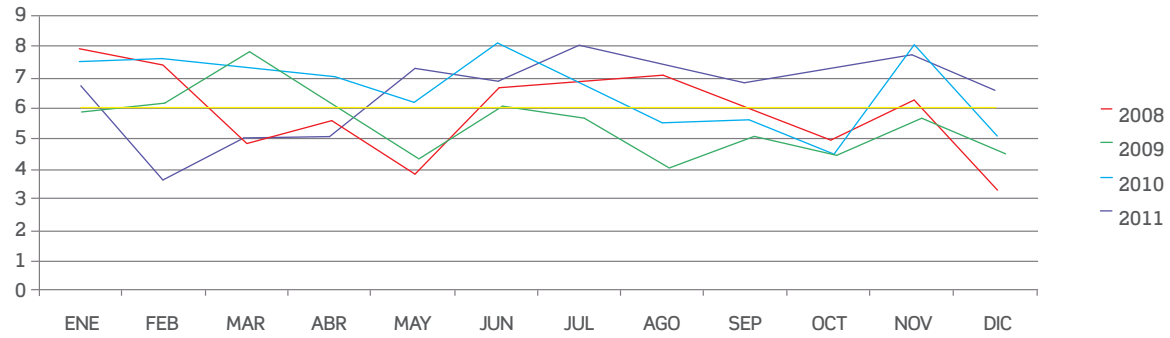
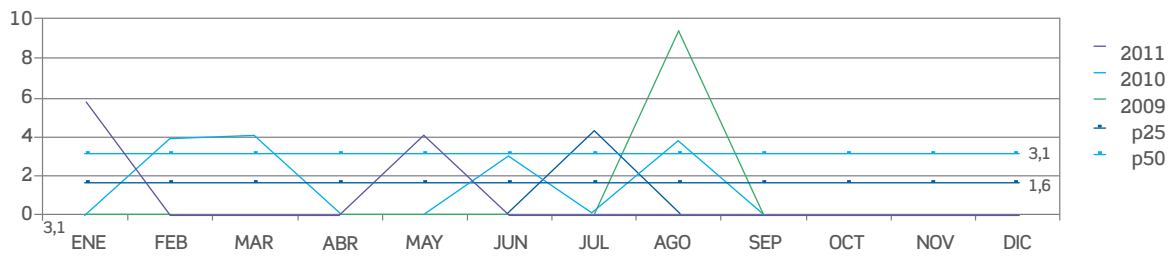
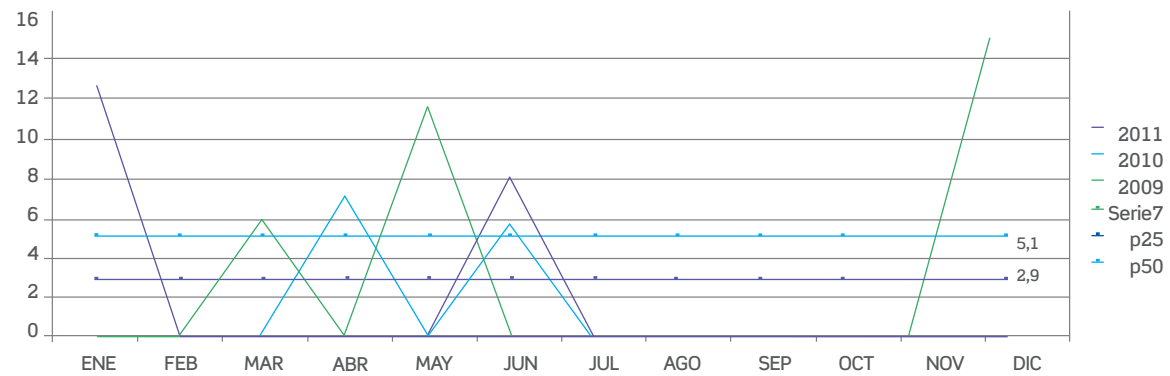


FIGURA 4. Infección por mil días Catéter Central UC - Periodo 2008 - 2011



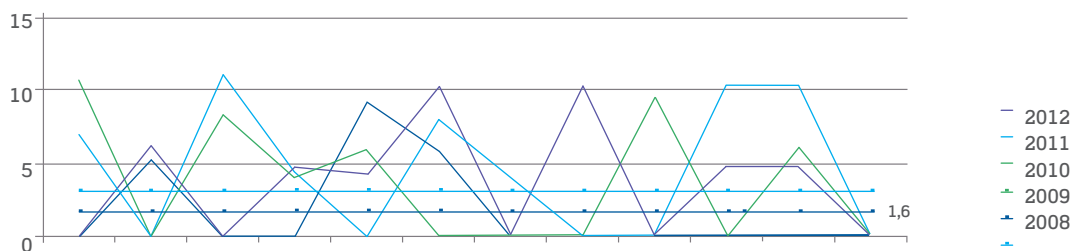
Infecciones/ No. días dispositivo x 1000

FIGURA 5. Tasa Infección asociada a Ventilación Mecánica - Periodo 2008 - 2011



Infecciones/ No. días dispositivo x 1000

FIGURA 6. Infección por mil días Catéter Vesical UCI - Periodo 2008 - 2012



Infecciones/ No. días dispositivo x 1000

TABLA 1. PERFILES DE RESISTENCIA DE LOS PRINCIPALES GÉRMESES DE INTERÉS EPIDEMIOLÓGICO EN LOS DOS PERIODOS DEL ESTUDIO				
GERMEN MARCADOR	2009		2011	
	% DE SENSIBILIDAD		% DE SENSIBILIDAD	
	UCI	NO UCI	UCI	NO UCI
<i>S. aureus</i> , n	44	152	10	94
Oxacilina	86.6	90	87	80
Vancomicina	100	100	100	100
Clindamicina	92	86.6	87	80
<i>E.coli</i> , n	100	1388	42	557
ciprofloxacina	70	80	100	76.6
cefepime	100	100	100	100
imipenem	100	100	100	100
ampicilina sulbactam	70	60	60	76.6
<i>K.pneumoniae</i> , n	68	133	35	100
Ciprofloxacina	90	93	90	90
Cefepime	96	98	73	100
Imipenem	100	100	100	100
Ampicilina Sulbactam	76	82	66	75
<i>E.faecalis</i> , n	19	93	5	40
Vancomicina	100	100	100	100
ampicilina	100	100	100	100
<i>A.baumannii</i> , n	3	2	1	1
Imipenem	50	100	100	100
Ciprofloxacilina	50	100	100	100
Cefepime	50	100	100	50

* No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre la sensibilidad de cada germen entre los dos periodos de estudio ($p > 0.01$).

das a dispositivos médicos en la UCI. La tasa anual de IACS por 1000 días/paciente cambió de 5,9 y 5,3 (2008 y 2009) a 6,6 y 6,11 (2010-2011). Con respecto a las tasas por 1000 días asociadas a dispositivos, se resalta la disminución entre los años 2009 y 2011 (0.8 a 0.4; 1.7 a 0; 3.7 a 1.8 en bacteriemias, neumonía e infección urinaria, respectivamente).

DISCUSIÓN

En las instituciones de salud se han descrito varias estrategias para mejorar el uso de los AB basados en restricción (autorización de la formulación sólo a un número limitado de médicos, autorización en la farmacia para despachar sólo en ciertas patologías y por un tiempo determinado, autorización solamente con justificación previa, no autorización de compra ni prescripción, introducción de formatos, etc.) (4,8,9), educación continua o mediante la rotación AB (10-14). Aunque en general la mayoría de las aproximaciones han demostrado ser útiles, las que se basan en equipos

multidisciplinarios con guías locales, orientación académica y estrategias de retroalimentación han demostrado tener mayor impacto (4,9,15). La política instaurada en nuestra institución utilizó esta estrategia con algunas modificaciones que vale la pena comentar:

- Se realizó una sensibilización del personal administrativo que fue fundamental para el éxito del programa. Una vez se comprendió la magnitud del problema y las ventajas sociales y económicas del mismo, se hizo más fácil su apoyo e implementación. A su vez, el componente asistencial conoció procesos relacionados con la compra de insumos, lo que facilitó la sensibilización hacia el uso racional de los recursos. El trabajo en conjunto (administrativo y asistencial) generó un acuerdo tácito: mejoría en la oportunidad de los insumos y compromiso de mejor uso de AB, respectivamente.
- La introducción de un formato que no restringía la libre formulación del AB por el especialista, sino que estable-

cía una valoración por el infectólogo permitió un equilibrio. El médico especialista tratante en ningún momento se sentía limitado en sus posibilidades prescriptoras, pero a su vez, al formular el medicamento restringido adquiría el compromiso de discusión y argumentación para su uso con el médico infectólogo, lo que generaba una mayor discusión académica y probablemente una mejoría en la atención.

- Apoyo de la farmacia y del laboratorio clínico para la operatividad del programa (requerimiento del formato en farmacia y la guía para toma de muestras microbiológicas por parte del laboratorio, que disminuyó el envío de muestras inapropiadas).
- La introducción de la guía de profilaxis quirúrgica adaptada a las condiciones locales y con participación de los grupos quirúrgicos en su redacción permitió una fácil implementación y aceptación por todo el personal de la institución.
- El aumento en la vigilancia activa y la retroalimentación rápida por la unidad de infectología en los índices de IACS al grupo asistencial, permitió su toma de conciencia para la decisión de inicio y mantenimiento de AB para infecciones probables adquiridas en el hospital.
- Introducción de la guía de lavado de manos, introducción de alcohol gel para garantizar un mejor cumplimiento.

Consideramos que la estrategia utilizada fue exitosa por los resultados en el consumo de AB y perfil de resistencia bacteriana de IACS en el tiempo evaluado. Después de la observación se obtuvo una disminución marcada y significativa en los consumos de los principales grupos de AB, cefalosporinas de tercera generación, penicilinas antipseudomonas, carbapenémicos, ciprofloxacina y vancomicina, principalmente.

Generalmente al restringir AB se observa un aumento en los AB no restringidos y una disminución en los no restringidos (16,17). Contrario a lo descrito en la literatura, nuestra estrategia permitió la reducción casi en todos los grupos de AB, de forma significativa. Lo más importante es que se mantuvo en el tiempo.

Dado que entre los periodos no hubo cambios demográficos en la población atendida, la reducción observada en el consumo puede ser explicada por la introducción del formulario, que como se ha demostrado previamente disminuye los errores de prescripción, especialmente los intervalos de

dosificación, o estimula o desestimula el uso de ciertas moléculas (3,18,19). En nuestro caso, la introducción del formato sumado a la estrategia de educación y la implementación de la guía de profilaxis quirúrgica permitieron disminuir los esquemas prolongados de administración o los que son erróneos (profilaxis quirúrgica, manejo de colonizaciones, combinaciones excesivas de AB como aminoglucósidos y betalactámicos), lo cual podría explicar la caída en el consumo de los aminoglucósidos y cefalosporinas, especialmente.

Esta estrategia multidisciplinaria tanto en países desarrollados (18,20-22) como en países de menores ingresos (13,23) ha demostrado disminuir los costos hasta en un 30% Bantar y col. En Argentina, lograron una disminución sostenida del consumo de AB, con un ahorro cercano al millón de dólares en dos años, mientras que Saizy-Caeller y col. en Francia disminuyeron los costos diarios en AB por paciente (21). Se resalta como una limitación de la mayoría de estudios, que pretenden evaluar el impacto del control de AB en el periodo inmediato y no está claro si el efecto inicial se mantiene en el tiempo. La siguiente fase de este estudio demostrará si el efecto para nuestra institución se mantiene en el tiempo.

El segundo objetivo de este trabajo fue el evaluar el impacto de la restricción de AB en la resistencia bacteriana, dado el aumento en los costos de atención y la mayor morbimortalidad que ésta conlleva (1, 22). Un estudio Chaix encontró un aumento de los costos en la atención en UCI de un paciente con *S. aureus* meticilino resistente (SARM) de \$US 9245 dólares americanos, si se comparaba con la atención de un paciente con *S. aureus* meticilino sensible (25). En la literatura, los resultados del impacto de la restricción de AB en el control de la resistencia bacteriana son disímiles (18, 21,22,26-28); a su vez, el diseño y las características de los estudios son diferentes y poco comparables. Nuestros resultados mostraron que el perfil de sensibilidad de bacterias Gram positivas como *S. aureus* y *E. faecalis* se mantuvieron estables a mediano plazo en la UCI, pero hubo una disminución en los servicios no UCI. Este hallazgo puede explicarse por el aumento que se ha presentado en nuestro medio de SARM procedente de la comunidad e incluso por la probabilidad de causar infecciones nosocomiales (29), lo cual se puede deducir de la disminución en la susceptibilidad a clindamicina, dado que el SARM hospitalario generalmente es resistente a este antibiótico. Adicionalmente, una variable que puede introducir un sesgo en los resultados es

la introducción de alcoholes glicerinados y la guía de lavado de manos durante el periodo de intervención. En SAMR, el lavado de manos contribuye a su control. Sin embargo, más que evaluar cuál es el peso de cada intervención, lo interesante es demostrar que una estrategia multimodal es exitosa.

Con respecto a los gérmenes Gram negativos, las tasas se mantienen estables. El mantener las tasas estables sin la presencia de gérmenes “problema”, como enterobacterias productoras de carbapenemasas y la disminución de la circulación de algunos de ellos (*v.g S. aureus, E. faecalis, Acinetobacter spp*) se considera un hallazgo muy significativo, dada la realidad nacional donde infortunadamente la tendencia es hacia el incremento (2,30-32). Se debe tener en cuenta que el impacto en la resistencia en gérmenes Gram negativos asociada al consumo de AB se ha logrado a largo plazo; por ejemplo, Carling et al. lograron disminuir significativamente las IACS causadas por enterobacterias multiresistentes con la restricción de cefalosporinas de tercera generación en 7 años (27).

Por otra parte, aunque llama la atención el incremento en las tasas de IACS, (2.0, 2.5 y 2.6, 2.3 para los años 2009, 2010 y 2011, respectivamente) que si bien no es significativo y se mantiene en la mayoría de los periodos por debajo de los límites establecidos para instituciones del mismo nivel de complejidad en el sistema de vigilancia de IACS de Bogotá (2,3% - 2.8%) (32), puede ser explicado por el refuerzo en los procesos de vigilancia activa, la implementación del programa de seguimiento telefónico de pacientes quirúrgicos post egreso instaurado en los últimos dos años y el cambio en las definiciones de IACS que se introdujeron en 2011.

Con respecto a las tasas de incidencia de las infecciones asociadas a dispositivos anteriores comparadas con

los estándares internacionales y nacionales, se encuentran por debajo del percentil 50 para las infecciones asociadas a catéter central y ventilación mecánica. Las bacteriemias asociadas al catéter central fueron 0.4 Vs 2.0, 2.4 y 7.0/1000 días catéter para el sistema de vigilancia de los CDC en Estados Unidos (NHSN), SDS y del consorcio INNIC (*International Nosocomial Infection Control Consortium*). Lo mismo ocurre en NAV (0.0 Vs 3.3, 4 y 14, respectivamente) (33). En este modelo de intervención no es posible separar ni cuantificar si la disminución en el consumo de AB fue secundaria a características del formato, el apoyo por infectología, la educación al interior de la institución, las labores adicionales en el control de IACS como introducción de guías de lavados de manos, profilaxis o aislamientos, la educación continuada, entre otras.

CONCLUSIONES

La implementación de este programa multidisciplinario en condiciones reales fue efectiva porque disminuyó el consumo de AB, mantuvo la susceptibilidad antimicrobiana y probablemente mejoró la calidad de la atención, resaltando su efecto no solo a corto sino a mediano plazo. En la siguiente fase del estudio se pretende demostrar la disminución de costos. En resumen, la introducción de un programa de antimicrobianos contribuyó de forma importante al descenso de los consumos y mantuvo los perfiles de resistencia bacteriana.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no expresan ningún conflicto de interés para la publicación del presente artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Howard D, Cordell R, McGowan JE et al Measuring the Economic Costs of Antimicrobial Resistance in Hospital Settings: Summary of the Centers for Disease Control and Prevention–Emory Workshop. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1573–8.
- Leal AL, Eslava-Schmalbach J, Álvarez C, Buitrago G, Méndez M. Endemic tendencies and bacterial resistance markers in third-level hospitals in Bogotá, Colombia. *Rev Salud Pública (Bogotá)*. 2006 May;8 Suppl 1:59-70.
- Pérez A, Dennis RJ., Rodríguez B, Castro AY, Delgado V, Lozano JM, Castro MC. An interrupted time series analysis of parenteral antibiotic use in Colombia. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56(10):1013-1020.
- Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Apr;33(4):322-7.
- Agence Nationale pour le Développement de l'évaluation Médicale 5 ANDEM. le bon Usage des antibiotiques à l'hôpital. Recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne. Paris: ANDEM, 1996.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health. Methodology WCCfDSa. About the ATC/DDD system. Oslo: <http://www.whocc.no/atcddd/>. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>. Consultado en febrero del 2009.

7. Secretaría Distrital de salud. Criterios para la notificación de infecciones asociadas al cuidado de la salud al subsistema de vigilancia epidemiológica en Bogotá. Dinilayer-Gama Print. Ltda. Bogotá, 2011
8. Lee J, Carlson JA, Chamberlain MA. A team approach to hospital formulary replacement. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22:239-42.
9. Gyssens IC, Blok WL, van den Broek PJ, Hekster YA, van der Meer JW. Implementation of an educational program and an antibiotic order form to optimize quality of antimicrobial drug use in a department of internal medicine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:904-12.
10. Pestotnik SL. Expert clinical decision support systems to enhance antimicrobial stewardship programs: insights from the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2005 Aug;25(8):1116-25.
11. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(11):CD003543.
12. López-Medrano F, San Juan R, Serrano O, Chaves F, Lumbreras C, Lizasoain M, et al. Impact of a non-compulsory antibiotic control program (PACTA): cost reductions and decreases in some nosocomial infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005 Apr;23(4):186-90.
13. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saul M, Salomone F, Oliva ME. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis*. 2003 Jul 15; 37(2):180-6.
14. Álvarez CA, Cortés JA, Támara JR, Roncancio GE. Uso prudente de antibióticos en instituciones prestadoras de servicios de salud. Bogotá: Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, D.C. Dirección de Salud Pública; 2008.
15. Pujol Miquel, Gudiol F Evidence for antibiotic cycling in control of resistance. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2001, 14:711-715.
16. Gruson D, Hilbert G, Vargas F et al. Strategy of antibiotic rotation: long-term effect on incidence and susceptibilities of Gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2003; 31 (7):1908-1914.
17. Erbay A, Colpan A, Bodur H, Cevik MA, Samore MH, Ergonul O. Evaluation of antibiotic use in a hospital with an antibiotic restriction policy. *Int J Antimicrob Agents*. 2003; 21(4):308-12.
18. Lawton RM, Fridkin SK, Gaynes RP, McGowan JE Jr. Practices to improve antimicrobial use at 47 US hospitals: the status of the 1997 SHEA/IDSA position paper recommendations. *Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Diseases Society of America*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000; 21(4):256-9.
19. Marra F, Patrick DM, White R, Ng H, Bowie WR, Hutchinson JM Effect of formulary policy decisions on antimicrobial drug utilization in British Columbia *J Antimicrob Chemother*. 2005; 55(1):95-101.
20. Macdougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18(4):638-56.
21. Saizy-Callaert S, Causse R, Fuhman C, Le Pail MF, Thebault A, Chouaid C. Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital. *J Hosp Infect*. 2003; 53(3):177-82.
22. Wilton P, Smith R, Coast J, Millar M. Strategies to contain the emergence of antimicrobial resistance: a systematic review of effectiveness and cost-effectiveness. *J Health Serv Res Policy*. 2002; 7(2):111-7.
23. Cataño JC. Impacto económico y ecológico del infectólogo en los hospitales. *Acta Med Colomb* 2008;33:58-62.
24. Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, Brun-Buisson C. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a cost-benefit analysis in an intensive care unit. *JAMA* 1999; 282:1745-1751.
25. Nguyen MH, Morris et al. Antimicrobial resistance and clinical outcome of bacteroides bacteremia: findings of a multicenter prospective observational trial. *CID* 2000 J; 30(6):870-6.
26. Toltzis P, Yamashita T, Vilt L, Green M, Morrissey A, Spinner-Block S, Blumer J. Antibiotic restriction does not alter endemic colonization with resistant gram-negative rods in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 1998; 26(11):1893-9.
27. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003; 24(9):699-706.
28. Scott F, Edwards JR, Courval JM, et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 U.S. Adult intensive. *Ann Intern Med*. 2001; 135:175-183.
29. Alvarez CA, Yomayusa N, Leal AL, Moreno J, Mendez-Álvarez S, Ibañez M, Vanegas N. Nosocomial infections caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Colombia. *Am J Infect Control*. 2010 May;38(4):315-8.
30. Correa A, Montealegre MC, Mojica MF, Maya JJ, Rojas LJ, De La Cadena EP, et al. First report of a *Pseudomonas aeruginosa* isolate cohabiting KPC and VIM carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Oct;56(10):5422-3.
31. Mojica MF, Correa A, Vargas DA, Maya JJ, Montealegre MC, Rojas LJ, et al. Molecular correlates of the spread of KPC-producing Enterobacteriaceae in Colombia. *Int J Antimicrob Agents*. 2012 Sep;40(3):277-9.
32. Henríquez DE, Rodríguez ME. Boletín epidemiológico de infecciones intrahospitalarias, Año 2010. Consulta 23 de junio del 2012. Disponible en: <http://saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/ToDo%20IH/Bolet%C3%ADn%20IH%202010.pdf>
33. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, et al, INICC members. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control*. 2012 ;40(5):396-407. Lin MF, Huang ML, Lai SH. Risk factors in the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study in a district teaching hospital in Taiwan. *J Hosp Infect*. 2003; 53(1):39-45.