

Alicia Noemi Avila  
Cristela Silvia Aguilera  
Hugo Rigo

# EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN UN HOSPITAL DE ARGENTINA

EVOLUTION OF THE ANTIBIOTIC CONSUMPTION AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN A HOSPITAL OF ARGENTINA

Hospital San Luis

EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS E RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS EM UM HOSPITAL DA ARGENTINA

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir y analizar la evolución en el consumo de antibióticos y su relación con la resistencia de microorganismos relevantes aislados en nuestro medio en el período en estudio.

**Métodos:** Estudio descriptivo-analítico, retrospectivo, transversal. Se describió y analizó la evolución del consumo de antibióticos de uso parenteral, expresado en Dosis Diarias Definidas (DDD), durante los años 2010, 2011 y 2012 en pacientes adultos internados en servicios clínicos, quirúrgicos y críticos de un hospital general, público, de tercer nivel. Se relacionó el consumo con la evolución de la resistencia de gérmenes epidemiológicamente relevantes. Se analizó mediante chi cuadrado la existencia de diferencias estadísticamente significativas en los años estudiados.

**Resultados:** Se observó descenso en consumo global de antibióticos (75.98 DDD/100 camas-día en 2010 a 65.01 DDD/100 camas-día en 2012). El análisis por grupo terapéutico mostró aumento en consumo de penicilinas + IBL, polimixinas (colistina) y tetraciclinas (tigeciclina). En el análisis por principio activo se observó aumento de cefepime, piperacilina + tazobactam, colistina y tigeciclina y descenso del consumo de ceftriaxona, ceftazidima, ciprofloxacina e imipenem. Estos resultados se relacionaron principalmente con la aparición de *Acinetobacter spp* y *Klebsiella pneumoniae* de resistencia emergente.

**Conclusiones:** Se detectaron cambios en el patrón de utilización con incremento de prescripción de antibióticos para microorganismos multirresistentes. Destaca la tendencia ascendente de la resistencia de *Acinetobacter* a carbapenemes que explica el aumento en consumo de colistina y tigeciclina. A través de este tipo de estudios de utilización el farmacéutico hospitalario contribuye a la vigilancia continua del uso de antibióticos y aporta una herramienta útil para promover su uso racional.

**Palabras clave:** antibióticos, Dosis Diaria Definida, resistencia

## ABSTRACT

**Objective:** To describe and analyze trends in antibiotic consumption and its relationship to resistance in relevant microorganisms isolated in our environment in the period under study.

**Methods:** A Cross-sectional, retrospective, decriptive-analytic study was made. The evolution of antibiotic consumption, in Defined Daily Doses (DDD), during the years 2010, 2011 and 2012 in adult patiens hospitalized in clinical ,surgical and critical wards of a tertiary general hospital was described and analyzed. Consumption was related to the evolution of resistance in germs epidemiologically relevant in our environment. The existence of statistically significant differences in the years studied was analyzed by the chi square test.

**Results:** There was a decrease in overall antibiotic consumption (75.98 DDD/100 beds-days in 2010 a 65.01 DDD/100 beds-days in 2012) . Analysis by treatment group showed increased consumption of penicillins + IBL, polymyxins (colistin) and tetracyclines (tigecycline). Active substance analysis showed increased cefepime, piperacillin + tazobactam, colistin and tigecycline and a decrease in consumption of ceftriaxone, ceftazidime, ciprofloxacin and imipenem. These results were correlated with the appearance of *Acinetobacter spp* and *Klebsiella pneumoniae* -emerging resistance.

**Conclusions:** Changes were detected in the pattern of use with an increase in antibiotic prescription for multidrug-resistant microorganisms. It was especially noted the upward trend of *Acinetobacter* carbapenem resistance which explains the increase in consumption of colistin and tigecycline. Through such drugs use studies, the hospital pharmacist contributes to continuous surveillance and monitoring of antibiotic use and provides a useful tool to promote their rational use.

**Keywords:** Anti-Bacterial Agents, Defined Daily Doses, resistance

Recebido em: 01/08/2013

Aceito em: 19/10/2013

Autor para Correspondência:

Alicia Noemi Avila

Hospital San Luis - Argentina

E-mail:

aliciabarca@yahoo.com.ar

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever e analisar tendências no consumo de antibióticos e resistência em relação a microorganismos relevantes isolados em nosso meio no período em estudo.

**Métodos:** Estudo descritivo -analítico, retrospectivo, transversal. É descrita e analisada a evolução do consumo de antibióticos em doses diárias definidas (DDD), durante os anos de 2010, 2011 e 2012 em pacientes adultos hospitalizados em serviços clínicos, cirúrgicos e críticos de um hospital geral terciário. O consumo foi relacionado com a evolução da resistência em bactérias epidemiologicamente relevantes. Foi analisada por qui-quadrado a existência de diferenças estatisticamente significativas nos anos estudados.

**Resultados:** Houve uma diminuição no consumo global de antibióticos (75,98 DDD/100 leitos-dia em 2010 a 65,01 DDD/100 leitos-dia em 2012). Análise por grupo de tratamento demonstrou um aumento no consumo de penicilinas + IBL, polimixinas (colistina) e tetraciclina (tigeciclina). Na análise pelo princípio ativo foi observado um aumento em cefepime, piperacilina + tazobactam, colistina e tigeciclina e uma diminuição no consumo de ceftriaxona, ceftazidima, ciprofloxacina e imipenem. Estes resultados foram correlacionados com a aparência de *Acinetobacter* spp e *Klebsiella pneumoniae* com resistência emergente.

**Conclusões:** Foram detectadas alterações no padrão de uso de antibióticos com o aumento da prescrição de antibióticos para microorganismos multirresistentes. Houve especialmente a tendência ascendente de resistência de *Acinetobacter* aos carbapenêmicos o que explica o aumento do uso de colistina e tigeciclina. Através desses estudos de utilização o farmacêutico hospitalar contribui para a vigilância e monitorização contínua do uso de antibióticos e fornece uma ferramenta útil para promover o seu uso racional.

**Palavras-chave:** antibióticos, Doses Diárias Definida, resistência

## INTRODUCCIÓN

Numerosos trabajos han demostrado la relación entre un mayor consumo de antibióticos (ATB) y un aumento de la resistencia bacteriana, con las consecuencias de aumento de morbilidad y mortalidad asociadas a infecciones intrahospitalarias, aparición de reacciones adversas e incremento de los costos en salud<sup>1-4</sup>. Los estudios de utilización de antimicrobianos permiten detectar desvíos en el consumo y el contraste de estos datos con los patrones de sensibilidad locales brinda una valiosa información para diseñar estrategias que permitan mejorar la calidad en la prescripción<sup>1-5,8,9</sup>.

A través de este tipo de estudios de utilización el farmacéutico hospitalario contribuye a la vigilancia continua y monitoreo del uso de antibióticos y aporta una herramienta útil para promover el uso racional de los mismos, por lo que es necesaria su realización en forma regular y su difusión ante la comunidad médica local.

El Hospital San Luis, en la provincia de San Luis, es un hospital general, de tercer nivel, con 300 camas al momento de esta investigación.

La observación, en nuestro medio, de la aparición de microorganismos emergentes con un patrón de resistencia nuevo y con riesgo epidemiológico de producir infecciones intrahospitalarias así como el aumento en el consumo de antibióticos de elevado costo justifica la realización de este trabajo.

## OBJETIVOS

Describir y analizar la evolución en el consumo de antibióticos y su relación con la resistencia de los microorganismos más relevantes aislados en nuestro medio en el período en estudio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo-analítico, retrospectivo, transversal del consumo de antibióticos en servicios seleccionados del Hospital San Luis en durante los años 2010, 2011 y 2012.

Se excluyeron servicios pediátricos y neonatales por no contar con Dosis Diaria Definida (DDD) para este grupo de pacientes. También se excluyó el Servicio de Urgencias Adultos por no contar con el dato de pacientes-día.

Para el análisis se consideraron antibióticos de uso parenteral incluidos en el grupo J01 de la Clasificación Anatomoterapéutica ATC, reunidos en 10 grupos.

A partir de los registros informáticos de egresos del Servicio de farmacia se obtuvieron las unidades de los antibióticos seleccionados dispensadas a los servicios incluidos. Se calcularon los gramos de cada principio activo consumido para después realizar el cálculo del número de DDD por cada 100 camas-día.

Esta DDD utilizada como unidad técnica de medida de consumo se definió como la dosis promedio de mantenimiento en adultos para la indicación principal del principio activo considerado, utilizando la vía de administración parenteral.

Los valores de DDD para cada antimicrobiano se obtuvieron a partir de las publicadas por el Nordic Council of Medicine.<sup>6</sup>

Las DDD consideradas fueron: Ampicilina+Sulbactam (AMS) 6 gr, Amikacina (AMK) 1 gr, Gentamicina (GM) 2,4 gr, Cefalotina (CF) 4gr, Ceftriaxona (CRO) 2 gr, Ceftazidima (CAZ) 4 gr, Cefepime (FEP) 4 gr, Cefotaxima (CTX), Piperacilina + Tazobactam (PZT) 14 gr, Clindamicina (CLI) 1,8 gr, Ciprofloxacina (CIP) 0,4 gr, Imipenem (IMP) 2 gr, Meropenem (MER) 3 gr, Ertapenem (ETP) 1 gr, Vancomicina (VAN) 2 gr, Teicoplanina (TEC) 0,4 gr, Levofloxacina (LVX) 0,5 gr, Colistina (COL) 0,4 gr, Claritromicina (CLA) 0,5 gr, Tigeciclina (TIG) 0,1 gr.

Los antibióticos estudiados se clasificaron en los siguientes grupos terapéuticos: Aminoglucósidos (AMK, GM), Carbapenemes (IMP, MER, ETP), Cefalosporinas (CF, CRO, CAZ, FEP, CTX), Penicilinas + IBL (AMS, PZT), Glucopéptidos (VAN, TEC), Lincosaminas (CLI), Fluoroquinolonas (CIP, LVX), Macrólidos (CLA), Polimixinas (COL) y Tetraciclina (TIG).

Para el cálculo del N° de DDD/100 camas-día se utilizó la siguiente fórmula: el N° de DDD/100 camas-día es igual al consumo anual del antimicrobiano expresado en gr x 100/ DDD (en gr) x N° de camas x % ocupacional x N° de días

Se recolectaron datos de cantidad de camas - día ocupadas en el HSL durante los años 2010, 2011 y 2012, excluyendo a las camas de Pediatría, Neonatología, Terapia Intensiva Pediátrica, Servicio de Urgencias Pediátrico y Servicio de Urgencia Adultos utilizando como fuente los informes anuales del Área de Estadísticas Hospitalarias del Programa de Epidemiología y Bioestadística del Ministerio de Salud de la Provincia.

Se calculó el consumo global anual. Se realizó una valoración de la tendencia estratificando en función de los grupos terapéuticos y se calculó el consumo durante el período en estudio para los principios activos más destacables.

A partir de los registros del Servicio de Microbiología del Hospital San Luis (Sistema WHONET) se obtuvieron datos de los microorganismos más relevantes (*Acinetobacter* spp, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*) aislados durante el período en estudio y su resistencia expresada en porcentaje.

Los datos fueron procesados en Excel 2010. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de  $\chi^2$ .

## RESULTADOS:

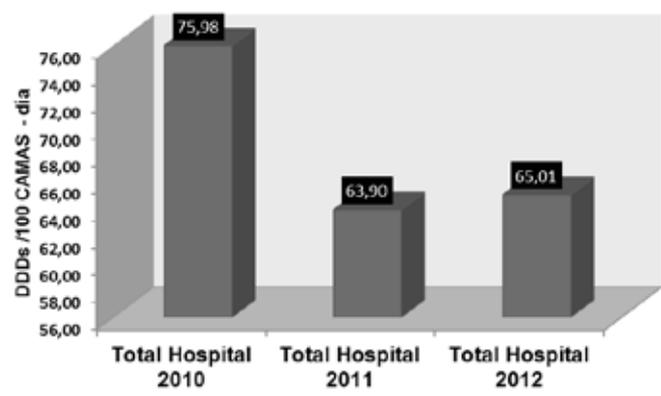


Figura 1- Consumo global de antibióticos durante 2010, 2011 y 2012, expresado en DDD/100 camas-día

Se observó un descenso en el consumo global desde el 2010 al 2012. El aumento producido entre 2011 y 2012 no es estadísticamente significativo ( $p=0,05$ ).

Tabla 1- Consumo global según grupo terapéutico, expresado en DDD/100 camas-día en el período en estudio

Grupo	Total Hospital 2010	Total Hospital 2011	Total Hospital 2012
Aminoglucósidos	13,47	6,87	9,44*
Carbapenemes	4,80	2,73	2,26*
Cefalosporinas	25,84	20,25	20,59*
Penicilinas + Ibl	15,18	22,31	20,87*
Glucopéptidos	2,32	2,39	2,38
Lincosaminas	3,92	2,39	3,31
Fluoroquinolonas	7,75	3,93	3,54*
Macrólidos	1,88	1,48	0,87*
Polimixinas	0,20	0,87	0,79*
Tetraciclinas	0,64	0,69	0,97
Total	75,98	63,90	65,01

\*Diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,05$ )

El 32,54% del consumo de todo el período le corresponde a cefalosporinas, seguido por penicilinas + IBL (28,48%), aminoglucósidos (14,5%) y fluoroquinolonas (7,42%).

Aminoglucósidos, carbapenemes, cefalosporinas, fluoroquinolonas y macrólidos presentaron un descenso estadísticamente significativo ( $p=0,05$ ).

Penicilinas + IBL y polimixinas aumentaron en forma estadísticamente significativa. ( $p=0,05$ ).

El consumo de glucopéptidos, lincosaminas y tetraciclinas se mantuvo sin diferencias significativas desde 2010 a 2012. ( $p=0,05$ ).

Tabla 2 - Consumo global según principio activo, expresado en DDD/100 camas-día en el período en estudio

Grupo terapéutico	Año 2010 (DDD/100 camas-día)	Año 2011 (DDD/100 camas-día)	Año 2012 (DDD/100 camas-día)
Aminoglucósidos	13,47	6,87	9,44*
Amikacina	3,23	2,78	1,23*
Gentamicina	10,24	4,09	8,21*
Carbapenemes	4,80	2,73	2,26*
Imipenem	3,28	1,77	2,16*
Meropenem	1,52	0,32	0,10*
Ertapenem	0,00	0,63	0,00
Cefalosporinas	25,84	20,25	20,59*
Cefalotina	17,30	14,88	15,42
Cefuroxima	0,01	0,02	0,00
Ceftriaxona	6,21	3,97	3,13*
Cefotaxima	0,01	0,02	0,01
Ceftazidima	2,24	0,89	0,99*
Cefepime	0,06	0,48	1,04*
Penicilinas + ibl	15,18	22,31	20,87*
Ampicilina + sulbactam	13,82	20,43	18,72*
Piperacilina + tazobactam	1,35	1,88	2,15*
Polimixinas	0,20	0,87	0,79*
Colistina	0,20	0,87	0,79*
Tetraciclinas	0,64	0,69	0,97
Tigeciclina	0,64	0,69	0,97
Glucopéptidos	2,32	2,39	2,38
Vancomicina	2,32	2,37	1,93*
Teicoplanina	0,00	0,02	0,45*
Lincosaminas	3,92	2,39	3,31
Clindamicina	3,92	2,39	3,31
Fluoroquinolonas	7,75	3,93	3,54*
Ciprofloxacina	7,75	3,15	3,32*
Levofloxacina	0,00	0,78	0,22*
Macrólidos	1,88	1,48	0,87*
Claritromicina	1,88	1,48	0,87*

\*Diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,05$ )

Ciprofloxacina redujo su consumo desde el 2010 al 2012 en un 57,2%, seguido por ceftazidima con una reducción del 55,8%, ceftriaxona 49,6% e imipenem 34,10%. Cefepime aumentó su consumo desde el 2010 al 2012 en 1633% seguido por colistina 295%, piperacilina + tazobactam 59,2%, tigeciclina 51,56% y ampicilina + sulbactam 35,4%.

## Resistencia de *Acinetobacter* spp

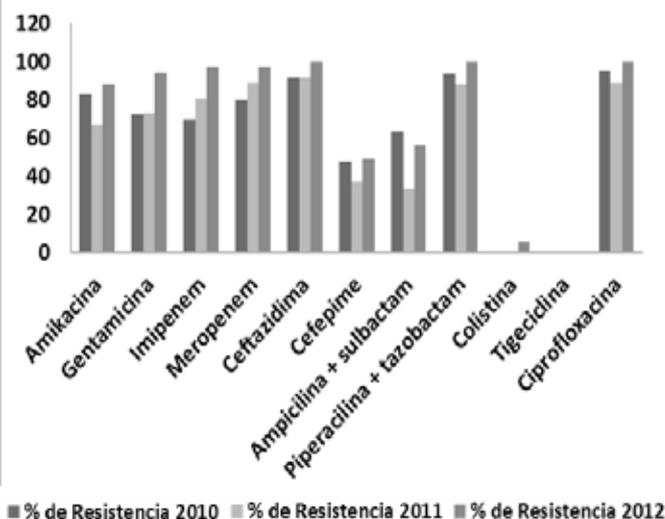


Figura 2 – Evolución de la resistencia de *Acinetobacter* spp expresada en porcentaje durante el período en estudio. Observación realizada en n=50 aislamientos en 2010, n=37 en 2011 y n=38 en 2012.

En *Acinetobacter* spp se observó un aumento de la resistencia en todos los antibióticos testados, a excepción de Ampicilina –sulbactam en que se produjo un descenso del 11,4% (63% en 2010 vs 55,6% en 2012) que no es estadísticamente significativo ( $p=0,05$ ).

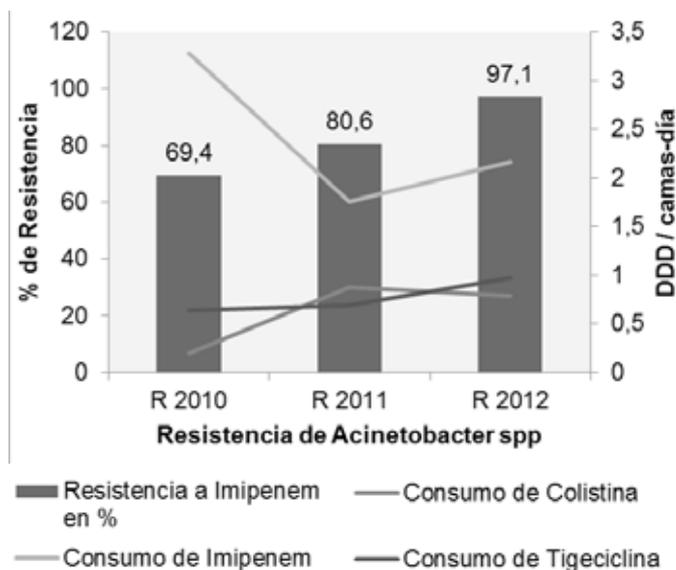


Figura 3 – Relación entre consumo de imipenem, colistina y tigeciclina y la resistencia de *Acinetobacter* spp a imipenem

El gráfico de consumo junto al de resistencia muestra que podría existir una relación entre la tendencia en aumento de resistencia de *Acinetobacter* spp a imipenem y el aumento del consumo de colistina y de tigeciclina, con disminución para imipenem.

## Resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*

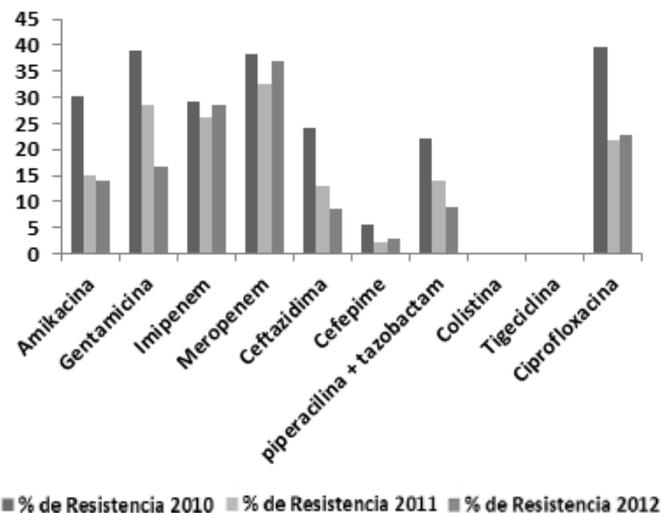


Figura 4 – Evolución de la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* expresada en porcentaje durante el período en estudio. Observación realizada en n=55 aislamientos en 2010, n=47 en 2011 y n=38 en 2012.

En *Pseudomonas aeruginosa* se observó una disminución de la resistencia en todos los grupos con excepción de imipenem y meropenem con los cuales hubo un aumento de la resistencia en el 2012 con respecto al 2011 que no fue estadísticamente significativo ( $p=0,05$ ).

El aumento en el consumo de cefepime, piperacilina+ tazobactam y colistina en detrimento del consumo de ceftazidima, ciprofloxacina e imipenem podría asociarse al perfil de sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* y a una política de restricción de ceftazidima, ciprofloxacina y carbapenemes por ser inductores de resistencia o estar asociados a presión selectiva.

## Resistencia de *Klebsiella pneumoniae*

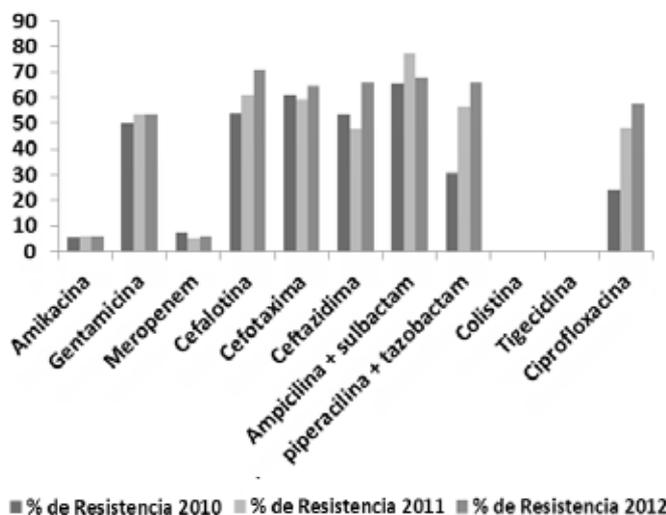


Figura 5 – Evolución de la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* expresada en porcentaje durante el período en estudio. Observación realizada en n=53 aislamientos en 2010, n=54 en 2011 y n=64 en 2012.

*Klebsiella pneumoniae* aparece con resistencia emergente a betalactámicos, piperacilina + tazobactam (30,8% vs 65,9%) y ciprofloxacina (23,9% vs 57,7%).

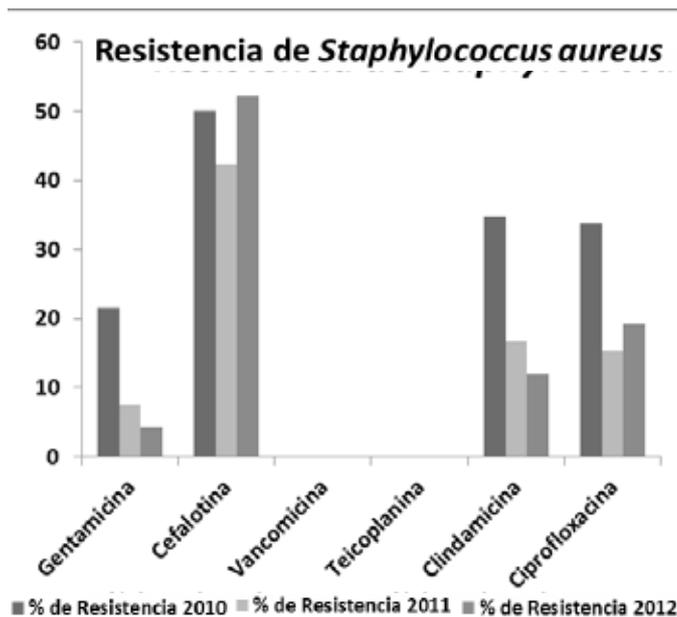


Figura 6 – Evolución de la resistencia de *Staphylococcus aureus* expresada en porcentaje durante el período en estudio. Observación realizada en n=75 aislamientos en 2010, n=64 en 2011 y n=28 en 2012.

Se produjo un aumento en la meticilinoresistencia entre el 2010 y el 2012 (50% vs 52,2%) que no es estadísticamente significativo. ( $p=0,05$ ). La sensibilidad a vancomicina y teicoplanina es del 100% en todo el período.

Podría relacionarse la escasa variabilidad en el consumo de glucopéptidos con el perfil de resistencia presentado por *Staphylococcus aureus*.

## CONCLUSIONES

Se observó un descenso en el consumo global de antibióticos desde 2010 a 2012. En el análisis de la evolución del consumo se detectaron cambios en el patrón de utilización de antibióticos comenzando a prescribirse antibióticos para microorganismos multiresistentes, como colistina, tigeciclina y piperacilina + tazobactam. Las diferencias cualitativas de consumo se pueden asociar a la emergencia, en nuestro medio, de *Acinetobacter* multiresistente y/o *Klebsiella* BLEE y a una política de restricción de determinados antibióticos, como cefalosporinas de 3ª generación y quinolonas, que pueden ser inductores de resistencia o causar presión selectiva.

La comparación con otros estudios arroja resultados similares en cuanto a cambios en el perfil de consumo y de resistencias emergentes<sup>6,7</sup>.

Si bien se trata de un estudio de consumo general en todas las salas seleccionadas sin embargo proporciona un primer nivel de análisis que resulta de mucha utilidad, siendo necesario en futuros estudios estratificar los resultados por servicio a fin de detectar áreas más específicas de intervención.

La variabilidad encontrada en el consumo de antibióticos encuentra correlación con la evolución de las resistencias en nuestro medio.

Relacionar los datos de consumo con los de resistencia permitirá establecer tratamientos más ajustados a nuestra epidemiología.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Estudio de la Utilización de antibióticos de un hospital comarcal Aparici Bolufer, J.V. Taboada Montero, C. Farm Hosp. (Madrid) FARM HOSP (Madrid). Vol. 28. N.º 6, pp. 410-418, 2004 Disponible en : [http://www.sefh.es/fh/24\\_4.pdf](http://www.sefh.es/fh/24_4.pdf). Acceso el 02/03/2013
2. Estudio de utilización de antimicrobianos en un hospital de tercer nivel. Moreno-Díaz R, Eiros-Bouza JM 2006;17;1:37-48 . Disponible en : <http://www.revistadelafil.org/Articulo.asp?Id=80> acceso el 14/07/13

3. Utilización de antiinfecciosos en los hospitales españoles: evolución 1977-1999 Martínez Sanz, H. Castera Melchor, E., Catalá Pizarro, R. et al. Farmacia Hospitalaria (Madrid) Vol 25 N.º1. pp. 3-12, 2001 Disponible en : <http://z.elsevier.es/es/revista/farmacia-hospitalaria-121/utilizacion-antiinfecciosos-los-hospitales-espa%C3%B1oles-evolucion-1997-1999-13119032-originales-2001> Acceso el 07/04/13
4. Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España Inf Tec del Sistema Nacional de Salud 2006; 30: 10-19 Disponible en : <http://www.mssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/evolucionConsumoResistenciaAntibioticos.pdf> Acceso el 15/07/13 Hora:19:15
5. Uso prudente de antibióticos en instituciones prestadoras de servicios de salud Acceso ISBN 978- 9588313184 1ª Ed. 2008 Editorial Linotipia y Cia. S en C Acceso el día 11/03/13 Hora : 11:32 pm
6. Who Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology ATC/DDD Index 2013 Disponible en : [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) Acceso el 16/03/2012 Hora: 20:00
7. Radice, Marcela et al. Criterios de ensayo, interpretación e informe de las pruebas de sensibilidad a los antibióticos en los bacilos gram negativos no fermentadores de importancia clínica: recomendaciones de la Subcomisión de Antimicrobianos de la Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínicas, Asociación Argentina de Microbiología. Rev. argent. microbiol. [online]. 2011, vol.43, n.2 [citado 2013-07-14], pp. 136-153 . Disponible en: <[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-75412011000200012&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412011000200012&lng=es&nrm=iso)>. ISSN 0325-7541.
8. Vigilancia del consumo de antimicrobianos en hospitales de Mexico: situación actual y guía práctica para su implementación Rodríguez-Ganén, Odalis; Asbun-Bojalil, Juan. Revista panamericana de Salud Publica 32(5): 381-386 , Nov 2012. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=659988&indexSearch=ID> Acceso el 15/07/2013 Hora: 20:30
9. Cabrera Susana. Uso racional y responsable de antimicrobianos. Arch Med Int [revista en la Internet]. 2009 Jun [citado 2013 Jul 16] ; 31(2-3): 74-80. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0250-38162009000200006&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0250-38162009000200006&lng=es). Acceso el 16/07/2013 Hora: 19:00
10. Conan MacDougall ,Ron E. Polk Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems Clin Microbiol Rev. 2005 October; 18(4): 638–656. Disponible en : <http://cmr.asm.org/content/18/4/638.long>
11. With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern WV. Comparison of defined versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. Infection 2009 Aug;37(4):349-52. doi: 10.1007/s15010-008-8138-4. Epub 2009 Mar 9. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19277464>
12. Morales Felipe E, Villa Lorenzo A, Fernández Pola B, López Mariela A, Mella Sergio, Muñoz Maritza. Evolution of use of antibiotics of restricted prescription and trend of bacterial susceptibility in Concepcion Regional Hospital, Chile. Rev. chil. infectol. [serial on the Internet]. 2012 Oct [cited 2013 Oct 19] ; 29(5): 492-498. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182012000600002&lng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182012000600002&lng=en). <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182012000600002>.

13. Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, Weber R. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection* 2008 Dec;36(6):549-59. doi: 10.1007/s15010-008-7462-z. Epub 2008 Nov 13 Abstract disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19011740>
  
14. Rodríguez-Ganen Odalis, Asbun-Bojalil Juan. Surveillance of antimicrobial drug use in Mexican hospitals: current situation and practical guidelines for its implementation. *Rev Panam Salud Pública*. 2012 Nov ; 32( 5 ): 381-386. Available from: [http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1020-49892012001100009&lng=en](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892012001100009&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892012001100009>.
  
15. Cao J, Song W, Gu B, Mei YN, Tang JP, Meng L, Yang CQ, Wang H, Zhou H. Correlation between carbapenem consumption and antimicrobial resistance rates of *Acinetobacter baumannii* in a university-affiliated hospital in China. *J Clin Pharmacol*. 2013 Jan;53(1):96-102. doi: 10.1177/0091270011435988. Epub 2013 Jan 24. Abstract disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23400749>
  
16. Lai CC, Wang CY, Chu CC, Tan CK, Lu CL, Lee YC, Huang YT, Lee PI, Hsueh PR. Correlation between antibiotic consumption and resistance of Gram-negative bacteria causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Jun;66(6):1374-82. doi: 10.1093/jac/dkr103. Epub 2011 Mar 24. Disponible en : <http://jac.oxfordjournals.org/content/66/6/1374.long>
  
17. Schweickert B, Kern WV, de With K, Meyer E, Berner R, Kresken M, Fellhauer M, Abele-Horn M, Eckmanns T Surveillance of antibiotic consumption : clarification of the «definition of data on the nature and extent of antibiotic consumption in hospitals according to § 23 paragraph 4 sentence 2 of the IfSG». *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013 Jul;56(7):903-12. doi: 10.1007/s00103-013-1764-8. Abstract disponible en:
  
18. Who Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology . Guideliness for ATC classification and DDD assignment 2011. Oslo, 2010. Disponible en : <http://www.whocc.no/filearchive/publications/2011guidelines.pdf>.