POLÍTICA ANTIMICROBIANA
EN UN HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO DE TERCER NIVEL

Autores Dr. René Zamora Marín*
Dr. Fidel Espinosa Rivera**
Dra. María del Carmen Halley Posada**

(*) Presidente del Comité Fármaco-Terapéutico y de la Comisión de Antibióticos, Hospital "Hermanos Ameijeiras".
(**) Miembros del Comité Fármaco-Terapéutico y de la Comisión de Antibióticos, Hospital "Hermanos Ameijeiras".

"Si la estructura es determinante de los procesos; también es cierto que éstos pueden influir y modificar con el tiempo a la estructura....

No hay que ver a los procesos como algo sobreimpuesto a la estructura, sino a ella misma en su dinamismo....

*La medida de los resultados se considera el mejor medio para evaluar el nivel de calidad de los cuidados asistenciales"....**

(*) El enfoque basado en las estructuras y los procesos de acuerdo con los criterios de A. Donabedian. Modelo ISO 9000. En Iñiguez A. webcalidad.org Revisión Enero, 2005

INTRODUCCIÓN

La utilización de antibióticos plantea problemas debido a la dificultad de elegir el antibiótico adecuado entre un gran número de ellos[1]. La enorme proliferación de antibióticos con la consiguiente incapacidad de conocer todas las características de cada uno, incluso para médicos dedicados especialmente a ese campo de la terapéutica, brinda la sensación real pero equivocada, de la seguridad que crea prescribir aquéllos que tienen un amplio espectro de acción y conduce en muchas ocasiones a una utilización indiscriminada de los mismos y lo que es peor, a un olvido de la importancia de ejercer la búsqueda activa de microorganismos que causan la infección en nuestros pacientes.

Los agentes antimicrobianos constituyen uno de los grupos fármaco terapéuticos más prescritos en la práctica médica moderna. La contribución de estos medicamentos a la terapéutica antiinfecciosa continúa siendo vital. Correctamente utilizados, los antimicrobianos permiten prevenir y curar la mayoría de las infecciones bacterianas con un significativo impacto sanitario, social y económico.

[1] Gómez J**.** La política de antibióticos en los hospitales de España: papel del consultor de infecciones para su optimación. Med Clin (Barc) 1997; 109: 300-301.

De acuerdo con las directrices elaboradas por la OMS[2], para el control de la resistencia microbiana, el uso racional de antibióticos, que permita disminuir en el hospital el riesgo de transmisión cruzada de resistencia, debe basarse en las siguientes premisas:

- Utilizar siempre un antibiótico, para el que haya sido comprobada la sensibilidad del germen causante de la infección a tratar, o de no ser ello posible, al que menos quepa esperar razonablemente que así lo sea.
- Utilizar siempre, dentro de lo posible, aquel antibiótico que presente un espectro antimicrobiano más estrecho.
- Administrar el fármaco elegido a la dosis y por la vía adecuada, para alcanzar el efecto terapéutico deseado.
- Administrar el antibiótico durante el tiempo más corto posible.

En la experiencia de nuestro hospital desde ya hace más de veinte años, hemos tenido en cuenta además de lo referido, las consideraciones realizadas por Joseph Solomkin[3] y Harold Neu (1930-1993), dos clásicos indiscutibles en la materia:

- Utilizarlos siempre por la vía parenteral, dentro de las posibilidades
- No utilizar nunca dos antimicrobianos de una misma familia
- Prescribir un bactericida junto a un bacteriostático
- Beneficiarse del sinergismo de las drogas utilizadas
- Tener en cuenta el “bending” de proteínas plasmáticas que requiere el antibiótico indicado
- Aprovechar en la estrategia global, el efecto post-antibiótico del medicamento

El hospital constituye una pequeña comunidad, pudiéramos calificarlo también como un ecosistema, donde las decisiones terapéuticas son tomadas, en muchas ocasiones, después del intercambio de pareceres entre especialistas en distintas áreas de la medicina. En el pasado, la selección de antimicrobianos era una responsabilidad individual. Hoy debe ser el resultado de una decisión colegiada e interdisciplinaria, ya que puede acarrear consecuencias negativas para el conjunto de la colectividad.

Se impone por tanto, la selección de criterios de consenso, basados en la experiencia de equipos especializados que, sin lesionar la libertad individual de los facultativos para prescribir un antibiótico a un paciente determinado, haga posible el empleo satisfactorio de estos fármacos.

---

[2] Boletín de la O.M.S. 1983; 61: 423-433

[3] Solomkin J. Modulation of the inflammatory response in severe sepsis. International Symposium, Madrid, September 1993

UN POCO DE HISTORIA ADECUADA A NUESTRA REALIDAD

Desde mediados del pasado siglo XX se comenzaron a crear en los hospitales grupos de trabajo y comisiones de política de antibióticos, con el objetivo de contribuir a optimizar la utilización de los antimicrobianos. Continúa siendo en esencia, adecuar el consumo a las necesidades reales del hospital mediante la elaboración de criterios fáciles de observar basados en:

- La experiencia científica adquirida
- Que puedan ser modificados en paralelo con la progresión de los conocimientos científicos más recientes
- Que brinden la disponibilidad de la adquisición de nuevas drogas
- Deben, además, permitir el seguimiento y control de los hábitos y patrones de prescripción
- Una adecuada dispensación farmacéutica
- Evitar el desarrollo de efectos colaterales indeseables tanto para cada paciente, como para todos en general

En los Grupos o Comisiones de Trabajo especializados en Política de Antibióticos deberán tomar parte activa miembros de todas aquellas instancias implicadas en el problema.

En este sentido parece necesaria la integración de un Equipo de Expertos que se encargue, con el apoyo de la dirección médica de la institución del estudio, gerencia y vigilancia de la política antimicrobiana.

En el deberán estar implicados los representantes de:

- Microbiología
- Epidemiología
- Farmacia
- Delegados de los diferentes servicios clínicos y quirúrgicos del hospital, en los que el fenómeno sepsis-antisepsia, tenga el mayor impacto y por lo tanto posean mayor experiencia para combatirlo.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE POLÍTICA ANTIMICROBIANA

En sentido amplio entendemos por *Política Antimicrobiana* "un conjunto de medidas que tienen el objetivo primordial de adecuar el tratamiento eficaz a cada paciente, con el mínimo de complicaciones y el menor recurso posible"[4].

[4] Zamora Marín R: Política de antibióticos en un hospital del tercer nivel, Conferencia HH Ameijeiras, Sep. 2007, La Habana, Cuba.

Adicionalmente, pretende evitar reacciones adversas, controlar el desarrollo y la diseminación de cepas resistentes.

El diseño de un programa coherente en *Política Antimicrobiana* debe facilitar el desarrollo armónico de sus cuatro vertientes fundamentales que lo sustentan:



En otros ámbitos se ha considerado la *Política Antimicrobiana* como una actitud o predisposición positiva, individual y colectiva para la utilización de estos fármacos y cuyo objetivo principal es adecuar el tratamiento eficaz a cada paciente, pretendiendo evitar reacciones adversas, controlar el desarrollo y la diseminación de cepas resistentes y en lo posible, moderar los costos hospitalarios.[5]

En nuestra institución hemos adoptado esta definición como línea conceptual que guía nuestro trabajo en este campo.

Antibióticos o antimicrobianos son términos genéricos que definen tanto los compuestos obtenidos por fuente natural o a través de biosíntesis (antibióticos) como los obtenidos sintéticamente (quimioterápicos), que desarrollan actividad antimicrobiana. Cada uno de los agentes que reúnen estas características explicitadas deberá además cumplir como mínimo estas tres condiciones:

- Poseer efectivamente actividad antimicrobiana.
- Desarrollar esta actividad a bajas concentraciones.
- Ser tolerado por el huésped.

PREMISAS DE LA ESTRATEGIA DE TRABAJO

Probablemente lo primero que deberemos conocer, especificados por áreas de hospitalización son los siguientes factores:

- Situación concreta de cada hospital en relación con la infección
- Resistencia a los antimicrobianos utilizados habitualmente
- Niveles de priorización de su utilización
- Consumo
- Costos de los antibióticos

ALGUNAS CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS

[5] Comisión de infección hospitalaria y política antimicrobiana en los hospitales de Galicia. www.sempsph.com/sempsph/index.php?view=article&catid=16%3Ainh&id=120%3Acomision-de-infeccion- hosp. 2 de Mayo de 2008. Revisión 23 de Agosto de 2008.

Consideramos que se deberán siempre evitar las extrapolaciones de métodos de trabajo de una institución a otra. Este criterio reduccionista traería como consecuencia el olvido de que nunca, por similares que parezcan dos instituciones de salud, podrán tener la misma flora bacteriana, así como tampoco idénticos resultados en combatirla. De lo que se trata es por tanto de:

- Tomar experiencias organizativas
- Estilos de trabajo
- Compartir los estudios realizados

Todos ellos enriquecerán cada institución, con los aciertos o fracasos de otros centros asistenciales del sistema de salud.

Las tareas de información y control de la sepsis-antisepsia deben ser brindados por las principales instancias:

- Microbiología, ofreciendo los datos de los resultados de los cultivos
- Epidemiología, con los análisis epidemiológicos adecuados
- Médicos a cargo de la atención directa de los pacientes

Evaluar el estado de la infección hospitalaria siempre constituirá un reto para la Comisión de Antibióticos de un centro especializado. Son muy útiles los estudios de incidencia y prevalencia de infección hospitalaria, o uno de ellos, que deben desarrollarse periódicamente.

La introducción y utilización constante y progresiva de nuevos antibióticos determina modificaciones importantes en los patrones de sensibilidad. La situación sobre resistencia a los antimicrobianos en particular, es una tarea específica del Servicio de Microbiología que, además de recoger a diario los datos de sensibilidad, debe informar de la evolución y los problemas concretos con respecto a cada grupo de microorganismos. Garantizar la calidad del diagnóstico, con sus premisas de confiabilidad, repetibilidad y rapidez, sólo puede lograrse con la introducción constante de nuevas técnicas y tecnologías y con una estrecha interrelación con todos los servicios asistenciales, tanto clínicos, como quirúrgicos, en particular con las unidades de cuidados intensivos, así como en otras áreas donde las infecciones constituyen un elevado riesgo potencial.

Los datos proporcionados sobre consumo y gastos en antimicrobianos por el Departamento de Farmacia son de extraordinaria utilidad para conocer aspectos concretos de la estrategia de empleo de cada fármaco que implica, además de la eficacia referida, los costos hospitalarios.

Algunos autores han resaltado el papel del Consultor de Infecciones como pieza básica para coordinar la Política de Antibióticos[6] y concienciar tanto como educar, con su contacto cotidiano, al médico de asistencia y al grupo básico de trabajo. En

[6] Gómez J. La política de antibióticos en los hospitales de España: papel del consultor de infecciones para su optimación. Med Clin (Barc) 1997; 109: 300-301.

Cuba este papel es enfrentado, con iguales posibilidades por los expertos de la Comisión Antibióticos.

Mantener en sistema digital toda la información recopilada en el Laboratorio de Microbiología en todos sus años de servicio, nos permite brindar una información exacta de la ecología fundamental por áreas o por servicios de trabajo, en el que se reflejen los patrones de resistencia de las bacterias aisladas. Permite además conocer el comportamiento de los principales antibióticos utilizados, aportando una valiosa información al Comité Fármaco Terapéutico, que resultará fundamental para el manejo de una correcta política de antibióticos.

Podemos observar en la siguiente tabla, como en el último período del primer semestre del año 2008, Acinetobacter sp, un germen altamente resistente, comúnmente mas frecuente en las unidades de cuidados intensivos, ha desplazado a la Escherichia coli como la bacteria más aislada para todo el medio hospitalario y que Klebsiella sp como se reporta internacionalmente, comienza a aparecer dentro de los microorganismos más frecuentes.

Gérmenes bacterianos más frecuentes. HHA.

1998	2002	2008
Escherichia coli	Escherichia coli	Acinetobacter sp
Pseudomonas sp	Estafilococo coagulasa (-)	Escherichia coli
Estafilococo coagulasa (-)	Pseudomonas sp	Estafilococo coagulasa (-)
Staphylococcus aureus	Staphylococcus aureus	Pseudomonas sp
Acinetobacter sp	Acinetobacter sp	Klebsiella sp
Citrobacter sp	Citrobacter sp	Staphylococcus aureus

Fuente: Sistema digital Laboratorio de Microbiología

En general observamos patrones de resistencia muy elevados, incluso para antibióticos estratégicos en la política de antibióticos institucional, para casi todas las bacterias aisladas.

Patrones de resistencia bacteriana. HHA, 2008

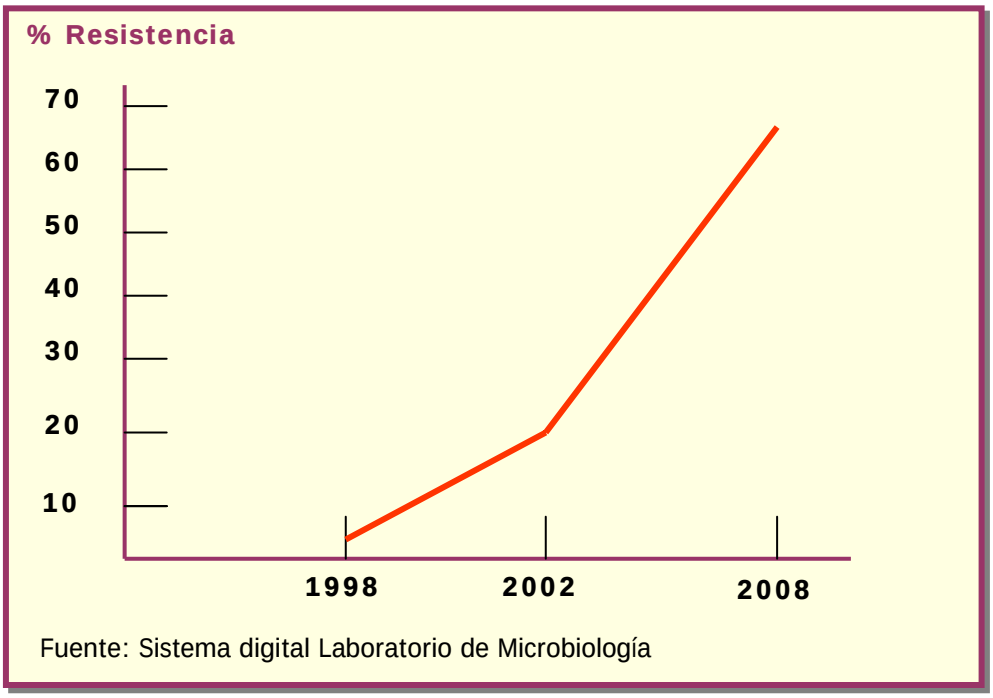
Antibióticos	Escherichia coli n:326	Klebsiella sp n: 208	Enterobacter sp n: 107
Ciprofloxacina	64.57	52.46	39.02
Amikacina	30.43	48.37	45.61
Piperacilina/tazobactan	26.67	62.50	31.58
Ceftriaxona	59.54	75.00	83.33
Cefepime	68.75	82.61	50.00
Meronem	38.36	51.72	21.74

Fuente: Sistema digital Laboratorio de Microbiología

La evolución de la resistencia bacteriana tal como se comporta en el siguiente gráfico, es siempre en ascenso en los períodos analizados. Esto nos permite

establecer los análisis correspondientes y realizar cambios adecuados adicionando nuevos antibióticos.

Patrón de evolución de la resistencia de E. coli a Ciprofloxacina. HHA.



Fuente: Sistema digital Laboratorio de Microbiología

El seguimiento de la resistencia bacteriana, su vigilancia y el constante monitoreo, permiten sustituir antibióticos considerados de primera línea de ataque o de reserva institucional, correlacionándolos además con los datos aportados en la actividad asistencial.

Resistencia del Acinetobacter baumanii. HHA. 2008

Antibióticos	% Resistencia
Meronem	75.00
Amikacina	77.85
Cefepime	76.47
Piperazilina/tazobactan	77.78
Ciprofloxacina	79.81
Ceftriaxona	95.04
Ceftazidima	98.08

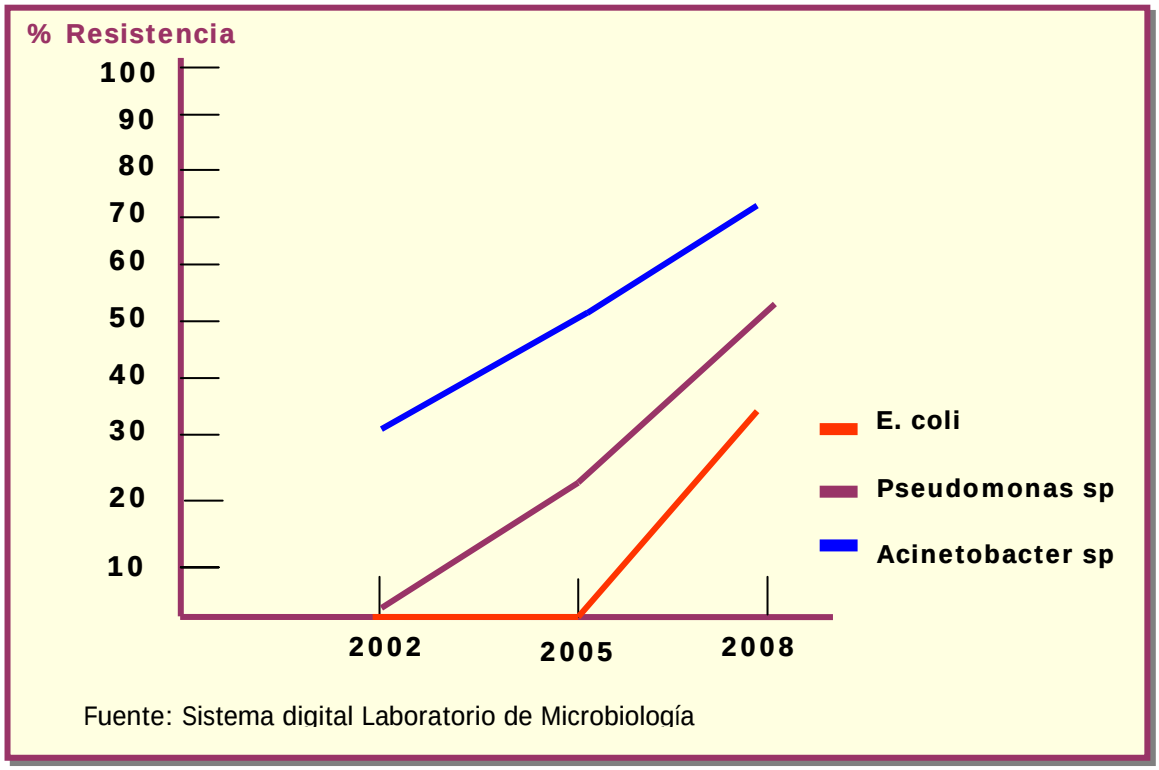
Resulta evidente que los patrones de resistencia bacteriana encontrados en un período analizado siempre serán mayores en las unidades de terapia intensiva, por lo que resulta imprescindible mantener un estricto control en estas áreas, que impida la extensión y diseminación de gérmenes altamente resistentes o multirresistentes de las terapias a otras unidades de la institución o aún fuera de ellas.

Comparación de patrones de resistencia. HHA-UCI. Acinetobacter sp

Antibióticos	2002		2007	
	HHA %	UCI %	HHA %	UCI %
Amikacina	44.76	56.64	75.89	71.60
Cefotaxima	84.13	93.75	91.82	87.78
Ceftazidima	51.97	66.04	72.73	75.00
Ceftriaxona	73.96	98.00	88.24	96.20
Ciprofloxacina	50.00	47.06	46.15	50.49
Gentamicina	62.40	76.58	72.00	77.78
Meronem	33.33	43.00	55.00	62.00

Fuente: Sistema digital Laboratorio de Microbiología

Evolución de la resistencia bacteriana frente al Meronem. HHA. 2008



Fuente: Sistema digital Laboratorio de Microbiología

Meronem, con casi 10 años de ser utilizado como antibiótico estratégico en nuestro centro hospitalario, presenta en la actualidad muy elevados patrones de resistencia, no solo frente a gérmenes multirresistentes como el Acinetobacter sp, sino además frente a cepas de Escherichia coli, tratada anteriormente como una bacteria de resistencia intermedia. Se hace imprescindible la búsqueda de nuevos y potentes antibióticos o sus combinaciones, que sustituyan el rol hasta hoy desempeñado por el Meronem.

Por las características de nuestra institución ya mencionadas, se ha notado además del ascenso en las infecciones bacterianas y de la resistencia de los gérmenes aislados, el incremento cada vez mayor de los aislamientos de cepas de levaduras por lo general del género Candida en hemocultivos de pacientes ingresados.

Este fenómeno se ha observado en las últimas décadas a nivel mundial y junto con este además, la aparición de especies que antiguamente solo se consideraban miembros de la microbiota transitoria o inocentes habitantes de determinados ecosistemas.

En la actualidad los mencionados, son responsables de infecciones graves y frecuentemente mortales en pacientes multitratados, a los que se les han realizado ocasionalmente, maniobras diagnósticas o terapéuticas invasivas, encontrándose muchos de ellos inmudeprimidos.

Acompañando a este incremento también se aprecia un cambio en la epidemiología de las infecciones fúngicas, pues lo frecuente hasta hace unos años era el aislamiento de *Candida albicans* como germen predominante en este tipo de infecciones, sin embargo, a consecuencia de la carrera farmacológica para el desarrollo de nuevos antifúngicos y su uso frecuente en la práctica clínica, en ocasiones incluso formando parte de protocolos de profilaxis en pacientes hematológicos, ha provocado el surgimiento de especies de *Candida* resistentes a estos agentes, e incluso levaduras diferentes a *Candida albicans*, siendo estas las primeras resistencias observadas en pacientes tratados por largo tiempo con drogas antifúngicas.

Por todo ello es necesaria la permanente vigilancia de la aparición de resistencia frente a los antifúngicos, incluso a Anfotericina B, que aunque sigue siendo la droga de elección en el tratamiento de estas infecciones, a pesar de sus efectos indeseables, cada vez con mayor frecuencia se observan fallos terapéuticos o disminución de la sensibilidad de los aislamientos de la misma. Lo referido convertiría el tratamiento de dichas infecciones, en la pesadilla de la multirresistencia, igual a la que se vive hoy con las infecciones bacterianas.

Hasta el momento en nuestro hospital las especies de levaduras que se aíslan con mayor frecuencia son las del género Candida y aún la especie más frecuente es la Candida albicans. Hemos observado bajos porcentajes de resistencia frente a Anfotericina B, Fluconazol y no se ha encontrado resistencia frente a Flucitosina y Voriconazol.

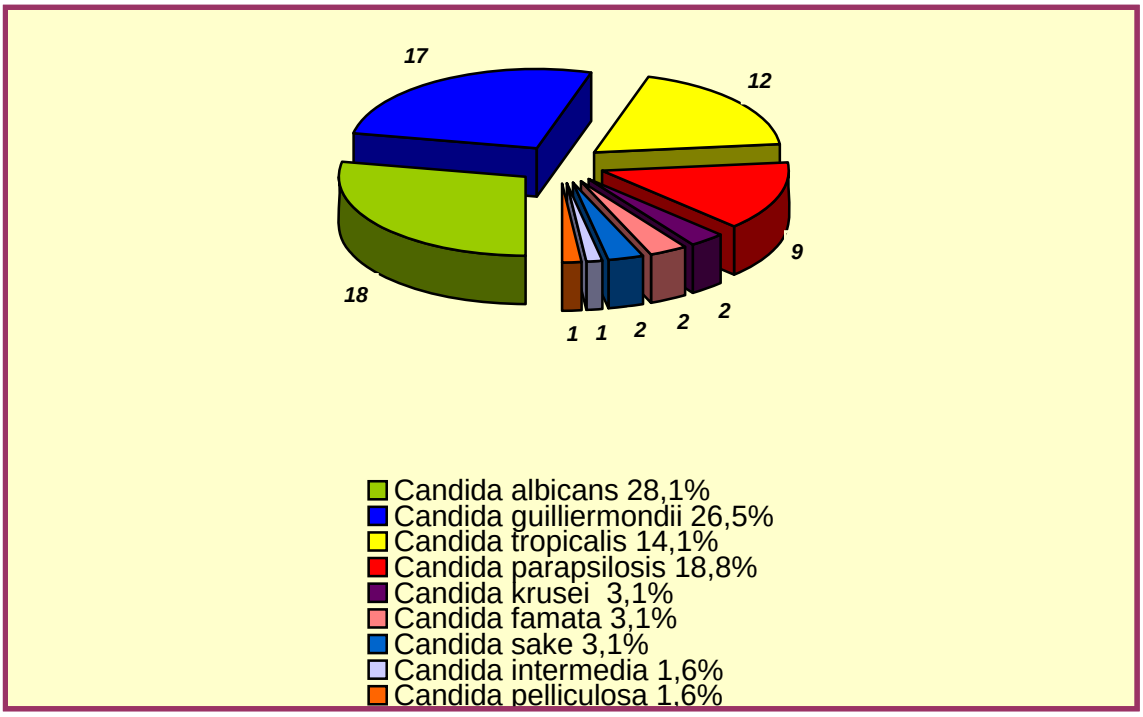
Debemos tener en cuenta que la vigilancia del comportamiento frente a Fluconazol, se interpreta como igual al del Meticillín en el caso de las bacterias, ya que la resistencia al mismo representa resistencia a los azoles y disminución de la sensibilidad a Anfotericina B.

Especies de levaduras aisladas de hemocultivos de pacientes aislados HHA 2007

Genero	Número de cepas	%
Cándida spp	64	94,0
Cryptococcus spp	1	1,5
Debaryomyces spp	1	1,5
Pichia spp	1	1,5
Trichosporum spp	1	1,5
Total	68	100,0

Fuente: Sistema digital Laboratorio de Microbiología

Especies de Candida aisladas de hemocultivos de pacientes aislados HHA 2007



Fuente: Sistema digital Laboratorio de Microbiología

La experiencia colectiva ha traído a nuestra institución, resultados muy satisfactorios:

- La sistematicidad
- La informatización de todo el conjunto, creando un sistema experto
- El estudio y la profundización de cada problema, por insignificante o aislado que parezca

No hay nada en un hospital moderno que no se encuentre vinculado recíprocamente, no existen experiencias aisladas, todo forma parte coherente de una relación sistémica, holística y cotidiana.

OBJETIVOS DE LA COMISIÓN DE ANTIBIÓTICOS

- Garantizar la formulación de un criterio hospitalario coherente, amplio, integrado e interdisciplinario en la aplicación de una estrategia encaminada a contener la resistencia bacteriana a los antimicrobianos utilizados en nuestra institución
- Fomentar el uso racional y correcto de los agentes antimicrobianos, mediante la formulación y aplicación de directrices hospitalarias fundamentadas en prácticas habituales
- Fortalecer según corresponda, la adecuada disponibilidad de estos medicamentos en general y de los agentes antimicrobianos estratégicos en particular
- Crear una cultura de la experiencia que propicie la vigilancia eficaz y controle las infecciones intrahospitalarias así como, el grado de resistencia a los antimicrobianos en todos los sectores pertinentes y sobre todo en los de mayor riesgo
- Proponer a la Dirección del Hospital, las directrices básicas para el tratamiento de las infecciones en la institución
- Evaluar periódicamente los costos hospitalarios en esta área tan sensible, en una institución de salud tan compleja
- Gerencia la actividad profesional en este campo en todo el hospital

FUNCIONES QUE REALIZA

- Estudio científico del fenómeno hospitalario de la resistencia bacteriana
- Control adecuado de los antimicrobianos que se utilizan diariamente
- Identificación y preservación de los antibióticos estratégicos de nuestra institución

Estos tres aspectos mencionados tienen como base la interdisciplinariedad, la retroalimentación y la eficacia de un sistema complejo, abierto al enriquecimiento continuo con la participación de los servicios implicados.

RECURSOS CON QUE CUENTA Y METODOLOGÍA DE TRABAJO

- Local habilitado para las reuniones diarias de análisis y seguimiento de los pacientes que lo requieran

- Sistema experto computarizado que brinda la posibilidad de analizar con carácter histórico, los datos necesarios para el análisis de cada paciente que se discuta
- Comisión de Expertos compuesta por un presidente, un secretario, y los miembros integrantes que representen los servicios que tengan mayor incidencia de sepsis y por tanto mayor experiencia para combatirla
- Cada día estará presidido por un experto que supervisa, asesora y comenta el seguimiento evolutivo y periódico de los pacientes que se encuentran en la base de datos del hospital
- EL sistema está controlado por una especialista en computación y se guarda en una base de datos computarizada, confeccionada para tal efecto. Además se salva dicho material semanalmente en otras áreas del hospital debidamente autorizadas por los niveles administrativos correspondientes
- Un farmacéutico presente diariamente, ofrece el control y la confiabilidad de que el antimicrobiano seleccionado cumpla su indicación en el mismo día
- Todo el sistema se encuentra interrelacionado por la Intranet de nuestro hospital mediante el sistema GALEN, siendo los servicios de mayor importancia y utilidad los siguientes:
  - Admisión y Estadística
  - Microbiología
  - Epidemiología
  - Farmacia Hospitalaria
- Semanalmente se recibe un informe de la existencia de los antibióticos que se tienen en el hospital, y se hace además un estimado de lo que se necesitará durante ese período de manera tal que posibilite las gestiones pertinentes, en caso necesario, con la dirección del hospital y las diversas instancias del MINSAP
- Se realiza también una reunión evaluativa mensual de análisis y control del trabajo de todo el sistema, así como de sus proyecciones futuras, de acuerdo con las necesidades y las perspectivas de desarrollo. Se tienen en cuenta los siguientes aspectos que intervienen en este proceso:
  - Consumo de antimicrobianos
  - Evaluación del espectro microbiológico del hospital, cotejándolo con el informe del propio sistema experto y la base de datos
  - Estudio de los informes microbiológicos del mes, para analizar la evolución del proceso en su conjunto
  - Discusión cuando corresponda, de los datos ofrecidos por el Departamento de Epidemiología del hospital

- Participación e informe en los controles realizados semanalmente en el Pase de Visita Integral del Consejo de Dirección
- Confección de un informe mensual a la Unidad Organizativa de la Calidad, mencionando los aspectos de mayor relevancia

CLASIFICACIÓN DEL TIPO DE ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS Y RESERVA HOSPITALARIA

En el Departamento de Farmacia se encuentran los antibióticos más frecuentemente utilizados. Estos se clasifican en tres grupos:

- Antimicrobianos de utilización cotidiana
- Antimicrobianos de utilización controlada
- Antimicrobiano de utilización estratégica

Reserva especial

Controlada por el Consejo de Dirección y el Presidente de la Comisión de Antibióticos, junto con la Jefa de la Farmacia o sus delegados para esta actividad.

TABLA DE CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS*

BETALACTAMICOS
PENICILINAS
• **Naturales** ➢ Penicilina G (vía oral o IM) ➢ Penicilina G sódica o potásica (EV) ➢ Penicilina V (vía oral)
• **Penicilinas resistentes a las penicilinasas** ➢ Meticilina (vía parenteral) ➢ Nafcilina (vía parenteral) ➢ Isoxazolilpenicilinas ✧ Cloxacilina (vía oral) ✧ Dicloxacilina (vía oral) ✧ Flucloxacilina (vía oral) ✧ Oxacilina (vía parenteral u oral)
• **Aminopenicilinas** ➢ Ampicilina (vía parenteral) ➢ Amoxicilina (vía oral)
• **Penicilinas antipseudomonas** ➢ Carboxipenicilinas e Indanilpenicilinas ✧ Indanilcarbenicilina (vía oral) ✧ Ticarcilina (vía parenteral) ➢ Ureidopenicilinas de espectro extendido ✧ Azlocilina (vía parenteral) ✧ Mezlocilina (vía parenteral) ✧ Piperacilina (vía parenteral)
CEFALOSPORINAS

- **De primera generación**
  - Vía oral
    - Cefalexina
    - Cefadroxilo
  - Vía parenteral
    - Cefalotina (EV)
    - Cefazolina (EV o IM)
    - Cefapirina
    - Cefradina
- **De segunda generación**
  - Vía oral
    - Cefaclor
    - Cefuroxima
    - Cefprozil
    - Loracarbef
  - Vía parenteral
    - Cefuroxima
    - Cefamicinas
      - Cefoxitina
      - Cefotetan
      - Cefmetazol
    - Cefamandol
    - Cefocinid
- **De tercera generación**
  - Vía oral
    - Cefixima
    - Cefpodoxima
    - Ceftibuten
    - Cefdinir
  - Vía parenteral
    - Cefotaxima
    - Ceftizoxima
    - Ceftriaxona
    - Ceftazidima
    - Cefoperazona
- **De cuarta generación**
  - Cefepime
  - Cefpirome

MONOBACTAMICOS

- Aztreonam

CARBAPENEMAS

- Imipenem
- Meropenem
- Ertapenem

INHIBIDORES DE LAS BETA LACTAMASAS

- Acido clavulánico
- Sulbactam
- Tazobactam

MACROLIDOS
ANTIGUOS MACRÓLIDOS
• Eritromicina • Oleandomicina • Espiramicina
NUEVOS MACROLIDOS
• Claritromicina • Azitromicina • Roxitromicina • Diritromicina • Josamicina • Miocamicina • Midecamicina
CETOLIDOS
• Telitromicina
AMINOGLUCOSIDOS
PRIMERA GENERACION
• Estreptomicina • Dehidroestreptomicina • Neomicina • Paromomicina • Aminosidina • Kanamicina
SEGUNDA GENERACION
• Gentamicina • Amikacina • Dibekacina • Sisomicina • Netilmicina • Tobramicina • Ribostamicina • Espectinomicina
QUINOLONAS
ANTIGUAS QUINOLONAS
• Acido Nalidíxico • Cinoxacina • Acido Pipemídico • Acido Piromídico
NUEVAS QUINOLONAS
• Norfloxacina • Pefloxacina • Ciprofloxacina • Ofloxacina • Levofloxacina • Gatifloxacina • Moxifloxacina • Gemifloxacina

- Trovafloxacina
- Temafloxacina

SULFONAMIDAS

- **De eliminación rápida**
  - Sulfisoxazol
  - Sulfametizol
  - Sulfametazina
- **De eliminación media**
  - Sulfametoxazol (de uso frecuente combinado con la trimetroprima)
  - Sulfadiazina
- **De eliminación lenta**
  - Sulfadimetoxina
  - Sulfameter
  - Sulfametoxipiridazina
- **De eliminación ultralenta**
  - Sulfaleno
  - Sulfadoxina
- **De acción intestinal**
  - Sulfaguanidina
  - Succinilsulfatiazol
  - Sulfasalazina
- **De uso tópico**
  - Sulfacetamida
  - Sulfadiazina argéntica

TRIMETROPRIMA

- Trimetroprim con sulfametoxazol (Sulfaprim)

TETRACICLINAS

PRIMERA GENERACION

- **Naturales**
  - Clortetraciclina
  - Oxitetraciclina
  - Demeclociclina
- **Sintéticas**
  - Tetraciclina

SEGUNDA GENERACION

- **Semisintéticas**
  - Metaciclina
  - Doxiciclina
  - Minociclina

TERCERA GENERACION

- **Glicilciclinas**
  - Tigeciclina (9-t-butilglicilamido derivado de la minociclina)

FENICOLES

- Cloranfenicol
- Tianfenicol

NITROIMIDAZOL

- Metronidazol

AZÚCARES COMPLEJOS
• Lincomicina • Clindamicina
FARMACOS PARA EL TRACTO URINARIO
• Nitrofurantoina • Metenamina
POLIMIXINAS
• Polimixina B • Colistin o Polimixina E
OXAZOLIDINONAS
• Linezolid • Eperezolid
GLUCOPEPTIDOS
• Vancomicina • Teicoplanina
ESTREPTOGRAMINA Y LIPOPEPTIDOS
ESTREPTOGRAMINAS
• Quinupristina – dalfopristina
LIPOPEPTIDOS
• Daptomicina
RIFAMICINAS
• Rifampicina • Rifabutina • Rifapentina

(*) Tratamiento antiinfeccioso". Section E. Mandell, Douglas & Benetts. 6° Edición. 2006.

Teniendo en cuenta lo expresado hasta aquí, deseamos mostrar brevemente en la siguiente tabla los antimicrobianos que se utilizan con mayor frecuencia en nuestro hospital, haciendo la salvedad que la experiencia de una institución de una gran complejidad, no deberá ser extrapolada nunca a otras áreas de la atención médico-quirúrgica, ya que cada cual posee su problemática particular. Sin embargo deberemos referirnos, que aún cuando haya ido cambiando el orden en la utilización de los diversos antimicrobianos utilizados durante todos estos años y hayan surgido en el camino otros más novedosos, los mostrados a continuación podrían servir de referencia en cuanto a la forma cotidiana en que realizamos nuestra labor, en la lucha contra la sepsis intrahospitalaria.

Antimicrobianos y quimioterápicos más utilizados en HHA

	Antibióticos
1	Ceftriaxona
2	Amikacina
3	Ciprofloxacina
4	Gentamicina
5	Vancomicina

6	Trifamox
7	Ceftazidima
8	Meronem
9	Claforan
10	Anfotericin B
11	Piperacilina com Tazobactam
12	Cefepime
13	Ganciclovir
14	Rifampicina
15	Aciclovir
16	Teiclopanina
17	Aztreonam
18	Cefazolina
19	Cefuroxima
20	Fluconazol
21	Clindamicina

Fuente: Comité Farmacoterapéutico HHA

Empirismo y evidencia en la política antimicrobiana

En muchas ocasiones se ha querido contraponer el hecho científico empírico, cuando indicamos un antimicrobiano sin cultivos microbiológicos, en contra de lo que en la actualidad llamamos ¨la medicina basada en la evidencia¨, que sería la misma indicación pero fundamentada en un resultado del laboratorio.

Sobre este aspecto deseamos realizar solo algunas consideraciones:

La medicina basada en la evidencia (MBE) que nació como un método de enseñanza de la medicina, ha llegado a ser un paradigma de la praxis médica diaria. Sin embargo, aunque todos hablamos de ella, muchos de los médicos no tienen una noción exacta de cuál es su valor en el trabajo actual de nuestra profesión y consecuentemente en la política de antibióticos de un hospital moderno. Existe un debate permanente sobre su utilidad y su papel entre las diferentes formas de practicar la medicina. Al respecto consideramos que las dos formas anteriormente mencionadas no se contraponen, pero aún así debemos guardar la distancia merecida entre los distintos ámbitos de concebir las ciencias médicas, tal cual se realizan en la actualidad.

Cuando un facultativo indica una droga antimicrobiana con el objetivo de combatir cualquier tipo de infección, aún cuando no tenga el cultivo, valga decir la constatación científica de cual es la bacteria sensible a ella, de alguna forma en la base de su pensamiento clínico, hay una gran evidencia científica esta es: su experiencia personal. Esta cualidad implica un conjunto de conocimientos previstos

que han adquirido y acumulado a lo largo del tiempo, en la lucha contra el control de la sepsis en determinado tipo de pacientes y además enriquecido por el colectivo de su grupo básico de trabajo. Visto de esta forma este hecho es de una evidencia científica incuestionable.

El término MBE fue acuñado en la McMaster Medical School de Canadá en la década de los ochenta, para nombrar una estrategia de aprendizaje clínico. La definición que utilizaremos es una traducción tomada de un artículo publicado en el British Journal of Medicine (BMJ)[7]: *es el proceso de búsqueda sistemática valoración y utilización de los hallazgos de la investigación médica como base para las decisiones clínicas*.

La MEB responde a preguntas, encuentra y valora datos y configura la información para la práctica clínica diaria. La MBE sigue cuatro pasos:

- Formulación de una pregunta clínica clara a partir de un problema clínico
- Búsqueda en la literatura de artículos relevantes
- Evaluación mediante la valoración crítica de su validez y utilidad
- Puesta en práctica de los hallazgos en la práctica clínica[7]

En muchas ocasiones el debate entre ambas posturas parece irreconciliable ya que lo que se discute es el hecho de cómo se ejerce mejor la medicina.

Utilizando los criterios de Thomas Kühn expresados en su libro "La estructura de las revoluciones científicas"[8] en contraposición con la teoría más clásica de Popper[9] la cual se basa fundamentalmente en hipótesis estadísticas y con lo que él mismo llama "el método científico" aplicado a la práctica de la medicina, hemos ido conformando nuestro propio criterio institucional en relación con la buena práctica de la política de antimicrobiana.

Nuestra respuesta como filosofía de trabajo ha sido la siguiente:

- Cuando se utiliza un antibiótico de forma empírica este hecho lleva implícito una hipótesis de trabajo. Esta no es más que un conjunto organizado de criterios, en los que no se da una contradicción manifiesta.
- Muy probablemente no se tenga la constatación microbiológica aún, pero la hipótesis continua siendo valida mientras no se demuestre lo contrario.

Pero una hipótesis es un supuesto del que se extraen consecuencias, estas consecuencias a las que me refiero, son la curación de nuestro paciente o el control de la sepsis, o como se le quiera llamar. De alguna forma la evidencia o el resultado a que nos referimos, está también avalado por la experiencia.

---

[7] Citado de la BME por Díaz R. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2004;2:36-45

[8] Kuhn TS. La estructura de las revoluciones científicas (1962). México, DF: Fondo de Cultura Económica, 1975. Disponible en http://www.cibernous.com/autores/kuhn/teoria/

[9] Popper, K. La ciencia: conjeturas y refutaciones (1965), Bs. As., Paidós, 1967

Si comparamos esta forma de actuar llamada “empírica”, con la propuesta que brinda la MBE, observaremos que ha sido sustituida su concepción por otro paradigma: el criterio o la razón de la indicación que me llevó a utilizar un antibiótico determinado, ha sido cambiado por la evidencia “demostrable” en el laboratorio por el aislamiento de un germen determinado, que ha ofrecido el cultivo microbiológico. Esta forma de pensar tiene una fuerte carga bioestadística y podrá ser en lo adelante, extrapolada a otros nuevos pacientes con similares características.

Aplicando estos conceptos a los diversos modos de practicar la medicina, en cuanto al tema que nos ocupa, podemos observar que los resultados que brinda el laboratorio se realizan para responder a un determinado problema científico, pero este mismo problema puede resolverse de dos formas distintas:

- La primera es el empirismo que se basa en una hipótesis que llamamos experiencia.
- La segunda, probablemente más fundamentada, y para nada despreciable, una determinación microbiológica que nos dice el camino por donde deberemos transitar en el tratamiento de nuestro paciente, a partir del resultado de una evidencia microbiológica determinada.

En nuestra experiencia cuando un paciente va mejorando de acuerdo con lo esperado con una combinación adecuada de antibióticos, aunque sigamos de cerca los resultados microbiológicos los cuales son siempre importantes, no nos atrevemos a realizar por lo pronto variaciones fundamentales.

En este sentido se cumple la frase de que *la praxis es el criterio corroborativo de la verdad*. Si se quiere ambas formas son “praxis científicamente demostrables”, lo que ocurre es que en la primera está en juego la vida de un ser humano y en la segunda la de la bacteria.

TIEMPO DE UTILIZACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS.

Es muy frecuente escuchar en el ámbito médico: “La prescripción de este antibiótico será durante siete días” o lo que pudiera ser peor: “Aún cuando nuestro paciente esté mejorando, deberemos “rotar” el antibiótico porque ya tiene más de siete días”.

¿Es este un número arbitrario o tiene un basamento realmente científico?

Consideramos que no hay *cábala de la suerte* cuando se desea combatir eficazmente la sepsis. La experiencia demuestra que cuando un paciente se encuentra mejorando, la real pregunta difícil de responder es conocer cuándo ha llegado el momento de retirar el antimicrobiano o la combinación utilizada. Más aún en muchas ocasiones el médico se encuentra sumamente preocupado en correr el riesgo de dejar a su paciente desprotegido, de manera que lo verdaderamente dificultoso será tener la pericia, intuición y experiencia necesarias para poder abandonar el tratamiento antimicrobiano cuando se considere oportuno.

Creemos que los indicadores clínicos, los marcadores de sepsis que brinde el laboratorio, unido al buen juicio clínico, serán realmente los que nos ayudarán a tomar una decisión adecuada y oportuna.

De esta misma forma deseamos dejar claro que en nuestro criterio, durante muchos años y aún como filosofía trabajo de nuestro hospital, podremos decir que jamás hemos decidido suspender un tratamiento si el paciente va mejorando paulatinamente, salvo que lo aconsejen los efectos deletéreos que puedan ocurrir por la administración demasiado prolongada de una terapéutica determinada.

EL ANTIBIÓTICO ESTRATÉGICO Y EL DE UTILIZACIÓN COTIDIANA

En toda institución es importante considerar, y así lo hemos mencionado anteriormente tres aspectos:

- El antibiótico de utilización cotidiana
- Las combinaciones sinérgicas de antimicrobianos
- Los antibióticos estratégicos

De acuerdo con el análisis de los patrones de resistencia bacteriana, es necesario preservar algunos antibióticos que llamamos de utilización estratégica. Este concepto lo hemos defendido durante muchos años. No se trata de tener todo un arsenal antimicrobiano en una reserva para utilizarlo en casos puntuales; nos referimos a poder preservar, en el marco de la dinámica de la resistencia de nuestra flora bacteriana, un pequeño grupo de antibióticos que se puedan utilizar de acuerdo con la prudente indicación en un momento determinado, cuando nos estemos jugando la vida de un determinado paciente porque hayamos encontrado en una evolución tórpida, un germen resistente a los antimicrobianos o a las combinaciones que hayamos utilizado anteriormente. Consideramos que el concepto es válido siempre, pero que con el análisis periódico del fenómeno puede cambiar.

Pongamos un par de ejemplos para expresarlo más claramente:

De acuerdo con el mapa microbiológico de nuestro hospital desde su apertura utilizábamos muy frecuentemente en el tratamiento de las peritonitis una tríada que salvó muchas vidas, esta era: la penicilina, el cloranfenicol y el metronidazol.

Posteriormente al surgir nuevas drogas y también con la complejización de nuestra actividad quirúrgica, decidimos utilizar otras combinaciones entre las que se encontraba la conjugación de: Ceftriaxona, Amikacina y Metronidazol.

Para ambos casos el antibiótico que guardamos durante mucho tiempo, considerándolo estratégico fue la Ceftazidima, la cual a dosis adecuada nos cubría de los gérmenes oportunistas que pudieran surgir por el camino. Me refiero entre otros a la Pseudomona aeruginosa.

Con el lanzamiento al mercado del Cefepime pudimos apreciar que ya la Ceftazidima estaba comenzando a dejar de ser un antibiótico estratégico, por la sencilla razón de que en la nueva cobertura que brindaba la cefalosporina de

cuarta generación mencionada, había quedado cubierto veinte veces más el espectro antianaeróbico de las anteriores combinaciones en las que se incluía el Metronidazol, pero además la Pseudomonas aeruginosa cubierta anteriormente por la Ceftazidima, también quedaba combatida muy eficazmente con el nuevo antibiótico.

Con el decursar del tiempo nuestras drogas estratégicas fueron las derivadas de los grupos carbapenémicos. Hoy en día estas muestran una eficacia tan baja con el Acinetobacter baumanii, que nadie en la atención de un paciente complejo en el que se detecte esta bacteria sabiendo además, que constituye un marcador importante de sepsis en el grave, se atrevería a utilizarlo de forma responsable.

Hoy nuestro equipo ya se encuentra analizando el antibiótico estratégico que deberemos poseer y además preservar, el cual deberá tener por lo menos estas características:

- Un núcleo diferente a los utilizados anteriormente en estos veinte años.
- Una droga con amplia cobertura y que nos posibilite un sinergismo adecuado con las que se asocie.
- Que posea un *bending* de proteínas plasmáticas bajo, por la sencilla razón de que el hipercatabólico, además de estar inmunodeprimido habitualmente, tiene una albúmina muy comprometida.

Valga esta modesta experiencia para dejar lo más claro posible, sin hacer mucha historia lo que consideramos un antibiótico estratégico y además como puede un hospital moderno y complejo variar, en un período determinado de tiempo, no solo la utilización de sus combinaciones de antibióticos en su praxis diaria frente a una misma enfermedad que hemos tomado como modelo, sino también como la vida nos ha obligado a ir buscando otras alternativas antimicrobianas en la lucha incansable contra la infección.

Profilaxis

La profilaxis antimicrobiana se refiere a la prevención de la enfermedad por administración de un fármaco. Para las enfermedades infecciosas, un agente antimicrobiano se administra a un individuo en riesgo de desarrollar una infección debido a una exposición inusual o a una alteración de las defensas propias. El término profilaxis no se aplica a aquellas situaciones en las que la infección ya se encuentra establecida.

Uno de los procesos de eficacia probada en la prevención y control de la infección nosocomial es la utilización de la profilaxis peri operatoria con antimicrobianos. Bajo este término se entiende la utilización adecuada de antimicrobianos profilácticos en aquellos pacientes que van a ser sometidos a

una intervención quirúrgica, con el objetivo de reducir la incidencia de infecciones postoperatorias del sitio anatómico en el que se incluye las áreas superficiales, profundas o incluso de órganos o espacios donde se ha realizado la intervención.

De acuerdo con el grado de contaminación bacteriana, y con el riesgo posterior de infección, los procedimientos quirúrgicos se han clasificado en cuatro, a propuesta y a partir de los años sesenta del: National Research Council de Estados Unidos de Norteamérica[10].

- Cirugía limpia
- Limpia-contaminada
- Contaminada
- Sucia

Fundamentos de la profilaxis antimicrobiana en cirugía

- Evitar el crecimiento de los microorganismos que inevitablemente, contaminarán la herida quirúrgica
- El fármaco utilizado debe alcanzar niveles óptimos en el líquido intersticial y en el interior de las mallas de fibrina y hematomas
- Si el antibiótico está presente en el suero mientras la fibrina o el hematoma están en formación, el fármaco podrá penetrar en el interior de las mismas
- Alcanzar niveles elevados de fármaco en el suero durante el proceso quirúrgico y durante unas horas más después del cierre de la incisión, porque durante este periodo las pequeñas mallas de fibrina o hematomas en desarrollo pueden atrapar bacterias capaces de producir posteriormente infección de la herida quirúrgica
- Tener presente que la sangre que se pierde durante el acto quirúrgico puede hacer descender aún más los niveles séricos del antibiótico utilizado, por esta razón el intervalo entre dosis debe acortarse
- Es admisible el uso de un intervalo entre dosis aproximado al doble de la vida media del fármaco

Estándares de calidad de profilaxis antimicrobiana en los procedimientos quirúrgicos

(*) Publicados en conjunto por las siguientes sociedades: Infectious Diseases Society of America, Society for Hospital Epidemiology of America, Surgical Infection Society, Centers for Disease Control and Prevention, Obstetrics and Gynecology Infectious Diseases Society, Association of Practitioners of Infection Control, Asociación Española de Cirujanos[11]

[10] Dellinger EP, Gross PA, Barret TL, et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. Clin Infect Dis 1994;18:422-27.

[11] Cainzos M, Lozano F, Dávila D, et al Asociación Española de Cirujanos. Protocolos recomendables de profilaxis antibiótica. Rev Cir Esp 1996;59 (1):3-6.

- La administración del antimicrobiano debe realizarse siempre dentro de un periodo de dos horas antes que se inicie el procedimiento quirúrgico. La administración en el momento previo a la incisión (inducción anestésica) es el momento más recomendable
- La vía endovenosa es la vía de elección. Todas las cefalosporinas deben ser administradas en infusión durante 5 minutos. Los aminoglucósidos y la Clindamicina, en 30 minutos de infusión. La Vancomicina y el Metronidazol deben ser infundidos más lentamente, en un periodo de 60 minutos
- La dosis de antibiótico administrada deber ser elevada y debe oscilar siempre dentro del intervalo superior de la dosis terapéutica
- Si la intervención quirúrgica tiene una duración anormalmente superior a la esperada, ó la cantidad de sangre perdida es importante (más de un litro), está indicado dar una segunda dosis del mismo antibiótico. Esta segunda dosis debe ser administrada en un intervalo de tiempo con respecto a la primera no mayor a dos veces la vida media del fármaco
- Para la mayoría de los procesos quirúrgicos, existe un acuerdo generalizado sobre los beneficios del uso de cefalosporinas de primera generación (Cefazolina). En los procesos quirúrgicos que afectan a íleon distal y colon se recomienda un antimicrobiano con actividad frente a bacterias anaerobias estrictas, incluido Bacteroides fragilis[12]

Definición de la calidad de la evidencia en la que se basa la recomendación de esta profilaxis

- Al menos un ensayo clínico correctamente aleatorizado
- Al menos un ensayo clínico no aleatorio, o un estudio de cohortes o, de casos control, preferiblemente de más de un centro o, resultados dramáticos de ensayos no controlados
- Opinión de expertos

CONSIDERACIONES FINALES

Al terminar esta revisión deseamos dejar patente que durante estos años nuestro hospital ha tratado de aspirar a convertirse en un centro de excelencia, al que por vocación ha sido llamado. Sabemos que las misiones encomendadas no han sido fáciles, más aún muchas de ellas preñadas de verdaderas dificultades. Además un centro es en esencia lo que son sus facultativos y el personal que lo compone. Si en algo se ha distinguido nuestro hospital ha sido en no perder los conceptos para los cuales fue concebido, las obras son el fruto de las ideas de los hombres que las realizan. Hemos tratado de expresar con convicción nuestra forma de apreciar la

[12] Cisneros J.M et al. Profilaxis con antimicrobianos en cirugía www.bago.com/Bolivia/html/doc_pdf/profilaxis Revisión realizada 28 de Agosto de 2008

realidad en este campo tan complejo donde las ideas o concepciones convertidas en estructuras de procesos para llevarlas a cabo y en resultados han constituido la piedra angular de un quehacer cotidiano, una política en pos de la calidad, no ajena al control adecuado de todo el proceso visto holísticamente o si se quiere en su conjunto. Por esta razón deseamos citar a un hombre que volcó toda su energía y creatividad en pos de crear, basado en estos tres pilares señalados: estructura, procesos y resultados, el trabajo que se emprende cuesta arriba, cuando se trata de aspirar a la calidad en los servicios de salud.

Abedis Donabedian un insigne teórico de la calidad en los servicios de salud expresó en una ocasión:

En todo mi trabajo he tratado de incorporar la convicción apasionante de que el mundo de las ideas y el mundo de la acción no están separados, como algunos piensan, sino que son inseparables uno de otro. Las ideas, en particular, son las fuerzas verdaderas que le dan forma al mundo tangible[13]

Cuatro ideas claves de la concepción de la Comisión de Antibióticos de nuestro hospital, vista como un proceso que aspira a la calidad

- Cada estructura lleva inherente un proceso
- Detrás de cada resultado siempre hay un proceso
- El proceso sometido al control de actividades permite predecir sus resultados
- Las salidas de un proceso, son las entradas de otro nuevo proceso

El enfoque basado en los procesos. Modelo ISO 9000
Iñiguez A. webcalidad.org, Revisión Enero, 2005

Cuando estos cuatro pasos de la calidad se convierten en algo cotidiano, es que estamos hablando en realidad, de calidad en el trabajo científico asistencial y de una real política antimicrobiana hospitalaria en un ámbito tan complejo, de una institución como la nuestra.

[13] Donabedian A. Discurso de aceptación del Premio de Investigación en Servicios de Salud en 1986

Bibliografía consultada

1. Alasb. Journ. Year 7, Number 28, April 2005
2. Bratzler DW, Houck PM, for the Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. Clin Infect Dis. 2004; 38:1706-1715.
3. Cainzos M, Lozano F, Dávila D, Alcaraz P, Apecehea A, Balibrea JL, Bouza E y cols por la Asociación Española de Cirujanos. Protocolos recomendables de profilaxis antibiótica. Rev Cir Esp 1996; 59 (1):3-6.
4. Caínzos M. Asepsia y Antisepsia en Cirugía. Protocolos de Profilaxis Antibiótica. Plan Nacional para el Control de las Infecciones Quirúrgicas. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1999;C-958.
5. Comisión de infección hospitalaria y política antimicrobiana en los hospitales de Galicia.www.sempsph.com/sempsph/index.php. 2 de Mayo de 2008. Revisión en Internet, 19 de Agosto de 2008.
6. Cunha BA, Med Clin North Am 2005; 79:581-597
7. Damaso D. El antibiograma: utilidad y limitaciones. Antibacterianos, Ed Marketing Pharm, S.A. Madrid, 1990, pg; 25-36.
8. Díaz-R. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2004;2:36-45
9. Dellinger EP, Gross PA, et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. Clin Infect Dis 1994; 18:422-27.
10. Espinosa F., Tesis Maestría en Infectología, 2007.
11. Espinosa Rivera F., Resistencia bacteriana de cepas aisladas en el HHA, 2007.
12. Finland M, et al. Occurrence of serious bacterial infections since introduction of antibacterial agents. JAMA 1959; 170:82
13. Gómez J. La política de antibióticos en los hospitales de España: papel del consultor de infecciones para su optimación. Med Clin (Barc) 1997; 109: 300-301.
14. El enfoque basado en los procesos, Model ISO 9000, Iñiguez A. webcalidad.org, Revisión Enero, 2005
15. Jarvis WR, Edwards JR, et al Nosocomial Infection Rates in adult and pediatric intensive care units in the USA. Critical Care, Jan. 1998
16. Jasovich A. Rev Chil Infect 2003, 20(Suppl 1) S 63-S69
17. Kuhn TS. The structure of Scientific Revolutions. Chicago, 111: University of Chicago Press, 1970.
18. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System
19. Boletín de la O.M.S**.** 1983; 61: 423-433

20. Owens RC et al. Pharmacotherapy 17:1092,1997

21. Pérez-Trallero E et al. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:3334-40

22. Popper, KR. La ciencia: conjeturas y refutaciones (1965), Bs. As., Paidós, 1967

23. Pola BF, Patricio NM, Pohlenz A, Otaíza O. Costo de las infecciones intrahospitalarias en hospitales chilenos de alta y mediana complejidad. Rev Chil Infect 2003; 20 (4): 285-290

24. Rivero M. et al, Uso de antimicrobianos en el Servicio de Medicina Interna de un hospital general del Tercer nivel: Estudio de prevalencia". Anales Sist. Sani. Navarra, vol 22 # 3 Sept. 1999

25. Roson et al. Clin Infect Dis 2001;33:158-65

26. Solomkin J. Modulation of the Inflammatory Response in Severe Sepsis International Symposium, Madrid, September 1993

27. WHO: Un estudio completo sobre la obtención de 99mTc-UBI 29-41 y su comportamiento in vitro e in vivo: su potencial uso en imágenes de infecciones Alasbimn Journal Year 7, Number 28, April 2005

28. Zamora Marín R. Política de antibióticos en un hospital del tercer nivel, Conferencia HH Ameijeiras, Sep. 2007