

Uso de Antibacterianos en el Área de Clínica del Hospital “José Carrasco Arteaga”

Eugenia Peñaherrera Wilches¹

¹ Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Cuenca

eugenia.penaherrera@ucuenca.edu.ec

Resumen. El objetivo del estudio fue describir los patrones de prescripción y utilización de antibacterianos en el Área de Clínica del Hospital “José Carrasco Arteaga” durante tres meses y compararlos con la Guía de Tratamiento de Enfermedades Infecciosas 2011-2012 OPS-OMS. Se llevó a cabo un estudio descriptivo prospectivo de corte longitudinal, para lo cual se procedió a la revisión diaria de las historias clínicas (n=994), se discriminó las que tenían antibacterianos (n=325); se realizó el análisis estadístico descriptivo; se establecieron los esquemas terapéuticos y se los comparó con los de la guía patrón, evaluándose el porcentaje de coincidencia en función del tipo de antibacteriano y la dosis diaria prescrita. El 32,7% de historias clínicas revisadas presentó prescripción de antibacterianos. Las enfermedades infecciosas más prevalentes fueron: neumonías, infección de vías urinarias e infecciones de tejidos blandos. Hubo una coincidencia del 31% entre los esquemas prescritos y los de la guía patrón en función del tipo de antibacteriano utilizado. El 57% de la dosis diaria prescrita estuvo acorde a la guía; el 35% fue menor y el 8% fue mayor a la misma. Los antibacterianos más prescritos fueron: ceftriaxona, ampicilina/sulbactam y cirpofloxacino. En conclusión, los patrones de prescripción de antibacterianos fueron muy diversos, sugiriendo se normalicen esquemas terapéuticos para cada una de las patologías y se implemente seguimiento Farmacoterapéutico a pacientes a los que se les prescribe antibacterianos.

Palabras Claves: Antibióticos, antibacterianos, utilización de medicamentos, patrones de prescripción, esquemas terapéuticos.

1. Introducción

Los antibacterianos, grupo terapéutico importante para el restablecimiento de la salud de la población que padece procesos infecciosos, se incluyen entre los fármacos de mayor prescripción-utilización (1). La era antibiótica, cuyo inicio se relaciona con el descubrimiento de la penicilina en 1928, actualmente se encuentra amenazada por el uso indiscriminado de los mismos, lo cual ha conducido a uno de los problemas sanitarios más importantes a nivel global, la resistencia bacteriana (2), (3). Los estudios de utilización de medicamentos como el presente, se han convertido, tal como lo sugieren los lineamientos generales de la Organización Mundial de Salud (OMS) en la línea de base para iniciar programas de contención de la resistencia bacteriana; es así como a nivel mundial existen programas de vigilancia de consumo de antibióticos, siendo el prototipo de éstos el que se lleva a cabo en Europa: *The European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC) (4). Existen además otros estudios de utilización de medicamentos propuestos por organizaciones locales o mundiales, como la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), la alianza para el uso prudente de antibióticos, *Alliance for the Prudent Use of Antibiotics* (APUA), la Red Latinoamericana de Acción Frente a la Resistencia Bacteriana (ReAct), entre otras. De lo expuesto, para iniciar propuestas de optimización de utilización de medicamentos antibióticos a nivel local, es necesario tener conocimiento tanto de los antibacterianos más prescritos, esquemas terapéuticos utilizados, como también de las patologías infecciosas prevalentes, lo cual constituiría el punto de partida para reflexiones o intervenciones futuras. Por tanto, el objetivo del presente estudio fue describir los

patrones de prescripción de antibacterianos en el Área de Clínica del Hospital “José Carrasco Arteaga” (HJCA) de la Ciudad de Cuenca-Ecuador, en tres meses y compararlos con los de la Guía de Tratamiento de las Enfermedades Infecciosas 2011-2012 OPS-OMS.

2. Métodos

2.1 Tipo, área y universo de estudio

Estudio descriptivo prospectivo de corte longitudinal del área de Farmacología Clínica como un estudio de utilización de medicamentos en sus componentes indicación-prescripción y esquema terapéutico; investigación realizada en las sub-áreas clínicas 1, 2 y 3 del Área de Clínica del Hospital de tercer nivel HJCA del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social Cuenca. El universo de estudio estuvo conformado por todos los pacientes del Área de Clínica del HJCA que ingresaron durante el período agosto 07 - noviembre 07 de 2012 y que recibieron terapia antimicrobiana durante su estadía en esta casa de salud; por tanto el criterio de inclusión fue: paciente hospitalizado en el Área de Clínica del HJCA que reciba antibioticoterapia; y los criterios de exclusión fueron: paciente hospitalizado antes del período de estudio y poseer una historia clínica incompleta al momento de la revisión diaria de la misma.

2.2 Levantamiento de la información y procesamiento de los datos

Se revisó y registró diariamente, de agosto 07 a noviembre 07 de 2012, la lista física de los pacientes hospitalizados disponible en cada central de enfermería en las sub-áreas de clínica. Se procedió a la revisión de las historias clínicas digitales de cada paciente hospitalizado según la lista anterior, con el fin de registrar: número de historia clínica, nombre, sexo, sub-área de hospitalización, patologías y farmacoterapia. En el caso de encontrar pacientes con prescripción de antibióticos se procedió a introducir en la base de datos digital (formato Excel), la información complementaria relativa a estos medicamentos. En forma paralela se elaboró una base de datos en formato Excel con todos los esquemas terapéuticos posibles de antibioticoterapia descritos en la Guía de Tratamiento de las Enfermedades Infecciosas 2011-2012 de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) - (OMS). Se aplicó estadística descriptiva y comparativa utilizando el programa Excel 2010 de Microsoft office.

2.3 Aspectos éticos

Para la realización del presente estudio y el acceso a la información de las historias clínicas de los pacientes se pidió autorización a la Dirección del HJCA y por su intermedio al Departamento de Docencia e Investigación, habiéndose aprobado su realización, reservando la identificación de los prescriptores y pacientes.

3. Resultados y Discusión

Se revisó las historias clínicas de 994 pacientes ingresados en el Área de Clínica del HJCA durante el período agosto 07 - noviembre 07 de 2012, de las cuales 325 recibieron terapia antibacteriana, es decir 32,7% de los pacientes ingresados figura 1, porcentaje que coincide con otros estudios como el de una patente de Estados Unidos que demuestra que entre el 23 y 56% de los pacientes hospitalizados reciben por lo

menos un antibiótico (6). Un informe de la OMS basado en estudios piloto realizados en cinco regiones con recursos limitados refiere que en India el 42,9% de las prescripciones a nivel hospitalario urbano presenta un antibacteriano (7).

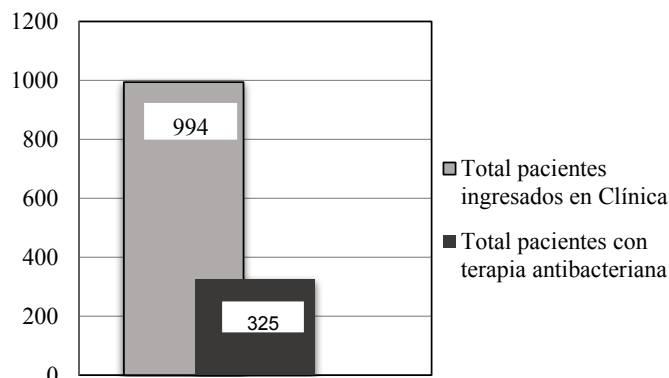


Figura 1. Relación pacientes ingresados/pacientes tratados con antibioticoterapia

Los pacientes fueron atendidos por especialidades diversas, habiendo registrado prescripciones de todos los grupos químico-terapéuticos de antibacterianos disponibles en el Cuadro Básico de Medicamentos del Ecuador 2010 8va revisión; siendo a su vez, Infectología, Medicina Interna, Nefrología y Neumología las áreas que más diversidad de antibacterianos utilizaron. Si se considera la Denominación Común Internacional (DCI), los antibacterianos de mayor uso fueron: ceftriaxona, ampicilina/inhibidor de β lactamasas, ciprofloxacino, clindamicina y cefepima (ver figura 2). A pesar de que la comparación del tipo de antibacterianos utilizados no puede ser reduccionista porque depende de muchos factores como los clínicos y microbiológicos, es preciso hacerlo con cautela; es así que, los grupos terapéuticos más utilizados a nivel mundial: penicilinas, cefalosporinas y fluoroquinolonas, grupos principales reportados en este estudio, se citan en otros estudios como: el realizado en India (8), en el reporte Europeo de vigilancia del consumo de antibióticos (4) y en el Hospital Universitario Ziekenhuis de Ghent (9). En un trabajo realizado en ocho países de Latinoamérica se observa pequeñas diferencias, ya que los grupos antibacterianos más usados son: penicilinas, macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (10).

De los antibacterianos prescritos, los que merecen un análisis más profundo son: clindamicina y cefepima. Clindamicina se considera antibiótico de reserva para infecciones graves como neumonías, abscesos pulmonares, infecciones de piel (pie diabético infectado) y tejidos blandos (celulitis), siendo especialmente útil para infecciones por cocos grampositivos aerobios y anaerobios (11), por lo que se debería restringir su uso para los casos en los que se justifique su utilización, ya que existen reportes de resistencia (12). Cefepima, cefalosporina de cuarta generación también debe ser un antibacteriano de uso justificado, pues es útil en casos especiales como: tratamiento empírico de infecciones nosocomiales en las cuales se sospecha de cepas bacterianas productoras de β lactamasas de espectro extendido (BLEE) o lactamasas β inducidas por cromosomas (11).

En relación al número de patologías infecciosas tratadas, fueron 63, de las cuales las más prevalentes se muestran en la tabla 1, siendo las principales: infecciones respiratorias (neumonías), las del tracto urinario y las de tejidos blandos (celulitis).

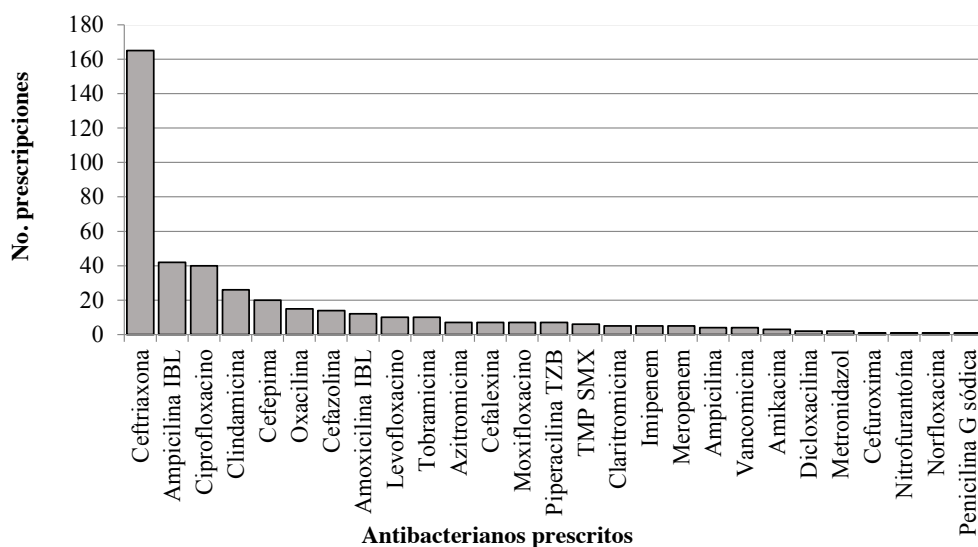


Figura 2. Antibacterianos prescritos en relación a su frecuencia de utilización
 *IBL(inhibidor de β lactamasas)*TZB (tazobactam)*TMP SMX(trimetoprim-sulfametoxazol)

Según los registros estadísticos de morbilidad en el Ecuador 2011, la neumonía por organismo no especificado ocupa el primer lugar (13), coincidente con el dato de este estudio, lo cual sugiere que las campañas educativas a nivel de atención Primaria sean más efectivas con el fin de disminuir la transmisión, mejorar el cuidado del paciente y restringir la automedicación, con el propósito de disminuir el ingreso hospitalario y la resistencia bacteriana por mala utilización de los fármacos, además en las historias clínicas se observó que los pacientes referían haber tomado algún tipo de antibacteriano en periodos anteriores a su ingreso hospitalario. En un estudio en Lima-Perú en el “Hospital Nacional Edgardo Ribagliati”, con una realidad comparable a la nuestra, las patologías para las cuales se prescribieron antibacterianos fueron las mismas del HJCA (14).

Tabla 1. Patologías bacterianas prevalentes en el Área de Clínica del Hospital “José Carrasco Arteaga”.

| Indicación antibacteriano | No. pacientes | % |
|-------------------------------------|---------------|-------|
| Neumonía adquirida en la comunidad | 85 | 20,14 |
| Infección de vías urinarias | 53 | 12,56 |
| Neumonía asociada a hospitalización | 42 | 9,95 |
| Neumonía por aspiración | 20 | 4,74 |
| Celulitis | 18 | 4,27 |

Los antibióticos antes descritos fueron utilizados en esquemas terapéuticos como mono, bi y triterapia; a su vez, en cada paciente se utilizó un tratamiento único o se rotó una o dos veces; datos que se presentan en la figura 3.

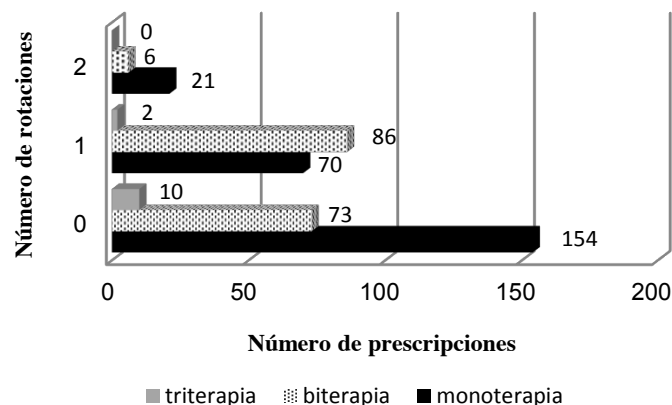


Figura 3. Número de esquemas terapéuticos y rotaciones utilizadas

Los esquemas terapéuticos utilizados, punto medular del presente trabajo, fueron muy diversos, lo cual pudo deberse a: individualización de la prescripción, patologías infecciosas concomitantes, resultados del cultivo y antibiograma, disponibilidad del antibiótico, interacción con otros medicamentos, etc. En el HJCA no se disponen de esquemas protocolizados, por lo que la comparación se realizó con la Guía de Tratamiento de Enfermedades Infecciosas 2011-2012 OPS-OMS. En las tablas 2, 3 y 4 se presentan los diferentes esquemas terapéuticos utilizados en las cinco patologías en orden de prevalencia.

Tabla 2. Esquemas terapéuticos utilizados en el Área de Clínica del Hospital "José Carrasco Arteaga" para neumonía adquirida en la comunidad e infección de vías urinarias

| PATOLOGÍA | ESQUEMA TERAPÉUTICO | PATOLOGÍA | ESQUEMA TERAPÉUTICO |
|---|---------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Neumonía adquirida en la comunidad | Amoxicilina | Infección de vías urinarias | Amoxicilina IBL |
| | Amoxicilina IBL | | Ampicilina IBL |
| | Ampicilina IBL | | Cefepima |
| | Azitromicina | | *Ceftriaxona |
| | Cefalexina | | *Cefuroxima |
| | Cefepima | | *Ciprofloxacino |
| | Ceftriaxona | | *Imipenem |
| | Imipenem | | Moxifloxacino |
| | *Levofloxacino | | *Nitrofurantoína |
| | Meropenem | | Piperacilina TZB |
| | *Moxifloxacino | | *TMP SMX |
| | Piperacilina TZB | | Ampicilina IBL+ceftriaxona |
| | *TMP SMX | | Ceftriaxona+imipenem |
| | *Azitromicina+amoxicilina IBL | | Gentamicina+TMP SMX |
| | Cefepima+moxifloxacino | | PiperacilinaTZB+clindamicina |
| | *Ceftriaxona+azitromicina | | |
| | Ceftriaxona+claritromicina | | |
| | Ceftriaxona+clindamicina | | |
| | Ceftriaxona+gentamicina | | |
| | Levofloxacino +Piperacilina TZB | | |
| Ceftriaxona+cefepima+clindamicina | | | |
| Ceftriaxona+claritromicina+amoxicilinaIBL | | | |

IBL (inhibidor de β lactamasas) TMP SMX (trimetoprim-sulfametoxazol) TZB (tazobactam) *concordancia con la guía utilizada como patrón.

En las tablas 2, 3 y 4 se ha marcado con asterisco (*) los esquemas coincidentes con los de la guía utilizada como patrón.

En relación a la primera patología, neumonía adquirida en la comunidad, la guía OPS-OMS recomienda usar ceftriaxona o ampicilina/IBL o amoxicilina/IBL con azitromicina como primeras opciones; en este estudio la primera asociación: ceftriaxona/azitromicina se usó en pocos casos, siendo la más frecuente: ceftriaxona/claritromicina, asociación idónea porque claritromicina y azitromicina son macrólidos avanzados y por tanto equivalentes; sin embargo, este esquema no está marcado como coincidente porque la comparación se hizo en forma estricta entre principios activos. Mandell y col. refieren como primera opción para esta patología la asociación de un macrólido (azitromicina o claritromicina) y un β lactámico (ceftriaxona o cefotaxima), lo cual ratifica la utilización de esta asociación en el hospital (15). Como otras opciones terapéuticas, la guía recomienda levofloxacino o moxifloxacino (quinolonas respiratorias), principios activos también usados en el Hospital. En casos especiales hay que seguir otras directrices o lineamientos de prescripción, por ejemplo, si se sospecha de *Staphylococcus aureus* usar clindamicina, vancomicina, linezolid; si hay confirmación de que el agente etiológico es *P.aeruginosa*, el uso de cefepima, piperazilina/tazobactam, imipenem o meropenem como monoterapia estaría justificado. En la tabla 2 se muestran los diferentes esquemas terapéuticos utilizados en neumonía adquirida en la comunidad.

De entre todos los esquemas terapéuticos para infección de vías urinarias descritos en la tabla 2 se registró una coincidencia del 65% con los de la guía patrón. Como se observa no hubo coincidencias en asociaciones porque no se recomienda su uso en esta morbilidad. El cultivo y antibiograma son útiles para el diagnóstico y el tratamiento, ya que la continua presión de selección para los gérmenes uropatógenos nos está llevando a perder las alternativas terapéuticas disponibles (16).

La tercera y cuarta patologías en orden de prevalencia fueron: neumonía asociada a hospitalización y neumonía por aspiración, patologías de mayor complejidad y probabilidad de encontrar gérmenes hospitalarios y multiresistentes, habiendo registrado los esquemas terapéuticos de la tabla 3. El porcentaje de coincidencia fue: 20% para neumonía asociada a hospitalización y 30% para neumonía por aspiración. Los esquemas: amoxicilina/IBL, ampicilina, ceftriaxona, y quinolonas no deberían utilizarse en monoterapia para neumonía nosocomial por la alta prevalencia de microorganismos productores de β -lactamasas y su asociación con resistencia a otras familias de antibacterianos (aminoglucósidos y carbapenems) en el medio, a no ser que el cultivo revele sensibilidad (17). En el caso de multiresistencia es de mucha utilidad asociar dos fármacos; así, en este estudio las asociaciones correctas en función de la comparación con la guía fueron: cefepima más amikacina; cefepima más moxifloxacino y piperacilina/tazobactam más amikacina. En los esquemas no se observa la utilización de vancomicina ni linezolid, lo cual indicaría que no se aisló o sospechó de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. En relación a neumonía por aspiración los esquemas recomendados son: clindamicina, amoxicilina/clavulanato, ampicilina/sulbactam o piperacilina/tazobactam (5), esquemas que coinciden con algunas prescripciones utilizadas para tratar esta patología dentro del hospital. Los otros esquemas utilizados podrían tener su justificación sobre datos clínicos o microbiológicos o porque la neumonía por aspiración está relacionada íntimamente con la neumonía asociada a hospitalización, por ejemplo, en los casos en los que se prescribió carbapenems, o prescripciones con asociación de: imipenem más levofloxacino y piperacilina/tazobactam más levofloxacino. Según estadísticas a nivel global, la neumonía nosocomial es la segunda de las infecciones adquiridas dentro de

los centros asistenciales de salud (15); Peleg y col. la reportan como la principal infección dentro del espectro de infecciones nosocomiales (18).

Tabla 3 .Esquemas terapéuticos utilizados en el Área de Clínica del Hospital “José Carrasco Arteaga” para neumonía asociada a hospitalización y neumonía por aspiración

| PATOLOGÍA | ESQUEMA TERAPÉUTICO | PATOLOGÍA | ESQUEMA TERAPÉUTICO |
|-------------------------------------|--|-------------------------|--|
| Neumonía asociada a hospitalización | Amoxicilina IBL Ampicilina Ampicilina IBL *Cefepima Ceftriaxona Ciprofloxacino *Imipenem Levofloxacino *Meropenem Moxifloxacino *Piperacilina TZB Amikacina+cefepima Ceftriaxona+ciprofloxacino Ceftriaxona+claritromicina Ceftriaxona+clindamicina Cefepima+clindamicina Cefepima+moxifloxacino Meropenem+piperacilina TZB Moxifloxacino+amoxicilina IBL Piperacilina TZB+amikacina | Neumonía por aspiración | *Amoxicilina IBL *Ampicilina IBL Ceftriaxona *Clindamicina Imipenem Levofloxacino Meropenem *Piperacilina TZB Ampicilina IBL+clindamicina Ceftriaxona+clindamicina Levofloxacino +imipenem Levofloxacino +piperacilina TZB Metronidazol+ceftriaxona+clindamicina |

IBL (inhibidor de β lactamasas) TMP SMX (trimetoprim-sulfametoxazol) TZB (tazobactam) *concordancia con la guía utilizada como patrón

La quinta patología prevalente fue celulitis, la cual se asoció directamente al número de pacientes con diabetes como patología de base, habiéndose encontrado un 35% de coincidencia entre los esquemas utilizados en el hospital y los de la guía (17). La tabla 4 presenta los esquemas utilizados.

Tabla 4 .Esquemas terapéuticos utilizados en el Área de Clínica del Hospital “José Carrasco Arteaga” para celulitis

| PATOLOGÍA | ESQUEMA TERAPÉUTICO |
|------------------|--|
| Celulitis | *Ampicilina IBL *Cefazolina Dicloxacilina *Clindamicina *Oxacilina *Vancomicina Meropenem+clindamicina *Clindamicina+ciprofloxacino Cefepima+oxacilina Cefalexina+clindamicina Oxacilina+ampicilina IBL Ciprofloxacina+ceftriaxona+clindamicina |

IBL (inhibidor de β lactamasas) *concordancia con la guía utilizada como patrón

4. Conclusiones

Los esquemas de tratamiento utilizados en las diferentes patologías infecciosas atendidas fueron diversos. El 31% de todos los esquemas descritos en las 63 patologías coincidieron con las alternativas terapéuticas de la guía tomada como patrón y el 69% restante fueron esquemas terapéuticos diferentes. A su vez, hubo coincidencia del 56,2, 37,4 y 6,4% en mono, bi y triterapia respectivamente. De los esquemas coincidentes, se analizó la concordancia de dosis diaria prescrita y se encontró que: el 57% estuvo acorde a la guía, el 35% fue mayor y el 8 % menor. El criterio médico en función de los análisis: físico, clínico y paraclínico del paciente fue la guía para la prescripción de la terapia antibacteriana. Se sugiere normalizar los protocolos de tratamiento de antibacterianos para cada una de las morbilidades y aplicar el plan de seguimiento farmacoterapéutico para contribuir al uso racional de antibacterianos, pues ya se ha tomado una medida que contribuye a este tema que es tener autorización para prescripción de antibióticos de reserva.

Agradecimientos

Al Dr. José Juárez y al Ing. Vladimiro Tobar por su dirección y asesoría estadística respectivamente, así como al Hospital “José Carrasco Arteaga” por permitir el desarrollo de este trabajo.

Referencias

1. Remesh A, Gayathri AM, Singh R, Retnavally KG. The Knowledge, Attitude and the Perception of Prescribers on the Rational Use of Antibiotics and the Need for an Antibiotic Policy—A Cross Sectional Survey in a Tertiary Care Hospital. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2013 April; 7(4): p. 675-679.
2. Gootz TD. The global problem of antibiotic resistance. *Critical Reviews in Immunology*. 2010; 30(1): p. 79-93.
3. Quizhpe A, Murray M, Muñoz G, Peralta J, Calle K. ReAct Latinoamérica. [Online].; 2011 [cited 2013 Noviembre 23. Available from: <http://www.reactgroup.org/uploads/who-we-are/rla/RLA-recuperar-la-salud.pdf>.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of Antimicrobial Consumption in Europe 2010. Report. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2013. Report No.: 978-92-9193-445-4.
5. Organización Panamericana de la Salud; Organización Mundial de la Salud. Tratamiento de las enfermedades infecciosas. Washington, D.C.; 2011-2012. Report No.: 978-92-75-33170-5.
6. Yancey R, inventor; System for improving antibiotic use in acute care hospitals. Estados Unidos patent 7.853.407. 2011 Marzo 3.
7. Holloway KA. Community-Based Surveillance of Antimicrobial Use and Resistance in Resource-Constrained Settings. Reporte de cinco proyectos piloto. Organización Mundial de la Salud; 2009.
8. Pathak A, Mahdik K, Prakesh S, Sharma A, Erikson B, Stalsby C. Surveillance of Antibiotic Consumption Using the “Focus of Infection” Approach in 2 Hospitals in Ujjain, India. *PlosOne*. 2012 Junio; 7(6): p. 1-9.

9. Buyle F. Antibiotic policy group in the Ghent University Hospital: experiences and results. In Seminar of infectious diseases; 2008; Brussels. p. 56.
10. Wirtz VJ, Dreser A, Gonzales R. Trends in Antibiotic Utilization in eight Latin American countries, 1997-2007. *Panam Salud Publica*. 2010 Marzo; 27(3): p. 219-225.
11. Brunton L, John L, Parker K, editors. *Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Undécima ed. México, D.F.: McGrawHill; 2011.
12. Prabhu K, Rao S, Rao V. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from clinical samples. *Journal of laboratory physicians*. 2011 January; 3(1): p. 25-27.
13. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Ecuador en cifras. [Online].; 2011 [cited 2013 Noviembre 28. Available from: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/>.
14. Arnao L, Juan C. Consumo, indicación y prescripción de antibióticos de reserva en los Servicios de Medicina Interna, Cirugía General y Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud, Lima-Perú en el 2006. Tesis de especialista. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Humana; 2007.
15. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica*. Séptima ed. Barcelona: Elsevier; 2012.
16. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nature Reviews Urology*. 2010 December; 7(12): p. 653-650.
17. Alcocer I. Resistencia bacteriana en el Ecuador. Presentación. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Escuela de Ciencias Biológicas; 2004.
18. American Thoracic Society. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, an Healthcare associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: p. 388-416.
19. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza J, Moro M, Portolés A. Velázquez *Farmacología Básica y Clínica* Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008.
20. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Reporte. ; 2001.