



ESCUELA UNIVERSITARIA DE POSGRADO

VIGILANCIA DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS Y EL RIESGO DE RESISTENCIA
BACTERIANA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS

PERIODO 2016 – 2019

Línea de investigación:

Salud pública

Tesis para optar el grado académico de maestro en Salud Pública con
mención en Epidemiología

Autor:

Sánchez Paredes, José Luis

Asesor:

Miraval Rojas, Edgar Jesús
(ORCID: 0000-0002-6988-5252)

Jurado:

Portal Bustamante, Neme
Ghezzi Hernández, Luis Andrés
Vigo Ayasta, Elsa Regina

Lima - Perú

2021



Referencia:

Sánchez Paredes, J. (2021). *Vigilancia del consumo de antibióticos y el riesgo de resistencia bacteriana en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 – 2019* [Tesis de maestría, Universidad Nacional Federico Villarreal]. Repositorio Institucional UNFV. <http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/5201>



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada (CC BY-NC-ND)

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede generar obras derivadas ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



Universidad Nacional
Federico Villarreal

Vicerrectorado de
INVESTIGACIÓN

ESCUELA UNIVERSITARIA DE POSGRADO

VIGILANCIA DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS Y EL RIESGO DE
RESISTENCIA BACTERIANA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS NEUROLÓGICAS PERIODO 2016 – 2019

Línea de investigación:

Salud pública

Tesis para optar el grado académico de maestro en Salud Pública con mención en
Epidemiología

Autor:

Sánchez Paredes, José Luis

Asesor:

Miraval Rojas, Edgar Jesús

Jurado:

Portal Bustamante, Neme

Ghezzi Hernández, Luis Andrés

Vigo Ayasta, Elsa Regina

Lima - Perú

2021

DEDICATORIA

A mis padres, porque me guiaron con amor y valores, para ser un hombre de bien en la sociedad. En especial a mi madre que me acompaña desde el cielo.

A mi esposa y a mis hijos, por su apoyo incondicional y por el tiempo que les dejé de acompañar en sus vidas a cambio de mi superación académica.

AGRADECIMIENTOS

A la Escuela de Post Grado de la Universidad Nacional Federico Villarreal por darme la formación de Maestro. A todos los profesores por brindarme sus conocimientos para mi formación.

Al Microbiólogo Lic. Rubén Palomino Sánchez y al Estadista Mg. Pedro Sáenz Rivera, por su valioso apoyo para la realización de mi tesis.

ÍNDICE

Dedicatoria	ii
Agradecimientos.....	iii
Índice.....	iv
Índice de tablas.....	vi
Índice de figuras.....	vii
Resumen.....	viii
Abstract.....	ix
I. Introducción.....	10
1.1 Planteamiento del Problema.....	9
1.2 Descripción del Problema.....	10
1.3 Formulación del Problema.....	13
- Problema General.....	13
- Problemas Específicos.....	13
1.4 Antecedentes.....	13
1.5 Justificación de la investigación.....	20
1.6 Limitaciones de la investigación.....	21
1.7 Objetivos.....	21
- Objetivo general.....	21
- Objetivos específicos.....	21
1.8 Hipótesis.....	22
II. Marco Teórico.....	23
2.1 Marco Conceptual.....	23
III. Método.....	39

3.1 Tipo de investigación.....	39
3.2 Población y Muestra.....	39
3.3 Operacionalización de variables.....	40
3.4 Instrumentos.....	42
3.5 Procedimientos.....	42
3.6 Análisis de datos.....	44
3.7 Consideraciones éticas.....	45
IV. Resultados.....	46
V. Discusión de resultados.....	58
VI. Conclusiones.....	61
VII. Recomendaciones.....	62
VIII. Referencias.....	63
IX. Anexos.....	69
Anexo A. Matriz de consistencia	
Anexo B. Instrumento de recolección de datos	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Evolución del consumo mensual de antibióticos de acceso usados, mediante la DDD/100 camas-día, en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 - 2019.	48
Tabla 2. Evolución del consumo mensual de antibióticos de reserva usados, mediante la DDD/100 camas-día, en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 - 2019.	51
Tabla 3. Evolución del consumo mensual de antibióticos de vigilancia usados, mediante la DDD/100 camas-día, en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 - 2019.	53
Tabla 4. Evolución del consumo y variación anual de antibióticos de acceso, usados mediante la DDD/100 camas-día, en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 - 2019.	56
Tabla 5. Evolución del consumo y variación anual de antibióticos de reserva usados, mediante la DDD/100 camas-día, en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 - 2019.	57
Tabla 6. Evolución del consumo y variación anual de antibióticos de vigilancia usados, mediante la DDD/100 camas-día, en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 - 2019.	58
Tabla 7. Evolución de farmacorresistencia porcentual de bacterias Gram positivas en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2018-2019.	59
Tabla 8. Evolución de farmacorresistencia porcentual de bacterias Gram negativas en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2018-2019.	60
Tabla 9. Correlación entre el consumo (DDD/100 camas-día) y resistencia bacteriana (%) en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2018 -2019.	62

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Evolución del consumo mensual de antibióticos de acceso usados, mediante la DDD/100 camas-día, en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 - 2019. 50
- Figura 2. Evolución del consumo de mensual de antibióticos de reserva usados, mediante la DDD/100 camas-día, en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 - 2019. 52
- Figura 3. Evolución del consumo mensual de antibióticos de vigilancia usados, mediante la DDD/100 camas-día, en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 - 2019. 55

Resumen

El presente estudio aborda el tema del consumo de los antibióticos que viene siendo un factor clave en el incremento de la resistencia bacteriana, problema de importancia mundial en la actualidad. **Objetivo** del trabajo fue determinar la vigilancia del consumo de antibióticos y el riesgo de la resistencia bacteriana en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas en el periodo 2016 -2019. **Método** se realizó un estudio Observacional, Analítico, Transversal y Retrospectivo; en el que se evaluaron los registros de consumo de antibióticos intrahospitalarios con la DDD/camas-días; el perfil porcentual de resistencia de bacterias Grampositiva y Gramnegativas y la asociación entre estas. **Resultados** observados fue que los antibióticos de vigilancia tuvieron mayor consumo, como el caso de la Ceftriaxona con un 18,98 DDD/100 camas-día, seguido del Meropenem con tendencia en aumento desde el 2017 al 2019 con 1,81 a 8,29 DDD/100 camas-día, y la Piperacilina/Tazobactam inicia su consumo a inicios del 2019. **Conclusiones:** Los antibióticos de vigilancia en el periodo del estudio fueron los de mayor consumo. Los perfiles de resistencia de los Gramnegativos estudiados son menores al 30% contra la Amikacina, a pesar de ser un antibiótico de Acceso; y la resistencia de la *P. aeruginosa* a los antibióticos de Vigilancia supera el 50%. Se encontró que el consumo de antibióticos está relacionado directa y significativamente con el riesgo de presentar resistencia bacteriana.

Palabras clave: consumo de antibiótico, resistencia bacteriana, resistencia a fármacos

Abstract

This study addresses the issue of antibiotic consumption, which has been a key factor in the increase in bacterial resistance, a problem of global importance today. **Objective** of the work was to determine the surveillance of the consumption of antibiotics and the risk of bacterial resistance in the National Institute of Neurological Sciences in the period 2016 -2019. **Method**, an observational, analytical, cross-sectional, and retrospective study was carried out; in which the intrahospital antibiotic consumption records were evaluated with the DDD / bed-days; the percentage profile of resistance of Gram-positive and Gram-negative bacteria and the association between them. **Results** observed were that surveillance antibiotics had higher consumption, as in the case of Ceftriaxone with 18,98 DDD / 100 bed-days, followed by Meropenem with an increasing trend from 2017 to 2019 with 1,81 to 8,29 DDD / 100 bed-days, and Piperacillin / Tazobactam began its consumption at the beginning of 2019. **Conclusions:** The surveillance antibiotics in the study period were those with the highest consumption. The resistance profiles of the Gram-negative studied is less than 30% against Amikacin, despite being an Access antibiotic; and the resistance of *P. aeruginosa* to surveillance antibiotics exceeds 50%. It was found that the consumption of antibiotics is directly and significantly related to the risk of presenting bacterial resistance.

Keywords: antibiotic consumption, bacterial resistance, drug resistance

I. Introducción

Los antibióticos son indispensables para las medidas preventivas y curativas en los que protegen a los pacientes frente a enfermedades infecciosas, que en muchos casos son mortales. Sin embargo, el mal uso sistemático de los antibióticos y el aumento de su consumo observado en diferentes reportes mundiales que indican a estos como los fármacos más utilizados en países desarrollados representando el 35% de su gasto total en salud. El consumo de estos fármacos ejerce una presión de selección sobre una población de bacterias y pueden resultar mutantes resistentes a antibióticos de familias diferentes; aunque el resultado final depende de múltiples factores, como la dosis total, fraccionamiento de esta, duración del tratamiento entre otras causas (Morales, 2012; Ruiz, 2018).

La capacidad de resistencia de las bacteriana a los antibióticos es un problema de salud de la población presente a nivel mundial, además de ser una amenaza actual para la salud humana, ha puesto en alerta al máximo órgano de decisión de la Organización Mundial de la Salud (Asamblea Mundial de la Salud), quien desde el mes de mayo del 2015 aprobó un Plan de Acción Mundial, y una de sus medidas es fortalecer los conocimientos establecidos y principios científicos por medio de la vigilancia y la investigación, así como utilizar excelentemente los antibióticos en la población (Camou, 2017; OMS, 2016; Van Boeckel, 2014).

La lucha contra la resistencia bacteriana a los antibióticos que lidera la Organización Mundial de la Salud (OMS) para las Américas insta a los países miembros, incluido el Perú, a proponer decisiones para enfrentar este problema, con la gestión de directrices, normas y protocolos en todos los aspectos relacionados, como en la vigilancia epidemiológica, el diagnóstico microbiológico, serológica y molecularmente, la vigilancia del uso racional de los antibióticos, y apoyo a las investigaciones institucionales relacionadas (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas [DIGEMID], 2016; OMS, 2018).

Como un aporte al presente problema de salud pública, se desarrolló esta investigación en la que se obtuvo información de los consumos sistemáticos mensuales y anuales de antibióticos con el sistema ATC/DDD del “Centro Colaborador de la OMS para la Metodología de Estadísticas de Medicamentos” 2019 (siglas en inglés WHOCC), además de los antibióticos que se han incorporado progresivamente según las necesidades clínicas para el manejo de las infecciones presentadas en la institución; asimismo se aporta con la información del perfil epidemiológico de resistencia bacteriana local, que se ha presentado durante el año 2018 y primer trimestre del 2019 por los más importantes agentes patógenos. A partir de esta información determinamos el posible riesgo que es resultado del uso de los antibióticos relacionado con el perfil de resistencia bacteriana a los antibióticos expresados en porcentajes. El sobre uso de los antibióticos se observan como el principal factor desencadenante de la resistencia bacteriana, por esta razón su evaluación es de gran importancia para generar estrategias de uso racional, que contengan el sobreuso o su mal uso de estos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (Leal y Martínez, 2009; WHOCC, 2019; WHO, 2019).

1.1 Planteamiento del problema

Las bacterias patógenas han emergido extendiéndose entre humanos y poblaciones de animales en todo el mundo. Bacterias como *Staphylococcus aureus* Meticilino resistente y Enterobacterias resistentes a Carbapenems camino a convertirse en un problema mundial. La pérdida de eficacia contra bacterias comunes no solo ha llevado a un cambio hacia el uso de antibióticos más caros en los países desarrollados, sino también a una mayor morbilidad y mortalidad en países en desarrollo, donde la accesibilidad de estos medicamentos por el alto costo limita su uso (Van Boeckel, 2014).

El consumo de los antibióticos es reconocido cada vez más como la principal razón para que se produzca resistencia a los antibióticos, además hay un estimado que entre 30% a

50% de recetas de antibióticos son inadecuadas. Esta realidad conduce a efectos directos para el paciente, la población y para el sistema de salud; en la que se puede observar brotes de resistencia bacteriana que actualmente es importante como problema de salud pública a nivel global, fracasos de los tratamientos, presencia de reacciones adversas e interacciones medicamentosas, e incremento de los costos de la atención en la salud de las personas (Goossens et al., 2007; Morales et al., 2012).

La aparición de farmacoresistencia obliga su vigilancia, motivo por el cual la OMS declaró la resistencia bacteriana a los antibióticos, un problema de salud pública y recomendó a las autoridades a iniciar estrategias que vigilen y solucionen esta problemática, a razón de observar una alta frecuencia de resistencia; por ejemplo, de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son altas en Latinoamérica y se sospecha como la más a nivel mundial (Guzmán-Terán, 2018).

Informes de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) señalan que, un número mayor de 1,4 millones de personas a nivel mundial adquieren infecciones intrahospitalarias. En comparación de la frecuencia de pacientes hospitalizados con enfermedad infecciosa de los países desarrollados y de los países en desarrollo son 3,5 y 12 % y 5,7 y 19,1 %, respectivamente; llegando a observarse en los últimos hasta en 25 % de pacientes infectados (Villalobos, 2014).

Se encuentra más información sobre resistencia bacteriana a los antimicrobianos de países desarrollados, en contraste a la poca información de los países en desarrollo, que se puede asumir por un de información de los hospitales, agregados con las políticas de salud insuficientes para manejar un buen control de uso de antimicrobianos. Sin embargo, la mayor cantidad de información sobre los patógenos resistentes a los antibióticos proviene de los hospitales. Se encontró en un trabajo de investigación de vigilancia, realizado en conjunto con once países de Latinoamérica, incluyendo al Perú, altas tasas de prevalencia de

Escherichia coli y de *Klebsiella pneumoniae* portadores de betalactamasas de espectro extendido, Bacterias Gramnegativas resistentes al grupo de antibióticos Carbapenems, como la *Pseudomona aeruginosa* (PARC), Enterococos resistentes a Vancomicina (ERV), y *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SARM) (Rocha, 2015).

1.2 Descripción del problema

En el Plan de Acción Mundial aprobado para realizar la lucha sobre la resistencia a los antibióticos, realizado por la Asamblea Mundial de la Salud, contiene “reforzar la vigilancia y la investigación”. En el Perú, la Normativa que asume la Prevención y Control de Infecciones Intrahospitalarias del Ministerio de Salud, y el “Plan Nacional para enfrentar la resistencia bacteriana en el periodo 2017 – 2021”, señala que los responsables en asumir este rol de Uso Racional de Medicamentos en el hospital, y a su vez son los comités de Infecciones Asociadas a las Atenciones en Salud (IAAS) y comités farmacoterapéutico, quienes deben clasificar los fármacos antibióticos en controlados y no controlados, también deben detallar la forma de autorizar y usar estos antibióticos (Angles, 2018).

Ante los pausados progresos de reducir la resistencia a los antimicrobianos, la participación activa de todas las disciplinas es importante; se ha encontrado la necesidad de contar con información de consumo de antibióticos y perfiles de resistencia a los antibióticos por el riesgo que puedan producir; en consecuencia a esta condición; además, para contribuir con el Plan Nacional que contiene a los objetivos estratégicos 1.2.1.1 que es “Informar a los profesionales de las salud sobre el riesgo de desarrollar farmacoresistencia” y 4.1.1.2 en el que propone realizar actividades de estudio sobre consumo de antibióticos en hospital, y considerando que actualmente no se encuentra en marcha una política multisectorial que lidere y promueva la propuesta del Plan de Acción Mundial y el Plan Nacional de lucha contra la resistencia bacteriana, ya que para esta iniciativa se aprobó el “Plan Multisectorial

para enfrentar la Resistencia a los Antimicrobianos 2019-2021” en mayo 2019 (DIGEMID, 2016; OMS, 2016).

En el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN) se hospitalizan pacientes con patologías de las diferentes especialidades neurológicas, ya dentro de su estancia hospitalaria presentan comorbilidades infecciosas, que en los últimos años han estado presentando patógenos resistentes a los antibióticos disponibles en el petitorio institucional a cargo del Servicio de Farmacia. En el reporte del Mapa Microbiológico Institucional 2017-I, se observa en la tabla de aislamientos de grampositivos la resistencia antibiótica a Vancomicina en 14,3% y Clindamicina en 45,5%. Para el reporte del semestre 2017-II se observa en aislamientos de grampositivos la resistencia a Vancomicina en 38,6% y Clindamicina en 53,6%, encontrando cifras crecientes de resistencia a estos dos antibióticos intrahospitalarios. Esto ha motivado que se aprueben el ingreso al petitorio institucional nuevos antimicrobianos, llamados “Antibióticos de Reserva” (WHO, 2019).

Con la finalidad de contribuir al uso racional de antibióticos y disminuir la presión selectiva que favorecería la prevención de resistencia bacteriana a los antibióticos; es de vital importancia conocer de consumo institucional de los fármacos antibióticos a través de los métodos de consumo que aporta la Farmacoepidemiología. También, es importante contar con información actualizada de perfil de resistencia del agente patógeno local para el uso racional del antibiótico y reducir el riesgo de resistencia bacteriana.

La información de la vigilancia del consumo de antibacterianos es indispensable para conocer la presión que el uso de estos ejerce en el riesgo de aparición de resistencias observables en un monitoreo del perfil de resistencia bacteriana. Esta información permite desentrañar la compleja relación entre el consumo y la resistencia, así como un mapa farmacoepidemiológico actual, que apoyen a la toma de decisiones. En consecuencia, nos planteamos las preguntas de investigación.

1.3 Formulación del problema

- Problema general

¿Cómo es la Vigilancia del consumo de antibióticos y el riesgo de la resistencia bacteriana en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 -2019?

- Problemas específicos

- ¿Cuánto es el consumo de antibióticos usados mediante la Dosis Diaria Definida/100 camas-día en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 - 2019?
- ¿Cómo son los perfiles de resistencia bacteriana en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2018 - 2019?
- ¿Cuál es el consumo de antibióticos relacionado con el riesgo de resistencia bacteriana?

1.4 Antecedentes

Internacionales

Hernández et al. (2016), en su trabajo, realizado en Cuba se plantearon como objetivo, determinar el consumo de antibacterianos, los perfiles de resistencia bacteriana y la relación entre estas dos variables. En su metodología realizaron un estudio correlacional, desarrollado en un Hospital, primero realizaron un estudio de consumo y analizaron la resistencia bacteriana; luego observaron la relación entre el consumo y la resistencia bacteriana. Obtuvieron sus resultados, encontrando como el antibacteriano de mayor uso la Ceftriaxona con unas 0,09 DDD/100 camas-día y la Cefazolina con el mayor porcentaje de resistencia, seguido del fármaco Ceftriaxona. Además, encontraron correlación directa entre la resistencia bacteriana y el consumo de antibacterianos. Como conclusiones determinaron que el aumento del consumo de Cefalosporinas y Aminoglucósidos se relacionó con mayor frecuencia de resistencia bacteriana de la mayoría de sus cepas estudiadas; por el contrario,

observo aumento de consumo del Ciprofloxacino relacionado a una disminución de la resistencia antibacteriana.

Vega et al. (2015), en Argentina realizaron un trabajo de investigación en el que su objetivo planteado fue hacer una descripción y un análisis de las características del uso de antimicrobianos en la Unidad de Cuidados Intensivos para adultos de un Hospital. Como metodología planteada realizaron un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo de los años 2008 a 2011; usaron registros de farmacia y estadística, y utilizó el código ATC para analizar al grupo J01. Evaluaron con la unidad de medida DDD/100 camas-día, por cada antibiótico de año en año y su promedio de uso. Sus resultados y Discusión fueron de 4 años de uso y 33 antibióticos diferentes. Observo un promedio de consumo de 177,07 DDD/100 camas-día y su distribución por año fue de 183,10; 165,90; 180,94; 178,34. Los más utilizados fueron: penicilina (57,10), otros antibacterianos β -lactámicos (48,01). Concluyendo que el antibiótico más utilizado fue penicilinas y otras β -lactamas.

Heng-Sim et al. (2015), en Taiwan realizaron un estudio y se plantearon como objetivo de investigación determinar si existe una asociación entre resistencia bacteriana de cinco especies Gramnegativas y el consumo de antimicrobianos y. Su metodología fue realizar un estudio de correlacional entre el consumo de antimicrobianos y la farmacorresistencia bacteriana de *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Proteus mirabilis*, analizados en el ciclo de ocho años. Como resultados obtuvieron entre estas cinco bacterias, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* fueron más frecuentes aislado de muestra sanguíneo que las otras especies; además en estos dos patógenos encontraron incrementos anuales de resistencia a los antimicrobianos probados. En contraste con la resistencia bacteriana relativamente baja en *Pseudomona aeruginosa*, el *Acinetobacter baumannii* reveló una alta resistencia, que fue más del 85% de resistencia a los agentes antimicrobianos probados y más del 80% de

resistencia al Carbapenems en 2011. La *Pseudomona aeruginosa* desarrollo resistencia a los antimicrobianos b-lactámicos y aminoglucósidos.

Velickovic-Radovanovic et al. (2015), en Serbia desarrollaron investigación, planteando como objetivo encontrar la relación entre el consumo de Ceftriaxona con la farmacorresistencia de enterobacterias intrahospitalarias en nueve años de estudio. En su metodología de investigación obtuvieron datos de uso de antibióticos en pacientes quirúrgicos hospitalizados con la unidad internacional de medida DDD/100 camas-día, y las resistencias bacterianas se obtuvieron como porcentajes de aislamientos resistentes. Sus resultados fueron una tendencia creciente en el consumo de cefalosporinas de 9,56 DDD/100 camas-día a 23,32 DDD/100 camas-día, con Ceftriaxona como la cefalosporina más frecuentemente utilizada, 3,6 DDD/100 camas-día a 10,78 DDD/100 camas-día, y encontraron resistencia de *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* a la Ceftriaxona y esta aumenta significativamente de 22% a 47% y de 31% a 60%, respectivamente. Además, encontraron correlación de su variable consumo de Ceftriaxona y farmacorresistencia de *Escherichia coli* ($r = 0,895$; $P < 0,05$). Concluyendo en su estudio que el consumo de Cefalosporina aumentó en el periodo de estudio, y la Ceftriaxona como el antibiótico más recetado, la farmacorresistencia de *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* contra la Ceftriaxona aumentó significativamente durante el período de estudio, y la resistencia del patógeno *Escherichia coli* aumentó con el consumo de Ceftriaxona.

Sedláková et al. (2014), en Republica Checa realizaron un estudio en el que su objetivo fue analizar el desarrollo de la farmacorresistencia entre las Enterobacteriaceae contra betalactámicos seleccionados, fluoroquinolona y antibióticos aminoglucósidos en un Hospital y evaluar el efecto de la presión de selección de estos antibióticos en un periodo de once años. Su metodología para hallar la resistencia bacteriana de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* y *Proteus mirabilis* contra las Cefalosporinas del

grupo farmacológico de tercera y cuarta generación, Meropenem, Piperacilina/Tazobactam, Fluoroquinolonas y Aminoglucósidos fue retrospectivamente. Para la evaluación de la presión de selección de antibióticos, utilizaron la unidad de medida internacional de consumo DDD/100 camas-día. Para hallar relación entre la frecuencia de cepas resistentes a un antibiótico y el consumo de este, fue con la correlación de Spearman. Obtuvieron como resultados un total de 113,027 aislamientos de la familia Enterobacteriaceae, con un significativo efecto de la presión de selección del antibiótico primario en los siguientes casos: Piperacilina / Tazobactam en *K. pneumoniae*, Amikacina en *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae*, encontraron correlación significativa entre la resistencia en *K. pneumoniae* y *E. coli* y el consumo de la Ceftazidima y Piperacilina /Tazobactam. Concluyeron que la presión de selección directa e indirecta tuvo efecto sobre el aumento de la resistencia a la Gentamicina, Amikacina, Piperacilina /Tazobactam y Ceftazidima; no encontraron correlación entre la resistencia a las fluoroquinolonas y el consumo de antibióticos.

Ruiz et al. (2019) en España realizaron un estudio en un hospital, cuyo objetivo fue evaluar los factores de riesgo de colonización por *K. pneumoniae* multidrogoresistente (MDR) en una unidad de cuidados intensivos (UCI), si tuvieron relación a la colonización y la presión antibiótica ejercida por la farmacoterapia recibidos. Su método fue un estudio observacional y prospectiva, incluyeron pacientes con más de 48 horas en una UCI. Analizaron muestras para cultivos de vigilancia del total de pacientes ingresados a la sala de hospitalización y posteriores una vez por semana. La asociación de los factores de riesgo y el establecimiento en el paciente de la *K. pneumoniae* MDR se determinó por regresión logística. Tuvieron como resultado de 1725 pacientes, 308 (17,9%) fueron positivos para *Klebsiella pneumoniae* MDR, la administración de un antibiótico se asoció con incremento de colonización por *Klebsiella pneumoniae* MR. Además, observaron a pacientes que

recibieron antibióticos durante más de 48 horas fueron colonizados antes que los pacientes que no recibieron tratamiento con antibióticos [HR: 2,16 (IC 95%: 1,55-3,03)]. Encontraron asociación con significancia estadística entre la tasa de colonización mensual para *Klebsiella pneumoniae* MDR y el consumo de cefalosporinas y carbapenémicos en el mes anterior. Como conclusión el uso de antibióticos de las cefalosporinas y los carbapenémicos están asociados a un incremento en la colonización de *Klebsiella pneumoniae* MDR.

Nacionales

Sangay (2017) en Perú, realizó su tesis planteando los objetivos de evaluar el consumo, y prescripción de antibióticos del grupo de reserva, así como la relación del consumo de estos con la resistencia bacteriana en las salas de especialidad de un Hospital de Essalud en periodo de cuatro años. Dentro de su método de estudio formulo su diseño descriptivo, observacional, y retrospectivo, y un estudio correlacional entre consumos de antibióticos de reserva con la resistencia bacteriana, utilizo la unidad de medida DDD/100 camas-día. Obtuvo como resultado de consumo de antibióticos del grupo de reserva en promedio de consumo 40,8 DDD/100 camas-día en todo el hospital, y la sala con mayor consumo de antibióticos fue UCI en el que observo 69,6 DDD/100 camas-día; además encontró incrementado el uso de antimicrobianos en 31% a nivel hospitalario, y observo a las cefalosporinas de mayor uso, y los Carbapenems con 29% en Cuidados Intensivos. Como resultado de correlación significativa encontró que la farmacoresistencia de *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* se incrementó conjuntamente al incremento del consumo de Piperacilina/Tazobactam ($\rho= 1$; $p<0,05$). En su estudio concluye que observo un aumento de consumo en UCI, en contraste, el consumo de antibióticos disminuye en sala de cirugía, y encontró relación directa entre el consumo y resistencia de los algunos importantes patógenos.

Condori (2017) en Perú, realizó su tesis de investigación y planteo como objetivo realizar una evaluación del consumo, las indicaciones realizadas, y prescripción medicas de sus “antibióticos de reserva” según clasificación de OMS, que fueron dispensados en pacientes hospitalizados y que presentaron infecciones; los casos presentados en un Hospital Público del Cusco. Su metodología fue un estudio ambispectivo y utilizo método ATC/DDD. Su población fueron aquellos pacientes internados en la sala especializada de medicina interna con las patologías de estudio, que recibieron algún tipo de antibiótico de reserva. Sus hallazgos en su resultado mostraron que en el tiempo de estudio el consumo de antimicrobianos del grupo farmacológico de reserva, de mayor consumo fue para la Ceftriaxona 1g con 23,4 DDD/100 camas-día, y el de menor consumo fue Ertapenem 1g el cual fue de 0,9 DDD/100 camas-día. Además, encontró resistencia bacteriana a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación, y resistencia a Imipenen en nueve prescripciones asociado a *Pseudomona aeruginosa*.

Vargas y Quispe (2016) en el Perú realizaron su estudio, que se plantearon el objetivo de conocer como fue el consumo de antibióticos según clasificación de OMS “grupo de reserva”, en el Servicio de Medicina Interna de un hospital de Essalud, de un tiempo ocho meses de evaluación. En su metodología realizaron estudio de corte transversal, y retrospectiva, con información de la base de datos electrónico de su área de Estadística del Hospital. Obtuvieron sus resultados aplicando la metodología de clasificación de fármacos (ATC/DDD) para el consumo de antimicrobianos; dentro de estos la Ceftriaxona con una cifra de 0,22 DDD/100 camas-día; el antibiótico Meropenem se observó en 0,089 DDD/100 camas-día y otro antibiótico importante como la Vancomicina con 0,076 DDD/100 camas-día, con proporciones de (38,74%), (15,74%), (12,56%) respectivamente. El grupo J01D fue el más consumido, dentro de ellos a la Ceftriaxona, Ceftazidima, Cefepima, Meropenem, Imipenen/Cilastatina, Ertapenem; con una frecuencia de 51,66%.

1.5 Justificación de la investigación

En el marco del uso racional de los medicamentos antimicrobianos y la resistencia bacteriana a estos, que viene en aumento en todo el mundo a niveles peligrosos, el presente trabajo de investigación, documenta y analiza información actualizada que aporta con un perfil farmacoepidemiológico de la evolución de los consumos de antibióticos, y su riesgo de resistencia bacteriana que este puede ejercer por un sobre uso o mal uso, relacionados con el perfil de resistencia bacteriana, con información local del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

También aporte como modelo metodológico de investigación propuesto por la OMS para futuras investigaciones de seguimiento sobre consumo de medicamentos a nivel institucional; y fortalecer el cumplimiento del plan de acción mundial y nacional que tiene como finalidad enfrentar la resistencia a los antimicrobianos planificado para el periodo 2017 al 2021, y de esta forma aporte con información que ayude a la toma de decisiones para un uso racional de los antibióticos.

Finalmente, el presente trabajo investiga un problema planteado por la línea de investigación de la maestría en Salud Pública como Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional Federico Villareal (UNFV) en Postgrado (línea de investigación n° 50), sobre la prevención y control de resistencias bacterianas causantes de las enfermedades infecciosas hospitalarias (UNFV, 2018).

1.6 Limitaciones de la investigación

La investigación correlacional se realizó con la información de resistencia bacteriana cedida del periodo 2018 y primer trimestre del 2019, del sistema informático del Departamento de Laboratorio Clínico – Área de Microbiología, debido a que esta información fue elaborada específicamente a solicitud del estudio, no encontrándose disponible como parte de trabajo rutinario del periodo 2016 y 2017. Para la descripción y

análisis de los consumos de los antibióticos seleccionados en el estudio, no fueron realizados por departamentos especializados o salas, debido a que el sistema informático de farmacia no cuenta con esta información para el periodo de estudio. Finalmente, en el trabajo no se planteó evaluar ni definir factores que influyen en el perfil de resistencia bacteriana, siendo para este objetivo un diseño diferente.

1.7 Objetivos

- Objetivo general

Determinar la vigilancia del consumo de antibióticos y el riesgo de la resistencia bacteriana en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 -2019

- Objetivos específicos

- Determinar el consumo de antibióticos usados mediante la Dosis Diaria Definida/100camas-día en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 - 2019
- Determinar los perfiles de resistencia bacteriana en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2018 -2019
- Determinar el consumo de antibióticos relacionado con el riesgo de resistencia bacteriana

1.8 Hipótesis

Existe relación directa entre el consumo de antibióticos con los perfiles de resistencia bacteriana.

II. Marco Teórico

2.1 Marco conceptual

Farmacoepidemiología:

Es una ciencia enfocada al estudio de los medicamentos, y para esto aplica el método científico de la epidemiología a la población en general “pacientes”, observando los efectos positivos y negativos de estos. También enfoca su atención a identificar como se percibe la salud y la enfermedad por el grupo de pacientes y los profesionales de la salud. (Strom, 2000; Torres, 2017).

Los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) se encuentran dentro de la Farmacoepidemiología, y actualmente son de importante ayuda como una herramienta que sirve para evaluar el uso de los medicamentos como los antibióticos dentro del hospital y a nivel comunitario.

Para la OMS estos estudios tienen como finalidad estudiar la comercialización, como se distribuyen en los diferentes lugares, prescripción médica y la forma de uso de medicamentos en la sociedad, y sobre todo enfoca con atención especial sobre las consecuencias clínicas, epidemiológicas y económicas que resultan de su uso.

El Grupo de Investigación de Utilización de Medicamentos (su sigla en inglés DURG) define a estos estudios como “Trabajos de investigación enfocados en temas cuantitativos y cualitativos de los determinantes por lo que fueron usados los medicamentos y de sus efectos producto del uso de estos en pacientes individualizados o en la población”.

Las investigaciones sobre el consumo de medicamentos forman parte de los EUM, son métodos de seguimiento enfocados en la detección de problemas potenciales de importancia a nivel cuantitativo, de uso inadecuado de medicamentos para un análisis basal, no considera otros aspectos en la que son usados, razón por el cual es necesario determinar el consumo a lo largo del tiempo, para permitir caracterizar tendencias en un ámbito

hospitalario, es esencial expresar los resultados mediante un sistema estandarizado para su comparación entre los diferentes tipos de medicamentos y ámbitos de estudio (Torres, 2017).

Para este objetivo la estandarización de los procesamientos y recogida de datos es vital cuando el objetivo es realizar vigilancia del uso y consumo de medicamentos antibióticos y para su realización requiere tres requisitos: el primero es una fuente de información válida, un sistema de clasificación de medicamentos, como lo recomendado por la OMS “Clasificación Anatómica Química Terapéutica (ATC)” y una unidad de medida estandarizada como el “Sistema de Dosis Diaria Definida” (DDD) (Torres, 2017).

Podemos encontrar importantes estudios de vigilancia nacional en los países europeos y estados unidos, que utilizaron este método de estudio, como ICARE en Estados Unidos, DANMAP en Dinamarca, SARI/MABUSE en Alemania, y SWAB en Holanda (Arnao, 2007).

La agrupación de datos por subpoblaciones específicas dentro del hospital por departamentos especializados o salas es un tema importante que se debería considerar para encontrar patrones y tendencias dentro de estas áreas especializadas. También se debe considerar la recogida de datos de consumo en periodos de tiempo cortos, por la posibilidad de detectar pequeñas variaciones y brindar suficiente poder estadístico para la detección de tendencias temporales en las tasas de consumo, además para el estudio de la asociación con los datos de resistencia (Sangay, 2017).

Sistema de clasificación de medicamentos ATC de la OMS

Este sistema fue realizado por el “Centro Colaborador de Metodología Estadísticas de Medicamentos” de la OMS, considerando como referencia la clasificación (EPhMRA). Este sistema desarrollado aumenta en dos niveles más desde el cuarto dígito de la clasificación anatómica que permite la identificación del principio activo. (Barris, 2017; Torres, 2017)

A: Tracto alimentario y metabolismo

(1er nivel, grupo principal anatómico)

A10: Medicamentos utilizados en la diabetes

(2do nivel, subgrupo terapéutico)

A10B: Medicamentos hipoglucemiantes, excl. Insulinas

(3er nivel, subgrupo químico)

A10BA: Biguanidas

(4to, nivel, subgrupo químico)

A10BA02: Metformina

(5to nivel, sustancia química)

Los miembros del DURG de la OMS, recomiendan esta clasificación ATC para los EUM.

(Barris, 2017; Torres, 2017)

Unidad de medida de consumo Dosis Diaria Definida (DDD)

Antes los estudios de consumo propuestos necesitaban unidades lograr medir y valorar el uso de medicamentos, además de lograr comparar entre diferentes realidades y periodos, sin que influyan las unidades y los precios de los fármacos. Por esta razón, la OMS propuso una medida de consumo de medicamentos que denomino “Dosis Diaria Definida”, logrando que esta unidad de medida no sea afectada por las variaciones en el precio y el contenido promedio de los principios activos de los medicamentos y sus presentaciones de empaque. (Goel et al., 2011; Torres, 2017)

La DDD se define como “la dosis media diaria de mantenimiento de un medicamento, en personas adultas, usados rutinariamente para su indicación principal”. Esta debe tomarse básicamente como una unidad técnica de medición y también para comparación de uso de los medicamentos. Se puede describir criterios, principios, y recomendaciones para establecer la DDD (Álvarez, 2004; Barris, 2017):

- La DDD se describe como unidad de peso del principio activo.

- La DDD está formulado para el uso en adultos, con la excepción de algunos fármacos utilizados solo en niños.
- La DDD corresponderá a la dosis de mantenimiento en los casos que la dosis inicial del medicamento administrado sea distinta a esta.
- La DDD son dispuestas para el medicamento administrado por cada una de sus distintas vías.

Indicador de consumo de medicamentos DDD/100 camas-día

Para describir resultados de consumo, se frecuenta relacionar la DDD con pacientes y con el tiempo, resultando un indicador denominado “DDD/100 camas-día”. Este indicador se puede aplicar cuando se considera el uso de medicamentos por parte de pacientes hospitalizados. Una definición sería que la cifra de 70 DDD/100 camas- día de hipnóticos proporciona una estimación de la intensidad terapéutica y estima que el 70% de los pacientes hospitalizados reciben un DDD de un hipnótico por día (WHOCC, 2019).

La fórmula empleada es:

$$\text{DDD/100 camas-día} = \frac{U \times G}{D \times T \times C \times I} \times 100$$

U: N° de unidades físicas de fármacos dispensados durante un periodo de tiempo (por año en nuestro estudio)

G: Concentración de la sustancia activa bajo la forma farmacéutica del acordado para el estudio (gramos)

D: Dosis Diaria Definida de cada antimicrobiano

T: El Tiempo en número de días del periodo de la investigación

C: N° de camas disponibles

I: Índice de Ocupación de las camas en el hospital del estudio

Por otra parte, para el porcentaje de cambio, como incremento o detrimento, referente al periodo previo, (*añoant*) se emplea la fórmula (Vega et al., 2015):

$$\left[\frac{(\text{DDD}/100 \text{ camas-días})_{\text{año}} - (\text{DDD}/100 \text{ camas-días})_{\text{añoant}}}{(\text{DDD}/100 \text{ camas-días})_{\text{añoant}}} \right] \times 100$$

Vigilancia del uso de los antimicrobianos

Se basa en el seguimiento de utilización o abuso de los antibióticos por parte de los pacientes y prescriptores. El monitoreo realizado a las prescripciones médicas de estos grupos de fármacos, además de observar inclinaciones que se relacionan con su consumo, pueden darnos información importante y de estas obtener herramientas para una sustentación de las medidas de tratamiento, así como hacer una evaluación de los resultados del abuso de su uso de los antibióticos en la salud de la población; además permite una valoración de las participaciones realizadas para contener a la resistencia bacteriana (OMS, 2019).

Antibióticos

Son sustancias químicas elaboradas directamente por variadas especies de microorganismos, tiene la propiedad de matar o retardar el crecimiento de algunos organismos bacterianos (García et al., 1999).

Su fuente puede resultar: Biológicamente, si las sustancias que se obtienen son directamente por cultivos de microorganismos, por ejemplo, de los hongos o bacterias; y semisintético, son aquellos que se obtienen modificando químicamente estructuras básicas de fuentes naturales, con el fin de mejorar su característica antibióticas (García et al., 1999).

El término antimicrobiano es impreciso porque incluye antibióticos y antimicrobianos, además puede referirse a otras sustancias como desinfectantes. Los antibióticos que se obtienen por síntesis química se conocen también como quimioterápicos o antimicrobianos (García et al., 1999).

Para términos del presente estudio nos referiremos ambos términos a un mismo significado.

Una sustancia con propiedad antimicrobiana natural o sintético posee tres condiciones básicas:

- Función antimicrobiana.
- Desempeñar función antimicrobiana con pequeñas concentraciones.
- Tolerancia en el uso al huésped.

Clasificación de los antibióticos

a. Efecto Antimicrobiano que resulte en (Jane, 1993):

- Bactericidas • Bacteriostáticos

b. Espectro de actividad que agrupa en (Jane, 1993):

- Amplio espectro • Espectro reducido.

c. Por las propiedades similares que resultan de su estructura química, forman grupos de familias (Jane, 1993):

- Glucopéptidos
- Aminoglucósidos
- Tetraciclinas
- Betalactámicos
- Quinolonas
- Macrólidos

d. Aquellos que presentan mecanismo de acción similar (Jane, 1993):

- Inhibición de la síntesis de la pared celular.
- Alteración de la función de la membrana celular.
- Inhibición de la síntesis de proteínas.
- Inhibición de la síntesis o función de los ácidos nucleicos.

Mecanismo de acción

Los antibióticos se pueden agrupar de acuerdo con su actividad en el blanco de acción. Existen aquellos que su efecto es sobre la síntesis de la membrana o pared bacteriana, otras sustancias actúan sobre el ADN bacteriano, el mecanismo de transcripción, y modifican la biosíntesis de proteínas o el metabolismo bacteriano (Martínez y Sánchez, 2007).

Inhibiendo la elaboración de la pared celular. Se encuentran a los B- lactámicos: Penicilinas, Cefalosporinas, Bacitracina y Vancomicina con este mecanismo de acción. La destrucción de la pared bacteriana o su inhibición de formación de esta tiene como resultado producir lisis de la célula bacteriana (Martínez y Sánchez, 2007).

Modificación de la actividad funcional en la membrana celular. Se encuentran a las Polimixinas y quimioterápicos antifúngicos con este mecanismo de acción. La membrana celular es una barrera impermeablemente que selecciona la composición interna de la célula como función de mantenimiento. Al perder esta función, la membrana bacteriana se altera, y las sustancias moleculares necesarias para la célula bacteriana se pierden, ocasionando lesión y muerte (Martínez y Sánchez, 2007).

Inhibición de la síntesis de proteínas. Con este mecanismo de acción se pueden agrupar a los Macrólidos, Aminoglucósidos, Tetraciclinas, y Lincosamidas. La síntesis proteica es elaborada por el mecanismo de la traducción de la información genética, que se encuentra cifrado en el ARNm intracelular. Los antibióticos de este grupo tienen el efecto bacteriostático, a diferencia de los aminoglucósidos que tiene el efecto bactericida (Martínez y Sánchez, 2007).

Inhibición de la síntesis o función de los ácidos nucleicos. Interfiriendo la replicación del ADN. (Quinolonas); impidiendo la transcripción. (Rifampicina, Actinomicina); inhibiendo la síntesis de los metabolitos esenciales. (Sulfamidas, Timetropin, Pirimetamina,

Metrotrexato). En general los antibióticos consiguen lisar o solo impiden su crecimiento de la bacteria; por esta razón se pueden clasificar como antibióticos bactericidas y antibióticos bacteriostáticos (Martínez y Sánchez, 2007).

Clasificación de los antibióticos según OMS

La OMS, con la finalidad de ayudar con la administración de los antibióticos y reducir su resistencia en el ámbito local, nacional y global; clasifico a estos en tres grupos: Antibióticos de acceso, antibióticos de vigilancia y antibióticos de reserva (WHO, 2019).

Grupo de antibióticos de acceso. Agrupa antibióticos eficaces contra un gran número variable de patógenos. Además, por su potencial más bajo de resistencia a los antibióticos de los otros grupos, son seleccionados para tratamientos empíricos de primera o segunda elección, estos antibióticos deben ser considerados medicamentos esenciales con amplia disponibilidad, asequibles y de calidad (WHO, 2019).

Pertenecen a este grupo:

- Amikacina
- Amoxicilina
- Amoxicilina/Acido clavulánico
- Ampicilina
- Bencilpenicilina benzatina
- Bencilpenicilina sódica /potásico
- Cefalexina
- Cefazolina
- Cloranfenicol
- Clindamicina
- Cloxacilina

- Doxiciclina
- Gentamicina
- Metronidazol
- Nitrofurantoina
- Fenoximetilpenicilina
- Bencilpenicilina procaína
- Espectinomicina
- Sulfametoxazol/Trimetoprim

Grupo de antibióticos de vigilancia. En este grupo encontramos antibióticos con mayor potencial de resistencia para uso humano y de alto riesgo de hacer resistencia bacteriana, por este motivo debe de encontrarse en programas de vigilancia y monitoreo, se recomiendan como tratamientos de primera o segunda línea para indicaciones de síndromes infecciosos específicos (WHO, 2019).

Pertenecen a este grupo:

- Azitromicina
- Cefixima
- Cefotaxima
- Ceftriaxona
- Cefuroxima
- Ciprofloxacino
- Claritromicina
- Piperacilina/Tazobactam
- Vancomicina
- Ceftazidima
- Meropenem

Grupo de antibióticos de reserva. Este grupo de antibióticos debe reservarse para tratamientos de última opción o "último recurso" cuando todas las alternativas han fallado o no son elegibles, deben ser accesibles, solo para el uso de pacientes muy específicos y actividad probada contra bacterias de "alta prioridad" indicado por la OMS. Este grupo de antibióticos se deben proteger y primar para programas nacionales e internacionales de monitoreo y uso, para conservar su efectividad (WHO, 2019).

Pertenecen a este grupo:

- Ceftazidima + avibactam
- Colistina
- Fosfomicina
- Linezolid
- Meropenem + vaborbactam
- Plazomicina
- Polimixina B

Bacterias Gramnegativas más frecuentes en el medio hospitalario

Enterobacterias. Es un grupo muy importante por su variabilidad y efectos clínicos observados en la atención hospitalaria, cerca de 20 especies son las causantes del 95% de las infecciones, algunas enterobacterias como *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia pestis* son patógenos directos, mientras que otros como *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, son parte de la flora normal, pero potenciales oportunistas para producir infecciones. Actualmente este grupo de bacterias han gran resistencia resistentes a los antibióticos como la Penicilina G y Clindamicina, siendo aun sensibles a los antibióticos B- lactámicos de amplio espectro, Aminoglucósidos, Tetraciclinas, Sulfonamidas y Fluoroquinolonas (Puerta y Mateos, 2010).

Escherichia Coli. El género *Escherichia* está compuesto de 5 especies, dentro de estos el *E. coli* es de mayor importancia. Este es una bacteria Gramnegativa, anaerobio facultativo, con una forma de vara (Levinson, 2006).

Se responsabiliza por el 90% de las infecciones de las vías urinarias y pueden producir otras enfermedades como gastroenteritis e incluso más graves como una sepsis. Son sensibles a Amoxicilina, Cefalosporinas, Carbapenems, Nitrofurantoina y Aminoglucósidos, observándose en la actualidad resistencia algunos de estos antimicrobianos (Levinson, 2006).

Klebsiella. La encontramos en ambientes acuáticos, proliferando y colonizan los lugares de distribución de aguas y alrededor de las cañerías, además en aguas residuales. Entre el 60- 80% de estas bacterias patógenas aislados en los hospitales son *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*. Se puede transmitir por manipulación de los pacientes, encontrándose con facilidad en pacientes inmunodeprimidos y quemados. Son sensibles a Cefalosporinas de tercera generación, Quinolonas y en combinación con Aminoglucósidos (Levinson, 2006).

Pseudomonas. Son aerobios estrictos, móviles, muy adaptativas al medio ambiente y se encuentran en suelos limpios y contaminados, en ambientes acuáticos de agua dulce y marinos. Son parte de la flora normal de muchos animales. Encontramos especies inocuos y patógenos oportunistas como la *P. aeruginosa*, que se observan en infecciones intrahospitalarias y comunitarias, afectando principalmente a pacientes con inmunidad disminuida, presentando altas tasas de mortalidad. Infectan en cualquier órgano o tejido, frecuentemente las vías respiratorias y causando las neumonías nosocomiales. Encontramos a este género que son resistentes a la Penicilina, y todavía en algunos ambientes hospitalarios sensibles a la Piperacilina, Imipenem y Ciprofloxacino (Romero, 2009).

Bacterias Grampositivas más frecuentes en el medio hospitalario

Staphylococcus aureus. Esta bacteria posee la enzima coagulasa con la que coagula el plasma sanguíneo, motivo por el que se denomina coagulasa positivos. Las otras especies de Staphylococcus no tiene esta enzima. Habitan en la piel y las mucosas humanas, también se ha encontrado a este microorganismo en las fosas nasales. El personal de salud, personas que viven en alberges, adictos a las drogas endovenosas, y pacientes diabéticos tiene mayor riesgo a portar este patógeno. Esta bacteria puede causar brotes hospitalarios por su transmisión a través de las manos del personal asistencial de un paciente colonizado a otros pacientes sanos. Se observa con frecuencia que las infecciones de heridas quirúrgicas, o las asociadas con catéteres, sondas y válvulas están colonizadas por esta especie patógena. Pueden causar también daño en los pulmones, ocasionando la neumonía estafilocócica (Musto et al., 2013).

Enterococos. En el año 1984, los enterococos se clasificaron en el género Enterococcus, que actualmente llega a 40 especies; sin embargo, un pequeño número de estas especies son patógenos importantes para los seres humanos. Las especies más importantes clínicamente son *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Algunos factores importantes que pueden ocasionar la colonización con este patógeno, se ha encontrado el empleo de catéteres de vías urinarias o las intravasculares, la hospitalización prolongada y el empleo de antibióticos de amplio espectro, principalmente los antibióticos inactivos frente a estos patógenos como la oxacilina y cefalosporinas. Las infecciones urinarias son las que más se observan, desde una cistitis no complicada o cistitis asociadas con pielonefritis. Los *Enterococcus* de origen sanguíneo, observados en hemocultivos pueden presentarse por diseminación de una infección originaria de vías urinarias (Murray et al., 2014).

Resistencia a los Antibióticos

El descubrimiento de los antibióticos a inicios del siglo XX se consideró uno de los descubrimientos terapéuticos más importantes porque se redujo la amenaza causada por enfermedades infecciosas de ese tiempo, también mejoraron las condiciones de salud pública, porque se redujo enormemente la tasa de mortalidad debida a enfermedades infecciosas, intratables y mortales de la época. Se considera que el extenso uso de antibióticos aportó al aumento de la esperanza de vida que se fue presentando en el mundo entero (Serra, 2017; Yaneth-Giovanetti, 2017).

La aparición y difusión internacional de la resistencia bacteriana, es decir: “la capacidad de un microorganismo para resistir el efecto de antibióticos que normalmente inhiben o matan a otros de su misma especie” sobre los antibióticos de primera línea, debido en parte a su uso indiscriminado en el ambiente hospitalario observado en estudios de diferentes partes del mundo, la OMS declaró la resistencia a los antibióticos como un grave problema a la salud de la población (Serra, 2017; Yaneth-Giovanetti, 2017; Yagui, 2018).

Presión selectiva

La teoría de la evolución bacteriana y resistencia a los antibióticos presentan bases que emergen de discusiones sobre microorganismo como son la carga genética, herencia y dos teorías importantes de la evolución, obtenidos de resultados a partir de investigaciones de morfología celular, bioquímica y genéticos en las bacterias, esto sirvió como fundamento para sustentar cada teoría. En algunos estudios se observaron como causa de farmacoresistencia, el sobreuso, que va produciendo sistemáticamente una presión de forma natural y selectiva en las bacterias. Se han podido encontrar que las mutaciones casuales son las más comunes en presentarse ante una presión ambiental, además de producir transferencia de genes fuera de los cromosomas; este fenómeno explica a las dos teorías importantes que permiten comprender a la fisiología bacteriana y su mecanismo de resistencia a los

antibióticos, indicando la vital importancia ambiental en su proceso de evolución, por lo tanto la gran necesidad de monitorización por la amplia exposición a los antibióticos para comprender el mecanismo de diseminación de bacterias resistentes, la transmisión de genes implicados, la presión de la carga antimicrobiana en la propagación y aparición de la resistencia de las bacterias a los antibióticos (Celis et al., 2017).

Con el fin de reducir la presión selectiva se han realizado múltiples estrategias. Las medidas para afrontar esta condición se han planteado: vigilancia de los consumos de antibióticos, estudios de los hábitos de prescripción médica y el estudio de las tendencias de la farmacorresistencia (Celis et al., 2017; Rocha et al., 2015).

III. Método

3.1 Tipo de investigación

En el estudio no hubo intervención por parte del investigador, atribuyendo de tipo observacional; por la finalidad del estudio fue analítico porque se relacionaron dos variables; y por la medición en una sola ocasión de la variable es transversal. Por el inicio del trabajo de investigación en relación con la cronología de los hechos estudiados, es Retrospectivo (Supo, 2014).

3.2 Población y muestra

La población fueron los datos de consumo mensual de antibióticos registrados por el Servicio de Farmacia, en su aplicativo informático LOLCLI 2000 FARMACIA, de los pacientes adultos hospitalizados en el periodo enero 2016 al primer trimestre del 2019. Se considero el total de unidades de 16 antibióticos endovenosos de uso sistémico intrahospitalario dispensados.

Para la variable resistencia bacteriana, se utilizó el total de registros del Software WHONET versión 5,4 de la OMS, realizado por el Departamento de Laboratorio -Área de Microbiología, de los resultados de aislamientos de muestras hospitalarias de hemocultivos, urocultivos y cultivos de secreciones, que realizaron su identificación microbiológica estandarizada y el análisis de susceptibilidad basado en el método de disco difusión y el sistema de reporte de resultados se fundamenta en los estándares del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) del periodo enero a diciembre del 2018 y primer trimestre del 2019, realizados en pacientes adultos. Se seleccionaron todos los casos de resistencia bacteriana para las siguientes especies patógenos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*, evitando duplicaciones de gérmenes para el mismo paciente.

No fue necesario realizar muestreo. Se procesaron todos los datos del periodo de estudio disponibles que fueron previamente solicitados a las jefaturas de las áreas especializadas.

Criterios de inclusión

- Todos los datos de consumo registrados de los antibióticos de acceso, vigilancia y reserva dispensados en el periodo enero del 2016 al marzo del 2019.
- Todos los registros de resistencia bacteriana de las bacterias en estudio, reportados en el periodo enero del 2018 a marzo 2019

Criterios de exclusión

- No fueron considerados para el estudio los datos de consumo de antibióticos y de resistencia bacteriana de los pacientes atendidos por consultorio externo.

3.3 Operacionalización de variables

En el nivel investigativo relacional, se plantea la relación entre las variables (Supo, 2014):

Variable asociada

Consumo de antibióticos

Variable de supervisión

Resistencia bacteriana

Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DIMENSION		INDICADOR	VALORES	CRITERIOS DE MEDICION	ESCALA DE MEDICION	INSTRUMENTOS RECOLECCION DE DATOS
Consumo de antibióticos	Estimación de la intensidad de tratamiento que los pacientes hospitalizados reciben una DDD de un medicamento por día	$\text{DDD}/100 \text{ camas-día} = \frac{\text{consumo de un fármaco en un periodo, multiplicado por la concentración del activo (g)} / \text{DDD del medicamento (g)} \times \text{n}^\circ \text{ días del estudio} \times \text{n}^\circ \text{ camas} \times \% \text{ de ocupación}}{100}$	N° de días del estudio	DDD/ 100camas-Día	días	tiempo del periodo de análisis, 30 días	intervalo	tiempo estimado para la investigación
			consumo de un determinado fármaco en el periodo de estudio		número	total, de prescripciones dispensadas en el periodo estudiado	razón	información contenida en una hoja de cálculo Excel de todos los antibióticos
			n° de camas disponibles		número	camas disponibles en un periodo de tiempo en el cual una cama de hospital se mantiene para uso del paciente hospitalizado	intervalo	información contenida en los registros de estadística
			concentración del principio activo		gramos	cantidad en gramos de una tableta	razón	información farmacológica registrado en ficha técnica del producto
			DDD del antimicrobiano		gramos	Unidad internacional de medida del consumo de medicamento establecido por la OMS	razón	información de unidad técnica de medida disponible por OMS
			% de ocupación		proporción	número promedio de camas que estuvieron ocupadas	razón	información contenida en los registros de estadística
Resistencia bacteriana	capacidad adquirida de una bacteria para sobreponerse al efecto de un antibiótico que, en su uso habitual, inhibe o mata a la misma especie	sin dimensiones		porcentaje	proporción	resultados de resistencia de los patógenos a cada antibiótico	razón	información contenida en los registros de Laboratorio - Microbiología

3.4 Instrumentos

Tanto la información de consumo de los antibióticos de acceso, vigilancia y reserva obtenidos del sistema informático del Servicio de Farmacia (LOLCLI 2000 FARMACIA) en una hoja de cálculo Microsoft Excel 2016, en el que se encontraron registrados los antibióticos dispensados en el periodo de estudio propuesto. Y la información de los aislamientos y sus resultados de resistencia bacteriana, registrados en el Software WHONET 5,4 por el Departamento de Laboratorio -Área de Microbiología; fueron diligenciados en una hoja de cálculo Microsoft Excel 2016.

Los datos contenidos en estas dos bases de datos obtenidas se registraron en un instrumento validado para el estudio (ver instrumento en Anexo B), y estos fueron transferidos a un software estadístico IBM SPSS versión 24,0 para su análisis estadístico.

3.5 Procedimientos

Para el consumo de antibióticos

Con las autorizaciones correspondientes, el personal a cargo del servicio de farmacia transfirió los datos de consumo de 16 antibióticos de uso intrahospitalarios de su aplicativo informático LOLCLI 2000 FARMACIA, a una hoja de cálculo Microsoft Excel 2016, clasificados por meses y años, que fueron dispensados en el periodo 2016-2019. Obtenida la información y registradas en el instrumento; fueron ingresadas en el Software IBM SPSS Statistics versión 24,0 a partir de esta base de datos se realizaron las tablas y figuras con el software estadístico.

Resistencia bacteriana a los antibióticos

Con la información que se obtuvo de los porcentajes de resistencia bacteriana a los antibióticos en estudio, por periodo mensual del año 2018 y primer trimestre del 2019, del aplicativo informático WHONET versión 5,4 de la OMS, a cargo del Departamento de

Laboratorio -Área de Microbiología, extraídos en una hoja de cálculo Microsoft Excel 2016. Se registró en el instrumento validado (Anexo B). Posteriormente estos datos fueron transferidos al Software IBM SPSS Statistics versión 24,0 y se generaron tablas con evaluación de la resistencia bacteriana considerando los porcentajes de resistencia de los patógenos seleccionados.

Correlación entre consumo y resistencia antimicrobiana

Fueron correlacionados las variables de consumo de antibióticos y perfil de resistencia bacteriana del año 2018 y primer trimestre del 2019. Para el consumo de antimicrobianos se consideró el indicador de consumo de medicamentos DDD/100 camas-día calculados mensualmente y para el análisis en las tablas se realizaron promedios semestrales; y los perfiles de resistencia fueron los porcentajes de resistencias bacterianas de los patógenos Gramnegativos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa*; y de los patógenos Grampositivos: *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis* presentados en el periodo indicado.

3.6 Análisis de datos

El análisis de la información se realizó bajo los siguientes pasos:

Se realizó el análisis descriptivo del consumo de antimicrobianos con el indicador de consumo DDD/100 camas-día de los casos de hospitalización.

Se calculó el consumo total de cada uno de los 16 antibióticos realizados en el periodo 2016 - 2019. Para estudiar la evolución del consumo durante el periodo de estudio se calculó el porcentaje de cambio (incremento o detrimento) restando los datos de consumos (DDD/100 camas-día) del último periodo anterior de estudio, de los datos de consumo del periodo que se inició el consumo del antimicrobiano dividido por el consumo del periodo de inicio, y multiplicando el resultado por 100 según Vega (2015), también se compararan los

consumos mensuales promedios de cada semestre mediante un análisis de varianza (ANOVA)

Se realizó el análisis descriptivo y correlacional de los porcentajes de resistencia de los patógenos seleccionados en el año 2018 y primer trimestre del 2019. Para el análisis de la evolución de la resistencia bacteriana durante el periodo de estudio se compararon las resistencias mensuales observadas en cada trimestre mediante un análisis de varianza (ANOVA).

Para el estudio de la correlación del consumo de 16 antimicrobianos y la resistencia bacteriana, se aplicó la prueba de correlación de Pearson y su valor de p. La correlación consiste en relacionar el valor mensual de DDD/100 camas-día con el porcentaje de resistencia bacteriana también mensual.

Para el análisis estadístico se utilizó el software IBM SPSS versión 24,0. Para las correlaciones, se consideraron solo aquellas que tuvieron una significancia estadística $p \leq 0,05$.

3.7 Consideraciones éticas

Se cumple lo siguiente:

- La metodología usada en la tesis de investigación y la base de datos a usar previamente fue aprobada por el Comité Institucional de Ética del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.
- Toda la información a utilizada se conserva bajo los principios de máxima confidencialidad; asimismo es únicamente para fines de investigación.
- Para el desarrollo de la investigación se cuenta con certificación en Buenas Prácticas Bioéticas y Clínicas.

IV. Resultados

Tabla 1

Evolución del consumo mensual de antibióticos de acceso usados, mediante la DDD / 100 camas-día, en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 - 2019

Semestre		Amikacina 500 mg	Ampicilina 1 g + Sulbactam 500 mg	Cefazolina 1 g	Metronidazol 500 mg	Oxacilina 1 g	Clindamicina 600 mg
2016-1	Media	3,65	0,06	0,02	1,11	4,67	6,32
	Desviación estándar	0,59	0,14	0,04	0,65	6,28	1,71
2016-2	Media	4,94	0,00	0,02	2,21	1,24	7,01
	Desviación estándar	1,33	0,00	0,03	1,09	2,24	1,50
2017-1	Media	4,29	0,00	0,01	0,98	0,00	6,05
	Desviación estándar	1,20	0,00	0,02	1,08	0,00	3,05
2017-2	Media	4,46	0,00	0,00	3,13	5,75	7,59
	Desviación estándar	0,89	0,00	0,00	2,08	7,59	2,35
2018-1	Media	4,69	0,00	0,00	1,76	2,64	7,31
	Desviación estándar	1,65	0,00	0,00	0,99	0,29	1,28
2018-2	Media	2,94	0,00	0,00	0,42	4,94	6,23
	Desviación estándar	0,61	0,00	0,00	0,33	4,21	1,29
2019-1*	Media	3,60	0,40	0,00	0,41	8,82	6,20
	Desviación estándar	0,33	0,09	0,00	0,47	8,26	0,58
p valor		0,045	0,000	0,215	0,003	0,137	0,733

Nota: En esta tabla se consideró el trimestre enero 2019-marzo 2019 para el análisis del mismo año. Además se observa que la Clindamicina tuvo un mayor consumo durante el año 2018, siendo superado recién en el primer trimestre del 2019 por la Oxacilina.

Figura 1

Evolución del consumo mensual de antibióticos de acceso usados, mediante la DDD/100 camas-día, en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 - 2019

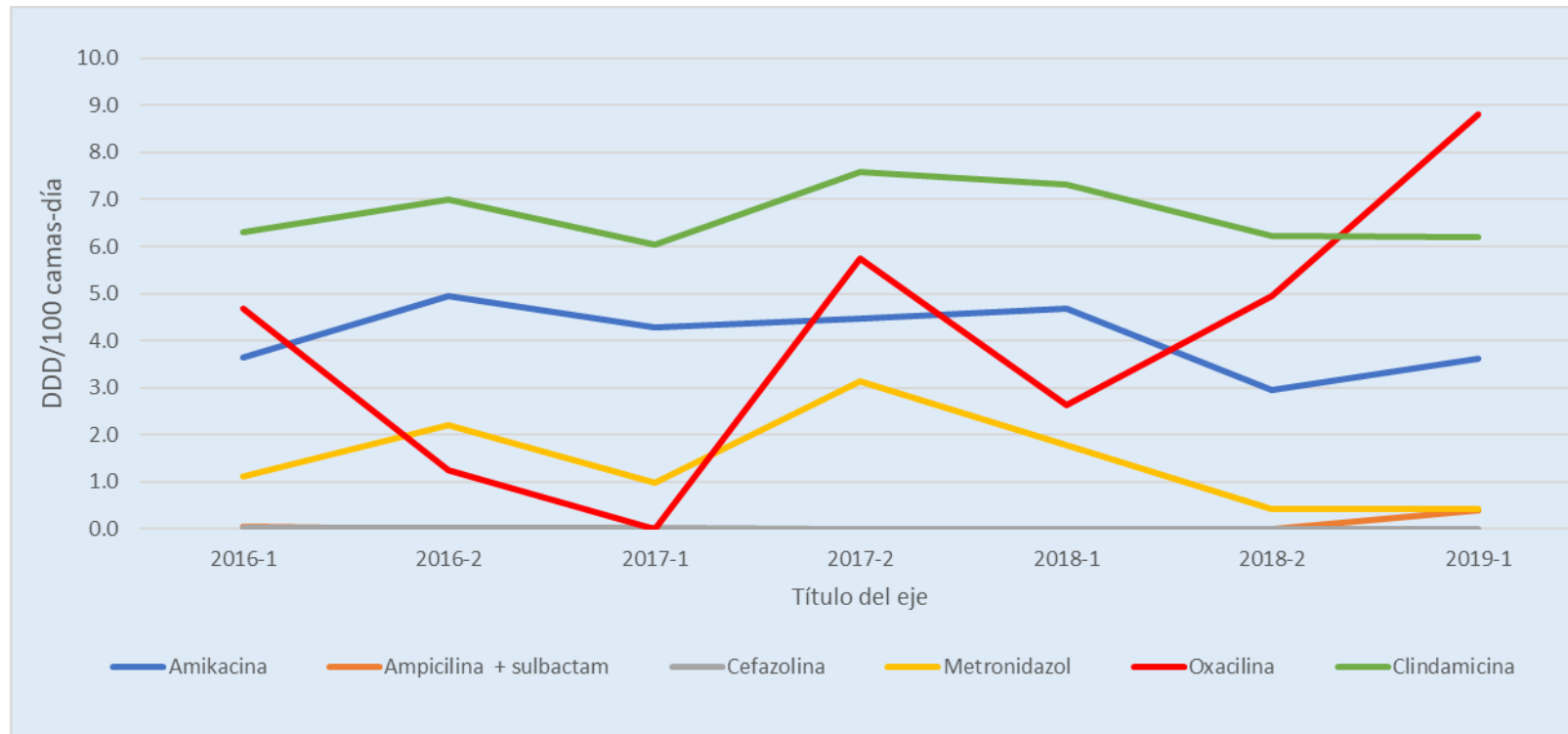


Tabla 2

Evolución del consumo mensual de antibióticos de reserva usados, mediante la DDD/100 camas-día, en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 - 2019

Semestre		Colistina 100 +150 mg/2 ml	Ertapenem sódico 1 g	Linezolid 600 mg
2016-1	Media	0,12	0,00	0,00
	Desviación estándar	0,22	0,00	0,00
2016-2	Media	0,05	0,00	0,00
	Desviación estándar	0,13	0,00	0,00
2017-1	Media	0,47	0,00	0,00
	Desviación estándar	0,54	0,00	0,00
2017-2	Media	0,22	0,00	0,00
	Desviación estándar	0,32	0,00	0,00
2018-1	Media	0,22	0,00	0,00
	Desviación estándar	0,23	0,00	0,00
2018-2	Media	0,71	0,00	0,00
	Desviación estándar	0,56	0,00	0,00
2019-1	Media	0,43	0,22	0,33
	Desviación estándar	0,06	0,08	0,36
p valor		0,048	0,000	0,000

Nota: En esta tabla tenemos a la Colistina presente en todo el horizonte temporal del análisis, en forma opuesta el Ertapenem y Linezolid presentan consumo nulo, y consumo recién a inicios de 2019. En los tres casos los consumos resultan significativos (p valor < 0,05).

Figura 2

Evolución del consumo de mensual de antibióticos de reserva usados, mediante la DDD/100 camas-día, en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 - 2019.

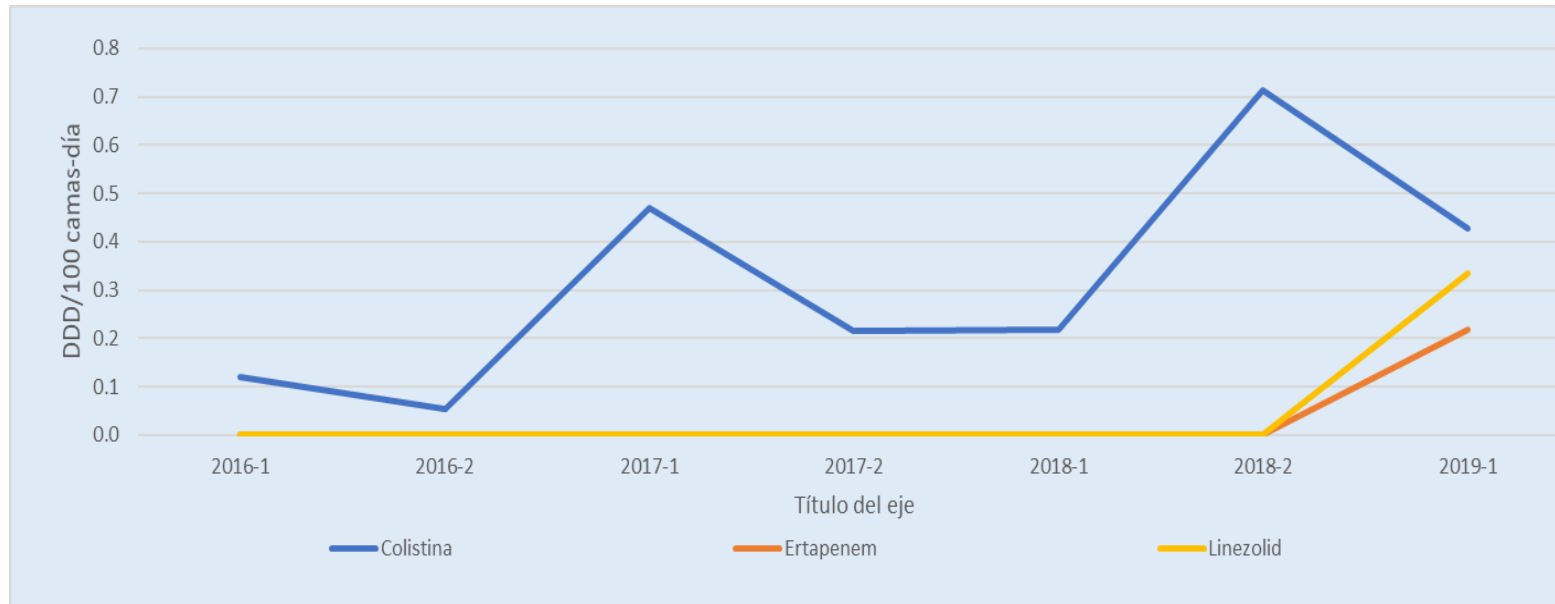


Tabla 3

Evolución del consumo mensual de antibióticos de vigilancia usados, mediante la DDD/100 camas-día, en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 - 2019.

Semestre		Cefotaxima 500 mg	Ceftazidima 1 g	Ceftriaxona 1 g	Ciprofloxacino 200 mg	Meropenem 500 mg	Piperacilina 4 g + Tazobactam 500 mg	Vancomicina 500 mg
2016-1	Media	0,00	3,89	14,54	0,89	4,19	0,00	2,34
	Desviación estándar	0,00	0,53	1,33	0,23	1,20	0,00	2,53
2016-2	Media	0,08	4,20	16,55	0,75	4,32	0,00	0,16
	Desviación estándar	0,21	1,55	2,21	0,40	1,87	0,00	0,39
2017-1	Media	0,00	4,63	16,29	0,63	1,81	0,00	0,70
	Desviación estándar	0,00	1,21	3,29	0,24	1,46	0,00	1,21
2017-2	Media	0,05	4,23	19,30	0,92	4,01	0,00	0,41
	Desviación estándar	0,11	0,73	2,70	0,46	0,24	0,00	0,25
2018-1	Media	0,00	4,93	19,98	0,66	5,43	0,00	4,10
	Desviación estándar	0,00	1,60	3,29	0,38	1,24	0,00	3,06
2018-2	Media	0,00	3,33	15,82	0,98	6,89	0,00	5,85
	Desviación estándar	0,00	1,20	2,29	0,52	1,97	0,00	1,92
2019-1	Media	0,00	2,37	13,58	0,93	8,29	1,39	5,92
	Desviación estándar	0,00	0,93	0,98	0,53	0,77	1,01	0,57
	p valor	0,603	0,068	0,003	0,640	0,000	0,000	0,000

Nota: Esta tabla muestra la Ceftriaxona con el mayor consumo durante el 2018 al 2019, llegando a 19,98 DDD/100 camas-día. Por otro lado, el Meropenem presenta un crecimiento desde el 2017-1 al primer trimestre del 2019 con 1,81 y 8,29 DDD/100 camas-día respectivamente. La Piperacilina + Tazobactam recién presenta consumo a inicios del 2019.

Figura 3

Evolución del consumo mensual de antibióticos de vigilancia usados, mediante la DDD/100 camas-día, en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 - 2019.

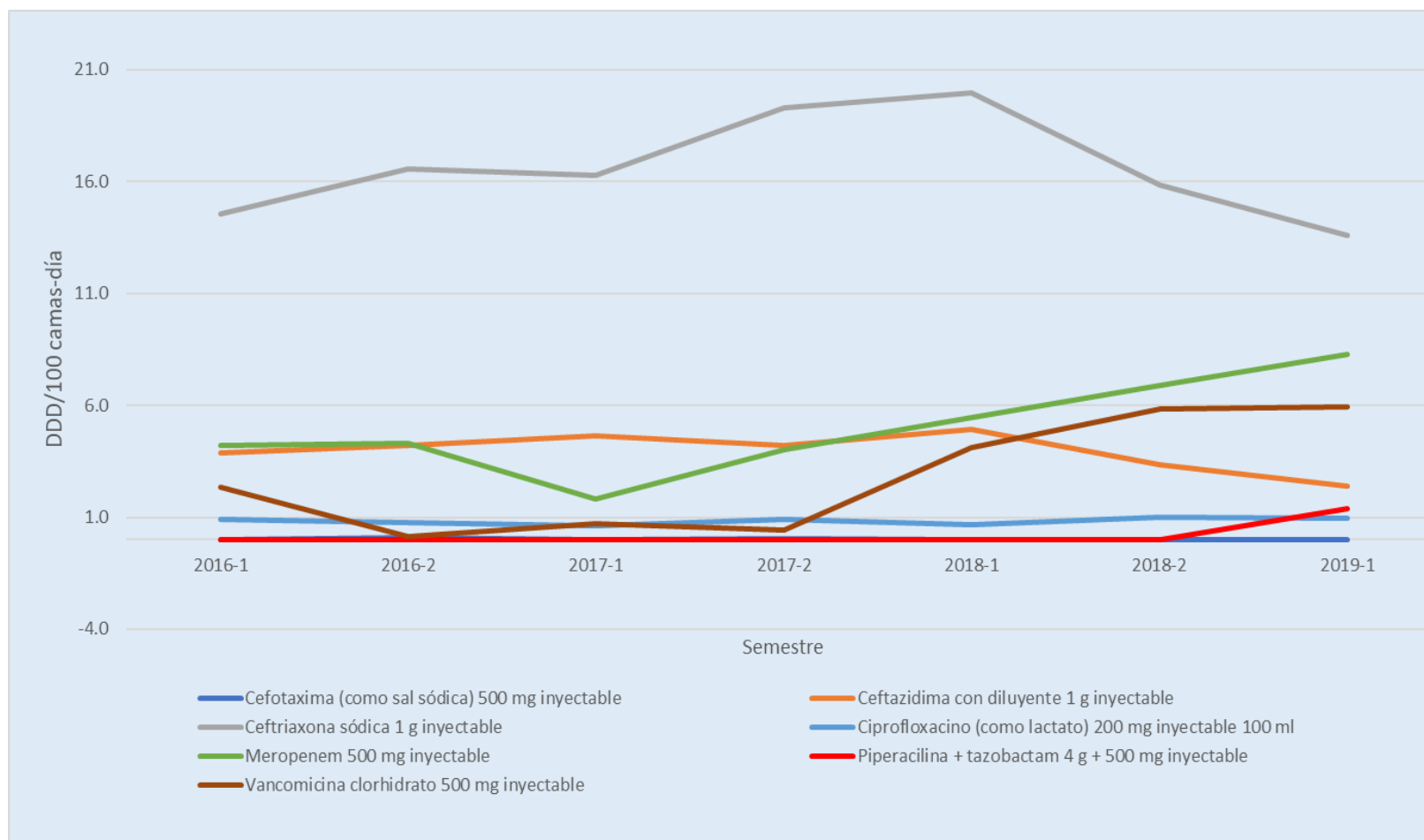


Tabla 4

Evolución del consumo y variación anual de antibióticos de acceso usados, mediante la DDD/100 camas-día, en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 - 2019.

	Año	Amikacina 500 mg	Ampicilina 1 g + Sulbactam 500 mg	Cefazolina 1 g	Metronidazol 500 mg	Oxacilina 1 g	Clindamicina 600 mg
Consumo	2016	3,99	0,03	0,02	1,51	2,92	6,21
	2017	4,16	0,00	0,005	1,91	2,65	6,46
	2018	3,76	0,00	0,00	1,09	3,68	6,67
	2019*	3,56	0,39	0,00	0,40	8,74	6,11
Variación	2017	4,5	-100,0	-76,8	26,7	-9,5	4,1
	2018	-9,7	N/A	-100,0	-42,9	39,0	3,3
	2019*	-5,4	N/A	N/A	-63,6	137,7	-8,4

Nota: Para el análisis se consideró el trimestre enero-marzo 2019 (*), y se considera no aplica variación por tener el año de referencia consumo cero a N/A. En la tabla se observa el consumo de Oxacilina y sus variaciones positivas el 2018 y 2019 lo que indica un aumento en el consumo de 39 y 137,7% respectivamente. Por otro lado, el Metronidazol presenta una variación negativa o disminución, del 42,9% en 2018 y 63,3% 2019 de DDD/100 camas-día.

Tabla 5

Evolución del consumo y variación anual de antibióticos de reserva usados, mediante la DDD/100 camas-día, en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 - 2019.

	Año	Colistina 100 +150 mg/2 ml	Ertapenem sódico 1 g	Linezolid 6mg
Consumo	2016	0,08	0,00	0,00
	2017	0,33	0,00	0,00
	2018	0,45	0,00	0,00
	2019*	0,42	0,22	0,33
Variación	2017	297,0	N/A	N/A
	2018	37,6	N/A	N/A
	2019*	-6,7	N/A	N/A

Nota: En la tabla 5 solo se consideró el trimestre enero-marzo 2019 (*); y a N/A se considera no aplica variación por tener el año de referencia consumo cero. Además se observa que el consumo de Colistina en el 2016 fue bastante pequeño y se incrementó casi tres veces (297%) en el 2017 llegando a 0,33 DDD/100 camas-día, el cual aumenta en 37,6 % en el 2018 y luego disminuyó ligeramente en 2019.

Tabla 6

Evolución del consumo y variación anual de antibióticos de vigilancia usados, mediante la DDD/100 camas-día, en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2016 - 2019.

	Año	Cefotaxima 500 mg	Ceftazidima 1 g	Ceftriaxona 1 g	Ciprofloxacino 200 mg	Meropenem 500 mg	Piperacilina 4 g + Tazobactam 500 mg	Vancomicina 500 mg
Consumo	2016	0,03	3,75	14,38	0,78	3,96	0,00	1,23
	2017	0,02	4,21	16,83	0,74	2,73	0,00	0,53
	2018	0,00	4,08	17,65	0,82	6,06	0,00	4,87
	2019*	0,00	2,33	13,38	0,92	8,16	1,36	5,84
Variación	2017	-39,4	12,3	17,0	-5,2	-31,0	N/A	-57,2
	2018	-100,0	-3,2	4,9	10,9	121,8	N/A	824,4
	2019*	N/A	-42,8	-24,2	12,3	34,7	N/A	20,0

Nota: Se consideró el trimestre enero-marzo 2019 para el análisis (*); y N/A se refiere que no aplica variación por tener el año de referencia consumo cero. Además en la tabla 6 se observa que el consumo de Vancomicina aumento más de 8 veces respecto a 2017 (824,4%), también el consumo de Meropenem sufrió una variación de 121,8% con 6,06 DDD/100 camas-día y siguió aumentando hasta 8,16 superior al resto.

Tabla 7

Evolución de la resistencia de bacterias Grampositivas en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2018-2019

Medicamento	Resistencia											
	<i>Enterococcus faecalis</i>						<i>Staphylococcus aureus</i>					
	T1	T2	T3	T4	T5	p valor	T1	T2	T3	T4	T5	p valor
Ampicilina+ Sulbactam	50,0	11,1	25,0	25,0	50,0	0,726	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	N/A
Ceftazidima	---	---	---	---	---	N/A	---	---	---	---	---	N/A
Ceftriaxona	---	---	---	---	---	N/A	---	---	---	---	---	N/A
Ertapenem	---	---	---	---	---	N/A	---	---	---	---	---	N/A
Meropenem	---	---	---	---	---	N/A	---	---	---	---	---	N/A
Piperacilina + Tazobactam	---	---	---	---	---	N/A	---	---	---	---	---	N/A
Clindamicina	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	N/A	66,7	19,4	33,3	38,8	50,0	0,486
Linezolid	---	---	---	---	---	N/A	---	---	---	---	---	N/A
Oxacilina	---	---	---	---	---	N/A	22,1	8,3	50,0	51,1	61,1	0,271
Cefazolina	---	---	---	---	---	N/A	---	---	---	---	---	N/A
Vancomicina	25,0	27,8	25,0	25,0	41,7	0,974	33,3	0,0	0,0	17,8	33,3	0,671

Nota: Se entiende que T1: 1° trimestre 2018; T2: 2° trimestre 2018; T3: 3° trimestre 2018; T4: 4° trimestre 2018; T5: 1° trimestre 2019. El p valor de prueba de igualdad de promedios trimestrales; N/A: No aplica realizar prueba estadística; “—”: Sin valoración de resistencia bacteriana. Se observa *E. faecalis* con alta resistencia a la Clindamicina en el periodo de análisis. Además, el *S. aureus* incrementó su resistencia a la Oxacilina progresivamente, y una resistencia a la Vancomicina similarmente comparativa en el periodo de análisis.

Tabla 8

Evolución de la resistencia de bacterias Gramnegativas en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2018-2019

Medicamento	<i>Escherichia coli</i>						<i>Klebsiella pneumoniae</i>						<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					
	T1	T2	T3	T4	T5	P valor	T1	T2	T3	T4	T5	P valor	T1	T2	T3	T4	T5	P valor
Ampicilina+ Sulbactam	---	---	---	---	---	N/A	---	---	---	---	---	N/A	---	---	---	---	---	N/A
Amikacina	2,0	2,6	2,4	2,1	2,0	0,999	6,7	4,2	0,0	0,0	6,7	0,717	25,0	0,0	8,3	75,0	25,0	0,246
Ceftazidima	77,4	49,8	48,6	47,1	47,3	0,110	76,7	69,2	83,3	63,9	58,3	0,603	83,3	0,0	83,3	62,5	83,3	0,178
Ceftriaxona	68,8	54,5	48,6	49,2	39,3	0,284	83,3	86,7	83,3	80,6	83,3	0,999	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	N/A
Ciprofloxacino	67,9	69,8	63,6	70,0	67,9	0,935	75,0	93,3	83,3	91,7	86,7	0,794	50,0	0,0	50,0	75,0	83,3	0,332
Colistina	---	---	---	---	---	N/A	---	---	---	---	---	N/A	---	0,0	0,0	---	---	N/A
Ertapenem	8,6	11,0	4,8	4,3	8,6	0,827	51,7	67,5	83,3	72,2	51,7	0,523	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	N/A
Meropenem	0,0	8,6	2,4	2,2	0,0	0,242	51,7	67,5	79,2	72,2	51,7	0,664	83,3	50,0	36,1	62,5	83,3	0,361
Piperacilina + Tazobactam	5,3	16,8	8,1	8,5	5,3	0,545	60,0	75,8	83,3	80,6	60,0	0,615	100,0	0,0	52,8	62,5	100,0	0,028
Cefazolina	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	N/A	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	N/A	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	N/A

Nota: Se entiende que T1: 1° trimestre 2018; T2: 2° trimestre 2018; T3: 3° trimestre 2018; T4: 4° trimestre 2018; T5: 1° trimestre 2019. El p valor de prueba de igualdad de promedios trimestrales; N/A: No aplica realizar prueba estadística; “—”: Sin valores de resistencia bacteriana. Se observa en el caso del Ciprofloxacino con respecto a la *P. aeruginosa* hay un ligero aumento no significativo de la resistencia. En el caso de Piperacilina + Tazobactam la resistencia asociada a *P. aeruginosa* presenta un cambio significativo en la tendencia de la resistencia (p valor < 0,05).

Tabla 9

Correlación entre el consumo (DDD/100 camas-día) y resistencia bacteriana (%) en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas periodo 2018 -2019.

Medicamento	<i>Enterococcus faecalis</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>	
	r	p valor	r	p valor	r	p valor	r	p valor	r	p valor
Ampicilina+ Sulbactam	0,13	0,32	---	---	---	---	---	---	---	---
Amikacina	---	---	-0,08	0,62	-0,02	0,52	0,13	0,32	---	---
Ceftazidima	---	---	0,59	0,01	0,46	0,04	-0,04	0,56	---	---
Ceftriaxona	---	---	0,48	0,04	-0,16	0,71	---	---	---	---
Ciprofloxacino	---	---	0,16	0,29	0,50	0,03	0,19	0,25	---	---
Colistina 100	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Ertapenem	---	---	0,22	0,21	-0,36	0,91	---	---	---	---
Meropenem	---	---	-0,24	0,80	-0,24	0,80	0,20	0,24	---	---
Piperacilina + Tazobactam	---	---	-0,13	0,68	-0,34	0,89	0,36	0,10	---	---
Clindamicina	---	---	---	---	---	---	---	---	0,46	0,04
Linezolid	0,19	0,24	---	---	---	---	---	---	0,75	0,00
Oxacilina	---	---	---	---	---	---	---	---	0,53	0,02
Cefazolina	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Vancomicina	-0,04	0,55	---	---	---	---	---	---	-0,28	0,84

Nota: Se observa una correlación positiva y significativa entre el consumo de Ceftazidima y la resistencia de *Escherichia coli* ($r= 0,59$) y *Klebsiella pneumoniae* ($r= 0,46$) con p valor menor a 0,05. De manera análoga el consumo de Ceftriaxona presenta relación positiva con la resistencia a *Escherichia coli* ($r = 0,48$) y en el caso del Ciprofloxacino la correlación directa es con *Klebsiella pneumoniae* ($r = 0,50$). Finalmente, la Clindamicina, Linezolid y Oxacilina presentan cada uno de ellos correlación directa y significativa con la resistencia a *S.aureus*.

V. Discusión de resultados

En la revisión de estudios sobre consumo de antibióticos de uso intrahospitalarios en el Perú, se han encontrado un número muy reducido de casos, la misma suerte suceden con los estudios sobre resistencia bacteriana a los antibióticos hospitalarios; una realidad que se debe mejorar de acuerdo a las recomendaciones de la OMS para afrontar el problema mundial del sobreuso o mal uso de los antibióticos relacionados como uno de los principales factores de riesgo que conducen a la resistencia bacteriana (OMS, 2016).

Dentro de la evidencia encontrada en nuestro estudio, sobre el consumo de antibiótico de uso intrahospitalario, considerando de acuerdo con la referencia de clasificación en grupos de los antibióticos por la OMS, el antibiótico de reserva Colistina es el unido que se ha venido consumiendo desde el 2016, luego del cual el Ertapenem y Linezolid inician su consumo en el Año 2019, se observa en al Tabla 2. Dentro de los antibióticos de vigilancia el de mayor consumo fue la Ceftriaxona 1g, con una media de 18,98 DDD/100 camas-día, seguido del Meropenem fue incrementándose desde el año 2017 al 2019 con 1,81 a 8,29 DDD/100 camas-días, la Piperacilina / Tazobactam inicia su consumo a inicios del año 2019, se observa en la Tabla 3.

En estudios internacionales como el de Hernández et al. (2016) el antibiótico de mayor consumo fue Ceftriaxona 0,09 DDD/100 camas-días; y Velickovic-Radovanovic et al. (2015) en su estudio observaron un creciente consumo desde el 2005 al 2013 de Cefalosporinas de 9,56 a 23,22 DDD/100 camas-días, seguido de Ceftriaxona con 3,6 a 10,78 DDD/100 camas-días; a diferencia del estudio de Vega et al. (2015) los antibióticos de mayor uso intrahospitalario fueron las penicilinas con un 57,1 %, seguido de los β -lactámicos con 48.01 %; a nivel nacional en el caso del estudio de Sangay (2017) en un Hospital de Lima, observó a las Cefalosporinas con 54%, seguido de los Carbapenems con 29% de consumo intrahospitalario; Condori (2017) en el Cusco, encontró de mayor consumo

a la Ceftriaxona con 23,4 DDD/100 camas-días y de menor consumo a Ertapenem con 0,9 DDD/100 camas-días; y Vargas y Quispe (2016) en un hospital de Lima, observaron a la Ceftriaxona con 0,22 DDD/100 camas-días (38,74%), seguido a Meropenem con 0,088 DDD/100 camas-días y Vancomicina con 0,076 DDD/100 camas-días.

Como podemos observar en los estudios internacionales y nacionales, el consumo de la Ceftriaxona perteneciente al grupo farmacológico de las cefalosporinas de tercera generación, son uno de los antibióticos de mayor consumo intrahospitalarios, seguido de los Carbapenems y dentro de ellos el Meropenem, ambos son antibióticos del grupo de vigilancia según la OMS, fármacos con mayor potencial de resistencia para uso humano y de alto riesgo de hacer resistencia bacteriana, por dicha razón se debería encontrar en programas de vigilancia de consumo en los que son tratamientos de primera o segunda línea para indicaciones de infecciones específicos (WHO, 2019).

La resistencia bacteriana de patógenos Gramnegativos y Grampositivos observado en el presente estudio se relacionan positivamente al uso de antibióticos, dentro de estos encontramos que la resistencia bacteriana de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* contra la Ceftazidima es directa ($r=0,59$), ($r=0,46$) y significativa con p-valor menor a 0,05, Ceftriaxona tiene relación positiva con la resistencia a *Escherichia coli* ($r = 0,48$), Ciprofloxacino la correlación directa es con *Klebsiella pneumoniae* ($r = 0,50$), y Clindamicina, Linezolid y Oxacilina presentan cada uno de ellos correlación directa y significativa con la resistencia a *Staphylococcus aureus*, se observa en la Tabla 9.

En el estudio de Hernández et al. (2016) observaron la relación de un alto consumo de Ceftriaxona y Ceftazidima con alto porcentaje de resistencia de cepas de patógenos; Velickovic-Radovanovic et al. (2015) observaron resistencia bacteriana de *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* con alto consumo de Ceftriaxona; Sedláková et al. (2014) encontraron relación directa entre el consumo de Cefalosporinas de tercera y cuarta generación con la

resistencia *E. coli* y *K. pneumoniae*; Ruiz et al. (2019) encontraron asociación de aumento resistencia de *K. pneumoniae* con el aumento del consumo de Cefalosporinas y Carbapenems. Sedláková et al. (2014) observaron relación entre la resistencia de *K. pneumoniae* y Ciprofloxacino, por el contrario, Hernández et al. (2016) encontraron mayor consumo de Ciprofloxacino se presentó menor resistencia bacteriana.

Estos resultados nos ponen en evidencia que el consumo de antibióticos está relacionado con la resistencia bacteriana, en cualquier realidad hospitalaria a nivel mundial. Los antibióticos de vigilancia deben de ser usados adecuadamente para seguir conservando su eficacia y efectividad, ante las Enterobacterias como la *Pseudomonas aeruginosa* que en el presente estudio se encontró relación no significativa.

VI. Conclusiones

A partir del estudio realizado se puede concluir que:

- El grupo de los antibióticos de vigilancia tienen un mayor número de antibióticos usados, con indicadores de consumo superior a los otros grupos, y resaltar la importancia del inicio de consumo de antibióticos de reserva. Por otro lado, hay antibióticos que se están dejando de usar en el grupo de acceso.
- El perfil de resistencia de los tres patógenos Gramnegativos estudiados, tienen una resistencia menor al 30% en todos los valores contra la Amikacina, a pesar de ser un antibiótico de Acceso. La resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa* a los antibióticos de Vigilancia supera el 50%, encontrando valores menores de resistencia de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* contra este grupo de antibióticos.
- Se encontró que el consumo de antibióticos está relacionado directa y significativamente con el riesgo de presentar resistencia bacteriana, como en el caso de Cefotaxima con *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Asimismo, la Ceftriaxona tiene relación positiva con la resistencia a *Escherichia coli*.

VII. Recomendaciones

Se recomienda lo siguiente:

- Realizar más estudios de vigilancia de consumo de antibióticos hospitalarios, ya que representan una alta frecuencia de resistencia bacteriana y a nivel nacional existen muy escasos trabajos al respecto.
- Brindar apoyo de las autoridades y jefaturas de los hospitales hacia los investigadores de estos tipos de trabajos, representa un aporte contra la lucha de la resistencia bacteriana.
- La metodología de la OMS es importante para el desarrollo del estudio; además, se necesita modernizar los sistemas informáticos públicos para disponer de registro de datos con más información importante para la calidad de un estudio.

VIII. Referencias

- Álvarez L. (2004). Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte I: Concepto y metodología. Seguimiento Farmacoterapéutico. *Dialnet*, 2(3), 129-136.
- Angles E. (2018). Uso racional de antimicrobianos y resistencia bacteriana: ¿hacia dónde vamos?. *Revista Médica Herediana*, 29(1), 4.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.20453/rmh.v29i1.3253>
- Arnao Távara, L., y Celis Salinas, J. (2007). *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* [Tesis de especialista, Universidad Nacional Mayor de San Marcos].
https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/2448/Arnao_tl.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Barris D. (2017). Estudio de utilización de Medicamentos. Cuestión de recursos. *Elsevier España*, 15(3), 28-37.
<https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-estudios-utilizacion-medicamentos-cuestion-recursos-10021983>
- Camou T., Zunino, P. y Hortal M. (2017). Alarma por la resistencia a antimicrobianos: situación actual y desafíos. *Revista Médica Uruguaya*, 33(4), 277-284.
[https://doi: 10.29193/RMU.34.3.6](https://doi:10.29193/RMU.34.3.6)
- Celis Y., Rubio V. y Camacho M. (2017). Perspectiva histórica del origen evolutivo de la resistencia a antibióticos. *Revista Colombiana Biotecnológica*, 9(2), 105 – 117.
<http://doi:10.15446/rev.colomb.biote.v19n2.69501>
- Condori Montes, N. (2017). *Evaluación del consumo, indicación y prescripción de antibióticos de reserva utilizados en pacientes hospitalizados con infección urinaria y*

neumonía intrahospitalaria en el servicio de medicina interna del H.N.S.E. Essalud – Cusco, 2017. [Tesis pre grado, Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco]. Repositorio Institucional de la UNSAAC.
<http://hdl.handle.net/20.500.12918/1708>

Dirección General de Medicamento Insumos y Drogas (2016). *Plan Nacional para enfrentar la resistencia a los antimicrobianos 2017 – 2021.* Ministerio de Salud.
<https://www.digemid.minsa.gob.pe>

García J., López R. y Prieto J. (1999). Antimicrobianos en Medicina. Sociedad Española de Quimioterapia. Prous Science. Barcelona España. *Revista Especializada Quimioterápico*, 20(2), 193-204.

Neeraj, G., Chand, W., Jaswinder, K., Reena, R., Sanghamitra, D. y Kamal J. (2011). Trend analysis of antimicrobial consumption and development of resistance in non-fermenters in a tertiary care hospital in Delhi, India. *Journal Antimicroby Chemotherapy*, 66(7), 1625–1630.

Doi:10.1093/jac/dkr167.

Goossens, H., Ferech, M., Coenen, S. y Stephens P. (2007). Grupo Europeo de Proyectos de Vigilancia Europea del Consumo de Antimicrobianos, Comparación del Uso Antibacteriano Sistémico para Pacientes Ambulatorios en 2004 en los Estados Unidos y 27 países europeos. *Revista de Enfermedades Infecciosas Clínicas*, 44(8), 1091-1095.

Guzmán-Terán C., Rodríguez, V. y Calderón, A. (2018). Análisis de usos y resistencia a antibióticos en una UCI de Montería, Colombia. *Revista Médica*, 24(2), 4.

Doi: <https://doi.org/10.22517/25395203.18571>

- Heng-Sim L., Yue-Xia L., Jen-Jain L., Chang-Shee L. y Chishih C. (2015). Antimicrobial consumption and resistance in five Gram-negative bacterial species in a hospital from 2003 to 2011. *Journal of Microbiology and Infection*, 48(6), 647-654.
Doi: 10.1016 / j.jmii.2014.04.009
- Hernández, E., Marín, Y., Carrazana, D., Vales, M. y Ramos Y. (2016) Consumo y resistencia a los antibacterianos en un hospital de segundo nivel. *Revista Medicentro Electrónica*, 20(4), 2.
- Jane, F. (1993). Velázquez Farmacología. 16ª ed. McGraw-Hill. Interamericana de España.
Antibióticos y quimioterápicos. Generalidades (pp. 918-941).
- Leal Martínez J. (2009). *Relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana en instituciones colombianas de tercer nivel de atención*. [Tesis de Maestría]. Universidad Nacional de Colombia.
- Levinson, W. (2006). *Microbiología e Inmunología Médicas*. (8va ed.). Mc Graw-Hill-Interamericana., Lange.
- Martínez J. y Sánchez F. (2007). Mecanismo de acción de los antibióticos. *Dialnet*, 50 (1.660), 28-34.
- Morales, F., Villa, L., Fernández, B, López, A, Mella, S. y Muñoz M. (2012). Evolución del consumo de antimicrobianos de uso restringido y tendencia de la susceptibilidad in vitro en el Hospital Regional de Concepción, Chile. *Revista chilena de infectología*. 29(5), 492-498.
- Murray, P., Rosenthal, K. y Pfaller M. (2014). *Microbiología Médica*. Edición en español de la 7.ª edición de la obra original en inglés Medical Microbiology. Editorial Elsevier España.
- Musto, A. (2013). *Manual de Microbiología y Parasitología*. (2ª ed.). Editorial universitario. Universidad Nacional Arturo Jauretche.

- Nordmann P., Cuzon, G. y Nacas T. (2009). La verdadera amenaza de las bacterias productoras de carbapenemasas. *Lancet Infect*, 9(4), 228-236.
- Organización Mundial de la Salud (2018). *Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2017-2018*.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279656/9789241515061-eng.pdf>
- Organización Mundial de la Salud (2016). *Plan de Acción Mundial sobre la resistencia a los antibióticos*.
<https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241509763>
- Puerta A. y Mateos F. (2010). Enterobacterias. *Medicine*, 10(51), 3426-3431.
doi: 10.1016/S0304-5412(10)70056-1
- Rocha, C., Reynolds, N. y Simons, M. (2015). Resistencia emergente a los antibióticos: una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 32(1), 139-45.
- Romero, R. (2009). *Microbiología y Parasitología humana*. (3ª ed.). Editorial Médica Panamericana.
- Ruiz J. y Albañil M. (2018). Consumo de antibióticos y prevención de las resistencias bacterianas. *Revista Pediátrica de Atención Primaria*, 8(27), 13-21.
- Ruiz, J., Gordon, M., Villarreal, E., Frasset, J., Sánchez, M. Á., Martín, M., Castellanos, Á., & Ramírez, P. (2019). Influence of antibiotic pressure on multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* colonisation in critically ill patients. *Antimicrobial Resistance Infection Control*, 8(38), 1.
<https://doi.org/10.1186/s13756-019-0484-8>
- Sangay Callirgos, C. (2017). *Consumo, indicación y prescripción de los antimicrobianos de reserva y su relación con los perfiles de resistencia bacteriana en los departamentos de medicina, cirugía y cuidados intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati*

- Martins en el periodo 2008-2011*. [Tesis de especialidad]. Universidad Peruana Cayetano Heredia.
- Sedláková M., Urbanek K., Vojtova V., Suchankova H., Imwensi P. & Kolar M. (2014), Antibiotic consumption and its influence on the resistance in Enterobacteriaceae. *BMC Research Notes*, 7(454), 1.
<http://www.biomedcentral.com/1756-0500/7/454>.
- Serra M. (2017). La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 16(3), 402-419.
<http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2013>.
- Strom, B. (2000). *Pharmacoepidemiology*. (3ra ed.). Editado por Brian L. Strom, John Wiley & Sons Ltd, England.
- Supo, J. (2014). Seminarios de Investigación Científica – Metodología de investigación para las ciencias de la salud. (2ª ed.). Editorial San Marcos.
- Torres, C. (2017). *Manual de Farmacia de Atención primaria*. Editorial Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria.
- Universidad Nacional Federico Villareal (2018). Resolución R. N°2821-2018-CU-UNFV.
<http://www.unfv.edu.pe/eupg/>.
- Vargas Goñas A. y Quispe Díaz I. (2016). *Características del consumo de antibióticos de reserva en pacientes del servicio de medicina interna - infectología 12c del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – lima, mayo-diciembre 2014*. [Tesis de pregrado]. Universidad Nacional de Trujillo.
- Van Boeckel, T., Sumanth, G., Ashvin, A., Quentin, C., Bryan, T., Grenfell, S. & Levin A. (2014). Consumo global de antibióticos 2000 a 2010: Global Antibiotic Consumption

2000-2010: An Analysis of National Pharmaceutical Sales Data. *The Lancet infectious diseases*, 14(8), 742-750.

doi:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70780-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70780-7)

Vega, E., Fontana, D., Iturrieta, M., Segovia, L., Rodríguez, G. y Agüero S. (2015). Consumo de antimicrobianos en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Dr. Guillermo Rawson-San Juan, Argentina. *Revista Chilena de Infectología*, 32(3), 259-265.

Velickovic-Radovanovic, R., Stefanovic, N., Damnjanović, I., Kocić, B., Antić, A., Dinić, M., Petrović, J., Mitić, R. & Catić – Djordjević, A. (2015). Monitoring of antibiotic consumption and development of resistance by enterobacteria in a tertiary care hospital. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 426–430
doi: 10.1111/jcpt.12283.

Villalobos, A., Barrero, I., Rivera, M., Ovalle, V. y Valera, D. (2014). Vigilancia de infecciones asociadas a la atención en salud, resistencia bacteriana y consumo de antibióticos en hospitales de alta complejidad, Colombia. *Biomedical*, 34(1), 67-80.

World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2019). Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2019.

World Health Organization (2019). Model List of Essential Medicines, 21st list 2019.

Yagui M. (2018). Resistencia antimicrobiana: nuevo enfoque y oportunidad. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 35(1), 7-8.

Yaneth-Giovanetti M., Morales-Parra G. y Armenta-Quinteros C. (2017). Perfil de resistencia bacteriana en hospitales y clínicas en el departamento del César (Colombia). *Medicina & Laboratorio*; 23(1), 387-398.

IX. Anexos

Anexo A. Matriz de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPOTESIS	VARIABLES	METODO
<p>PROBLEMA GENERAL</p> <p>¿Cómo es la vigilancia del consumo de antibióticos de vigilancia y el riesgo de resistencia bacteriana en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas en el periodo 2016 - 2019?</p> <p>PROBLEMAS ESPECÍFICOS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Cuánto es el consumo de antibióticos usados mediante la Dosis Diaria Definida/100camas-día en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas en el periodo 2016 - 2019? 2. ¿Cómo son los perfiles de resistencia bacteriana en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas en el año 2019? 3. ¿Cuál es el consumo de antibióticos relacionado con el riesgo de resistencia bacteriana? 	<p>OBJETIVO GENERAL</p> <p>Determinar la vigilancia del consumo de antibióticos de vigilancia y el riesgo de resistencia bacteriana en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas en el periodo 2016 - 2019.</p> <p>OBJETIVOS ESPECIFICOS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Determinar el consumo de antibióticos usados mediante la Dosis Diaria Definida/100camas-día, en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas en el periodo 2016 - 2019. 2. Determinar los perfiles de resistencia bacteriana en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas en el año 2019. 3. Determinar el consumo de antibióticos relacionado con el riesgo de resistencia bacteriana 	<p>Existe relación directa entre el consumo de antibióticos con los perfiles de resistencia bacteriana</p>	<p>En el nivel investigativo relacional, se plantea la relación entre las variables (Supo, 2014, p. 90):</p> <p>Variable Asociada</p> <p>Consumo de antibióticos</p> <p>Variable de Supervisión</p> <p>Resistencia bacteriana</p>	<p>Tipo de Estudio: Observacional, Analítico, Retrospectivo, y Transversal</p> <p>Nivel de investigación: Relacional</p> <p>Diseño: Se basa en las recomendaciones de la OMS y su comité de trabajo sobre Estudio de Utilización de Medicamentos en su componente cuantitativo de consumo y relacionado con el perfil de resistencia bacteriana</p> <p>Periodo: Para el consumo: Periodo 2016 – 2019 Para correlación: Enero 2018 a marzo 2019</p> <p>Ámbito: INCEN</p>

Anexo C. Validación de instrumento



INFORME DE OPINIÓN DE EXPERTOS DE INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

I. DATOS GENERALES:

- 1.1. Apellidos y Nombres del validador.: Huisa Ramírez Michelle
- 1.2. Cargo e Institución donde labora: Tecnólogo Médico del Laboratorio del Hospital Vitarte
- 1.3. Especialidad del validador: Mg. Administración de Servicios de Salud
- 1.4. Nombre del Instrumento y finalidad de su aplicación: Ficha de Registro de datos, Consumo de antibióticos y Resistencia Microbiana, para la obtención de datos de las variables en estudio
- 1.6. Autor del Instrumento: José Luis Sánchez Paredes

II. ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

1 INDICADORES	1 CRITERIOS	Deficiente 00-20%	Regular 21-40%	Buena 41-60%	Muy Buena 61-80%	Excelente 81-100%
1.CLARIDAD	Está formulado con lenguaje apropiado y específico.					v
2.OBJETIVIDAD	Está expresado en conductas observables.					v
3.ACTUALIDAD	Adecuado al avance de la ciencia y la tecnología.					v
5.SUFICIENCIA	Comprende los aspectos en cantidad y calidad					v
6.INTENCIONALIDAD	Adecuado para valorar aspectos de las estrategias					v
7.CONSISTENCIA	Basado en aspectos teórico-científicos					v
8.COHERENCIA	Entre los índices, indicadores y las dimensiones.					v
9.METODOLOGÍA	La estrategia responde al propósito del diagnóstico					v
10. PERTINENCIA	El instrumento es funcional para el propósito de la investigación.					v
PROMEDIO DE VALIDACIÓN						90%

Pertinencia de los ítems o reactivos del instrumento

Variables: Consumo de Antibióticos y Resistencia bacteriana

Ítems Del Instrumento	Suficiente	Medianamente suficiente	Insuficiente
1. Fecha (año/mes) de dispensación	v		
2. Número de unidades físicas dispensadas	v		
3. Antibiótico dispensado	v		
4. Número de camas disponibles mensual	v		
5. Índice de ocupación de camas mensual	v		
6. Fecha (año/mes) del Antibiograma	v		
7. Bacteria aislada	v		
8. Antibiótico resistente	v		
9. Resultados de Resistencia (%)	v		



VALIDACION DEL INSTRUMENTO
DE INVESTIGACIÓN

III. PROMEDIO DE VALORACIÓN: 90 % V: OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

- El instrumento puede ser aplicado, tal como está elaborado.
 El instrumento debe ser mejorado antes de ser aplicado.

Lima 12/06/2019


MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL VITARELL
MICHELE HUIZA RAMIREZ
Médico Especialista en Medicina
FACULTAD DE INVESTIGACIÓN
F. 7000 4717

Firma y Sello del Experto

**INFORME DE OPINIÓN DE EXPERTOS DE INSTRUMENTO
DE INVESTIGACIÓN**

I. DATOS GENERALES:

- 1.1. Apellidos y Nombres del validador.: Maritza Mariela Ramos Bautista
 1.2. Cargo e Institución donde labora: Farmacia Clínica – Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
 1.3. Especialidad del validador: Farmacia Clínica
 1.4. Nombre del Instrumento y finalidad de su aplicación: Ficha de Registro de datos, Consumo de antibióticos y Resistencia Microbiana, para la obtención de datos de las variables en estudio
 1.6. Autor del Instrumento: José Luis Sánchez Paredes

II. ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

I INDICADORES	I CRITERIOS	Deficiente 00-20%	Regular 21-40%	Bucna 41-60%	Muy Buena 61-80%	Excelente 81-100%
1.CLARIDAD	Está formulado con lenguaje apropiado y específico.					v
2.OBJETIVIDAD	Está expresado en conductas observables.					v
3.ACTUALIDAD	Adecuado al avance de la ciencia y la tecnología.					v
5.SUFICIENCIA	Comprende los aspectos en cantidad y calidad					v
6.INTENCIONALIDAD	Adecuado para valorar aspectos de las estrategias					v
7.CONSISTENCIA	Basado en aspectos teórico-científicos					v
8.COHERENCIA	Entre los índices, indicadores y las dimensiones.					v
9.METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito del diagnóstico					v
10. PERTINENCIA	El instrumento es funcional para el propósito de la investigación.					v
PROMEDIO DE VALIDACIÓN						90%

Pertinencia de los ítems o reactivos del instrumento

Variables: Consumo de Antibióticos y Resistencia bacteriana

Ítems Del Instrumento	Suficiente	Medianamente suficiente	Insuficiente
1. Fecha (año/mes) de dispensación	v		
2. Número de unidades físicas dispensadas	v		
3. Antibiótico dispensado	v		
4. Número de camas disponibles mensual	v		
5. Índice de ocupación de camas mensual	v		
6. Fecha (año/mes) del Antibiograma	v		
7. Bacteria aislada	v		
8. Antibiótico resistente	v		
9. Resultados de Resistencia (%)	v		



VALIDACION DEL INSTRUMENTO
DE INVESTIGACIÓN

III. PROMEDIO DE VALORACIÓN: 90 % V: OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

- El instrumento puede ser aplicado, tal como está elaborado.
 El instrumento debe ser mejorado antes de ser aplicado.

Lima 12/06/2019

Firma y Sello del Experto