

Perfil microbiológico y resistencia bacteriana en una unidad de cuidados intensivos de Pereira, Colombia, 2015

José F. Gómez-González*
Jorge A. Sánchez-Duque**

*Médico y cirujano. Especialista en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos. Profesor titular del programa de Medicina. Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira. Risaralda. Colombia.

**Estudiante de XII semestre de medicina. Grupo de investigación Epidemiología, Salud y Violencia. Miembro del Semillero de especialización en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Universidad Tecnológica de Pereira (SIRMEC). Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira. Risaralda. Colombia.

Correspondencia: Dr. José F. Gómez González. Dirección: Carrera 27#10-02 Barrio Álamos, Universidad Tecnológica de Pereira, Edificio 14, Facultad de Ciencias de la Salud, Piso 3, Ciencias básicas. Teléfono. +57 3155298360. Correo electrónico: jotaefe77@utp.edu.co

Resumen

Introducción: la terapia antibiótica es eficaz en muchos tipos de infecciones, pero su uso excesivo promueve la propagación de microorganismos resistentes, la cual se asocia con aumentos en morbilidad, mortalidad, estancia hospitalaria y costos asociados; panorama frecuente en la unidad de cuidados intensivos. **Objetivo:** describir perfil microbiológico y de resistencia bacteriana en microorganismos cultivados de pacientes hospitalizados en una unidad de cuidado intensivo en la ciudad de Pereira. **Materiales y método:** estudio retrospectivo. Se analizaron perfiles de sensibilidad/resistencia de pacientes atendidos durante el primer semestre de 2015. La información fue extraída de historias clínicas y reportes de laboratorio. Las pruebas de sensibilidad/resistencia antimicrobiana se realizaron con el software WHONET. El análisis de tendencia fue realizado con el software STATA. **Resultados:** se incluyeron 62 pacientes con edad media de 57,9 años, 32 eran mujeres. La mayor positividad fue para hemocultivos y urocultivos. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron: *E. coli* (con resistencias del 95, 75 y 70% para ampicilina, cefazolina y piperazilina/tazobactam respectivamente), *K. pneumoniae* (resistencias del 46% para ampicilina/sulbactam, piperazilina/tazobactam y cefazolina), *S. aureus* y *P. aeruginosa*. **Conclusiones:** El perfil de resistencia encontrado en la población de estudio es alarmante, asociado a una alta prevalencia de β -lactamasas tipo AmpC (n=16) y Betalactamasas de espectro extendido (n=8). *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* presentan valores de resistencia importante para antibióticos de uso común en UCI como penicilinas de amplio espectro y cefalosporinas. **MÉD.UIS. 2018;31(2):9-15.**

Palabras clave: Infección. Bacteriemia. Unidades de Cuidados Intensivos. Antibacterianos. Farmacorresistencia Microbiana. Control de infecciones.

Microbiologic profile and antibiotic resistance at an intensive care unit in Pereira, Colombia, 2015

Abstract

Introduction: antibiotic therapy is an effective treatment for many types of infections, but their overuse promotes the spread of resistant microorganisms, which is associated with increases in morbidity, mortality, length of stay, and hospital expenditures; a frequent difficulty in the intensive care unit. **Objective:** to evaluate the prevalence of microorganisms and describe the profiles of bacterial resistance in isolated foci of patients in one intensive care unit in Pereira. **Materials and method:** a retrospective study was performed. Sensitivity and resistance profiles of hospitalized patients during the first half of 2015 were analyzed. The information was extracted from clinical histories and laboratory reports. Antimicrobial susceptibility testing was performed with WHONET. Trend analyzes were done with STATA. **Results:** 62 patients were included with a mean age of 57.9 years, 32 were female. The highest positivity was for blood cultures and urine cultures. The most frequently isolated microorganisms were: *E. coli* (resistance of 95%, 75% and 70% for ampicillin, cefazoline and piperaziline/tazobactam respectively), *K. pneumoniae* (resistance of 46% to ampicillin/sulbactam, piperaziline/tazobactam and cefazolina), *S. aureus* and *P. aeruginosa*. **Conclusion:** Resistance profile found is alarming, associated with a high prevalence of Ampc-type β -lactamases (n=16) and extended-spectrum β -lactamases (n=8). *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* exhibit important resistance values for antibiotics commonly used in UCI as broad-spectrum penicillins and cephalosporins. **MÉD.UIS. 2018;31(2):9-15.**

Keywords: Infection. Bacteremia. Intensive Care Units. Anti-bacterial Agents. Drug Resistance, Microbial. Infection Control.

Artículo recibido el 3 de julio de 2017 y aceptado para publicación el 15 de mayo de 2018.



DOI: <http://dx.doi.org/10.18273/revmed.v31n2-2018001>

¿Cómo citar este artículo?: Gómez-González JF, Sánchez-Duque JA. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana en una unidad de cuidados intensivos de Pereira, Colombia, 2015. MÉD. UIS. 2018;31(2):9-15. Páginas. DOI: 10.18273/revmed.v31n2-2018001

Introducción

El manejo de las infecciones es un problema común y grave en todo el mundo asociado con una significativa morbilidad, así como un rápido incremento de la resistencia de los microorganismos hacia los antibióticos^{1,2}. Un estudio en Turquía evidenció que los pacientes que requieren manejo en Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) presentan un mayor número de procesos infecciosos por microorganismos fármacoresistentes, (entre el 10 y 16%), en comparación con los aislamientos extrahospitalarios o en otras salas (entre el 0,1 y 3,9%^{3,4}). La alta incidencia de microorganismos fármaco-resistentes en las UCIs atribuible a múltiples factores, como el antecedente de prescripción innecesaria de antibióticos de amplio espectro por indicaciones incorrectas o pautas inadecuadas (30-50%), mayor número de procedimientos invasivos, como ventilación mecánica y catéteres, estancia hospitalaria prolongada y mayor riesgo de transmisión cruzada entre los microorganismos⁵⁻¹¹.

La prevalencia mundial de infecciones intrahospitalarias oscila entre el 3,8 y el 18,6%, mientras que en la UCI esta supera el 20%, lo cual en el contexto de un paciente críticamente enfermo, huéspedes inmunocomprometidos o con un gran número de comorbilidades, prolonga el tiempo de hospitalización y genera mayores costos para el sistema de salud, además de una mortalidad mayor del 30%¹²⁻¹⁴. Se estima para Europa costos asociados a cuidados médicos y pérdidas laborales debido a infecciones por microorganismos multi-resistentes de al menos 1,5 billones de Euros anuales; de igual forma, se estima una pérdida global de entre 60 – 100 trillones de dólares entre la fecha y el 2050^{15,16}. Según estudios del “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC), al menos dos millones de personas se infectan anualmente por microorganismos multi-resistentes, de los cuales al menos 23 000 mueren^{5,15-18}.

El monitoreo de los patrones de susceptibilidad a los antimicrobianos es determinante para la evaluación de los regímenes de terapia empírica y no empírica

en una institución, porque permite generar alertas a los profesionales involucrados en la atención sobre la presencia de mecanismos de resistencia inusuales o emergentes¹⁹. Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) hay una necesidad de contener y retrasar la aparición de resistencia, por ello ha promovido múltiples estrategias frente a este grave problema de salud pública, de los cuales la vigilancia es el primer paso^{6,17,20}.

En Colombia se han conformado organizaciones como el Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá (GREBO), el Grupo Nacional de Vigilancia Epidemiológica de las Unidades de Cuidados Intensivos de Colombia (GRUVECO), el Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM) y el Grupo para el Estudio de la Resistencia a Antibióticos de Medellín (GERMEN), quienes se encargan de la vigilancia de los aislamientos microbiológicos en diferentes instituciones del país^{12,13,19,21}.

La resistencia bacteriana es un problema de salud pública global, múltiples organizaciones estudian estrategias para disminuir este fenómeno y todos los efectos secundarios. En la ciudad de Pereira, no hay estudios que sirvan de base para diseñar estrategias locales de prevención, habiendo estudios nacionales pero no locales. La principal importancia de este estudio es ser el punto de partida de estudios multicéntricos y estrategias para reducir la aparición de resistencia antimicrobiana realizados en la ciudad coordinados por la Universidad Tecnológica de Pereira, específicamente, el semillero de Especialización en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo (SIRMEC), el cual se encuentra conformado por especialistas, residentes y estudiantes de pregrado.

Materiales y método

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo. La población de estudio fueron todos los pacientes admitidos entre el 1 de enero y el 31 de junio de 2015 a la UCI de la Clínica Los Rosales de la ciudad de Pereira con resultado positivo para aislamientos de microorganismos con su respectivo antibiograma.

Mayo – agosto

La Clínica Los Rosales es un centro de III nivel de complejidad, dicha unidad cuenta con 12 camas que se utilizan para hospitalizar pacientes de cuidado intensivo e intermedio, clínicos o quirúrgicos según la necesidad del servicio. Durante el 2015 tuvo una ocupación del 91,38% con una estancia promedio de 4,6 días. El criterio de inclusión de la muestra fue cumplir con la definición de infección según los criterios del CDC22, ser mayor de edad y tener una estancia en UCI de mínimo 48 horas. No se tuvieron criterios de exclusión.

El laboratorio clínico reporta a través de WHONET 5.6 (programa para el manejo de bases de datos y la administración de los resultados del laboratorio de microbiología de la Organización Mundial de la Salud) la fecha de toma de la muestra, la fuente de la muestra que resulta positiva, el agente, la concentración inhibitoria mínima, formación de resistencia antimicrobiana in vitro y define la resistencia bacteriana según las guías del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI M100 S25)²³ (CLSI 2015), que además son incorporadas por WHONET. La información demográfica de los pacientes se extrajo de las historias clínicas (edad del paciente, sexo). Posteriormente se diseñó una base de datos con toda la información. La extracción de la información, el diseño de la base de datos y el análisis fueron realizados por parte de los autores del estudio.

Se definieron como organismos resistentes a múltiples medicamentos aquellos que presentaran resistencia a tres familias o más de antibióticos con actividad contra dicho microorganismo. Se hicieron análisis de tendencia según los tipos de muestra, marcadores de resistencia y perfiles fenotípicos de multi-resistencia. Se analizaron las medianas de las variables continuas y discretas. Las variables

nominales se analizaron a través de frecuencias absolutas y relativas. Todos los análisis fueron realizados usando STATA 14.2 (Versión oficial).

Resultados

Se realizó un análisis microbiológico de todos los pacientes que ingresaron a la UCI durante un periodo de seis meses, se obtuvieron cultivos positivos con antibiograma para 62 pacientes. La edad media de los pacientes fue de 57,9 (Desviación Estándar [DE]: 22,4 años; edad mínima: 18 – edad máxima: 89), 51,6% (n=32) correspondieron a sexo femenino y el 48,4% (n=30) de sexo masculino. A cada paciente se le realizó toma de muestras para uno o más cultivos, de los cuales se incluyeron todos los reportes positivos con germen identificado y correlación clínica para el estado del paciente. Los cultivos utilizados fueron: hemocultivos 40,32% (n=25), urocultivos 30,65% (n=19), aspirado traqueal 20,96% (n=13), líquido cefalorraquídeo 4,83% (n=3) y líquido peritoneal 3,24% (n=2). De los microorganismos aislados, el 25,81% (n=16) fueron bacterias Gram positivas, mientras que el 74,19% (n=46) fueron Gram negativos, de las cuales el 33,87% (n=21) eran enterobacterias. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron: *Escherichia coli* 30,66% (n=19), *Klebsiella pneumoniae* 22,58% (n=14), *Staphylococcus aureus* 9,7% (n=6) y *Pseudomona aeruginosa* 8,06% (n=5) (Ver Gráfica 1). En los hemocultivos informados como positivos, los microorganismos de mayor aislamiento fueron: *Klebsiella pneumoniae* 20% (n=5), *Staphylococcus aureus* 16% (n=4), *Escherichia coli* 16% (n=4) y *Staphylococcus epidermidis* 12% (n=3); el 64% (n=16) Gram negativos y el 36% (n=9) Gram positivos. El microorganismo de mayor aislamiento en urocultivo fue *Escherichia coli* (n=13). El microorganismo de mayor aislamiento en aspirado traqueal fue *Klebsiella pneumoniae* (n=5).

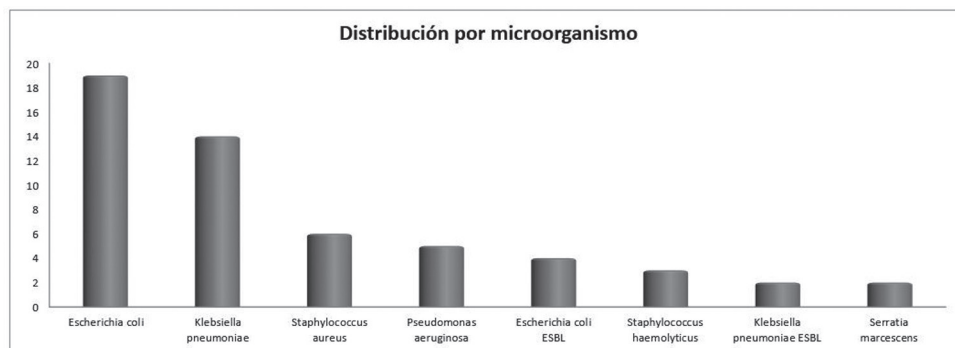


Figura 1. Distribución por microorganismo en una UCI de la ciudad de Pereira.
Fuente: autores

Sensibilidad y resistencia de microorganismos

E. coli presentó sensibilidades mayores al 70% para carbapenémicos (ertapenem y meropenem) y aminoglucósidos (amikacina y tobramicina), mientras que la mayor resistencia observada fue para ampicilina, cefazolina, piperacilina/tazobactam y trimetoprim/sulfametoxazol con 95, 75, 70 y 65% respectivamente.

Klebsiella pneumoniae presentó sensibilidades mayores al 70% para carbapenémicos, aminoglucósidos, trimetoprim/sulfametoxazol y cefepime. Las mayores resistencias fueron para ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam y cefazolina, los tres con 46% de resistencia. El 42,8% (n=6) de los aislamientos de *K. pneumoniae* fueron organismos productores de carbapenemasas (KPC).

Pseudomona aeruginosa presentó sensibilidades mayores al 70% para carbapenémicos y tobramicina. Se encontró una alta prevalencia de resistencia para ceftazidima, cefepime y piperacilina/tazobactam con 60, 60 y 50% respectivamente (Ver Tabla 1).

Se evidenció una importante aparición de bacterias Gram negativas con múltiples mecanismos de resistencia, de los cuales el más prevalente fue el desarrollo de β-lactamasas tipo AmpC, en un 32%, β-lactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en un 16%, y β-lactamasas de Espectro Ampliado (BLEA) en un 14% (Ver Gráfica 2). La proporción de colonización e infección por microorganismos multidrogo-resistentes en pacientes críticamente enfermos de nuestro estudio fue de 37,1% (n=23). Para *E. coli* la proporción de multidrogo-resistencia fue de 63,15% (n=12) mientras que para *K. pneumoniae* fue del 50% (n=7).

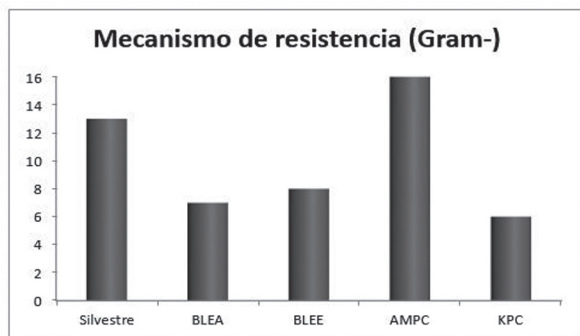


Figura 2. Mecanismos de resistencia de bacterias Gram negativas en la UCI.

Fuente: autores

Tabla 1. Perfil de resistencia de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomona aeruginosa* en una UCI de la ciudad de Pereira, 2015.

	Porcentaje		
	Resistente	Intermedio	Sensible
Escherichia coli (n=19)			
Ampicilina	95	0	5
Ampi/sulba	31	37	31
Piptazo	70	12	17
Cefazolina	75	0	25
Ceftazidima	43	0	56
Ceftriaxona	56	1	43
Cefepima	33	0	66
Aztreonam	35	0	65
Ertapenem	6	0	94
Meropenem	0	0	100
Amicacina	0	0	100
Gentamicina	31	6	63
Tobramicina	18	7	75
Ciprofloxacina	56	13	31
TMS	65	0	35
Klebsiella pneumoniae (n=14)			
Ampi/sulba	46	0	54
Piptazo	46	0	54
Cefazolina	46	0	54
Ceftazidima	31	0	69
Ceftriaxona	38	0	62
Cefepima	23	0	77
Aztreonam	38	0	62
Ertapenem	15	0	85
Meropenem	8	0	92
Amicacina	0	8	92
Gentamicina	15	0	85
Tobramicina	15	0	85
Ciprofloxacina	23	0	77
TMS	23	0	77
Staphylococcus aureus (n=6)			
Oxacilina	50	0	50
Rifampicina	0	0	100
Ciprofloxacina	0	0	100
Levofloxacina	0	0	100
TMP	0	0	100
Clindamicina	0	17	83

Mayo – agosto

Daptomicina	0	0	100
Eritromicina	0	33	67
Linezolid	0	0	100
Vancomicina	0	0	100
Tetraciclina	0	0	100
Pseudomonas aeruginosa (n=5)			
Piptazo	50	0	50
Ceftazidima	60	0	40
Cefepima	60	0	40
Aztreonam	40	0	60
Doripenem	0	20	80
Meropenem	20	20	60
Gentamicina	0	60	40
Tobramicina	20	0	80
Ciprofloxacina	0	0	100

Fuente: autores

Discusión

Este estudio describe el perfil microbiológico de los cultivos positivos del laboratorio de referencia durante un periodo de seis meses. La edad media reportada fue de 57,9 años, similar a otro estudio nacional que refiere una edad media de 54,5 (DE: 20,3 años)¹². La muestra más frecuentemente utilizada fue el hemocultivo, (40,32%), al igual que en otros estudios nacionales^{12,13,19}. Los hemocultivos reportaron un 64% de gram negativos y un 36% de gram positivos, diferente a lo reportado por Molina y Cols quienes reportaron 54,5% de gram negativos y un 43,5% de gram positivos¹². En este estudio se encontró predominancia de aislamiento de microorganismos gram negativos que se correlaciona con los hallazgos de los últimos informes de la Red de Hospitales de GREBO que corresponde a 27 instituciones de Bogotá y 11 fuera de Bogotá (3 Manizales, 1 Villavicencio, 1 Ibagué, 1 Tunja, 1 Neiva, 2 Cundinamarca y 2 Valledupar) y GRUVECO, no obstante muy diferentes a otros países de Suramérica y otras latitudes.

Resulta preocupante la alta presencia de mecanismos de resistencia como las BLEE, con hallazgos de 32% de resistencia para *E. coli* y 16% de resistencia para *K. pneumoniae*; así como la resistencia a carbapenémicos encontrada en el estudio, la cual fue de 28% para *P. aeruginosa*, porcentajes similares a los reportados en otros estudios nacionales^{12,13,19}.

Es importante destacar que comparativamente con el informe de GREBO 2013, la tasa de resistencia a ciprofloxacina para la *P. aeruginosa* fue del 20,6%, en la institución implicada en el estudio se evidenciaron resistencias cercanas al 0%, hecho que puede interpretarse basado en los protocolos de restricción de uso de quinolonas en el servicio de UCI durante los últimos dos años, las cuales son utilizadas exclusivamente en casos con clara indicación clínica, guiados por perfiles de sensibilidad y resistencia microbiológica.

Como es del saber del personal que se desempeña en atención en salud y especialmente en UCI, es de suprema importancia el conocimiento de la flora microbiológica específica de cada uno de los centros hospitalarios, así como de sus servicios en forma independiente, pues de esto dependen las estrategias de manejo antimicrobiano que se establecen para el tratamiento de las diferentes patologías infectocontagiosas, tanto extra como intrahospitalarias y por ende la posibilidad de éxito terapéutico; además permite alimentar las bases de datos nacionales e internacionales para correlacionar los datos estadísticos y colaborar en la generación de estrategias de vigilancia epidemiológica pertinentes. Es importante realizar estudios de vigilancia donde se apliquen programas y estrategias como la propuesta por la OMS “Antimicrobial Stewardship” debido al impacto documentado de las mismas, desde la reducción de la prescripción antibiótica en aproximadamente un 10%^{20,22,24-27}; disminución de costos de la terapia antimicrobiana por paciente día, pasando de 16,93 dólares en 2013 a 8,44 dólares en 2015 (95% CI \$7.8 - \$9.18; p<0.001)^{11,20,22}; y descenso en la mortalidad del 20,7% al 16%^{28,29}.

Limitaciones

La principal limitación de este estudio es el tamaño de muestra, lo cual no permite extrapolar información a otras instituciones ni a la mayoría de la población de la ciudad, sin embargo, esta información resulta de gran importancia en el contexto local, configurando el punto de partida de futuros proyectos de investigación e intervención cuyo objetivo común es reducir la aparición de resistencia a los antimicrobianos y sus efectos asociados. Se considera como limitación el no ahondar en la información clínica de los pacientes y en su correlación con los resultados

microbiológicos, lo cual debe ser realizado en futuros estudios. Se propone la realización de estudios multicéntricos en la ciudad y el Eje Cafetero de mayor complejidad con la participación de la Universidad Tecnológica de Pereira, que configuren el desarrollo e implementación de protocolos y estrategias de uso racional de agentes antimicrobianos en el medio extra e intrahospitalario.

Conclusiones

El microorganismo de mayor aislamiento fue el germen gram negativo *E. coli* (microorganismo de mayor positividad en urocultivo) seguido por *K. pneumoniae* (microorganismo de mayor positividad en hemocultivo y aspirado traqueal). Los principales mecanismos de resistencia desarrollados por gram negativos fueron las betalactamasas tipo AmpC y los BLEE, lo cual configuró un alto porcentaje de microorganismos multidrogo-resistentes y altas resistencias encontradas para *E. Coli*. Es importante implementar de manera urgente programas de vigilancia y educación con el fin de evitar la progresión de resistencia de microorganismos como *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa*. El perfil de resistencia reportado en este estudio constituye la línea de base para el establecimiento de un subsistema de vigilancia en la ciudad que contribuya a los perfiles nacionales.

Consideraciones éticas

Para resguardar los aspectos éticos del estudio, el proyecto fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira en la categoría de "Investigación sin riesgo" según el artículo 11 de la resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud 29, así como por parte del gerente de la clínica quien autorizó el acceso a la información clínica y laboratorios de los pacientes.

Financiamiento

El presente estudio fue financiado en su totalidad por parte de los autores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Agradecimientos

Al Dr. Mauricio De La Rosa, director médico de la Clínica los Rosales S.A; Dr. Carlos Mario Sánchez, Coordinador de UCI; Enfermera jefe, Gabriela Ortiz Gómez, coordinadora UCI; Bacterióloga, Liliana Constanza Londoño, Coordinadora del laboratorio de la Clínica Los Rosales S.A.

Referencias bibliográficas

1. Sligl W, Taylor G, Brindley PG. Five years of nosocomial Gram-negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. *Int J Infect Dis.* 2006 Jul;10(4):320-5.
2. Streit JM, Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001). *Int J Antimicrob Agents.* 2004 Aug;24(2):111-8.
3. Yildirim S, Nursal TZ, Tarim A, Torer N, Noyan T, Demiroglu YZ, et al. Bacteriological profile and antibiotic resistance: comparison of findings in a burn intensive care unit, other intensive care units, and the hospital services unit of a single center. *J Burn Care Res.* 2005;26(6):488-92.
4. Rhomberg PR, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility pattern comparisons among intensive care unit and general ward Gram-negative isolates from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program (USA). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006 Sep;56(1):57-62.
5. Strich JR, Palmore TN. Preventing Transmission of Multidrug-Resistant Pathogens in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am.* 2017 Sep;31(3):535-50.
6. Katsios CM, Burry L, Nelson S, Jivraj T, Lapinsky SE, Wax RS, et al. An antimicrobial stewardship program improves antimicrobial treatment by culture site and the quality of antimicrobial prescribing in critically ill patients. *Crit Care.* 2012 Nov 5;16(6):R216.
7. Meric M, Willke A, Caglayan C, Tokar K. Intensive care unit-acquired infections: incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital. *Jpn J Infect Dis.* 2005 Oct;58(5):297-302.
8. Chelazzi C, Pettini E, Villa G, De Gaudio AR. Epidemiology, associated factors and outcomes of ICU-acquired infections caused by Gram-negative bacteria in critically ill patients: an observational, retrospective study. *BMC anesthesiol.* 2015;15(1):125-32.
9. Fihman V, Messika J, Hajage D, Tournier V, Gaudry S, Magdoud F, et al. Five-year trends for ventilator-associated pneumonia: Correlation between microbiological findings and antimicrobial drug consumption. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46(5):18-25.
10. Pulcini C, Dellamonica J, Bernardin G, Molinari N, Sotto A. Impact of an intervention designed to improve the documentation of the reassessment of antibiotic therapies in an intensive care unit. *Med Mal Infect.* 2011;41(10):546-52.
11. Amer MR, Akhras NS, Mahmood WA, Al-Jazairia AS.

Mayo – agosto

- Antimicrobial stewardship program implementation in a medical intensive care unit at a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2013;33(6):547-54.
12. Molina F, Díaz C, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, Dueñas C, et al. Perfil microbiológico de la Infecciones en Unidades de Cuidados Intensivos de Colombia (EPISEPSIS Colombia). *Med. Intensiva.* 2011;35(2):75-83.
 13. Hernández-Gómez C, Blanco V, Mota G, Correa A, Maya J, Cadena E, et al. Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia. *Biomédica.* 2014;34(1):91-100.
 14. Jroundi I, Khoudri I, Azzouzi A, Zeggwagh AA, Benbrahim NE, Hassouni F, et al. Prevalence of hospital-acquired infection in a Moroccan university hospital. *Am J Infect Control.* 2007;35(6):412-6.
 15. Al-Yamani A, Khamis F, Al-Zakwani I, Al-Noomani H, Al-Noomani J, Al-Abri S. Patterns of Antimicrobial Prescribing in a Tertiary Care Hospital in Oman. *Oman Med. J.* 2016;31(1):35-9.
 16. Martínez-González NA, Coenen S, Plate A, Colliers A, Rosemann T, Senn O, et al. The impact of interventions to improve the quality of prescribing and use of antibiotics in primary care patients with respiratory tract infections: a systematic review protocol. *BMJ open.* 2017;7(6):e016253.
 17. Martin CM. Antibiotic Stewardship in Long-Term Care: A Call to Action. *Consult Pharm.* 2016;31(7):358-64.
 18. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit care Med.* 2012;40(3):754-61.
 19. Martínez E, Hernández C, Pallares C, Pacheco R, Hurtado K, Recalde M. Frecuencia de aislamientos microbiológicos y perfil de resistencia bacteriana en 13 clínicas y hospitales de alta complejidad en Santiago de Cali-Colombia. *Infectio.* 2014;18(1):3-11.
 20. Libertin CR, Watson SH, Tillett WL, Peterson JH. Dramatic effects of a new antimicrobial stewardship program in a rural community hospital. *Am J Infect Control.* 2017;45(9):979-82.
 21. Medina D, Díaz J, Pérez G. Perfil microbiológico de las infecciones Nosocomiales en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. *RFS.* 2011;5(2):41-51.
 22. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309-32.
 23. Wayne P. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI Document M100-S25, Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015;35(3).
 24. Persell SD, Doctor JN, Friedberg MW, et al. Behavioral interventions to reduce inappropriate antibiotic prescribing: a randomized pilot trial. *BMC Infect Dis.* 2016 Aug 5;16(1): 373.
 25. Williams A, Mathai AS, Phillips AS. Antibiotic prescription patterns at admission into a tertiary level intensive care unit in Northern India. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011;3(4):531.
 26. Ma X, Xie J, Yang Y, et al. Antimicrobial stewardship of Chinese ministry of health reduces multidrug-resistant organism isolates in critically ill patients: a pre-post study from a single center. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):704.
 27. Hou D, Wang Q, Jiang C, Tian C, Li H, Ji B. Evaluation of the short-term effects of antimicrobial stewardship in the intensive care unit at a tertiary hospital in China. *PloS one.* 2014;9(7):e101447.
 28. Malani AN, Richards PG, Kapila S, Otto MH, Czerwinski J, Singal B. Clinical and economic outcomes from a community hospital's antimicrobial stewardship program. *Am J Infect Control.* 2013;41(2):145-8.
 29. Artículo 11 de la resolución 008430, de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. 4-10-1993, pág3.