

# Frecuencia de Antibioticoterapia en Pacientes Hospitalizados y Factores de Riesgo Asociados

## Antibiotic therapy frequency in hospitalised patients and associated risk factors

Alicia Jiménez-Álvarez<sup>1</sup>, Pedro Acosta-Gutiérrez<sup>1</sup>, Mario A. León-Govea<sup>1</sup>,  
Eduardo J. Contreras-Mendoza<sup>1</sup>, Rebeca O. Millán-Guerrero<sup>1</sup>,  
Benjamín Trujillo-Hernández<sup>1</sup> y Clemente Vásquez<sup>2</sup>

1 Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital General de Zona y Medicina Familiar No. 1 IMSS, Colima, México

2 Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Colima, Colima. clemvas@uocol.mx

Recibido 11 Junio 2008/Enviado para Modificación 20 Diciembre 2008/Aceptado 7 Marzo 2009

### RESUMEN

**Objetivo** Determinar la frecuencia del uso e indicaciones de antimicrobianos en pacientes hospitalizados.

**Métodos** Fecha y lugar de ejecución: Del 1º de mayo al 30 de junio de 2006. Colima, México. Se realizó un estudio transversal analítico. Se incluyeron 400 pacientes de ambos sexos hospitalizados en cualquier servicio de un hospital de segundo nivel. Las variables estudiadas fueron: edad, género, servicio de procedencia; de los antibióticos se evaluó su frecuencia, tipo de antibiótico, si se utilizó en forma profiláctica o terapéutica, como monoterapia o terapia mixta, tiempo de inicio posterior al ingreso, días de tratamiento, motivo de cambio o suspensión del esquema terapéutico, cuantos tuvieron esquema completo, si hubo o no cultivo.

**Resultados** El 63 % de los pacientes estudiados recibieron antibioticoterapia y en 46 % su uso fue profiláctico. Cirugía general fue el servicio que presentó una asociación estadística significativa para uso de antibióticos (OR 3,9, IC 1,7-8,9;  $p < 0,01$ ); mientras que el servicio de medicina interna presentó un factor protector (OR 0,5, IC 0,3-0,8,  $p < 0,01$ ) Los betalactámicos fueron el grupo más frecuentemente utilizado (47 %). El promedio de días de tratamiento antibacteriano fue  $3,8 \pm 3,3$  días y el tiempo desde su ingreso a la aplicación de antibiótico fue de  $13,6 \pm 47,4$  horas. El 2,8 % de pacientes tenían cultivo.

**Conclusiones** El 63 % de los pacientes hospitalizados recibieron antibioticoterapia. Es necesario evaluar el impacto profiláctico de los antibióticos sobre la frecuencia y características de las infecciones intrahospitalarias y determinar su costo beneficio.

**Palabras Clave:** Profilaxis antibiótica, infección, riesgo, cirugía (*fuentes: DeCS, BIREME*).

**ABSTRACT**

**Objective** Determining antimicrobial indication and frequency of use in hospitalised patients.

**Materials and methods** Date and place of work: May 1<sup>st</sup> to June 30<sup>th</sup> 2006, Colima, Mexico. An analytical cross-sectional study was carried out; it involved 400 patients from both sexes hospitalised in different second level hospital departments. The variables analysed were: age, gender and the department from which each patient was referred. Antibiotics were evaluated according to type, frequency of use, whether use was prophylactic or therapeutic, whether treatment design was monotherapeutic or mixed, the amount of time taken from being admitted to hospital to beginning treatment, the number of days of treatment, the motive for changing or suspending therapeutic design, the number of patients receiving complete design and the number of patients for whom cultures were or were not done.

**Results** 63 % of the patients received antibiotic therapy, antibiotic use being prophylactic in 46 % of them. The General Surgery Department presented statistically significant antibiotic use association (3.9 OR; 1.7-8.9 CI;  $p < 0.01$ ) and the Internal Medicine Department presented a protector factor (0.5 OR, 0.3-0.8 CI,  $p < 0.01$ ). Betalactamic antibiotics were most frequently used (47%). Mean antibacterial treatment lasted  $3.8 \pm 3.3$  days and the amount of time taken from hospital admittance to beginning antibiotic treatment was  $13.6 \pm 47.4$  hours. Cultures were done for 2.8 % of the patients.

**Conclusion** 63 % of hospitalised patients received antibiotic therapy. The prophylactic impact of antibiotics on intrahospital infection frequency and characteristics should be evaluated and their cost-benefit calculated.

**Key Words:** Antibiotic prophylaxis, infection, risk, general surgery (*source: MeSH, NLM*).

Los antibióticos son las drogas que más se prescriben en el ámbito mundial. En el año de 1997, el gasto mundial por uso de antibióticos fue de 17 000 millones de dólares y en 1999 esta cifra se incrementó a 31 000 millones de dólares (1).

Por otra parte, se ha estimado que cerca del 10 al 50 % de las prescripciones antimicrobianas son innecesarias (2,3). Se sabe que dosis subóptimas de antibióticos, tratamientos cortos o falta de apego de pacientes por tratamientos prolongados son algunos de los factores que han contribuido a la resistencia bacteriana (2-4). Además se sabe que un uso inadecuado de un antibiótico representa no sólo un gasto, sino también un riesgo innecesario para la comunidad.

Ante la evidencia de que el abuso en la utilización de los antibióticos es una realidad, es indispensable conocer el contexto local de prevalencia y modo de utilización de los mismos. El propósito es racionalizar y mejorar la evaluación

clínica para su uso hospitalario a fin de disminuir el impacto en la ecología de resistencia, además de garantizar la seguridad, eficacia y vida útil de los antibióticos, aminorar sus complicaciones y disminuir el impacto económico que estos generan (5-11).

Por lo anterior, realizamos el siguiente estudio cuyo objetivo fue determinar la frecuencia de uso e indicaciones de los antibióticos en pacientes hospitalizados en el Hospital General de Zona y Medicina Familiar (HGZMF) No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de Colima, Colima, México.

### MÉTODOS

Del 1º de mayo al 30 de junio de 2006 se realizó un estudio transversal analítico. Se incluyeron pacientes de ambos sexos hospitalizados en cualquier servicio del HGZMF No. 1 IMSS Colima, México.

La población total fue de 1 292 personas. El tamaño de una muestra probabilística finita estimada fue de 384. El tamaño de la muestra final fue de 400 personas. A través de un muestreo no probabilístico por cuota, se seleccionaron a los pacientes que se hospitalizaron durante los meses de mayo y junio del 2006, hasta completar el tamaño muestral.

La información fue recolectada del expediente clínico y del paciente. Las variables determinadas fueron: edad, género, servicio de procedencia; de los antibióticos se evaluó su frecuencia, tipo de antibiótico, si se utilizó en forma profiláctica o terapéutica (si hubo justificación en el expediente clínico o manifestaciones clínicas de infección), si se utilizaron como monoterapia o terapia mixta, tiempo de inicio posterior al ingreso hospitalario, días de tratamiento, motivo de cambio o suspensión del esquema terapéutico, cuantos pacientes tuvieron esquema completo y si había o no cultivo. Además, determinamos el número de egresos hospitalarios y frecuencia de infecciones intrahospitalarias durante el tiempo de estudio, lo anterior lo realizamos para evaluar el impacto de la antibioticoterapia sobre la frecuencia de infecciones intrahospitalarias.

#### Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva como promedios, desviación estándar, porcentajes y gráficas de barras. La comparación de variables cualitativas se realizó con la prueba de  $\chi^2$ , mientras que para variables cuantitativas utilizamos las pruebas t de Student o U de Man-Whitney (varianzas iguales o diferentes respectivamente). La comparación de porcentajes fue determinado con las pruebas de  $\chi^2$

o exacta de Fisher. Para determinar la influencia de los servicios como factores de riesgo para uso de los antibióticos utilizamos la razón de momios (OR), fracción atribuible y fracción prevenible. En todas las pruebas utilizamos un intervalo de confianza (IC) del 95 % y se consideró significancia estadística cuando  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

De los 400 expedientes clínicos revisados, el 63 % ( $n=252$ ) recibieron terapia antimicrobiana. El promedio de edad de los pacientes estudiados fue de  $43,2 \pm 22,8$  años (intervalo de 1 a 93 años): por la distribución por género se encontró que el 71 % ( $n=179$ ) y 29 % ( $n=73$ ) fueron mujeres y hombres respectivamente.

Sólo 30 % ( $n=75$ ) de los expedientes de los pacientes con antibioticoterapia tuvieron anotado el motivo de la indicación.

En la Tabla 1 se observa que los servicios de Ginecología y Obstetricia (32,5 %), Cirugía General (16,3 %) y Medicina Interna (15,1 %) fueron los que utilizaron más frecuentemente antibioticoterapia. Al considerar a los servicios como factores de riesgo para emplear antibióticos, sólo el servicio de Cirugía General presentó una asociación estadística. Por otra parte, el servicio de Medicina Interna se expresó como un factor protector (Tabla 1).

En relación a la forma de utilización de los antibióticos, se encontró que el 46 % (intervalo de 20 a 100 %) de los servicios emplearon antibioticoterapia en forma profiláctica. Como se indica en la Tabla 2, los servicios de Neurocirugía y Ginecología y Obstetricia fueron los que utilizaron más frecuentemente los antibióticos en forma profiláctica y son considerados como factores de riesgo. Mientras que los servicios de Medicina Interna y Nefrología son los servicios que utilizaron más frecuentemente los antibióticos en forma terapéutica y pueden ser considerados como factores protectores.

Se prescribieron 23 tipos de antibióticos y los betalactámicos fue el grupo más frecuentemente utilizado (47 %). En la Tabla 3 se observa que el 33,3 % de los antibióticos se prescribieron como monoterapia. Los antibióticos más usados como monoterapia fueron cefotaxima (58 %), ciprofloxacino (13,6 %) y ampicilina (9,5 %). Mientras que la terapia mixta se utilizó en el 62,7 % y los antibióticos que se utilizaron más frecuentemente fueron la cefotaxima (15,1 %), amikacina (12,5 %), ciprofloxacino (12,5 %) y metronidazol (12,5 %). De las terapias antibacterianas mixtas se encontró una variedad de 87 combinaciones y las com-

binaciones más frecuentes fue cefotaxima 500 mg + amikacina 200 mg cada 12 horas (Tabla 4).

**Tabla 1.** Porcentajes de uso de antibióticos por departamentos clínicos (razón de momios, fracción atribuible y significancia estadística)

Departamentos clínicos	Con antibiótico % (n)	Sin antibiótico % (n)	OR (IC)	Fracción atribuible y prevenible*	P
Ginecol.y Obstetricia (n=144)	56,9 (82)	43,1 (62)	0,6 (0,4-1,0)	33,1 (1,8-56)*	0,05
Especialidades médicas					
Medicina Interna	50 (38)	50 (38)	0,5 (0,3-0,8)	48,6 (14,8-69)*	0,009
Nefrología (n=39)	51,8 (20)	48,2 (19)	0,5 (0,3-1,1)	41,5 (13,7-70)*	0,1
Neurología (n=7)	28 (2)	72 (5)	0,2 (0,4-1,9)	77,1 (19-95)*	0,1
Cardiología	0	100 (1)	-	-	-
Psiquiatría	0	100 (2)	-	-	-
Gastroenterología	0	100 (1)	-	-	-
Especialidades quirúrgicas					
Cirugía General	85,4 (41)	14,6 (7)	3,9 (1,7-8,9)	74,5 (41,4-88)	0,0002
Traumatología y Ortopedia	80 (24)	20 (6)	2,4 (0,9-6,2)	59,9 (0,6-84)	0,04
Neurocirugía	87,5 (14)	12,5 (2)	4,2 (0,9-19,1)	76,7 (3,9-95)	0,06
Oncología	80 (4)	20 (1)	2,3 (0,2-21,4)	57,8 (281-95,3)	0,2
Urología	100 (6)	0	-	-	-
Maxilofacial	100 (2)	0	-	-	-
Angiología	100 (6)	0	-	-	-
Otorrinolaringología	100 (2)	0	-	-	-
Pediatría	90 (9)	10 (1)	5,4 (0,8-43,4)	81,6 (46,5-97,7)	0,07
TOTAL	252	148			

\*Fracción prevenible

En cuestión de días de tratamiento antibacteriano, se registró una media de  $3,8 \pm 3,3$  días (intervalo 1 a 23 días). Asimismo, el intervalo de tiempo desde su ingreso a la aplicación de antibiótico fue de  $13,6 \pm 47,4$  horas.

Sólo el 2,8 % de pacientes tuvieron cultivo previo al inicio de la antibioticoterapia. Por otra parte, el 70,6 % de los pacientes con antibioticoterapia se les cambió o suspendió el antibiótico sin justificación explícita en el expediente clínico. Sólo el 22,2 % contaban con esquema completo y 1,2 % modificó el tratamiento por reporte de cultivo.

Por último, examinamos los egresos y frecuencia de infecciones intrahospitalarias por servicio. Para efectos epidemiológicos de nuestro hospital, los servicios médicos se dividen en Especialidades Quirúrgicas, Especialidades Médicas, Pediatría y Ginecología y Obstetricia. Durante los dos meses estudiados se egresaron 1,223 pacientes (596 en mayo y 627 en junio) y se presentaron 17 infecciones (12 en mayo y 5 en junio). La frecuencia de infecciones por servicio fue la siguiente: Cirugía 3 infecciones (0,7 %) de 408 egresos; Ginecología 4 infecciones (1,1 %) de 344 egresos; Medicina Interna 10 infecciones (2,7 %) de 369 egresos y Pediatría no se presentaron infecciones en los 102 pacientes egresados.

**Tabla 2.** Tipo de uso de la antibioticoterapia entre los departamentos clínicos (porcentajes, razón de momios, fracción atribuible y significancia estadística)

Departamentos clínicos	Profiláctico % (n)	Terapéutico % (n)	OR (IC)	Fracción atribuible o prevenible*	P
Ginecología y Obstetricia	79,3 (65)	20,7 (17)	4,8 (2,6-8,9)	79,4 (61,9-88,8)	< 0,01
Especialidades médicas					
Medicina Interna	21,1 (8)	78,9 (30)	0,1 (0,07-0,3)	82,1 (59-92,2)*	< 0,001
Nefrología	20 (4)	80 (16)	0,1 (0,06-0,5)	82,4 (45,6-94,3)*	0,001
Reumatología	100 (1)	0	-	-	-
Neurología	0	100 (2)	-	-	-
Especialidades quirúrgicas					
Cirugía General	56,1 (23)	43,9 (18)	1 (0,5-2,0)	12 (72-55)	0,9
Neurocirugía	85,7 (12)	14,3 (2)	5,1 (1,1-23,5)	80,6 (11,5-95,8)	0,02
Traumatología y Ortopedia	54,2 (13)	45,8 (11)	0,9 (0,4-2,1)	6,0 (118-59,6)*	0,3
Angiología	66,7 (4)	33,3 (2)	1,6 (0,2-9,0)	38,2 (243-88,9)	0,2
Otorrinolaringología	50 (1)	50 (1)	0,8 (0,05-12,9)	-	0,9
Oncología	100 (4)	0	-	-	-
Urología	33,3 (2)	66,7 (4)	0,3 (0,07-2,1)	-	0,4
Maxilofacial	0	100 (2)	-	-	-
Oftalmología	0	100 (1)	-	-	-
Pediatría	33,3 (3)	66,7 (6)	0,3 (0,09-1,5)	61 (58,3-90,5)	0,1
TOTAL	46,6 (140)	53,4 (112)			

\*Fracción prevenible

**Tabla 3.** Distribución de utilización por fármaco en terapia mixta y monoterapia

Grupo de antibiótico	Fármaco	Terapia mixta % (n)	Monoterapia % (n)	Frecuencia
Betalactámicos	Cefotaxima	19 (23)	81 (98)	121
	Ampicilina	36 (9)	64 (16)	25
	Ceftazidima	46,7 (7)	53,3 (8)	15
	Dicloxacilina	57,1 (8)	42,9 (6)	14
	Ceftriaxona	90 (9)	10 (1)	10
	PGSC	100 (8)	0	8
	Imipenem	50 (1)	50 (1)	2
	Cefepime	100 (2)	0	2
	Cefalotina	0	100 (1)	1
	Cefuroxima	100 (1)	0	1
PG procainica	100 (1)	0	1	
Aminoglucósidos	Amikacina	79,2 (19)	20,8 (5)	24
Quinolonas	Ciprofloxacino	45,2 (19)	54,8 (23)	42
	Levofloxacino	42,9 (3)	57,1 (4)	7
	Gatifloxacino	50 (1)	50 (1)	2
Rifampicina	Rifampicina	100 (1)	0	1
Amfenicol	Cloranfenicol	66,7 (2)	33,3 (1)	3
Clindamicina	Clindamicina	100 (11)	0	11
Sulfamida	TMP-SMX	80 (4)	20 (1)	5
Antimicótico	Itraconazol	100 (1)	0	1
	Nistatina	100 (1)	0	1
Nitronidazoles	Metronidazol	90,5 (19)	9,5 (2)	21
Vancomicina	Vancomicina	66,7 (2)	33,3 (1)	3

PG= Penicilina G; PGSC=Penicilina G Sódica Cristalina;TMP-SMX=Trimetoprim Sulfametoxazol

**Tabla 4.** Combinaciones más utilizadas en terapia mixta

Combinación	Posología	Frecuencia	(%)
Cefotaxima	500 mg IV c/8	7	8,0
Amikacina	200 mg IV c/12		
Cefotaxima	1 gr IV C/8	5	5,7
Ciprofloxacino	500 mg VO c/12		
Ampicilina	1 gr IV C/6	5	5,7
Cefotaxima	1 gr IV C/6		
Imipenem	1 g IV c/8	3	3,4
Clindamicina	500 mg IV c/8		
Amikacina	200 mg IV c/24	3	3,4
Dicloxacilina	500 mg IV c/6		
Clindamicina	600 mg IV c/6	3	3,4
Cefotaxima	1 gr IV C/8		

## DISCUSIÓN

En este trabajo encontramos que el 63 % de los pacientes hospitalizados tuvieron antibioticoterapia, que es muy alto, ya que la literatura marca un porcentaje del 30 % (4). Por departamento o servicios médicos, las Especialidades Quirúrgicas fueron las que más frecuentemente prescribieron antibióticos a sus pacientes con porcentaje entre 80 a 100 %; mientras que las Especialidades Médicas la frecuencia del uso de esta práctica fue del 28 a 52 %. De 30 a 50 % de los antibióticos utilizados se prescriben con la finalidad de evitar infecciones (4). En nuestro trabajo encontramos que la terapia antimicrobiana profiláctica predominó en 46,6 % de los casos y el resto (54,4 %) se utilizó en procesos infecciosos ya establecidos. La utilización de antibióticos en forma profiláctica en nuestro estudio es alta en comparación a estudios previos en donde la antibioticoterapia se inició cuando existió un proceso infeccioso establecido (12). Se sabe que la terapia profiláctica en general se debe limitar a intervenciones quirúrgicas con datos que apoyen su uso. En nuestro estudio encontramos que las Especialidades Quirúrgicas fueron las que más frecuentemente utilizaron la antibioticoterapia y desde el punto de vista estadístico, estos servicios médicos se comportaron como factor de riesgo con una fracción atribuible entre 57 a 75 %. También se encontró que en las Especialidades Quirúrgicas el motivo de la indicación de los antibióticos fue profiláctico, sin embargo, queda pendiente de evaluación si dicha práctica profiláctica se realizó en el preoperatorio, si existió congruencia terapéutica en relación con la clasificación del método quirúrgico (limpio, limpio-contaminado, etc.), si la dosis es la recomendada y si se administró 30 a 60 minutos antes de la incisión como marca la literatura (4).

Es importante destacar que la finalización del esquema de antibioticoterapia propuesto para cada patología no se especificó en el 70,6 % de los casos, por lo

que no sabemos si realmente se cumplió el objetivo o ciclo terapéutico o hubo sospecha en el transcurso de la hospitalización o hubo presencia de infecciones sobre añadidas o microorganismos resistentes a múltiples fármacos.

Por otra parte, el uso de la terapia mixta antimicrobiana se justifica en el tratamiento empírico cuando existen las siguientes situaciones; infección por agente etiológico desconocido, infección polimicrobiana o con el objetivo de incrementar la actividad antimicrobiana y prevenir resistencia. En nuestro estudio encontramos que la terapia mixta se utilizó en 32,9 % de los casos, este porcentaje es bajo cuando lo comparamos con estudios previos realizado en otros hospitales de América Latina y semejantes al nuestro, en donde en estos últimos la terapia mixta se utiliza hasta en el 68 % (13).

El 97,2 % de nuestros pacientes no tuvieron cultivo previo a la antibioticoterapia, aunque este porcentaje es alto, es muy semejante a lo reportado por otros autores quienes encontraron una frecuencia del 87 % (13). Es importante señalar que con la utilización del cultivo se disminuye la estancia hospitalaria, la antibioticoterapia es específica, no se promueve la resistencia bacteriana y en consecuencia se disminuyen los costos.

En relación al tipo de antibiótico, el grupo farmacológico mas prescrito fue de los betalactámicos, ya que se utilizaron en 62,3 % de los pacientes seguido de los aminoglucósidos lo cual concuerda con estudios previos (12).

En cuanto a fármacos de amplio espectro, la cefotaxima se prescribió como monoterapia en el 58 % de los casos, lo cual es superior al 31 % reportado en estudios previos (13). La gran mayoría de pacientes tratados con un solo antibiótico (32,5 %) fue en el servicio de Ginecoobstetricia, en donde aún queda por determinar si este fármaco fue utilizado correctamente.

Encontramos que la duración promedio de días de uso de terapia antibacteriana fue de 3,8 días y se considera que el tratamiento debe durar lo suficiente para evitar recidivas sin llegar a niveles tóxicos, en el estudio de Gómez en Perú reporta un promedio de 3,4 días como tratamiento después de una cirugía, lo cual concuerda con los resultados de este estudio (13). Claro está que no podemos afirmar que este tiempo obtenido fue insuficiente puesto que cada patología requiere diferentes días de uso y no existen datos concluyentes que establezcan los días de uso en general.



Finalmente analizamos el impacto de la terapéutica antimicrobiana sobre la frecuencia de infecciones intrahospitalarias, en donde encontramos que esta fue de 0,7 a 2,7 % y que fue inversamente proporcional a la frecuencia de uso de antibióticos. De tal forma que los servicios quirúrgicos quienes utilizaron frecuentemente antibioticoterapia tuvieron los porcentajes más bajos. Por lo anterior, es necesario realizar estudios en donde se evalué el impacto profiláctico de los antibióticos sobre la frecuencia y características de las infecciones intrahospitalarias y determinar el costo beneficio de esta medida ♦

*Conflictos de interés:* ninguno

## REFERENCIAS

1. Chambers HF, Sande MA. Fármacos antimicrobianos. Consideraciones generales. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica: Goodman and Gilman. México DF : McGraw-Hill, Interamericana; 2003.
2. Black DJ, Ellsworth A. Practical overview of antibiotics for family physicians. *Clinics in Family practice* 2004;6:265-289.
3. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. Harrison: Principios de Medicina Interna. 16ª ed. México, DF: McGraw-Hill, Interamericana; 2006.
4. Hessen M, Kaye D. Principles of use of antibacterial agents. *Infect Dis Clin N Am* 2004;18:435-450.
5. Baden LR. Prophylactic antimicrobial agents and the importance of fitness. *N Engl J Med* 2005;353:1052-1054.
6. Belongia EA, Schwartz B. Strategies for promoting judicious use of antibiotics by doctors and patients. *BMJ* 1998;317:668-671.
7. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005;353:977-987.
8. Carbon C, Bax R. Regulating the use of antibiotics in the community. *BMJ* 1998;317:663-665.
9. Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005;353:988-998.
10. Rodríguez-Noriega E, Morfin-Otero R, Esparza-Ahumada S. The use of quinolones in developing countries. *Drugs* 1993;45:42-45.
11. Wenzel RP. The antibiotic pipeline—challenges, costs, and values. *N Engl J Med* 2004;351:523-526.
12. Valsecchia M, Aguirre J, Roitter C, Malgor L, Brunel E, Comba A. Estudio multicéntrico de utilización de antibióticos en hospitales de la región Nordeste y Central de Argentina. *Acta Physiol Pharmacol Therap Latinoam* 1996;50:49.
13. Gómez TPJC. Uso de antibióticos en el hospital central de la fuerza área del Perú. En el periodo agosto de 2001 a enero de 2002. *Rev Mex Patol Clin* 2003;50:97-103.