



Comunicación Corta

Tendencia en el consumo de carbapenems en un hospital de asociación público privada

Trend in the consumption of carbapenems in a public-private partnership hospital

DOI

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.142.1059>

Enrique Otoya-Durand^{1,a,b}, Jorge Alonso García-Mostajo^{1,a,c}, Priscilla Rivera-Morón^{2,d}

RESUMEN

Introducción: Los hospitales deben evaluar su consumo de antibióticos y su relación con la resistencia bacteriana local. **Objetivo:** Identificar la tendencia en el consumo de carbapenems y explorar su correlación con cultivos de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. **El estudio:** Estudio ecológico realizado en un hospital de Lima - Perú. Se midió el consumo de imipenem y meropenem en un año y calculó la correlación con cultivos de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. **Hallazgos:** El consumo de imipenem no tuvo variaciones relevantes y el de meropenem tuvo tendencia a disminuir. La frecuencia de cultivos con *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente fue baja y con leve tendencia a la disminución. Hubo correlación significativa positiva entre la dosis diaria definida de meropenem según estancia y egresos hospitalarios con cultivos de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (0,71, $p < 0,01$ y 0,64, $p = 0,02$, respectivamente). **Conclusión:** Hubo tendencia a la disminución y correlación significativa en el consumo de meropenem y cultivos de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.

Palabras Clave: Carbapenémicos; *Pseudomonas aeruginosa*; tendencias (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Background: Hospitals should evaluate their antibiotics use and the relationship with local bacterial resistance. **Objective:** Identify the trend in the consumption of carbapenems and explore its correlation with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* cultures. The study: An ecological study was carried out in a hospital in Lima - Peru. We measured the consumption of imipenem and meropenem in one year and calculated the correlation with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* cultures. **Findings:** The consumption of imipenem had no significant variations, but meropenem had a tendency to decrease. There was a significant positive correlation between the defined daily dose of meropenem according to hospital stay and discharges with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* cultures (0.71, $p < 0.01$ and 0.64, $p = 0.02$, respectively). **Conclusion:** There was a downward trend in the consumption of meropenem and this had a significant correlation with the decrease in multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* cultures.

Keywords: Carbapenems; *Pseudomonas aeruginosa*; trends.. (Source: DeCS-BIREME).

FILIACIÓN

1. Servicio de Medicina Interna, Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente, Lima, Perú.
2. Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital María Auxiliadora, Lima, Perú.
 - a. Médico Internista.
 - b. Maestro en medicina.
 - c. Maestro en salud pública.
 - d. Médico Ginecóloga.

ORCID

1. Enrique Otoya Durand
[0000-0003-3307-0251](https://orcid.org/0000-0003-3307-0251)
2. Jorge Alonso García Mostajo
[0000-0002-8073-0008](https://orcid.org/0000-0002-8073-0008)
3. Priscilla Rivera Morón
[0000-0002-1796-4338](https://orcid.org/0000-0002-1796-4338)

CORRESPONDENCIA

Enrique Otoya Durand
Dirección: Av. 26 de noviembre s/n, Villa María del Triunfo - Lima, Perú.
Teléfono: 943555119

EMAIL

enrique.otoya.d@gmail.com

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores niegan conflictos de interés.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciamiento.

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 28/03/2021
Aceptado: 15/05/2021

COMO CITAR

Otoya Durand, E., García-Mostajo, J., & Rivera-Morón, P. Tendencia en el consumo de carbapenems en un hospital de asociación público privada. Revista Del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, 2021, 14(2), 184 - 189. <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.142.1059>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que la resistencia antibiótica es una de las 10 amenazas más importantes para la salud pública que enfrenta la humanidad. El mal uso de antibióticos acelera la resistencia natural de los microorganismos y sin antibióticos efectivos para la prevención y tratamiento de infecciones, incluso los procedimientos médicos serían de muy alto riesgo^(1,2).

Como parte del rol líder que ha ejercido la OMS en la respuesta a la resistencia antibiótica en las últimas dos décadas, publicó en el 2021 el reporte GLASS, documento que incluye datos sobre resistencia antibiótica en 70 países. No se reporta datos sobre *Pseudomonas aeruginosa*, pero detalla que *Acinetobacter spp*, bacteria con la que comparte múltiples características, tiene una alta resistencia a los antibióticos de tipo carbapenem, con una mediana de 64,3% para imipenem y 64% para meropenem⁽²⁾.

Para *Pseudomonas aeruginosa* se ha descrito una resistencia mayor a 10% para todos los grupos de antibióticos que suelen estar bajo vigilancia. En Europa se ha reportado que 12% de los cultivos de *Pseudomonas aeruginosa* eran multirresistentes, es decir que presentaban resistencia a por lo menos tres grupos de antibióticos y 16,5% lo eran a imipenem o meropenem. En Perú, se ha reportado multirresistencia hasta en 59,3% de los cultivos⁽³⁻⁵⁾.

Lo descrito constituye un grave problema debido a que *Pseudomonas aeruginosa* es una bacteria involucrada en diversas infecciones asociadas a la atención en salud, siendo el cuarto patógeno más comúnmente aislado en dichas infecciones. Así mismo, se le ha asociado a mayor mortalidad en comparación a otros microorganismos⁽⁶⁾.

Por otro lado, a nivel global, se ha reportado un aumento general en el consumo de antibióticos. Uno de los principales problemas radica en que hay un incremento en el consumo de antibióticos que deberían ser el último recurso, como son los de tipo carbapenem. Si bien en el país contamos sólo con algunos estudios aislados sobre el tema y no con datos de magnitud nacional que describan y evalúen la tendencia en el consumo de este tipo de antibióticos, la situación podría no ser diferente al aumento descrito internacionalmente⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Así, resulta de mucha utilidad que cada país e incluso cada institución de salud evalúe el consumo de antibióticos, priorizando la evaluación de los que deben ser conservados para último recurso. Para ello, es necesario que las instituciones establezcan programas de vigilancia de consumo de antibióticos que evalúen periódicamente el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana, así como la relación entre ambos^(11,12).

En este estudio reportamos la tendencia en el consumo de dos antibióticos de tipo carbapenem en un Hospital ubicado en Lima, Perú.

EL ESTUDIO

Se realizó un estudio con diseño ecológico para describir la tendencia en el consumo de imipenem y meropenem durante

el 2016 en el Servicio de Hospitalización Médica del Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente, y explorar la correlación con los cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente durante el mismo periodo.

Dicho hospital es un establecimiento del segundo nivel de atención, ubicado en la ciudad de Lima, que inició sus actividades en el 2014 bajo la modalidad de asociación público privada, siendo junto con otro hospital homólogo ubicado en el Callao los primeros hospitales de tipo bata blanca del país. En esta institución, el Servicio de Hospitalización Médica está en su totalidad a cargo de la especialidad de Medicina Interna, por lo que, a excepción de los servicios quirúrgicos y la unidad de cuidados intensivos, es en este servicio donde se da todo el consumo de antibióticos de pacientes hospitalizados, incluyendo los de tipo carbapenem.

El consumo de antibióticos, cuantificado en número de viales, fue obtenido a través del sistema informático del hospital, al igual que los indicadores mensuales sobre estancia hospitalaria y egresos. Con la información descrita, el consumo de imipenem y meropenem fue determinado calculando la dosis diaria definida (DDD) de cada uno de ellos según 100 días de estancia y 100 egresos. El indicador de estancia correspondió a los días de permanencia de pacientes egresados, comprendidos entre la fecha de ingreso y egreso, y los egresos mensuales a la suma de egresos de pacientes vivos y fallecidos. El número de cultivos positivos para *P. aeruginosa* fue obtenido del sistema informático del área de Microbiología del hospital. Se consideró como multirresistente la resistencia a 3 o más familias de antimicrobianos.

Los datos fueron analizados en el programa estadístico Stata 12.0. Luego de calcular la DDD mensual según estancia y egresos, usando los valores establecidos por la OMS (2 gr para imipenem y 3 gr para meropenem)⁽¹³⁾. Para el objetivo exploratorio, se determinó la correlación entre el consumo mensual de imipenem y meropenem con la frecuencia de cultivos positivos para *P. aeruginosa* multirresistente mediante la prueba de correlación de Spearman. Los datos son presentados en tablas y gráficos que incluyen los resultados mensuales y totales para el periodo de estudio.

En relación a los aspectos éticos, tratándose de un estudio ecológico que no corresponde a investigación en seres humanos, sino que usó información sobre el consumo de antibióticos y número de cultivos positivos para *P. aeruginosa*, fue aprobado por la institución y no requirió la evaluación por parte de un comité de ética en investigación.

HALLAZGOS

Se calculó la DDD mensual según estancia y egresos para imipenem y meropenem, así como la frecuencia de cultivos positivos a *P. aeruginosa* multirresistente para el objetivo exploratorio, en Hospitalización Médica del Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente entre enero y diciembre del 2016.

El promedio mensual de estancia fue de 1671,58 (DS +/- 154,91) y el de egresos hospitalarios fue 196,17 (DS +/- 13,2).

En la tabla 1 se muestra la estancia y egresos para todo el año de estudio.

Durante el año de estudio, se utilizó en total 5260 viales de imipenem y 13734 de meropenem, de 500 mg cada uno. Por otro lado, de un total de 2237 cultivos procesados durante el 2016, 664 resultaron positivos, representando el 29,68% del total. Entre los cultivos positivos, *P. aeruginosa* fue aislada en 47 muestras (7,08%), y de ellas, sólo 31 muestras (4,67%) correspondían a *P. aeruginosa* multirresistente, siendo ésta última la población que fue objeto de análisis. El 74,2% de dichas muestras fueron resistentes a aminoglucósidos, 80,6% a quinolonas, 93,5% a cefalosporinas y 80,6% a carbapenems.

Tabla 1. Estancia y egresos mensuales en el Servicio de Hospitalización Médica del Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente, 2016.

Mes	Estancia hospitalaria total en días		N° de egresos hospitalarios
	cama		
1	1616		197
2	1529		181
3	1850		219
4	1758		205
5	1726		207
6	1555		189
7	1551		171
8	1661		190
9	1998		196
10	1635		207
11	1434		188
12	1747		204

La figura 1 muestra la tendencia de consumo de imipenem y meropenem en DDD /100 estancia y DDD/100 egresos. Para ambos indicadores, hubo una tendencia a la disminución de consumo de meropenem a lo largo del año, a diferencia de imipenem que tuvo una tendencia relativamente estacionaria. El consumo de ambos medicamentos en conjunto disminuyó a lo largo del año de estudio, principalmente por la reducción a casi la mitad del consumo inicial que se observó para meropenem. A pesar de la escasa cantidad de muestras, se observó que la frecuencia de cultivos positivos para *P. aeruginosa* multirresistente también tuvo una tendencia a la disminución en el transcurso del año.

La tabla 2 muestra los resultados del análisis de correlación entre la tendencia en el consumo de imipenem, meropenem y el total de ambos antibióticos con la frecuencia de cultivos positivos para *P. aeruginosa* multirresistente. No hubo una correlación significativa al comparar esta última frecuencia con el consumo de imipenem. Sin embargo, sí se evidenció una correlación importante entre la frecuencia mensual de dichos cultivos y la tendencia en el consumo de meropenem, siendo 0,71 para la tendencia en DDD/100 estancias y 0,64 para la tendencia de consumo en DDD/100 egresos. Una correlación similar se observó cuando se analizó la correlación entre los cultivos y el total de consumo de ambos antibióticos.

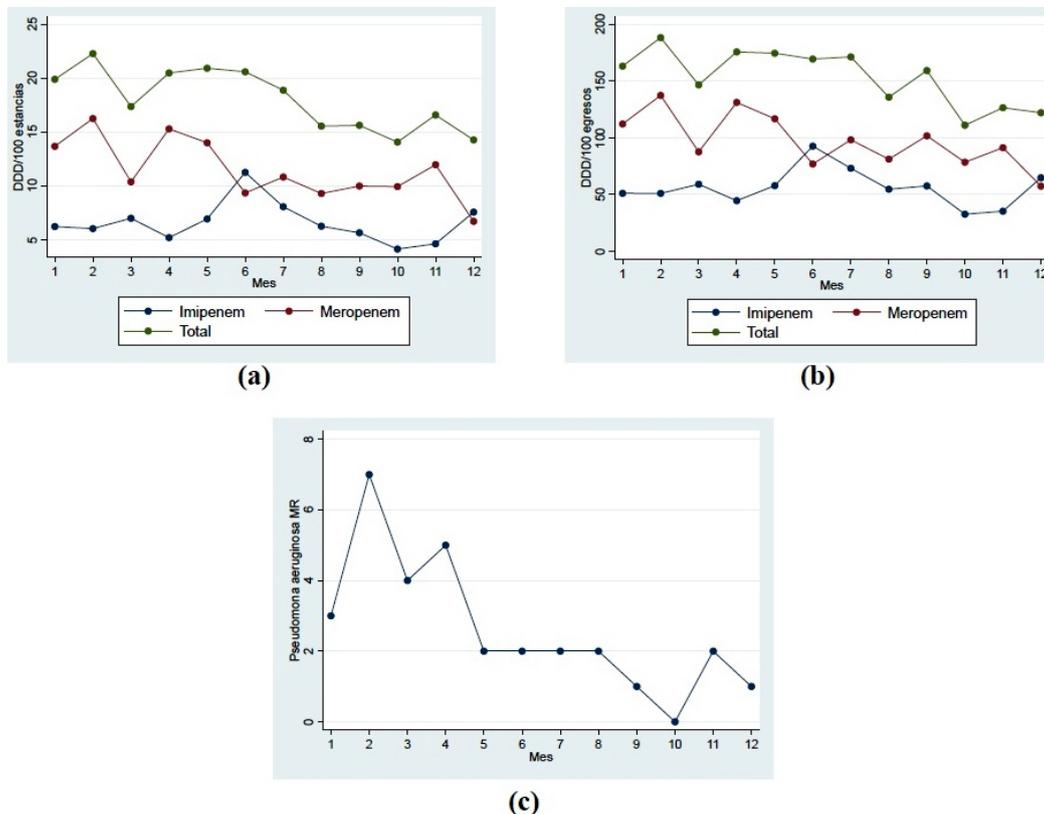


Figura 1.

DDD: dosis diaria definida; *Pseudomonas aeruginosa* MR: *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (a) Tendencia mensual de consumo en DDD/100 estancias (b) Tendencia mensual de consumo en DDD/100 egresos (c) Frecuencia absoluta mensual de cultivos positivos a *Pseudomonas aeruginosa* MR

Tabla 2. Correlación entre tendencia de consumo de carbapenems y *Pseudomona aeruginosa* multirresistente en el Servicio de Hospitalización Médica del Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente, 2016.

	Correlación (Spearman)	p
Imipenem		
DDD/100 estancias	0,04	0,89
DDD/100 egresos hospitalarios	-0,1	0,76
Meropenem		
DDD/100 estancias	0,71	< 0,01
DDD/100 egresos hospitalarios	0,64	0,02
Total		
DDD/100 estancias	0,73	< 0,01
DDD/100 egresos hospitalarios	0,7	0,01

DISCUSIÓN

Durante el año 2016 se observó una tendencia a la disminución en el consumo de meropenem, la misma que tuvo correlación significativa con la disminución en la frecuencia de cultivos positivos para *P. aeruginosa* multirresistente. Por el contrario, la tendencia en el consumo de imipenem se mantuvo por lo general estacionaria y no tuvo correlación significativa.

La medición de las tendencias en el consumo de estos antibióticos en nuestro estudio fue realizada mediante la DDD según estancia y egresos hospitalarios, de manera que se ha podido reflejar claramente la exposición del hospital a los antibióticos estudiados, en el caso de la DDD según estancia, y la presión de los antibióticos estudiados sobre los pacientes (DDD/100 egresos). Dado que para ambos antibióticos se obtuvieron curvas de consumo similares al hacer el análisis según estancia y egresos, se desprende que la exposición hospitalaria y la de pacientes se comportaron de forma similar. En el caso de meropenem, la disminución observada en la tendencia fue para ambos tipos de exposición.

Al analizar la frecuencia de cultivos positivos para *P. aeruginosa*, esta representó el 7,08% del total de cultivos y resultó ser menor que la de otros reportes^(14,15).

El porcentaje de aislamientos de *P. aeruginosa* MR, población incluida en el estudio, fue aún menor (4,67%). Esta frecuencia se asemeja a la de países como Finlandia, Suiza, Noruega o Reino Unido, quienes reportan una resistencia menor a 5%⁽¹⁶⁾. Esta baja frecuencia podría deberse parcialmente a que la Institución donde se realizó el estudio no tiene aún un largo tiempo de funcionamiento, lo que llevaría a que aún no se haya tenido una gran exposición hospitalaria a antibióticos, factor principal para el desarrollo de multirresistencia por parte de *Pseudomona aeruginosa*⁽¹⁷⁾. Dada esta situación, resulta entonces de suma importancia establecer medidas y programas de control de consumo de antimicrobianos a fin de evitar el aumento de esta frecuencia. Para ello, resulta de mucha utilidad continuar realizando mediciones e identificar tendencias de consumo de antimicrobianos y aislamiento de gérmenes resistentes, tal como lo hemos realizado en este estudio. La importancia de implementar dichas mediciones de consumo de antimicrobianos de forma rutinaria en los hospitales ya ha

sido descrita previamente⁽¹⁸⁾.

Nuestra investigación también permitió conocer la frecuencia de resistencia a los diferentes grupos de antimicrobianos en las cepas de *P. aeruginosa* MR incluidas en el estudio. La mayor resistencia se dio a cefalosporinas (93,5%), seguido por quinolonas y carbapenems (80,6%) y menor para aminoglucósidos (74,2%). En el grupo de cefalosporinas sólo se incluyó ceftazidima y cefepime, y si bien se esperaba que las cefalosporinas estén entre las que tenían mayor resistencia, no se esperaba una resistencia tan alta para carbapenems, ya que los reportes de resistencia para estos antibióticos suelen tener frecuencias más bajas. No obstante, nuestro estudio ha incluido todos los cultivos positivos para *P. aeruginosa* MR, sin discriminar entre pacientes infectados y colonizados^(16,19).

La tendencia de consumo de imipenem no tuvo mayor variación durante el año de estudio, a excepción de un aumento hacia la mitad del año, tanto en la DDD/100 estancias como en la DDD/100 egresos hospitalarios. Paradójicamente, el incremento en el consumo de imipenem para este intervalo de tiempo coincide con una disminución en el consumo de meropenem, lo que indicaría una mayor preferencia temporal para dicho antibiótico, lo que podría ser explicado por variaciones en la frecuencia de aislamiento de otras bacterias.

A diferencia de lo reportado por Lepper P, et al.⁽²¹⁾, no encontramos correlación significativa entre la tendencia de consumo de imipenem y la frecuencia de cultivos positivos para *P. aeruginosa* multirresistente.

Por el contrario, la disminución en el consumo de meropenem tuvo una correlación importante y estadísticamente significativa con la disminución en la frecuencia de cultivos positivos para *P. aeruginosa* MR. Esta correlación fue un poco mayor en la DDD/100 estancias (correlación 0,71; $p < 0,01$), en comparación a la DDD/100 egresos (correlación 0,64; $p = 0,02$), concordando con los resultados encontrados por Miyawaki K, et al.⁽²²⁾ Este resultado no es concordante con otros estudios similares que midieron la correlación entre el consumo de meropenem y la frecuencia de *Pseudomona aeruginosa*; sin embargo, a diferencia del nuestro, otros estudios incluyeron el total de cepas y no solo las multirresistentes, no midieron el consumo mediante DDD o tuvieron un incremento en el consumo de meropenem, lo que explica la variación en los resultados⁽²³⁻²⁵⁾.

Pluss-Suard, et al.⁽²⁶⁾ evaluaron la relación entre la resistencia específica a carbapenem por parte de *Pseudomona aeruginosa* y el consumo de antibióticos en 20 hospitales a lo largo de 4 años, confirmando que hubo una correlación estadísticamente significativa entre ellos. Nuestro estudio a pesar de haber sido realizado sólo en un centro y durante 1 año muestra resultados similares, con la salvedad que en nuestro caso la correlación que se obtuvo al incluir ambos carbapenems en el análisis se debió al efecto de la correlación con meropenem. De manera similar, el estudio de Kallel H, et al.⁽²⁷⁾ identificó una correlación entre el consumo de diferentes antibióticos y la resistencia de *P. aeruginosa*, agregando que el establecer una política de prescripción de antibióticos tuvo un impacto significativo en

los rangos de resistencia.

Miyawaki K y otros autores^(22,25,28,29) sostienen que a pesar de haber varios reportes sobre la relación entre el consumo de carbapenems y la sensibilidad de los cultivos positivos para *P. aeruginosa*, los resultados de estos reportes han sido inconsistentes y la correlación no es uniforme, probablemente debido a la diferencia en el perfil de sensibilidad antimicrobiana y las prácticas de prescripción en cada país. En nuestro caso, debido a la escasa información nacional, no se ha podido hacer comparaciones con estudios locales.

La principal limitación del estudio radica en la baja frecuencia encontrada de cultivos positivos a *P. aeruginosa* MR y el corto tiempo estudio, lo que impide establecer con mayor solidez la correlación entre esta y el consumo de antibióticos, y no permite evaluar si las tendencias observadas son sostenidas en un tiempo mayor al año de estudio. Por otro lado, se ha trabajado con la población de cultivos positivos, lo que no permite distinguir los cultivos realizados en pacientes infectados de los cultivos contaminantes.

En contraste, una de las principales fortalezas del estudio radica en la ventaja que otorga haber trabajado con datos obtenidos de un sistema informatizado que brinda la seguridad de no haber tenido pérdida de datos en las bases analizadas. Es así que se ha podido obtener el número exacto de viales consumidos para cada uno de los medicamentos de estudio y poder hacer un cálculo adecuado y confiable de la DDD. Lo mismo ocurrió con los datos respecto a los indicadores egresos hospitalarios y estancia, y con los datos obtenidos de laboratorio para establecer la frecuencia mensual de cultivos positivos. Lo mencionado es algo que difícilmente se lograría en otras instituciones públicas del país, donde resulta menos probable obtener una base de datos como la de este estudio, que garantiza la exactitud de los mismos.

A pesar de las recomendaciones internacionales^(30,31) para fomentar la innovación e investigación sobre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana local, la cantidad de investigación nacional sobre el tema aún es baja. A pesar de las limitaciones descritas, nuestro estudio constituye una herramienta valiosa para hacer futuras comparaciones, las cuales se facilitan por haber medido el consumo de antibióticos mediante la DDD.

En conclusión, en nuestro estudio se encontró una tendencia a la disminución en el consumo de meropenem y ésta tuvo correlación significativa con la frecuencia de cultivos positivos para *P. aeruginosa* MR. Esta correlación no se observó con imipenem, el cual no tuvo variaciones relevantes en su consumo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO | Antimicrobial resistance [Internet]. WHO. [citado 9 de junio de 2021]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
2. World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report: 2021 [Internet]. Geneva: World Health Organization; [citado 24 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240027336>
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance report - Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net): Annual Epidemiological Report for 2019 [Internet]. Stockholm: ECDC; [citado 24 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf>
4. Horcajada J, Montero M, Oliver A, Sorlí L, Luque S, Gómez-Zorrilla S, et al. Epidemiology and Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2019 [citado 24 de junio de 2021];34(4). Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/CMR.00031-19>
5. García C, Horna G, Linares E, Ramírez R, Tapia E, Velásquez J, et al. Antimicrobial Drug Resistance in Peru. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(3):520-1. doi: 10.3201/eid1803.100878
6. Pachori P, Gothalwal R, Gandhi P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. *Genes Dis*. 2019;6(2):109-19. doi: 10.1016/j.gendis.2019.04.001
7. Goel N, Watal C, Oberoi JK, Raveendran R, Datta S, Prasad KJ. Trend analysis of antimicrobial consumption and development of resistance in non-fermenters in a tertiary care hospital in Delhi, India. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(7):1625-30. doi: 10.1093/jac/ dkr167.
8. Wirtz VJ, Dreser A, Gonzales R. Trends in antibiotic utilization in eight Latin American countries, 1997-2007. *Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health*. 2010;27(3):219-25. doi: 10.1590/s1020-49892010000300009.
9. Resurrección-Delgado C, Chiappe-Gonzalez A, Bolarte-Espinoza J, Martínez-Dionisio L, Muñante-Meneses R, Vicente-Lozano Y, et al. Use of antibiotics in inpatients from a national hospital in Lima, Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2021;37:620-6. doi: 10.17843/rpmesp.2020.374.5073
10. Hernández-Gómez C, Hercilla L, Mendo F, Pérez-Lazo G, Contreras E, Ramírez E, et al. Antimicrobial Stewardship programs in Peru: A fundamental agreement. *Rev Chil Infectol*. 2019;36(5):565-75. doi: 10.4067/S0716-10182019000500565.
11. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-77. doi: 10.1093/cid/ciw118.
12. Centers for Disease Control and Prevention. The core elements of hospital antibiotic stewardship programs: 2019 [Internet]. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2019 [citado 23 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/hospital-core-elements-H.pdf>
13. WHO. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [citado 10 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
14. *Pseudomonas aeruginosa* - Information and Epidemiology Services [Internet]. [citado 9 de junio de 2021]. Disponible en: <http://www.ehagroup.com/resources/pathogens/pseudomonas-aeruginosa/>
15. Hidalgo LF, Marroquín JE, Antogni J, Samalvides F. Prevalencia de infecciones hospitalarias en un hospital peruano de nivel IV, en el año 2008. *Rev Médica Hered*. 2011;22(2). doi: <https://doi.org/10.20453/rmh.v22i2.1106>
16. Data from the ECDC Surveillance Atlas - Antimicrobial resistance [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [citado 10 de junio de 2021]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>
17. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors and Clinical Impact. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(1):43-8. doi: 10.1128/AAC.50.1.43-48.2006
18. Collado R, Losa J, Alba E, Toro P, Moreno L, Pérez M. Evaluación del consumo de antimicrobianos mediante DDD/100 estancias versus DDD/100 altas en la implantación de un Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos. *Rev Esp Quimioter*. [Internet]. 2015 [citado 13 de julio de 2021];28(6):317-21. Disponible en: <https://seq.es/seq/0214-3429/28/6/collado.pdf>
19. García Apac C. Resistencia antibiótica en el Perú y América Latina. *Acta Médica Peru*. [Internet]. 2012 [citado 13 de julio de 2021];29(2):99-103. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172012000200010

20. Livermore DM. Multiple Mechanisms of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our Worst Nightmare? *Clin Infect Dis*. 2002;34(5):634-40. doi: 10.1086 / 338782.
21. Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Högel J, Trautmann M. Consumption of Imipenem Correlates with β -Lactam Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(9):2920-5. doi: 10.1128 / AAC.46.9.2920-2925.2002.
22. Miyawaki K, Miwa Y, Seki M, Asari S, Tomono K, Kurokawa N. Correlation between the consumption of meropenem or doripenem and meropenem susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* in a university hospital in Japan. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(6):946-9. doi: 10.1248 / bpb.35.946.
23. Lautenbach E, Weiner MG, Nachamkin I, Bilker WB, Sheridan A, Fishman NO. Imipenem Resistance Among *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Risk Factors for Infection and Impact of Resistance on Clinical and Economic Outcomes. *Infect Control Amp Hosp Epidemiol*. 2006;27(9):893-900. doi: 10.1086 / 507274.
24. Jacoby T, Kuchenbecker R, dos Santos R, Magedanz L, Guzzato P, Moreira L. Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2010;75(1):23-7. doi: 0.1016/j.jhin.2009.11.021
25. Shigemitsu A, Matsumoto K, Yaji K, Shimodozono Y, Takeda Y, Miyanojima H, et al. Correlation between meropenem and doripenem use density and the incidence of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(6):589-891. doi: 10.1016 / j.ijantimicag.2009.07.017.
26. Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Impact of Antibiotic Use on Carbapenem Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Is There a Role for Antibiotic Diversity? *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(4):1709-13. doi: 10.1128 / AAC.01348-12.
27. Kallel H, Mahjoubi F, Dammak H, Bahloul M, Hamida CB, Chelly H, et al. Correlation between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa* in a medical-surgical intensive care unit. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. 2008;12(1):18-23. doi: 10.4103 / 0972-5229.40945
28. Cook PP, Catrou PG, Christie JD, Young PD, Polk RE. Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in hospital antibiogram. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(5):853-9. doi: 10.1093 / jac / dkh163.
29. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rueden H, Daschner FD. Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in German Intensive Care Units (SARI): A Summary of the Data from 2001 through 2004. *Infection*. 2006;34(6):303. doi: 10.1007 / s15010-006-6619-x.
30. About Antimicrobial Resistance | Antibiotic/Antimicrobial Resistance | CDC [Internet]. [citado 10 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>
31. OMS | El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo [Internet]. WHO. [citado 10 de junio de 2021]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/es/>.