



“ESTUDIO DE CORRELACION ENTRE CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE BACTERIAS AISLADAS DE CULTIVOS MICROBIOLÓGICOS DE PACIENTES ADULTOS DEL HOSPITAL REGIONAL DE CONCEPCIÓN DESDE 2008 A 2014”.

Tesis para optar al grado de Magíster en Ciencias Médicas. Mención en Infecciones Intrahospitalarias y Epidemiología Hospitalaria

Tesista: BQ. Henriette Chabouty García

Profesor Guía : Prof. Dr. Peter Mc Coll

Director de Programa: Prof. Dr. Patricio Nercelles

2016

RESUMEN

Objetivos: Este estudio analiza la correlación entre el consumo de antimicrobianos y la resistencia antimicrobiana en aislados de importancia clínica y epidemiológica de un hospital terciario de alta complejidad durante 2008 a 2014.

Metodos: Es un estudio observacional cohorte prospectiva no concurrente (cohorte histórica). Para la correlación los niveles de consumo antimicrobiano se estandarizaron en densidades de consumo (DC) que incorpora Dosis Diarias Definidas (DDD) según el índice de ocupación (días cama ocupadas) en el periodo analizado. Para los criterios de resistencia y susceptibilidad se ocuparon las tablas de la CLSI del año respectivo. El análisis de consumo y susceptibilidad incluye Cefalosporinas de tercera generación, Aminoglicósidos, Ciprofloxacino, Carbapenémicos, Betalactámicos/Inhibidores de beta lactamasas, Metronidazol, Vancomicina, Colistin y Clindamicina asociados a los principales agentes microbianos nosocomiales descritos por el Minsal. Se efectúa el análisis de la relación entre la incidencia de resistencia de las cepas seleccionadas y el consumo de antimicrobianos en el periodo en estudio, calculando su coeficiente de correlación, coeficiente de regresión y su significancia estadística. Se consideraron sólo aquellas relaciones que presentaron un coeficiente de Spearman igual o superior a 0,6. Se consideraron aquellos resultados estadísticamente significativos con un valor de $p < 0,05$. Los análisis estadísticos fueron realizados con el software STATA versión 11.0 (StataCorp LD USA)

Resultados: Las cefalosporinas de tercera generación, los carbapenémicos, los betalactámicos/Inhibidores de beta lactamasas, Vancomicina, Colistin presentaron un aumento significativo en su consumo. Ciprofloxacino presentó una disminución significativa. En el periodo analizado Metronidazol, Clindamicina y los Aminoglicosidos no presentaron variaciones significativas en su consumo. *K pneumoniae* presentó un aumento significativo de la resistencia a Ciprofloxacino en pacientes de Unidades Críticas y no críticas. *P. aeruginosa* presentó un aumento significativo de la resistencia a Meropenem en ambos grupos de pacientes. *A baumannii* presentó un aumento significativo de la resistencia a Imipenem y Meropenem en ambos grupos de pacientes. Además esta bacteria presentó un aumento significativo de la resistencia a Gentamicina, Amikacina, Ampicilina Sulbactam y Cefoperazona Sulbactam en el grupo de pacientes de Unidades Críticas. *E faecium* presentó un aumento significativo de la resistencia a Vancomicina en ambos grupos de pacientes. Además hubo un aumento significativo en el número de aislados ERV Enterococos resistentes a Vancomicina en el grupo de pacientes hospitalizados en servicios no críticos y en el número de test positivos para *C difficile* toxigénico para ambos grupos de pacientes. Los estudios de correlación muestran una relación lineal positiva entre el consumo de cefalosporinas de tercera generación, Piperacilina Tazobactam, Vancomicina, Carbapenémicos y Colistin en forma independiente, con el aumento en la resistencia a Carbapenémicos en *P aeruginosa* y *A baumannii*, con el aumento de la resistencia a Vancomicina en *E faecium*, con el aumento de la resistencia a Ciprofloxacino en *K pneumoniae*, con la resistencia a Gentamicina en *A baumannii* y la mayor incidencia de test positivos para *C difficile* toxigénico.

Conclusiones: Los resultados sugieren que la relación entre consumo antimicrobiano y resistencia antimicrobiana es compleja y que existirían fenómenos de co- selección donde fármacos de diferentes familias podrían estar ejerciendo una presión selectiva en un determinado fenómeno de resistencia bacteriana. Las altas correlaciones no

necesariamente implicarían una causalidad. Este tipo de estudios sirven de apoyo para el control en el consumo de antimicrobianos del Establecimiento donde se realiza y no necesariamente son extrapolables a otros establecimientos de salud debido a que aporta información sobre la carga genética de las bacterias pertenecientes a un nicho ecológico determinado (dicho Hospital) y de los protocolos de prescripción medica (consumo) existente en el mismo.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi padre Luis por acompañarme desde los inicios de mi vida en la búsqueda de respuestas a mis incognitas. A mi madre Josefina por inculcarme la disciplina y la perseverancia. A mis hijos Nicole, Gabriel y Hernan por darme la razón y motivo de existir. A mi familia por su cariño. A mis amigas y amigos por el apoyo incondicional. A mis Profesores por su entrega desinteresada y su tiempo valioso.

La ausencia de evidencia

no es.....

evidencia de ausencia.

Carl Sagan

LISTADO DE CONTENIDOS

Contenido	Pag
Resumen	2
Agradecimientos	4
Introducción y Revisión de la Literatura	9
Diseño de investigación	12
Objetivo general	12
Pregunta de Investigación	12
Hipótesis	12
Objetivos específicos	12
Población en estudio	13
Variables en estudio	13
Variable consumo antimicrobiano	13
Variable resistencia antimicrobiana	16
Análisis Estadístico y Justificación	17
Plan de análisis	17
Resultados	18
A) Consumo de antimicrobianos en pacientes adultos hospitalizados en HRC durante 2008 a 2014	18
B) Densidad de consumo de antimicrobianos en pacientes adultos hospitalizados en HRC 2008 – 2014	23
C) Incidencia de cepas no susceptibles aisladas de muestras de pacientes adultos HRC 2008-2014	28
D) Correlación entre densidad de consumo de antimicrobianos e incidencia de resistencia antimicrobiana. Pacientes Servicios no críticos: Variables con aumento significativo en el periodo 2008-2014	44
E) Correlación entre densidad de consumo de antimicrobianos e incidencia de resistencia antimicrobiana. Pacientes Servicios no críticos: Variables con disminución significativa en el periodo 2008-2014	46
F) Correlación entre densidad de consumo de antimicrobianos e incidencia de resistencia antimicrobiana Pacientes Unidades Críticas: Variables con aumento significativo en el periodo 2008-2014	48
G) Correlación entre densidad de consumo de antimicrobianos e incidencia de resistencia antimicrobiana Pacientes Unidades Críticas: Variables con disminución significativa en el periodo 2008-2014	50
Discusión	51
Conclusiones	55
Aspectos Eticos y Financiamiento	60
Referencias	61
Apendice	65
Anexo 1: Lista de antimicrobianos de uso restringido en HRC.	65
Anexo 2: Resumen gráficos de tendencia de consumo antimicrobiano	66
Anexo 3: Resumen gráficos de tendencia de resistencia antimicrobiana	70

LISTADO DE TABLAS

Contenido	Pag
Tabla1: Dosis diarias definidas (DDD) de los antimicrobianos seleccionados	14
Tabla2: Número de camas ocupadas por año-semester en Servicios de Pacientes Hospitalizados en áreas no críticas (Hosp. Adulto) y en Unidades de Paciente Crítico Adulto (PC Adulto).	15
Tabla3: Consumo semestral de agentes antimicrobianos en el HRC entre 2008 y 2014, por tipo de paciente adulto proveniente de servicios clínicos críticos (UPC) de servicios no críticos (Hosp).	19
Tabla4: Consumo de antimicrobianos en gramos por semestre, en pacientes adultos hospitalizados en servicios clínicos no críticos.	20
Tabla5: Consumo de antimicrobianos en gramos por semestre, en pacientes adultos hospitalizados en servicios clínicos críticos (UPC)	21
Tabla6: Consumo global de antimicrobianos en gramos por semestre, en pacientes adultos hospitalizados en HRC.	22
Tabla7: Incidencia de camas ocupadas por tipo de pacientes adultos hospitalizados en HRC, durante 2008 a 2014.	24
Tabla8: Densidad de consumo por semestre de cefalosporinas de tercera generación en pacientes adultos hospitalizados en HRC, entre 2008 y 2014.	24
Tabla9: Densidad de consumo por semestre de Ciprofloxacino en pacientes adultos hospitalizados en HRC, entre 2008 y 2014.	25
Tabla10: Densidad de consumo por semestre de Aminoglicósidos en pacientes adultos hospitalizados en HRC, entre 2008 y 2014.	25
Tabla11: Densidad de consumo por semestre de Carbapenémicos en pacientes adultos hospitalizados en HRC, entre 2008 y 2014.	26
Tabla12: Densidad de consumo por semestre de Betalactámicos- Inhibidores de Betalactamasa en pacientes adultos hospitalizados en HRC, entre 2008 y 2014.	26
Tabla13: Densidad de consumo por semestre de Vancomicina en pacientes adultos hospitalizados en HRC, entre 2008 y 2014.	27
Tabla14: Densidad de consumo por semestre de Clindamicina en pacientes adultos hospitalizados en HRC, entre 2008 y 2014.	27
Tabla15: Densidad de consumo por semestre de Metronidazol en pacientes adultos hospitalizados en HRC, entre 2008 y 2014.	27
Tabla16: : Densidad de consumo por semestre de Colistin en pacientes adultos hospitalizados en HRC, entre 2008 y 2014.	28
Tabla17: Incidencia (%) cepas no susceptibles de <i>Klebsiella pneumoniae</i> aisladas de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas Adultos HRC, entre 2008 y 2014.	29
Tabla18: Incidencia (%) cepas no susceptibles de <i>Klebsiella pneumoniae</i> aisladas de pacientes hospitalizados en Servicios Adultos HRC, entre 2008 y 2014	30
Tabla19: Incidencia (%) cepas no susceptibles de <i>Escherichia coli</i> aisladas de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas Adultos HRC, entre 2008 y 2014.	31
Tabla20: Incidencia (%) cepas no susceptibles de <i>Escherichia coli</i> aisladas de pacientes hospitalizados en Servicios Adultos HRC, entre 2008 y 2014.	32
Tabla21: Incidencia (%) cepas no susceptibles de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aisladas de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas Adultos HRC, entre 2008 y 2014.	33
Tabla22: Incidencia (%) cepas no susceptibles de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aisladas de pacientes hospitalizados en Servicios Adultos HRC, entre 2008 y 2014.	34
Tabla23: Incidencia (%) cepas no susceptibles de <i>Acinetobacter baumannii</i> aisladas de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas Adultos HRC, entre 2008 y 2014.	35
Tabla24: Incidencia (%) cepas no susceptibles de <i>Acinetobacter baumannii</i> aisladas de pacientes hospitalizados en Servicios Adultos HRC, entre 2008 y 2014.	36
Tabla25: Incidencia (%) cepas no susceptibles de <i>Staphylococcus aureus</i> aisladas de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas Adultos HRC, entre 2008 y 2014.	37

LISTADO DE TABLAS

Contenido	Pag
Tabla26: Incidencia (%) cepas no susceptibles de <i>Staphylococcus aureus</i> aisladas de pacientes hospitalizados en Servicios Adultos HRC, entre 2008 y 2014.	37
Tabla27: Incidencia (%) cepas no susceptibles de <i>Enterococcus faecalis</i> aisladas de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas Adultos HRC, entre 2008 y 2014.	38
Tabla28: Incidencia (%) cepas no susceptibles de <i>Enterococcus faecalis</i> aisladas de pacientes hospitalizados en Servicios Adultos HRC, entre 2008 y 2014.	38
Tabla29: Incidencia (%) cepas no susceptibles de <i>Enterococcus faecium</i> aisladas de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas Adultos HRC, entre 2008 y 2014.	39
Tabla30: Incidencia (%) cepas no susceptibles de <i>Enterococcus faecium</i> aisladas de pacientes hospitalizados en Servicios Adultos HRC, entre 2008 y 2014.	40
Tabla31: Incidencia (%) cepas <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente aisladas de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas Adultos y Servicios Hospitalizados Adultos de HRC, entre 2008 y 2014.	40
Tabla32: Incidencia (%) cepas Enterococo resistente a Vancomicina aisladas de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas Adultos y Servicios Hospitalizados Adultos de HRC, entre 2008 y 2014.	41
Tabla33: Incidencia (%) cepas <i>Escherichia coli</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i> productoras de Betalactamasa de espectro extendido (BLEE) aisladas de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas Adultos y Servicios Hospitalizados Adultos de HRC, entre 2008 y 2014.	42
Tabla34: Incidencia (%) de test positivos para Toxina A/B de <i>Clostridium difficile</i> de pacientes adultos hospitalizados en Servicios no Críticos y Unidades de Paciente Crítico en HRC, entre 2008 y 2014.	43
Tabla35: Correlación entre Densidad de consumo de antimicrobianos en pacientes Hospitalizados y la incidencia de resistencia a antimicrobianos en bacterias de importancia clínica aisladas de muestras de pacientes hospitalizados en servicios no críticos durante el periodo 2008 a 2014 en HRC. Variables con aumento significativo en el periodo.	44
Tabla36: Correlación entre Densidad de consumo de antimicrobianos en pacientes Hospitalizados y la incidencia de resistencia a antimicrobianos en bacterias de importancia clínica aisladas de muestras de pacientes hospitalizados en servicios no críticos , durante el periodo 2008 a 2014 en HRC. Variables con disminución significativa en el periodo.	46
Tabla37: Correlación entre Densidad de consumo de antimicrobianos en pacientes de Unidades de Paciente Crítico (UPC) y la incidencia de resistencia a antimicrobianos en bacterias de importancia clínica aisladas de muestras de pacientes UPC durante el periodo 2008 a 2014 en HRC. Variables con aumento significativo en el periodo.	48
Tabla38: Correlación entre Densidad de consumo de antimicrobianos en pacientes de Unidades de Paciente Crítico (UPC) y la incidencia de resistencia a antimicrobianos en bacterias de importancia clínica aisladas de muestras de pacientes UPC durante el periodo 2008 a 2014 en HRC. Variables con disminución significativa en el periodo.	50
Tabla 39: Lista de antimicrobianos de uso restringido en Hospital Regional de Concepción (2008 a 2014).	64

Listado de Gráficos

Contenido	Pag
Gráfico1: Consumo global de antimicrobianos en gramos por semestre, en pacientes adultos hospitalizados en HRC.	23
Gráfico2: Incidencia (%) de test positivos para Toxina A/B de <i>Clostridium difficile</i> de pacientes adultos hospitalizados en Servicios no Críticos y Unidades de Paciente Crítico en HRC, entre 2008 y 2014.	43
Anexo 2: Resumen gráficos de Tendencia de Densidad Consumo Antimicrobiano	66
Anexo 3. Resumen gráficos de tendencia de Resistencia Antimicrobiana	70

ESTUDIO DE CORRELACION ENTRE CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE BACTERIAS AISLADAS DE CULTIVOS MICROBIOLÓGICOS DE PACIENTES ADULTOS DEL HOSPITAL REGIONAL DE CONCEPCIÓN DESDE 2008 A 2014.

INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Según normativa del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), con respecto a la prevención y control de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS), el laboratorio de Microbiología de cada establecimiento de salud, debe emitir informes periódicos, sobre la susceptibilidad antibiótica de los aislados de cultivos microbiológicos de sus pacientes. Desde Octubre de 2011 estos informes se enfocan exclusivamente en los aislados de IAAS (Norma 124) (1). En el Hospital Regional de Concepción (HRC) los análisis de estos resultados locales, han mostrado que los aislados o cepas microbianas, estén o no asociadas a infecciones intrahospitalarias, presentan una tendencia hacia el aumento de la resistencia antimicrobiana. Existe evidencia en nuestro Hospital, en el País y en el extranjero, que la gran mayoría de los aislados multi-resistentes están involucrados en IAAS (2, 3, 4, 5, 6). Además estas infecciones están asociadas a una mayor estadía, mayores costos sanitarios y mayor morbi-mortalidad, las cuales no está exento nuestro País (7, 8,9, 10).

Son numerosos los estudios que han demostrado que el consumo de antimicrobianos en un centro de salud genera por presión selectiva, la aparición de resistencia antimicrobiana en los microorganismos aislados de cultivos microbiológicos de sus pacientes. (11 - 19)

Por otra parte a pesar de la emergencia mundial de resistencia antimicrobiana, el número de antibióticos nuevos presentes en el mercado es escaso (20, 21, 22). Esta situación ha creado la necesidad de efectuar un uso racional de estas moléculas, campaña en la cual se encuentran comprometidas las principales agencias mundiales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Centros de Control de Enfermedades en América y Europa (CDC, ECDC) (23). Diversos países han reunido esfuerzos en establecer consensos en este tema (24, 25,26).

En nuestro país se han generado diversas instancias para abordar la resistencia antimicrobiana. Desde 1999 sólo se puede dispensar antibióticos en las Farmacias con una receta médica, medida que ha querido contribuir en el uso racional de ellos y disminuir la emergencia de resistencia bacteriana (27). La Normativa nacional respecto al uso adecuado de antimicrobianos data de 1999 con la Norma General Técnica N° 43, denominada “Racionalización del uso de antimicrobianos en Atención Clínica”, la cual tiene por objetivo mejorar la eficiencia del uso de antimicrobianos, para contribuir con la disminución de la resistencia de ciertos microorganismos y a su vez aminorar los costos por concepto de su uso inadecuado en los hospitales. (28). El Ministerio de Salud a través de la Norma técnica 175, sobre “Vigilancia Nacional de resistencia a los antimicrobianos en agentes que pueden producir infecciones asociadas a la atención en Salud” de 2015, recopila información de la resistencia bacteriana enviada durante dos meses del año (abril y septiembre) de los Hospitales del país de atención cerrada y que cuenten con Laboratorio de Microbiología, esta información corresponde a una prevalencia de resistencia asociada a patógenos de importancia nosocomial (29). El Instituto de Salud Pública lleva una vigilancia de incidencia y resistencia antimicrobiana de patógenos asociados a infecciones ambulatorias ejerciendo su rol de Laboratorio de Referencia que le otorga el decreto 158 sobre “Notificación de Enfermedades Transmisibles de declaración obligatoria” (30),

así mismo lleva la vigilancia de incidencia y resistencia antimicrobiana de las cepas nosocomiales indicadas en Norma Técnica 175 antes mencionada (29). Desde 2007 existe una red colaborativa de vigilancia de resistencia antimicrobiana que abarca Establecimientos públicos y privados de varias regiones del país, dependiente de la Sociedad Chilena de Infectología (31).

Un estudio realizado en 2005 en veintinueve Establecimientos públicos y privados del país mostro que la totalidad de los Establecimiento Públicos contaban con protocolos para el control del uso de antimicrobianos, a diferencia de las Instituciones privadas donde más de la mitad (55,6 %) permitían su libre uso (32).

Para la OMS la utilización de medicamentos corresponde a la venta, prescripción y uso de ellos, otorgando especial atención a sus consecuencias médicas, sociales y económicas. Así mismo esta organización señala que, dependiendo de la metodología empleada, los estudios de utilización pueden ser particularmente útiles cuando es necesario racionalizar el uso del medicamento e intentar reducir los gastos de atención en salud(23).

Existe un método ampliamente usado llamado Dosis Diarias Definidas (DDD), que fue desarrollado en los países nórdicos y corresponde al sugerido por la OMS, para determinar cuánto medicamento se usa en un determinado periodo de tiempo. Es un método sencillo y de fácil aplicación. Es necesario identificar una fuente confiable de información para determinar el volumen de uso del medicamento. Esta fuente puede ser los registros del proceso de adquisición del medicamento o los registros de dispensación por parte de la Unidad de Farmacia a los diferentes servicios. Esta información debe convertirse en las DDD que corresponde a la dosis promedio diaria de un medicamento, empleado en su indicación principal, en una determinada forma farmacéutica y en el adulto. Esta estandarización hace posible que los valores puedan ser sumables y facilitan la comparación de resultados.

Para un mismo medicamento puede presentar diferentes valores según la vía de administración. Las DDD se encuentran en la publicación ATC Índice (33), donde los medicamentos se encuentran clasificados de forma anatómica (A), terapéutica (T) y química (C), que incluye un primer nivel, correspondiente al sistema sobre el cual actúa el medicamento, el segundo nivel que indica el grupo terapéutico principal, un tercero que indica el sub grupo terapéutico, el cuarto que indica el sub grupo químico y un quinto nivel que identifica el medicamento dentro del grupo químico. Su valor es continuamente revisado, publicándose una nueva versión a comienzo de cada año, por lo que al realizar dichos estudios hay que indicar la versión (año) del valor empleada.

Una importante desventaja de esta estandarización, es que no pueden ser aplicadas a pacientes pediátricos, puesto que el valor es establecido tomando como referencia a pacientes adultos.

Para efectuar comparaciones ,respecto a los consumos , usando las DDD se debe efectuar un ajuste por la población hospitalaria referida. Para ello se usa el indicador densidad de consumo, donde las DDD se expresan por días cama ocupadas. Esta metodología ha alcanzado legitimidad y objetividad. La OMS la recomienda en el desarrollo de estudios de consumo de anti infecciosos, a fin de supervisar y evaluar el empleo de estos medicamentos. Además permite establecer una correlación entre el consumo de antibacterianos y la susceptibilidad bacteriana.

Estudios han investigado la relación, entre consumo de antimicrobianos y resistencia antibiótica, sin embargo al comparar los resultados entre los estudio, ellos han sido inconsistentes, posiblemente debido a las diferencias entre los perfiles de resistencia y las prácticas de prescripción antibiótica de cada establecimiento y/o país. (34, 35, 36).

En Estados Unidos un estudio de diez años demostró que la prevalencia de Enterococos resistentes a Vancomicina (ERV) aislados de cuadros infecciosos en un hospital clínico asistencial, se vio correlacionada positivamente con el consumo de Clindamicina y que las medidas de restricción en el uso de Vancomicina y cefalosporinas de tercera generación tuvieron poco impacto en esta prevalencia (37).

En Argentina, un estudio mostro la correlación positiva entre el consumo de Ciprofloxacino y la prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) (38).

Estudios en un Hospital universitario de Taiwán muestra una correlación positiva entre el consumo de fluoroquinolonas y la aparición de *Escherichia coli* resistente a Ciprofloxacino y de *Acinetobacter baumannii* resistente a Gentamicina, así mismo frente a este mismo consumo(39).

En Chile existen pocos estudios que correlacionen el consumo de antimicrobianos con la resistencia bacteriana. En uno de ellos (32) se estudia las tendencias de consumo y resistencia antimicrobiana en veintinueve Establecimientos de salud y se logra demostrar una relación entre el consumo de Imipenem con la menor susceptibilidad a este antibiótico en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* y una relación entre el consumo de Linezolid y el aislamiento de Enterococos resistentes a Vancomicina.

Estos hallazgos muestran la necesidad de monitorear, adicionalmente a la vigilancia de resistencia antimicrobiana, los niveles de uso local o nacional de antimicrobianos, con el fin de evaluar la asociación entre el uso de antibióticos y la emergencia de resistencia antimicrobiana. Tales estudios podrían apoyar las políticas locales de selección para la restricción en el uso de determinados antimicrobianos, con el fin de prevenir la aparición de resistencia antimicrobiana en el Establecimiento. Cabe acotar que estos criterios clínicos de selección deberían ser los principales y podrían ser complementarios a los criterios económicos o de costos para la restricción de estos fármacos.

En el Hospital Regional de Concepción existe un estudio que correlaciona el consumo de antimicrobianos de uso restringido y la resistencia antibiótica durante 2004 a 2008 (40) . En los últimos 10 años, los informes de susceptibilidad antibiótica emitidos por el Laboratorio de Microbiología muestra un aumento en el tiempo de la resistencia en la Enterobacterias, bacilos no fermentadores (BNF) y cocáceas Gram positivas, así mismo los brotes nosocomiales bacterianos presentados en los últimos años, han tenido como agente etiológico bacterias multi-resistentes . Desde el año 2007 existe una lista de antimicrobianos de uso restringido (anexo 1) y que el año 2014 incorporó el Levofloxacino. Cabe hacer notar que el Ciprofloxacino es de uso restringido en su presentación para tratamiento intravenoso, no en su presentación en comprimidos para tratamiento oral. El objetivo de este estudio es conocer si existe correlación entre el consumo de antimicrobianos y la resistencia antimicrobiana de cepas aisladas de cultivos de pacientes hospitalizados en el Hospital Regional de Concepción, desde 2008 a 2014.

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Es un estudio observacional prospectivo no concurrente (cohorte histórica) correlacional entre las variables consumo antimicrobianos en pacientes adultos hospitalizados y la resistencia antimicrobiana de cepas de importancia clínica aisladas de cultivos microbiológicos de pacientes adultos hospitalizados. Se lleva a cabo en Hospital Regional de Concepción (HRC), Chile, durante los años 2008 y 2014.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si existe correlación entre el consumo de antimicrobianos en pacientes adultos hospitalizados del Hospital Regional de Concepción y la resistencia antimicrobiana de cepas de importancia clínica aisladas de cultivos microbiológicos de pacientes adultos hospitalizados en el Hospital Regional de Concepción (HRC), desde 2008 a 2014.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe correlación entre el consumo de antimicrobianos usados en las terapias de pacientes adultos hospitalizados en el Hospital Regional de Concepción y la incidencia de resistencia antimicrobiana de las cepas de importancia clínica aisladas de cultivos microbiológicos de estos pacientes, en el periodo 2008 – 2014 ?

HIPOTESIS

El consumo de antimicrobianos usados en las terapias de pacientes adultos hospitalizados en el Hospital Regional de Concepción aumenta la incidencia de resistencia antimicrobiana de las cepas de importancia clínica aisladas de cultivos microbiológicos de estos pacientes, en el periodo 2008 – 2014.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir la tendencia semestral en el consumo de antimicrobianos en pacientes adultos Hospitalizados del HRC, en el periodo 2008 a 2014, efectuando la diferenciación entre pacientes hospitalizados en Unidades de Paciente Críticos (UCI y UTI) de los pacientes hospitalizados en otros Servicios Clínicos no críticos.

Analizar la proporción de los consumos semestrales de cada tipo/ grupo de antimicrobianos (ATM) del HRC, en el periodo 2008-2014.

Describir las tendencias semestrales en la incidencia de cepas resistentes aisladas de cultivos de pacientes adultos hospitalizados en el HRC, desde 2008 a 2014.

Medir la asociación entre el consumo de los antimicrobianos seleccionados y la resistencia antimicrobiana de las cepas de importancia clínica seleccionadas en el HRC, desde 2008 a 2014, efectuando la diferenciación entre pacientes hospitalizados en Unidades de Paciente Críticos (UCI y UTI) de los pacientes hospitalizados en otros Servicios Clínicos no críticos.

Establecimiento donde se realiza el estudio

El Hospital Regional de Concepción (HRC) es un establecimiento docente asistencial con 877 camas, de alta complejidad.

Atiende una población de 800.000 habitantes, tanto pediátricos como adultos. Cuenta con 11 Unidades de paciente crítico (5 UCI y 6 UTI, adultos, pediátricos y neonatales), una Unidad de diálisis, una Unidad de quemados (adulto y pediátrica) y una Unidad de trasplante de órganos.

POBLACIÓN EN ESTUDIO

La población de pacientes en estudio son todos los pacientes adultos hospitalizados en el periodo analizado, en los diferentes Servicios clínicos, incluyendo unidades de paciente crítico (UPC) del HRC. Se excluye en este estudio todos los pacientes hospitalizados que se encuentran en los servicios pediátricos.

Las Unidades de Paciente críticos adultos presentes en el HRC son: UCI Médica; UTI Médica; UCI Quirúrgica; UTI Neuro-quirúrgica; UCI Cardio-quirúrgica. Los Servicios de pacientes hospitalizados adultos son: Medicina básica y aguda, Agudo Médico quirúrgico, Cardio-Cirugía, Ginecología, Neurología, Cirugía básica, Cirugía Plástica-Quemados, Cirugía Maxilo-Facial, Neurocirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología, Urología, Obstetricia, Oncología.

VARIABLES EN ESTUDIO

Variable consumo de antimicrobianos

La variable consumo de antimicrobianos se expresa como:

- a) Gramos de antimicrobiano consumidos en el semestre- año
- b) Gramos de antimicrobiano consumido por grupo o tipo de antimicrobiano
- c) Densidad de consumo (DC) que se expresa con el indicador:

$$DC = DDD / 10000 \text{ días –cama} = \frac{\text{GRAMOS ANTIMICROBIANO CONSUMIDO (semestre-servicio)}}{\text{DDD (especifica) x CAMAS OCUPADAS (servicio-semester)}} \times K \times 10000$$

$$\text{DDD (especifica) x CAMAS OCUPADAS (servicio-semester)}$$

El factor K es el inverso de los días considerados en el periodo analizado. Como el estudio es semestral (365/2 días) el factor es $1/ 182,5 = 0,00548$.

Donde la DDD son las dosis diarias definidas y aquellas utilizadas en este estudio se presentan en la tabla adjunta.

Tabla N°1: Dosis diarias definidas (DDD) de los antimicrobianos seleccionados

Antimicrobiano	DDD
Cefotaxima	4,0 gr (IM); 4,0 gr (IV); 4,0 gr (parenteral)
Ceftriaxona	2,0 gr (parenteral)
Ceftazidima	4,0 gr (parenteral)
Ciprofloxacino	1,0 gr (oral); 0,5 gr (IV)
Amikacina	1,0 gr (parenteral)
Gentamicina	0,24 gr (parenteral)
Imipenem	2,0 gr (parenteral)
Meropenem	2,0 gr (parenteral)
Ertapenem	1,0 gr (parenteral)
Amoxicilina Ac Clavulánico	1,0 gr (oral); 3,0 gr (parenteral)
Ampicilina Sulbactam	2,0 gr (parenteral)
Cefoperazona Sulbactam	4,0 gr (parenteral)
Piperacilina Sulbactam	14 gr (parenteral)
Vancomicina	2,0 gr (IV)
Clindamicina	1,8 gr (parenteral); 1,2 gr (oral)
Metronidazol	1,5 gr (oral, parenteral)
Colistin	3,0 gr

IV=intravenoso; IM= intramuscular.

Las Camas Ocupadas muestra el número de pacientes hospitalizados que se les administró diariamente el tratamiento Standard (DDD) por cada 1000 hospitalizados en el periodo en estudio.

Camas ocupadas= (numero camas disponibles en servicio x porcentaje ocupación en periodo)

Tabla N° 2: Número de camas ocupadas por año-semester en Servicios de Pacientes Hospitalizados en áreas no críticas (Hosp. Adulto) y en Unidades de Paciente Crítico Adulto (PC Adulto).

Año-Semestre	Paciente Hosp. Adulto			UPC Adulto		
	Existencia camas	% ocupación	camas ocupadas	Existencia camas	% ocupación	camas ocupadas
2008-1	538	91,5	49249	64	88,4	5658
2008-2	536	91,0	48752	74	88,1	6521
2009-1	536	93,9	50323	74	91,0	6736
2009-2	537	92,3	49555	79	92,1	7275
2010-1	537	93,5	50224	74	93,5	6920
2010-2	537	91,8	49303	74	93,3	6907
2011-1	528	91,3	48211	59	91,3	5384
2011-2	528	89,4	47224	59	92,3	5448
2012-1	547	91,0	49755	52	91,5	4759
2012-2	562	90,4	50779	52	91,7	4767
2013-1	551	92,8	51119	52	92,6	4813
2013-2	559	90,3	50500	52	91,9	4778
2014-1	559	90,8	50761	52	89,8	4668
2014-2	559	88,7	49578	52	92,1	4789

La información sobre el consumo en gramos de antimicrobiano es obtenida desde la Unidad de Farmacia del Establecimiento, donde se entregó el número de dosis administradas. Esta información entregada fue convertida en gramos.

Desde la Unidad de Estadísticas del HRC se obtiene el número de camas disponibles y los porcentajes de ocupación para cada servicio.

Finalmente usando la DDD para cada antimicrobiano se calcula la DDD/ 1000 días- cama.

La selección de antimicrobianos es una muestra por conveniencia de aquellos antimicrobianos que la revisión de la literatura muestra como agentes importantes para la emergencia de la resistencia antimicrobiana en los establecimientos de salud y que están disponibles para su uso en el HRC. Esta selección de antimicrobianos representa el 80 % del total de antimicrobianos utilizados en el HRC y el 90% de los consumos del hospital.

Antimicrobianos seleccionados:

- Cefotaxima, Ceftriaxona, y Ceftazidima, que corresponde a todas (100%) las cefalosporinas de tercera generación disponibles en farmacia de nuestro hospital.
- Ciprofloxacino, cuyo consumo corresponde al 100 % de las fluoroquinolonas disponibles en el periodo estudiado.
- Gentamicina y Amikacina, cuyo consumo corresponde al 100 % de los aminoglicósidos disponibles en pacientes hospitalizados

- Imipenem, Meropenem, Ertapenem cuyo consumo corresponde al 100 % de las carbapenémicos disponibles.
- Ampicilina Sulbactam, Piperacilina Tazobactam, Amoxicilina ácido clavulánico, Cefoperazona Sulbactam cuyo consumo corresponde al 100 % de los betalactámicos/ inhibidores de betalactamasa disponibles en pacientes hospitalizados.
- Vancomicina
- Clindamicina
- Metronidazol
- Colistin

Variable resistencia antimicrobiana de cepas bacterianas

La incidencia de resistencia así como el total de cepas aisladas en cultivos microbiológicos son incidencias acumuladas y fueron obtenidas desde la base de datos de Microbiología (sistema EpiCenter de Becton Dickinson, MD, USA), a través de la construcción de filtros propios que calcula el porcentaje de cepas resistentes sobre el total de cepas aisladas durante el periodo en estudio. Para la incidencia de resistencia de cepas con marcadores de resistencia se confeccionaron filtros especiales previa autorización de BD.

La muestra a estudiar de cepas bacterianas corresponde a una muestra por conveniencia de aquellas cepas que los estudios locales en el HRC muestran ser los principales aislados de IAAS y que además la Norma 124 de Prevención y Control de IAAS (Minsal) (1), los considera de importancia clínica - epidemiológica.

Los aislados fueron identificados usando test bioquímicos convencionales así como un método automático de identificación comercial (Sistema Phoenix System, Becton Dickinson, MD, USA). Para los test de susceptibilidad antibiótica se usaron métodos de difusión en agar (Kirby Bauer), pruebas de epsilometría (cintas E 'Test de Biomerieux) y pruebas automáticas de concentración mínima inhibitoria (CIM), en equipo antes mencionado.

Las cepas fueron clasificadas como susceptibles y resistentes (incluyendo categoría intermedia) de acuerdo con los estándares de la CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) del año respectivo, según Normas del Instituto de Salud Pública ().

La producción de betalactamasa de espectro extendido fue determinada ya sea en forma manual por test de sinergia del doble disco (36) o por algoritmo incorporado en sistema de experto del sistema automatizado BD.

Cepas seleccionadas

Las bacterias seleccionadas son *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*. También se seleccionaron bacterias con perfiles de resistencia conocido: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR), *Enterococcus faecalis/faecium* resistente a Vancomicina (ERV), *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de

betalactamasa de espectro extendido (KPN BLEE positiva y ECO BLEE positiva respectivamente). Todas ellas aisladas de muestras clínicas, no incluyendo cepas rescatadas de estudios de vigilancia de portación u otros estudios no diagnósticos.

Además se presentan los resultados de test positivos para toxina A/B de *Clostridium difficile*, para ello se eliminaron los test duplicados de un mismo paciente dentro del mismo cuadro clínico.

ANALISIS ESTADISTICO Y JUSTIFICACIÓN.

Para el análisis estadístico, se utilizó la correlación de Pearson y regresión lineal a un nivel de significación de un 5%.

Se elige el coeficiente de correlación de Pearson, ya que nos permite cuantificar la relación lineal entre dos variables cuantitativas, en este caso las variables consumo de antimicrobianos e incidencia de resistencia antimicrobiana, durante el periodo en estudio. Dicho coeficiente oscila entre -1 y +1. Un valor de -1 indica una relación lineal o línea recta positiva perfecta. Una correlación próxima a cero indica que no hay relación lineal entre las dos variables y +1 indica una relación lineal o línea recta negativa perfecta.

PLAN DE ANALISIS

El plan de análisis consistió de dos etapas.

I) Recolección de datos

Se recoge información sobre la incidencia de resistencia antimicrobiana de las cepas seleccionadas desde la base de datos de laboratorio de Microbiología (Sistema EpiCenter de BD). Este software entrega información del número total de cepas aisladas y sus perfiles de susceptibilidad antimicrobiana, en los pacientes hospitalizados en el periodo analizado.

El sistema EpiCenter cuenta con algunos filtros para entregar información estadística, pero no cubren todas las necesidades para realizar el estudio. Previa autorización de la Empresa BD se construyen los filtros necesarios para recoger información sobre cepas con marcadores de resistencia. Se consolida información en tabla Excel.

Se recoge información sobre el consumo de antimicrobianos de los pacientes hospitalizados en el periodo en estudio, desde la base de datos de la Unidad de Farmacia. La información del consumo entregada está expresada en dosis administradas. Los consumos de los antimicrobianos seleccionados deben ser convertidos a gramos, para ello se debe tener en cuenta si el antibiótico es de administración oral o parenteral. Ambas informaciones son consolidadas en tablas Excel.

Se recoge información desde la Unidad de Estadística del HRC donde se entrega el número de camas disponibles. Los porcentajes de ocupación en cada servicio en el periodo estudiado deben obtenerse efectuando análisis de los REM ya que la presentación de la información en estas planillas no se ajusta a los requerimientos del presente trabajo. Se consolida información en tabla Excel.

Se procede a efectuar los cálculos sobre DDD/ 100 días-cama en el periodo estudiado para cada uno de los antimicrobianos seleccionados. Se consolida información en tabla Excel.

II) Análisis de las tendencias y exploración de relaciones entre las variables.

- Análisis de las tendencias del consumo semestral de antimicrobianos (ATM) agrupados por clase o tipo durante el periodo 2008 a 2014, calculando su coeficiente de correlación, coeficiente de regresión y su significación estadística. Se consideraron sólo aquellas relaciones que presentaron un coeficiente de Spearman igual o superior a 0,6. Se consideraron aquellos resultados estadísticamente significativos con un valor de $p < 0,05$. Los análisis estadísticos fueron realizados con el software STATA versión 11.0 (StataCorp LD USA)
- Análisis de la proporción de los consumos semestrales de cada tipo de ATM, agrupados por clase o tipo, en el periodo de estudio.
- Análisis de las tendencias en la incidencia de resistencia para cada ATM seleccionado en las cepas seleccionadas en el periodo en estudio, calculando su coeficiente de correlación, coeficiente de regresión y su significación estadística. Se consideraron sólo aquellas relaciones que presentaron un coeficiente de Spearman igual o superior a 0,6. Se consideraron aquellos resultados estadísticamente significativos con un valor de $p < 0,05$. Los análisis estadísticos fueron realizados con el software STATA versión 11.0 (StataCorp LD USA)
- Análisis de la relación entre la incidencia de resistencia de las cepas seleccionadas y el consumo de ATM en el periodo en estudio, calculando su coeficiente de correlación, coeficiente de regresión y su significancia estadística. Se consideraron sólo aquellas relaciones que presentaron un coeficiente de Spearman igual o superior a 0,6. Se consideraron aquellos resultados estadísticamente significativos con un valor de $p < 0,05$. Los análisis estadísticos fueron realizados con el software STATA versión 11.0 (StataCorp LD USA)
- Sobre la base de los resultados de los estudios de correlación se efectuó el análisis y discusión.

RESULTADOS

A) CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES ADULTOS HOSPITALIZADOS EN HRC DURANTE 2008 A 2014.

La siguiente tabla muestra los consumos de los antimicrobianos (ATM) seleccionados, expresados en gramos, efectuando la diferenciación entre los pacientes adultos hospitalizados en Unidades de Paciente Críticos (Unidad de Cuidado Intensivo; UCI y Unidad de Cuidado Intermedio; UTI) de los pacientes hospitalizados en otros Servicios Clínicos no críticos.

Tabla N°3.- Consumo semestral de agentes antimicrobianos en el HRC entre 2008 y 2014, por tipo de paciente adulto proveniente de servicios clínicos críticos (UPC) de servicios no críticos (Hosp).

ATM	Consumo antimicrobiano (gramos por semestre)													
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2
Cfa UPC	4.835	3892	5431	6406	4292	4674	4903	4749	4624	3989	3761	4047	4058	3749
Cfa Hosp	14.599	12891	17678	2484	19479	18078	23000	23914	23690	25561	26901	26133	26832	25805
Caz UPC	792	508	1721	2507	1425	2068	1810	1892	2093	1271	2404	1518	2237	1607
Caz Hosp	1810	1524	1532	2024	3495	2324	2610	1894	2776	2461	2653	2637	2620	2502
Cfx UPC	9	50	49	160	110	127	140	40	64	14	2	30	18	13
Cfx Hosp	63	85	132	265	200	349	229	143	131	28	23	343	24	64
Cefe UPC	383	707	848	504	28	20	0	0	0	4	6	0	0	0
Cefe Hosp	395	823	539	211	192	0	8	0	4	74	205	4	10	8
Cip iv UPC	189	131	236	224	150	78	105	206	75	81	127	69	24	50
Cip iv Hosp	101	96	141	37	61	61	58	89	105	115	95	87	66	137
Cip oral UPC	257	222	391	545	510	256	243	267	228	114	144	122	101	96
Cip oral Hosp	9342	6061	7431	8190	8290	7203	7818	7408	7687	7133	6556	5830	6698	5230
G UPC	23	17	15	89	185	209	161	124	37	22	23	8	9	9
G Hosp	309	276	253	224	261	340	228	188	160	140	109	80	149	117
Ak UPC	493	426	734	890	401	412	306	378	468	323	402	291	318	267
Ak Hosp	1334	1288	1295	1663	308	1055	1279	1649	1386	1136	1511	1478	1427	1357
Imi UPC	746,5	881,5	1399	1190	1285	1247	1372,5	1450,5	1323,5	985,5	1511	1512	1417	1368
Imi Hosp	686	704	1241,5	876	931	1242	1417,5	1153	1720	1624,5	1737	1641	1599	2198
Mero UPC	1207	1074	1852,5	1653	1361	1022,5	865,5	1342	1613,5	910,5	1399	2491	2028,5	2901,5
Mero Hosp	450	687,5	349,5	419,5	634	556,5	448	675	713	863,5	1087	1330,5	1822,5	2332,5
Erta UPC	181	237	183	178	325	171	161	64	276	185	234	238	137	142
Erta Hosp	353	310	330	461	459	326	378	409	514	480	643	516	573	331
SAM UPC	130	276	346	417	282	219	538	405	346	159	562	157	521	848
SAM Hosp	398	416	316	384	398	447	202	192	279	294	228	322	1031	222
CPZ UPC	1778	1576	1274	1752	753	962	644	636	429	413	671	102	191	96
CPZ Hosp	1038	687	456	712	442	801	601	265	111	336	225	40	36	57
PTZ UPC	2416	1716	2196	1220	380	808	1032	1524	1952	4064	2552	4912	2216	2872
PTZ Hosp	172	584	884	1076	2412	1892	1876	3548	2912	4388	4112	7088	3296	4880
Amox/Ac UPC	123	214	84	215	136	84	122	114	96	104	38	149	157	98
Amox/Ac Hosp	3873	2941	3298	4523	4457	5228	5043	3728	4220	5880	4566	5100	4448	5124
Va UPC	2671	3019	3770	4312	2801	3018	2688	3171	2347	2918	2943	3833	3293	4038
Va Hosp	2002	1030	2494	3279	2970	2756	2920	3225	3309	3084	3592	4753	3886	5305
Cl iv UPC	714	620	796	788	722	799	721	665	703	646	551	772	582	214
Cl iv Hosp	3561	3650	3170	3836	4544	4124	4147	3846	4020	3386	4420	4877	4290	3374
Cl oral UPC	5	1213	19	4	0	0	0	7	2	19	10	2	13	1
Cl oral Hosp	417	138	165	356	420	323	300	393	165	202	242	179	110	91
Metro iv UPC	3039	1903	2683	3452	2153	3003	2575	2592	2438	1648	1595	1932	2218	2291
Metro iv Hosp	10324	6674	9302	10889	9211	10394	11249	11550	11096	11086	9830	11497	11154	11521
Metro oral UPC	504	399	877	568	464	521	482	534	440	426	531	1100	737	575
Metro oral Hosp	5219	3747	4461	4821	3977	4255	5857	5600	5936	5554	5054	6880	7734	3490
Colistin UPC	4,6	4,3	3,7	13,4	42,1	92,2	43,8	48,5	89,3	119,0	43,7	136,0	105,0	128,2
Colistin Hosp.	0,0	2,2	0,0	14,8	10,4	2,2	16,6	22,6	3,9	17,8	39,5	35,3	19,0	67,6

UCI= pacientes adultos hospitalizados en Unidades de paciente crítico intensivo (UCI) y pacientes adultos hospitalizados en Unidades de paciente crítico intermedio; Hosp= pacientes adultos hospitalizados en servicios de unidades no críticas; Cfa=Ceftriaxona, Caz= Ceftazidima, Cfx= Cefotaxima Cip = Ciprofloxacino, iv= administración intravenosa; oral= administración oral; G= Gentamicina, Ak= Amikacina, Imi=Imipenem, Mero=Meropenem, Erta=Ertapenem, SAM= Ampicilina-Sulbactam; CPZ= Cefoperazona-Sulbactam, PTZ=Piperacilina-Tazobactam; Amox/Ac= amoxicilina- ácido clavulánico; Va= vancomicina; Cl= Clindamicina, Metro= Metronidazol.

Los gramos de antimicrobianos se agruparon por familia para reflejar el consumo por tipo de antimicrobianos en las dos poblaciones de pacientes estudiados. Las tendencias de estos consumos fueron analizadas calculando su

coeficiente de correlación, coeficiente de regresión y su significación estadística. Las siguientes tablas muestran estos resultados consolidados. Las tendencias que mostraron significación estadística se expresan en negritas.

Tabla N° 4: Consumo de antimicrobianos en gramos por semestre, en pacientes adultos hospitalizados en servicios clínicos no críticos.

ATM	Consumo antimicrobiano (gramos por semestre) Hospitalizados Adultos														γ	p	b
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2			
Cefalosporinas 3ª generación	16472	14500	19342	4773	23174	20751	25839	25951	26597	28050	29577	29113	29476	28371	0,80	0,0006	2738,55
Ciprofloxacino	9443	6157	7572	8227	8351	7264	7876	7497	7792	7248	6651	5917	6764	5367	-0,66	0,0107	-336,44
Aminoglicósidos	1643	1564	1548	1888	569	1395	1507	1837	1545	1275	1620	1558	1576	1474	0,01	0,9631	2,03
Carbapenémicos	1489	1702	1921	1757	2024	2125	2244	2237	2947	2968	3467	3488	3995	4862	0,95	<0,0001	449,75
Betalactámicos/ inhibidores de betalactamasa	5481	4628	4954	6695	7709	8368	7722	7733	7522	10898	9131	12550	8811	10283	0,85	0,0001	911,13
Vancomicina	2002	1030	2494	3279	2970	2756	2920	3225	3309	3084	3592	4753	3886	5305	0,87	0,0001	437,00
Clindamicina	3978	3788	3335	4192	4964	4448	4447	4238	4185	3588	4661	5056	4400	3465	0,19	0,5106	48,16
Metronidazol	15543	10421	13762	15710	13188	14649	17106	17150	17031	16639	14883	18377	18888	15011	0,61	0,0216	643,56
Colistin	0	2	0	15	10	2	17	23	4	18	39	35	19	68	0,78	0,0011	7,04

γ = coeficiente correlación, p = significación estadística, b = coeficiente de regresión.

Cefalosporinas de tercera generación = Ceftriaxona, Cefotaxima, Ceftazidima; aminoglicósidos = Gentamicina, Amikacina; carbapenémicos = Imipenem, Meropenem, Ertapenem; betalactámicos/inhibidor de betalactamasa = Ampicilina Sulbactam, Cefoperazona Sulbactam, Piperacilina Tazobactam, amoxicilina ácido clavulánico.

Se puede observar que para los pacientes adultos hospitalizados en servicios no críticos, las cefalosporinas de tercera generación, los carbapenémicos, los betalactámicos-inhibidores de betalactamasa, Vancomicina, Metronidazol y Colistin presentaron un aumento en el consumo de forma estadísticamente significativa en el periodo estudiado. El Ciprofloxacino presentó para este grupo de pacientes una disminución significativa en su consumo, durante el mismo periodo analizado.

La siguiente tabla muestra los consumos de antimicrobianos, expresados en gramos, en pacientes adultos hospitalizados en unidades críticas del HRC entre 2008 y 2014.

Tabla N° 5: Consumo de antimicrobianos en gramos por semestre, en pacientes adultos hospitalizados en servicios clínicos críticos (UPC).

ATM	Consumo antimicrobiano gramos por semestre UPC Adultos																
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	γ	p	b
Cefalosporinas 3ª generación	5636	4450	7201	9073	5827	6869	6853	6681	6781	5274	6167	5595	6313	5369	-0,17	0,553	-92,20
Ciprofloxacino	446	353	627	769	660	334	348	473	303	195	271	191	124	146	-0,74	0,002	-70,89
Aminoglicósidos	515	443	749	979	586	621	467	501	505	345	425	299	327	276	-0,67	0,009	-60,80
Carbapenémicos	2135	2193	3435	3021	2971	2441	2399	2857	3213	2081	3144	4241	3583	4412	0,64	0,014	225,65
Betalactámicos/ inhibidores de betalactamasa	4447	3782	3900	3604	1551	2073	2336	2679	2823	4740	3823	5320	3085	3914	0,16	0,5900	80,24
Vancomicina	2671	3019	3770	4312	2801	3018	2688	3171	2347	2918	2943	3833	3293	4038	0,17	0,555	47,55
Clindamicina	719	1833	815	792	722	799	721	672	705	665	560	774	595	215	-0,61	0,021	-100,12
Metronidazol	3543	2302	3559	4020	2617	3523	3057	3125	2878	2074	2126	3032	2955	2866	-0,39	0,168	-106,37
Colistin	5	4	4	13	42	92	44	48	89	119	44	136	105	128	0,86	1E-04	19,76

UPC= Unidad Paciente Crítico; Cefalosporinas de tercera generación =Ceftriaxona, Cefotaxima, Ceftazidima; aminoglicósidos= Gentamicina, Amikacina; carbapenémicos= Imipenem, Meropenem, Ertapenem; betalactámicos/inhibidor de betalactamasa =ampicilina Sulbactam, Cefoperazona Sulbactam, Piperacilina Tazobactam, amoxicilina ácido clavulánico, γ = coeficiente correlación, p = significación estadística, b = coeficiente de regresión.

Para los pacientes de unidades críticas, el consumo de antimicrobianos en el periodo estudiado, presentó un aumento significativo para Carbapenémicos y Colistin. En el mismo periodo se muestra una disminución significativa en el consumo de Ciprofloxacino, Aminoglicosidos y Clindamicina.

La siguiente tabla muestra un resumen global del consumo de antimicrobianos en el periodo estudiado, incluyendo los consumos de pacientes adultos hospitalizados en Unidades críticas y no críticas del HRC.

Tabla N° 6: Consumo global de antimicrobianos en gramos por semestre, en pacientes adultos hospitalizados en HRC.

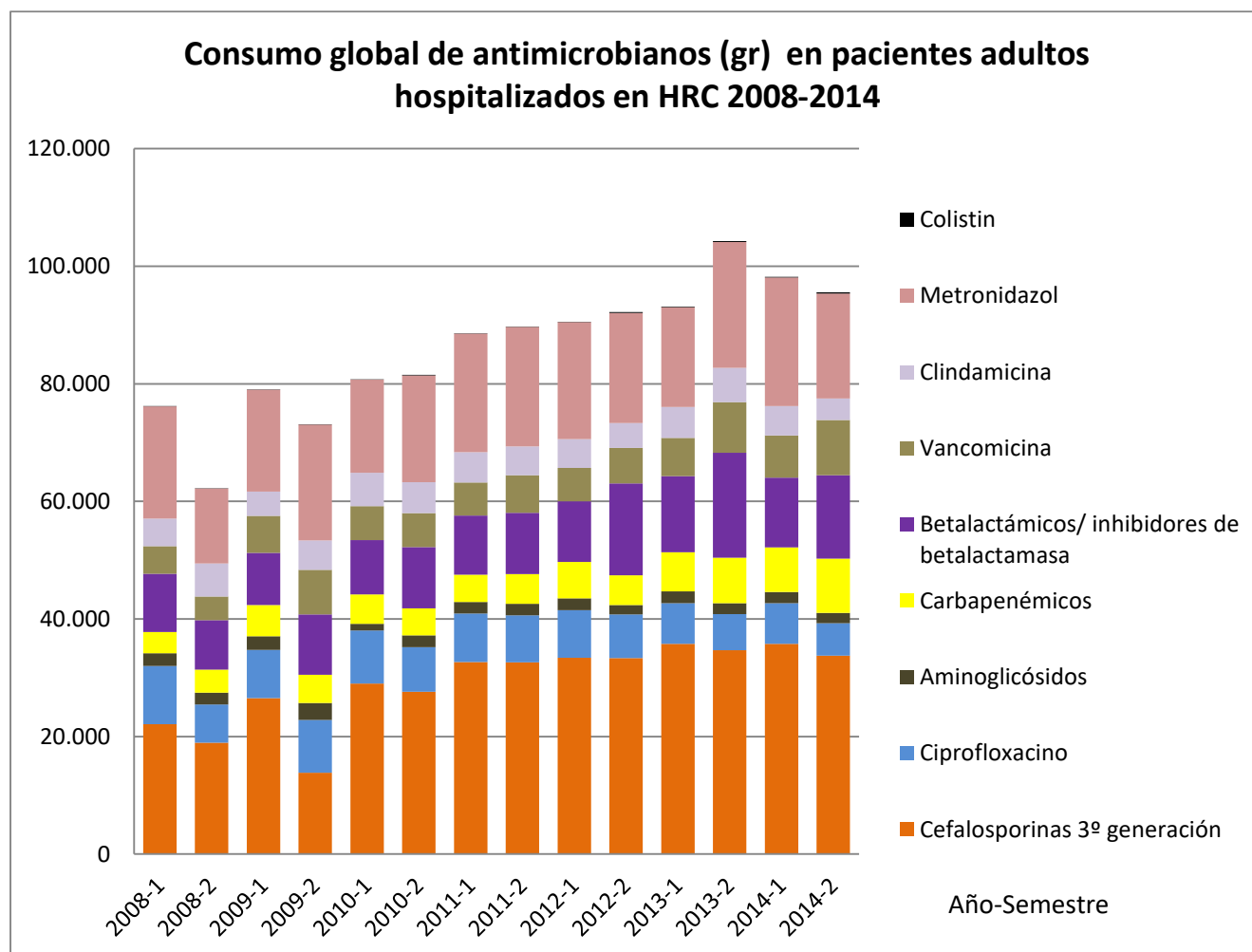
ATM	Consumo antimicrobiano gramos por semestre GLOBAL HGGB														γ	ρ	b
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2			
Cefalosporinas 3ª generación	22.108	18.950	26.543	13.846	29.001	27.620	32.692	32.632	33.378	33.324	35.744	34.708	35.789	33.740	0,82	0,0004	2646,35
Ciprofloxacino	9.888	6.510	8.199	8.996	9.011	7.598	8.223	7.970	8.094	7.443	6.922	6.107	6.888	5.513	-0,70	0,0049	-407,33
Aminoglicósidos	2.159	2.006	2.297	2.867	1.155	2.016	1.974	1.961	2.050	1.621	2.044	1.857	1.903	1.750	-0,34	0,2365	-60,42
Carbapenémicos	3.624	3.894	5.356	4.778	4.995	4.565	4.643	5.094	6.160	5.049	6.611	7.729	7.577	9.273	0,88	<0,0001	675,4
Betalactámicos/ inhibidores de betalactamasa	9.928	8.410	8.854	10.299	9.260	10.441	10.058	10.412	10.346	15.639	12.954	17.870	11.896	14.197	0,75	0,0019	991,37
Vancomicina	4.673	4.049	6.264	7.591	5.771	5.774	5.608	6.396	5.655	6.002	6.535	8.585	7.179	9.343	0,71	0,0041	484,55
Clindamicina	4.697	5.621	4.150	4.983	5.687	5.247	5.168	4.910	4.890	4.253	5.222	5.830	4.995	3.680	-0,18	0,5405	-51,96
Metronidazol	19.085	12.723	17.322	19.729	15.805	18.172	20.163	20.275	19.909	18.713	17.009	21.408	21.843	17.877	0,47	0,0894	537,18
Colistin	5	6	4	28	52	94	60	71	93	137	83	171	124	196	0,92	<0,0001	26,81

Cefalosporinas de tercera generación =Ceftriaxona, Cefotaxima, Ceftazidima; aminoglicósidos= Gentamicina, Amikacina; carbapenémicos= Imipenem, Meropenem, Ertapenem; betalactámicos/inhibidor de betalactamasa =ampicilina Sulbactam, Cefoperazona Sulbactam, Piperacilina Tazobactam, amoxicilina ácido clavulánico; γ = coeficiente correlación, ρ = significación estadística, b = coeficiente de regresión.

El consumo global de antimicrobianos de pacientes adultos hospitalizados en el HRC muestra un aumento significativo de las cefalosporinas de tercera generación, los carbapenémicos, los betalactámicos- inhibidores de betalactamasa, vancomicina y Colistin en el periodo estudiado y sólo Ciprofloxacino muestra una disminución significativa.

Este consumo antimicrobiano global se presenta en el siguiente gráfico.

Grafico N°1= Consumo global de antimicrobianos en gramos por semestre, en pacientes adultos hospitalizados en HRC.



B) DENSIDAD DE CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES ADULTOS HOSPITALIZADOS EN HRC DURANTE 2008 A 2014.

Para efectuar el ajuste del consumo antimicrobiano respecto a la cantidad de pacientes existentes en el periodo y a las dosis terapéuticas administradas se procede a efectuar el cálculo de la densidad de consumo (DC).

La densidad de consumo de antimicrobianos se calcula en base a la formula ya descrita en Materiales y Métodos, considerando las DDD específicas con los ajustes de las camas disponibles y sus porcentajes de ocupación.

La incidencia de camas ocupadas en el periodo no muestra variaciones significativas para el grupo de pacientes hospitalizados en servicios no críticos. Esta incidencia en el grupo de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas presenta una disminución significativa en el periodo, ya que debido al terremoto de 2010, que afectó al Establecimiento, el número de camas disponibles en estas Unidades Críticas disminuyó por falta de infraestructura adecuada.

Tabla 7: Incidencia de camas ocupadas por tipo de pacientes adultos hospitalizados en HRC, durante 2008 a 2014.

Camas Ocupadas	Incidencia por semestre-año														correlacion		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	γ	p	b
<i>Incidencia de camas ocupadas pacientes adultos HRC</i>																	
existencia de camas Hosp.	538	536	536	537	537	537	528	528	547	562	551	559	559	559	0,7539	0,0018	2,167
% Ocupación-Hosp	91,5	91,0	93,9	92,3	93,5	91,8	91,3	89,4	91,0	90,4	92,8	90,3	90,8	88,7	-0,551	0,0411	-0,1922
<i>Camas ocupadas-Hosp.</i>	49249	48752	50323	49555	50224	49303	48211	47224	49755	50779	51119	50500	50761	49578	0,36	0,2000	92,44
existencia de camas UPC	64	74	74	79	74	74	59	59	52	52	52	52	52	52	-0,83	0,0003	-2,11
% Ocupación-UPC	88,4	88,1	91,0	92,1	93,5	93,3	91,3	92,3	91,5	91,7	92,6	91,9	89,8	92,1	0,36	0,2064	0,14
<i>Camas ocupadas-UPC</i>	5658	6521	6736	7275	6920	6907	5384	5448	4759	4767	4813	4778	4668	4789	-0,78	0,0010	-183,91

HRC=Hospital Regional Concepción;Hosp=Servicios Hospitalizados;UPC=Unidad Paciente Critico;γ=coeficiente correlación;p=significación estadística;b=coeficiente regresión.

Los Resultados del consumo de antimicrobianos en el HRC ajustados como Densidad de Consumo (DC), se presentan separados entre los pacientes adultos hospitalizados en Unidades de Paciente Críticos (Unidad de Cuidado Intensivo; UCI Unidad de Cuidado Intermedio; UTI) de aquellos provenientes de otros Servicios Clínicos no críticos, en las siguientes tablas.

Tabla N°8: Densidad de consumo por semestre de cefalosporinas de tercera generación en pacientes adultos hospitalizados en HRC, entre 2008 y 2014.

ATM	Densidad de Consumo Cefalosporinas de tercera generación por semestre														correlación		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	γ	p	b
	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC			
Cfa UPC	23,41	16,35	22,09	24,13	16,99	18,54	24,95	23,88	26,62	22,93	21,41	23,21	23,82	21,45	0,31	0,2800	0,442
Cfa Hosp	8,12	7,25	9,63	1,37	10,63	10,05	13,07	13,88	13,05	13,79	14,42	14,18	14,48	14,26	0,77	0,0012	1,395
Caz UPC	1,92	1,07	3,50	4,72	2,82	4,10	4,61	4,76	6,03	3,65	6,84	4,35	6,57	4,60	0,72	0,0036	0,562
Caz Hosp	0,50	0,43	0,42	0,56	0,95	0,65	0,74	0,55	0,76	0,66	0,71	0,72	0,71	0,69	0,51	0,0631	0,035
Cfx UPC	0,02	0,11	0,10	0,30	0,02	0,25	0,10	0,01	0,18	0,04	0,01	0,09	0,05	0,04	-0,28	0,3393	-0,012
Cfx Hosp	0,02	0,02	0,04	0,07	0,00	0,10	0,07	0,04	0,01	0,01	0,01	0,09	0,01	0,02	-0,11	0,7008	-0,002

UPC= paciente de Unidad de Paciente Critico; Hosp= paciente hospitalizado en servicios no críticos; DC= densidad de consumo; Cfa= Ceftriaxona; Caz= Ceftazidima; Cfx= Cefotaxima; γ = coeficiente correlación, p = significación estadística, b = coeficiente de regresión.

La densidad de consumo de las cefalosporinas de tercera generación en pacientes adultos hospitalizados en unidades no críticas, muestra un aumento significativo para Ceftriaxona y para pacientes de Unidades Críticas un aumento significativo para Ceftazidima.

Tabla N°9: Densidad de consumo por semestre de Ciprofloxacino en pacientes adultos hospitalizados en HRC, entre 2008 y 2014.

ATM	Densidad de Consumo Ciprofloxacino por semestre																	
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	correlación			
	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	γ	p	b	
Cip iv UPC	3,67	2,20	3,84	3,38	2,38	1,24	2,13	4,15	1,72	1,86	2,89	1,59	0,55	1,15	-0,62	0,0190	-0,324	
Cip iv Hosp	0,22	0,22	0,31	0,08	0,13	0,14	0,13	0,21	0,23	0,25	0,20	0,19	0,14	0,30	0,13	0,6571	0,004	
Cip oral UPC	2,48	1,87	3,18	4,11	4,04	2,03	2,47	2,69	2,63	1,31	1,64	1,39	1,18	1,09	-0,66	0,0102	-0,310	
Cip oral Hosp	10,39	6,81	8,09	9,06	9,05	8,01	8,89	8,60	8,47	7,70	7,03	6,33	7,23	5,78	-0,67	0,0081	-0,401	

UPC= paciente de Unidad de Paciente Critico; Hosp= paciente hospitalizado en servicios no críticos; DC= densidad de consumo; Cip= Ciprofloxacino; iv= administración intravenosa; oral = administración oral; γ = coeficiente correlación, p = significación estadística, b = coeficiente de regresión.

La densidad de consumo de Ciprofloxacino muestra disminuciones significativas en los pacientes de Unidades Críticas en su forma de administración oral e intra venosa y para los pacientes hospitalizados muestra una disminución significativa en el consumo sólo en su administración oral en el periodo analizado.

Tabla N°10: Densidad de consumo por semestre de Aminoglicósidos en pacientes adultos hospitalizados en HRC, entre 2008 y 2014.

ATM	Densidad de Consumo Aminoglicosidos por semestre																	
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	correlación			
	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	γ	ρ	b	
G UPC	0,93	0,61	0,51	2,79	6,12	6,90	6,83	5,19	1,77	1,07	1,09	0,38	0,44	0,42	-0,23	0,4339	-0,280	
G Hosp	1,43	1,29	1,15	1,03	1,19	1,57	1,08	0,91	0,73	0,63	0,49	0,36	0,67	0,54	-0,86	0,0001	-0,153	
Ak UPC	4,77	3,58	5,97	6,70	3,17	3,27	3,12	3,80	5,39	3,71	4,57	3,34	3,74	3,06	-0,39	0,1652	-0,217	
Ak Hosp	1,48	1,45	1,41	1,84	0,34	1,17	1,45	1,91	1,53	1,23	1,62	1,60	1,54	1,50	0,18	0,5327	0,033	

UPC= paciente de Unidad de Paciente Critico; Hosp= paciente hospitalizado en servicios no críticos; DC= densidad de consumo; G= Gentamicina; Ak= Amikacina; γ = coeficiente correlación, p = significación estadística, b = coeficiente de regresión.

La densidad de consumo de los aminoglicósidos muestra una disminución significativa para Gentamicina en los pacientes hospitalizados en servicios no críticos.

Tabla N°11: Densidad de consumo por semestre de Carbapenémicos en pacientes adultos hospitalizados en HRC, entre 2008 y 2014.

ATM	Densidad de Consumo Carbapenémicos por semestre																	
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	correlación			
	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	γ	p	b	
Imi UPC	3,62	3,70	5,69	4,48	0,11	0,98	6,98	7,30	7,62	5,66	8,60	8,67	8,32	7,83	0,69	0,0059	0,919	
Imi Hosp	0,38	0,40	0,68	0,48	0,02	0,13	0,81	0,67	0,95	0,88	0,93	0,89	0,86	1,21	0,75	0,0020	0,121	
Mero UPC	5,85	4,51	7,54	6,23	5,39	4,06	4,40	6,75	9,29	5,23	7,96	14,28	11,91	16,60	0,74	0,0025	1,369	
Mero Hosp	0,25	0,39	0,19	0,23	0,35	0,31	0,25	0,39	0,39	0,47	0,58	0,72	0,98	1,29	0,82	0,0003	0,124	
Erta UPC	1,75	1,99	1,49	1,34	2,57	1,36	1,64	0,64	3,18	2,13	2,66	2,73	1,61	1,62	0,23	0,4358	0,074	
Erta Hosp	0,39	0,35	0,36	0,51	0,50	0,36	0,43	0,47	0,57	0,52	0,69	0,56	0,62	0,37	0,55	0,0403	0,028	

UPC= paciente de Unidad de Paciente Crítico; Hosp= paciente hospitalizado en servicios no críticos; DC= densidad de consumo; Imi= Imipenem; Mero= Meropenem; Erta= Ertapenem; γ = coeficiente correlación, p = significación estadística, b = coeficiente de regresión.

La densidad de consumo de los carbapenémicos muestra un aumento significativo para Imipenem y Meropenem en ambos tipos de pacientes en el periodo estudiado.

Tabla N°12: Densidad de consumo por semestre de Betalactámicos- Inhibidores de Betalactamasa en pacientes adultos hospitalizados en HRC, entre 2008 y 2014.

ATM	Densidad de Consumo Betalactamicos - Inhibidores de betalactamasa por semestre																	
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	correlación			
	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	γ	p	b	
SAM UPC	0,63	0,32	1,41	1,57	1,12	0,87	2,74	2,04	1,99	0,91	3,20	0,90	3,06	4,85	0,68	0,0069	0,411	
SAM Hosp	0,22	0,23	0,17	0,05	0,22	0,25	0,11	0,11	0,15	0,16	0,12	0,17	0,56	0,12	0,17	0,5559	0,010	
CPZ UPC	4,31	3,31	2,59	3,30	1,49	1,91	1,64	1,60	1,23	1,19	1,91	0,29	0,56	0,27	-0,90	0,0001	-0,513	
CPZ Hosp	0,29	0,19	0,12	0,20	0,12	0,22	0,17	0,08	0,03	0,09	0,06	0,01	0,01	0,02	-0,87	0,0001	-0,037	
PTZ UPC	1,67	1,03	1,28	0,66	0,21	0,46	0,75	1,09	1,61	3,34	2,08	4,02	1,86	2,35	0,61	0,0204	0,316	
PTZ Hosp	0,01	0,05	0,07	0,08	0,19	0,15	0,15	0,29	0,23	0,34	0,31	0,55	0,25	0,39	0,87	0,0001	0,062	
Amox/Ac UPC	1,19	1,80	0,69	1,62	1,08	0,67	1,24	1,15	1,11	1,20	0,43	1,71	1,84	1,12	0,05	0,8665	0,010	
Amox/Ac Hosp	4,31	3,31	3,59	5,00	4,86	5,81	5,73	4,33	4,65	6,35	4,90	5,53	4,80	5,66	0,57	0,0333	0,234	

UPC= paciente de Unidad de Paciente Crítico; Hosp= paciente hospitalizado en servicios no críticos; DC= densidad de consumo; SAM= Ampicilina Sulbactam; CPZ= Cefoperazona Sulbactam; PTZ= Piperacilina Tazobactam; Amox/Ac= Amoxicilina ácido clavulánico; γ = coeficiente correlación, p = significación estadística, b = coeficiente de regresión.

La densidad de consumo muestra un aumento significativo para Ampicilina Sulbactam en pacientes hospitalizados en Unidades Críticas y para Piperacilina Tazobactam en ambos tipos de pacientes .

La densidad de consumo de Cefoperazona Sulbactam muestra una disminución significativa para ambos grupos de pacientes.

Tabla N°13: Densidad de consumo por semestre de Vancomicina en pacientes adultos hospitalizados en HRC, entre 2008 y 2014.

ATM	Densidad de Consumo Vancomicina por semestre														correlación		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2			
	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	γ	ρ	b
Va UPC	12,93	12,69	15,34	16,24	11,09	11,97	13,68	15,95	13,51	16,77	16,75	21,98	19,33	23,10	0,77	0,0012	1,336
Va Hosp	1,11	0,58	1,36	1,81	1,62	1,53	1,66	1,87	1,82	1,66	1,93	2,58	2,10	2,93	0,86	0,0001	0,235

UPC= paciente de Unidad de Paciente Critico; Hosp= paciente hospitalizado en servicios no críticos; DC= densidad de consumo; Va= Vancomicina; γ = coeficiente correlación, ρ = significación estadística, b = coeficiente de regresión.

La densidad de consumo de Vancomicina muestra un aumento significativo en pacientes de unidades críticas y no críticas durante el periodo estudiado.

Tabla N°14: Densidad de consumo por semestre de Clindamicina en pacientes adultos hospitalizados en HRC, entre 2008 y 2014.

ATM	Densidad de Consumo Clindamicina por semestre														correlación		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2			
	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	γ	ρ	b
Cl iv UPC	3,84	2,89	3,60	3,30	3,18	3,52	4,08	3,71	4,50	4,13	3,48	4,92	3,80	1,36	-0,02	0,9446	-0,008
Cl iv Hosp	2,20	2,28	1,92	2,36	2,75	2,55	2,62	2,48	2,46	2,03	2,63	2,94	2,57	2,07	0,27	0,3457	0,038
Cl oral UPC	0,04	8,49	0,13	0,02	0,00	0,00	0,00	0,06	0,02	0,18	0,09	0,02	0,12	0,01	-0,37	0,1869	-0,404
Cl oral Hosp	0,39	0,13	0,15	0,33	0,38	0,30	0,28	0,38	0,15	0,18	0,22	0,16	0,10	0,08	-0,53	0,0517	-0,028

UPC= paciente de Unidad de Paciente Critico; Hosp= paciente hospitalizado en servicios no críticos; DC= densidad de consumo; Cl= Clindamicina; iv = administración intravenosa; oral = administración oral; γ = coeficiente correlación, ρ = significación estadística, b = coeficiente de regresión.

La densidad de consumo de clindamicina no muestra variaciones significativas para ambos tipos de pacientes en el periodo analizado.

Tabla N°15: Densidad de consumo por semestre de Metronidazol en pacientes adultos hospitalizados en HRC, entre 2008 y 2014.

ATM	Densidad de Consumo Metronidazol por semestre														correlación		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2			
	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	γ	ρ	b
Metro iv UPC	19,62	10,66	14,55	17,33	11,37	15,88	17,47	17,38	18,72	12,63	12,10	14,77	17,36	17,48	0,08	0,7779	0,114
Metro iv Hosp	7,66	5,00	6,75	8,03	6,70	7,70	8,52	8,94	8,15	7,98	7,02	8,32	8,03	8,49	0,54	0,0470	0,261
Metro oral UPC	3,25	2,24	4,76	2,85	2,45	2,75	3,27	3,58	3,38	3,26	4,03	8,41	5,77	4,39	0,58	0,0308	0,444
Metro oral Hosp	3,87	2,81	3,24	3,55	2,89	3,15	4,44	4,33	4,36	4,00	3,61	4,98	5,57	2,57	0,41	0,1453	0,169

UPC= paciente de Unidad de Paciente Crítico; Hosp= paciente hospitalizado en servicios no críticos; DC= densidad de consumo; Metro= Metronidazol; iv = administración intravenosa; oral = administración oral; γ = coeficiente correlación, p = significación estadística, b = coeficiente de regresión.

La densidad de consumo de Metronidazol no muestra variaciones significativas para ambos tipos de pacientes en el periodo analizado.

Tabla N°16: Densidad de consumo por semestre de Colistin en pacientes adultos hospitalizados en HRC, entre 2008 y 2014.

ATM	Densidad de Consumo Colistin por semestre																
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	correlación		
	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC	γ	ρ	b
Colistin UPC	0,01	0,01	0,01	0,03	0,11	0,24	0,15	0,16	0,34	0,46	0,17	0,52	0,41	0,49	0,89	0,0001	0,080
Colistin Hosp	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,77	0,0012	0,003

UPC= paciente de Unidad de Paciente Crítico; Hosp= paciente hospitalizado en servicios no críticos; DC= densidad de consumo; γ = coeficiente correlación, p = significación estadística, b = coeficiente de regresión.

La densidad de consumo de Colistin muestra un aumento significativo en todos los pacientes adultos hospitalizados del HRC en el periodo estudiado.

C) INCIDENCIA DE CEPAS DE IMPORTANCIA CLÍNICA NO SUSCEPTIBLES A ANTIMICROBIANOS SELECCIONADOS, AISLADAS DE MUESTRAS DE PACIENTES ADULTOS HOSPITALIZADOS EN HRC DURANTE 2008 A 2014.

La siguiente tabla muestra la incidencia de *K pneumoniae* no susceptible aisladas de pacientes críticos en el periodo estudiado.

Tabla N° 17: Incidencia (%) cepas no susceptibles de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas Adultos HRC, entre 2008 y 2014.

CEPA	Incidencia de cepas no susceptibles al antimicrobiano indicado por semestre-año														correlacion		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	y	p	b
<i>Klebsiella pneumoniae</i>-UPC adultos																	
nº																	
aislados	412	410	380	609	552	693	671	668	435	482	539	485	345	528	0,01	0,9735	0,53
Cfa	82	86	72	95	90	73	83	75	77	88	84	89	93	86	0,25	0,3852	0,87
Caz	80	86	73	95	90	73	83	75	77	88	84	89	92	86	0,27	0,3597	0,90
Cip	38	53	37	70	54	44	46	33	43	76	74	84	78	81	0,69	0,0064	6,06
G	46	51	34	63	51	50	48	20	27	8	11	15	45	16	-0,66	0,0100	-5,73
Ak	30	38	20	55	45	33	16	16	11	4	8	3	24	9	-0,68	0,0075	-5,19
Imi	0	0	0	5	0	1	3	0	0	3	5	5	0	4	0,45	0,1088	0,47
Mero	0	1	1	7	7	2	3	0	1	5	6	6	0	4	0,21	0,4618	0,28
Ert	22	52	44	65	47	39	34	24	23	47	52	55	39	47	0,09	0,7479	0,58
SAM	87	91	75	97	88	72	85	82	79	88	84	89	92	86	0,07	0,8117	0,22
CPZ	87	91	76	95	88	72	84	81	79	88	84	89	92	86	0,08	0,7836	0,25
PTZ	60	84	73	90	80	58	57	65	60	75	70	83	75	75	0,03	0,9174	0,15
Cefe	82	88	72	95	90	72	83	75	76	88	84	89	92	87	0,22	0,4488	0,79

HRC= Hospital Regional Concepción;UPC= Unidad Paciente Crítico;Cfa= Ceftriaxona;Caz=Ceftazidima;Cip=Ciprofloxacino;G=Gentamicina;Ak=Amikacina;
Imi=Imipenem;Mero=Meropenem;Ert=Ertapenem;SAM=Ampicilina-Sulbactam;CPZ=Cefoperazona-Sulbactam;PTZ=Piperacilina-Tazobactam;
Cefe=Cefepime;y=coeficiente correlación; p=significación estadística;b=coeficiente regresión.

Los resultados muestra aumento significativo en la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a Ciprofloxacino y una disminución significativa a Gentamicina y Amikacina en las cepas aisladas de pacientes adultos de Unidades Críticas del HRC en el periodo estudiado.

El número de aislados *K pneumoniae* no presenta variaciones significativas en los semestres analizados

La siguiente tabla muestra la incidencia de *K pneumoniae* no susceptible aisladas de pacientes hospitalizados en el periodo estudiado.

Tabla N° 18: Incidencia (%) cepas no susceptibles de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de pacientes hospitalizados en Servicios Adultos HRC, entre 2008 y 2014.

CEPA	Incidencia de cepas no susceptibles al antimicrobiano indicado por semestre-año														correlacion		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	y	p	b
<i>Klebsiella pneumoniae</i> - Hosp. Adultos																	
nº aislados	487	477	526	883	512	477	651	561	497	796	697	586	508	615	0,19	0,5108	11,57
Cfa	76	81	79	87	83	68	76	79	80	85	85	81	76	83	0,17	0,5688	0,39
Caz	75	78	78	87	83	68	76	79	80	85	85	81	76	83	0,26	0,3606	0,63
Cip	63	59	60	58	57	45	53	52	53	67	81	79	73	81	0,63	0,0161	3,49
G	65	60	62	55	59	44	54	40	40	18	20	27	33	24	-0,90	<0,0001	-7,13
Ak	47	39	35	39	47	31	36	29	23	4	7	9	14	10	-0,89	<0,0001	-6,42
Imi	0	0	0	2	0	0	1	2	1	1	1	1	2	1	0,55	0,0420	0,20
Mero	4	0	1	2	3	0	1	3	3	1	4	2	3	1	0,12	0,6783	0,08
Erta	47	56	60	52	49	33	36	40	41	39	50	45	38	43	-0,49	0,0719	-1,85
SAM	87	84	79	86	83	68	75	79	80	85	85	81	76	83	-0,14	0,6323	-0,35
CPZ	87	84	79	86	83	68	76	79	80	85	85	81	76	83	-0,14	0,6226	-0,35
PTZ	72	78	77	76	77	48	60	61	61	67	76	70	63	71	-0,26	0,3647	-1,10
Cefe	75	76	79	87	83	67	76	79	80	85	85	76	76	83	0,20	0,4940	0,51
HRC= Hospital Regional Concepción;UPC= Unidad Paciente Crítico;Cfa= Ceftriaxona;Caz=Ceftazidima;Cip=Ciprofloxacino;G=Gentamicina;Ak=Amikacina;																	
Imi=Imipenem;Mero=Meropenem;Erta=Ertapenem;SAM=Ampicilina-Sulbactam;CPZ=Cefoperazona-Sulbactam;PTZ=Piperacilina-Tazobactam;																	
Cefe=Cefepime;y=coeficiente correlación; p=significación estadística;b=coeficiente regresión.																	

Los resultados muestran una disminución significativa de la resistencia de *K pneumoniae* a Gentamicina y Amikacina y un aumento significativo de la resistencia a Ciprofloxacino en los aislados de pacientes adultos hospitalizados en HRC durante el periodo analizado.

El número de aislados *K pneumoniae* no presenta variaciones significativas en los semestres analizados.

La siguiente tabla muestra la incidencia de *E coli* no susceptible aisladas de pacientes críticos en el periodo estudiado.

Tabla N° 19: Incidencia (%) cepas no susceptibles de *Escherichia coli* aisladas de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas Adultos HRC, entre 2008 y 2014.

CEPA	Incidencia de cepas no susceptibles al antimicrobiano indicado por semestre-año														correlacion		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	y	p	b
Escherichia coli - UPC Adultos																	
n° aislados	139	142	176	342	515	382	324	391	312	146	220	215	115	208	-0,15	0,6206	-8,31
Cfa	53	42	61	59	71	64	53	47	64	49	53	32	38	46	-0,47	0,0923	-2,44
Caz	50	42	61	59	71	64	53	46	64	49	53	32	39	45	-0,44	0,1187	-2,28
Cip	39	32	39	39	72	64	46	29	48	36	9	24	38	53	-0,20	0,4982	-1,50
G	43	18	23	22	70	54	42	22	39	15	32	25	17	32	-0,24	0,4154	-1,78
Ak	12	2	9	11	6	3	11	7	0	0	4	1	0	0	-0,69	0,0064	-1,50
Imi	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0,07	0,8005	0,07
Mero	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0,24	0,4069	0,34
Erta	0	0	18	8	3	2	0	0	0	0	14	1	0	0	-0,21	0,4777	-0,58
SAM	52	42	61	58	71	64	53	46	64	49	53	32	38	45	-0,46	0,0977	-2,41
CPZ	52	42	61	58	71	64	53	46	64	49	53	32	38	45	-0,46	0,0977	-2,41
PTZ	43	28	60	52	20	13	16	22	26	20	24	3	5	7	-0,75	0,0021	-6,09
Cefe	50	42	61	59	71	64	53	46	64	49	53	32	36	45	-0,45	0,1048	-2,42
HRC= Hospital Regional Concepción;UPC= Unidad Paciente Crítico;Cfa= Ceftriaxona;Caz=Ceftazidima;Cip=Ciprofloxacino;G=Gentamicina;Ak=Amikacina;																	
Imi=Imipenem;Mero=Meropenem;Erta=Ertapenem;SAM=Ampicilina-Sulbactam;CPZ=Cefoperazona-Sulbactam;PTZ=Piperacilina-Tazobactam;																	
Cefe=Cefepime;y=coeficiente correlación; p=significación estadística;b=coeficiente regresión.																	

Los resultados muestran una disminución significativa de la resistencia de *E coli* a Amikacina y Piperacilina Tazobactam para los pacientes adultos de Unidades Críticas del HRC en el periodo estudiado. No se observa aumentos significativos de la resistencia de los aislados, a los antimicrobianos seleccionados, durante el periodo analizado. El número de aislados *E coli* no presenta variaciones significativas en los semestres analizado

La siguiente tabla muestra la incidencia de *E coli* no susceptible aisladas de pacientes hospitalizados en servicios no críticos en el periodo estudiado.

Tabla N° 20: Incidencia (%) cepas no susceptibles de *Escherichia coli* aisladas de pacientes hospitalizados en Servicios Adultos HRC, entre 2008 y 2014.

CEPA	Incidencia de cepas no susceptibles al antimicrobiano indicado por semestre-año														correlacion		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	y	p	b
Escherichia coli - Hosp. Adultos																	
n° aislados	665	740	683	901	974	1154	995	1064	791	807	849	678	795	854	0,05	0,8674	3,51
Cfa	26	27	43	44	50	48	42	32	40	38	42	34	33	33	-0,04	0,8924	-0,14
Caz	25	25	40	44	49	47	41	32	40	38	42	34	32	30	-0,01	0,9639	-0,05
Cip	32	25	38	42	46	46	44	37	41	36	40	38	30	36	0,03	0,9133	0,09
G	20	18	20	23	41	37	30	21	22	22	22	20	18	11	-0,32	0,2636	-1,20
Ak	4	6	3	3	14	5	5	5	2	2	1	2	2	2	-0,46	0,1003	-0,71
Imi	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0,10	0,7305	0,02
Mero	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0,56	0,0385	0,10
Erta	0	3	15	9	6	5	1	0	0	1	1	2	1	1	-0,48	0,0847	-0,98
SAM	25	25	43	44	50	48	43	33	41	39	42	35	33	32	0,01	0,9776	0,03
CPZ	25	26	42	44	52	50	43	32	40	38	42	34	32	31	-0,06	0,8412	-0,23
PTZ	13	21	35	26	24	14	13	16	18	13	10	5	9	6	-0,72	0,0040	-2,84
Cefe	26	26	41	44	50	47	42	31	40	39	43	35	30	33	-0,02	0,9574	-0,06
HRC= Hospital Regional Concepción;UPC= Unidad Paciente Crítico;Cfa= Ceftriaxona;Caz=Ceftazidima;Cip=Ciprofloxacino;G=Gentamicina;Ak=Amikacina;																	
Imi=Imipenem;Mero=Meropenem;Erta=Ertapenem;SAM=Ampicilina-Sulbactam;CPZ=Cefoperazona-Sulbactam;PTZ=Piperacilina-Tazobactam;																	
Cefe=Cefepime;y=coeficiente correlación; p=significación estadística;b=coeficiente regresión.																	

Los resultados muestran una disminución significativa de la resistencia de *E coli* a Piperacilina Tazobactam en los aislados de pacientes adultos hospitalizados en servicios no críticos, durante el periodo analizado. No se observa aumentos significativos de la resistencia a los antimicrobianos seleccionados, durante el periodo analizado. El número de aislados *E coli* no presenta variaciones significativas en los semestres analizados.

La siguiente tabla muestra la incidencia de *P aeruginosa* no susceptible aisladas de pacientes críticos en el periodo estudiado.

Tabla N° 21: Incidencia (%) cepas no susceptibles de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas Adultos HRC, entre 2008 y 2014.

CEPA	Incidencia de cepas no susceptibles al antimicrobiano indicado por semestre-año														correlacion		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	y	p	b
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> - UPC Adultos																	
n° aislados	346	466	397	660	539	778	581	426	557	524	679	465	570	480	0,21	0,4610	12,04
Caz	49	48	55	35	31	12	12	25	13	14	19	22	25	25	-0,67	0,0094	-4,58
Cip	59	59	54	71	45	44	41	61	65	51	39	45	31	41	-0,59	0,0259	-3,23
G	59	53	53	64	34	35	41	54	57	47	27	24	23	24	-0,73	0,0028	-5,10
Ak	14	23	32	39	24	40	38	47	35	12	2	15	8	6	-0,47	0,0902	-3,28
Imi	51	46	40	64	55	57	49	53	52	45	63	49	53	57	0,23	0,4228	0,74
Mero	27	26	28	53	47	46	38	50	47	42	50	45	52	51	0,69	0,0059	3,16
PTZ	46	60	51	67	33	30	32	44	51	44	36	29	33	36	-0,56	0,0376	-3,13
Col	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	4	0,59	0,0259	0,48
Cefe	58	61	74	84	59	55	44	63	55	49	35	35	35	46	-0,74	0,0026	-5,13
HRC= Hospital Regional Concepción; UPC= Unidad Paciente Crítico; Caz=Ceftazidima; Cip=Ciprofloxacino; G=Gentamicina; Ak=Amikacina; Imi=Imipenem;																	
Mero=Meropenem; PTZ=Piperacilina-Tazobactam; Col=Colistin; Cefe=Cefepime; y=coeficiente correlación; p=significación estadística; b=coeficiente regresión.																	

Los resultados muestran una disminución significativa de la resistencia de *P aeruginosa* a Ceftazidima, Gentamicina y Cefepime. Así mismo se observa un aumento significativo de la resistencia a Meropenem para los aislados de pacientes adultos de Unidades Críticas del HRC en el periodo estudiado.. El número de aislados *P aeruginosa* no presenta variaciones significativas en el periodo analizado.

La siguiente tabla muestra la incidencia de *P aeruginosa* no susceptible aisladas de pacientes hospitalizados en servicios no críticos en el periodo estudiado.

Tabla N° 22: Incidencia (%) cepas no susceptibles de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de pacientes hospitalizados en Servicios Adultos HRC, entre 2008 y 2014.

CEPA	Incidencia de cepas no susceptibles al antimicrobiano indicado por semestre-año														correlación		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	y	p	b
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> - Hosp. Adultos																	
n° aislados	359	406	511	610	550	625	390	538	587	501	614	427	549	588	0,37	0,1913	15,87
Caz	54	58	54	43	35	19	27	31	17	16	23	29	32	38	-0,63	0,0155	-4,20
Cip	48	66	66	62	42	52	44	46	34	49	53	48	39	31	-0,65	0,0119	-3,34
G	50	56	59	53	36	47	35	40	30	39	48	36	31	24	-0,77	0,0013	-3,89
Ak	23	31	44	31	20	41	28	34	16	17	13	22	6	9	-0,69	0,0059	-3,80
Imi	30	35	26	22	29	42	36	41	31	28	36	36	42	47	0,59	0,0268	1,99
Mero	19	26	13	20	27	36	39	39	28	29	36	35	39	43	0,77	0,0013	3,30
PTZ	18	28	45	41	34	29	38	48	31	38	46	41	39	39	0,49	0,0785	1,89
Col	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	3	0,71	0,0048	0,36
Cefe	58	61	72	71	60	62	60	59	35	41	49	41	37	41	-0,81	0,0005	-4,81
HRC= Hospital Regional Concepción; Hosp.=Servicio Hospitalizado; Caz=Ceftazidima; Cip=Ciprofloxacino; G=Gentamicina; Ak=Amikacina; Imi=Imipenem;																	
Mero=Meropenem; PTZ=Piperacilina-Tazobactam; Col=Colistin; Cefe=Cefepime; y=coeficiente correlación; p=significación estadística; b=coeficiente regresión.																	

Los resultados muestran un aumento significativo de la resistencia de *P aeruginosa* a Meropenem y Colistin y una disminución significativa de la resistencia a Ceftazidima, Ciprofloxacino, Gentamicina, Amikacina y Cefepime para los aislados de pacientes adultos hospitalizados en servicios no críticos durante el periodo analizado. El número de aislados *P aeruginosa* no presenta variaciones significativas en el periodo analizado.

La siguiente tabla muestra la incidencia de *A baumannii* no susceptible aisladas de pacientes críticos en el periodo estudiado.

Tabla 23: Incidencia (%) cepas no susceptibles de *Acinetobacter baumannii* aisladas de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas Adultos HRC, entre 2008 y 2014.

CEPA	Incidencia de cepas no susceptibles al antimicrobiano indicado por semestre-año														correlacion		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	y	p	b
Acinetobacter baumannii - UPC Adultos																	
nº aislados	277	395	363	620	844	925	745	452	812	508	469	553	458	396	0,03	0,9279	2,55
Caz	81	80	70	92	93	86	85	78	96	80	85	88	92	95	0,47	0,0867	1,69
Cip	81	63	62	88	86	85	74	68	94	80	83	81	92	93	0,53	0,0525	2,65
G	47	19	45	26	12	25	8	44	85	70	59	75	67	75	0,68	0,0074	8,35
Ak	53	35	45	74	82	77	72	64	92	81	81	87	91	82	0,77	0,0012	6,38
Imi	0	2	12	37	75	71	66	45	80	78	76	87	91	75	0,84	0,0001	12,85
Mero	0	10	13	37	76	75	68	56	88	78	79	87	91	92	0,88	<0,0001	13,56
SAM	7	3	12	35	72	70	63	54	94	74	53	75	61	75	0,74	0,0025	10,06
CPZ	2	5	12	32	70	68	60	46	92	74	50	72	60	70	0,73	0,0030	9,82
Col	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0	2	0	0	0,27	0,3421	0,12
HRC= Hospital Regional Concepción; UPC= Unidad Paciente Crítico; Caz=Ceftazidima; Cip=Ciprofloxacino; G=Gentamicina; Ak=Amikacina; Imi=Imipenem;																	
Mero=Meropenem; SAM= Ampicilina-Sulbactam; PTZ=Piperacilina-Tazobactam; Col=Colistin; y=coeficiente correlación; p=significación estadística;																	
b=coeficiente regresión																	

Los resultados muestran un aumento significativo en la resistencia de *A baumannii* a Gentamicina, Amikacina, Imipenem, Meropenem, Ampicilina Sulbactam y Cefoperazona Sulbactam para los aislados de pacientes adultos de Unidades Críticas del HRC en el periodo estudiado. No se encontró disminución significativa de la resistencia a los antimicrobianos seleccionados en el periodo estudiado. El número de aislados *A baumannii* no presenta variaciones significativas en el periodo analizado

La siguiente tabla muestra la incidencia de *A baumannii* no susceptible aisladas de pacientes hospitalizados en servicios no críticos en el periodo estudiado.

Tabla 24: Incidencia (%) cepas no susceptibles de *Acinetobacter baumannii* aisladas de pacientes hospitalizados en Servicios Adultos HRC, entre 2008 y 2014.

CEPA	Incidencia de cepas no susceptibles al antimicrobiano indicado por semestre-año														correlacion		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	y	p	b
Acinetobacter baumannii - Hosp. Adultos																	
nº aislados	183	160	249	406	503	444	360	286	340	341	193	132	240	130	-0,27	0,3433	-15,60
Caz	81	86	75	88	89	75	95	91	91	85	72	56	66	82	-0,39	0,1658	-2,05
Cip	75	76	70	81	87	76	72	67	67	76	69	53	60	81	-0,44	0,1156	-1,85
G	60	39	28	35	18	18	25	36	43	56	54	55	28	48	0,24	0,4058	1,65
Ak	49	49	53	45	76	59	68	60	70	71	66	55	56	40	0,11	0,7156	0,55
Imi	0	0	3	24	65	56	48	39	57	67	58	47	52	67	0,77	0,0012	9,15
Mero	0	7	4	25	69	54	52	43	61	66	66	52	59	68	0,80	0,0007	9,55
SAM	24	22	7	27	68	50	55	45	55	67	52	57	26	54	0,52	0,0573	4,65
CPZ	20	24	6	25	65	48	47	40	54	63	51	51	27	60	0,58	0,0303	5,02
Col	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	1	0,36	0,2089	0,13
HRC= Hospital Regional Concepción;UPC= Unidad Paciente Crítico;Caz=Ceftazidima;Cip=Ciprofloxacino;G=Gentamicina;Ak=Amikacina;Imi=Imipenem;																	
Mero=Meropenem;SAM= Ampicilina-Sulbactam;PTZ=Piperacilina-Tazobactam;Col=Colistin;y=coeficiente correlación; p=significación estadística;																	
b=coeficiente regresión																	

Los resultados muestran un aumento significativo en la resistencia de *A baumannii* a Imipenem, Meropenem para los aislados de pacientes adultos de servicios no críticos del HRC en el periodo estudiado. No se encontró disminución significativa de la resistencia a los antimicrobianos seleccionados en el periodo estudiado. El número de aislados *A baumannii* no presenta variaciones significativas en el periodo analizado.

La siguiente tabla muestra la incidencia de *S aureus* no susceptible aisladas de pacientes críticos en el periodo estudiado.

Tabla N° 25: Incidencia (%) cepas no susceptibles de *Staphylococcus aureus* aisladas de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas Adultos HRC, entre 2008 y 2014.

CEPA	Incidencia de cepas no susceptibles al antimicrobiano indicado por semestre-año														correlacion		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	γ	p	b
Staphylococcus aureus- UPC Adultos																	
nº aislados	503	753	585	1077	796	1182	884	807	577	749	619	658	536	707	-0,21	0,4817	-19,39
Clox	74	73	78	86	73	82	84	81	66	74	72	86	74	76	-0,05	0,8541	-0,15
Cip	75	74	78	88	73	80	85	82	67	74	78	84	79	76	0,02	0,9325	0,07
G	71	73	76	80	72	80	81	78	69	75	66	79	80	70	-0,05	0,8575	-0,12
Va	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	sd	0,00
Cli	76	77	79	90	77	83	81	85	69	74	78	90	75	78	-0,05	0,8577	-0,15
HRC=Hospital Regional Concepción;UPC=Unidad Paciente Crítico;Clox=Cloxacilina;Cip=Ciprofloxacino;G=Gentamicina;Va=Vancomicina;Cli=Clindamicina; γ=coeficiente correlación; p=significación estadística;b=coeficiente regresión.																	

Los resultados no muestran variaciones significativas en la resistencia de *S aureus* a los antimicrobianos seleccionados, en el periodo estudiado, aislados de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas Adultos HRC. El número de aislados *S aureus* no presenta variaciones significativas en el periodo analizado.

La siguiente tabla muestra la incidencia de *S aureus* no susceptible aisladas de pacientes hospitalizados en servicios no críticos en el periodo estudiado.

Tabla N° 26: Incidencia (%) cepas no susceptibles de *Staphylococcus aureus* aisladas de pacientes hospitalizados en Servicios Adultos HRC, entre 2008 y 2014.

CEPA	Incidencia de cepas no susceptibles al antimicrobiano indicado por semestre-año														correlacion		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	γ	p	b
Staphylococcus aureus - Hosp. Adultos																	
nº aislados	643	801	906	1474	1292	1032	994	1290	1281	1318	1180	1082	1162	1014	0,39	0,1721	41,73
Clox	64	63	67	65	69	70	73	65	55	66	62	63	61	57	-0,45	0,1022	-1,05
Cip	64	59	61	65	67	67	73	64	55	65	61	63	60	57	-0,29	0,3147	-0,64
G	68	67	64	66	67	66	62	71	43	52	61	58	50	50	-0,70	0,0053	-2,84
Va	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	sd	0,00
Cli	70	75	73	73	73	74	72	68	60	71	66	69	63	59	-0,74	0,0026	-1,83
HRC=Hospital Regional Concepción;UPC=Unidad Paciente Crítico;Clox=Cloxacilina;Cip=Ciprofloxacino;G=Gentamicina;Va=Vancomicina;Cli=Clindamicina; γ=coeficiente correlación; p=significación estadística;b=coeficiente regresión.																	

Los resultados muestran una disminución significativa de la resistencia antimicrobiana de *S aureus* a Gentamicina y Clindamicina aislados de pacientes hospitalizados en servicios no críticos en el periodo estudiado. No se observa aumento significativo de la resistencia a los antimicrobianos seleccionados en el periodo analizado. El número de aislados *S aureus* no presenta variaciones significativas en el periodo analizado.

La siguiente tabla muestra la incidencia de *E faecalis* no susceptible aisladas de pacientes críticos en el periodo estudiado.

Tabla 27: Incidencia (%) cepas no susceptibles de *Enterococcus faecalis* aisladas de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas Adultos HRC, entre 2008 y 2014.

CEPA	Incidencia de cepas no susceptibles al antimicrobiano indicado por semestre-año														correlacion		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	y	p	b
Enterococcus faecalis - UPC Adultos																	
nº aislados	81	234	94	219	295	215	156	236	198	170	151	136	92	166	-0,17	0,5618	-5,06
Amp	0	0	2	3	4	3	0	3	3	2	1	0	3	4	0,28	0,3351	0,20
Va	0	0	2	0	2	2	0	2	0	0	0	0	3	1	0,12	0,6902	0,06
Cli	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0,00	sd	0,00
Cip	46	52	41	50	44	53	52	55	48	52	66	77	76	68	0,81	0,0004	4,46
G	52	28	27	41	45	47	47	27	27	46	48	53	55	51	0,43	0,1267	2,16
HRC=Hospital Regional Concepción;UPC=Unidad Paciente Crítico;Amp=Ampicilina;Va=Vancomicina;Cli=Clindamicina;Cip=Ciprofloxacino;G=Gentamicina;																	
y=coeficiente correlación;p=significación estadística;b=coeficiente regresión;																	

Los resultados muestran un aumento significativo en la resistencia de *E faecalis* a Ciprofloxacino para los aislados de pacientes adultos de Unidades Críticas del HRC en el periodo estudiado. No se encontró disminución significativa de la resistencia a los antimicrobianos seleccionados en el periodo estudiado. El número de aislados *E faecalis* no presenta variaciones significativas en el periodo analizado.

La siguiente tabla muestra la incidencia de *E faecalis* no susceptible aisladas de pacientes hospitalizados en servicios no críticos en el periodo estudiado.

Tabla N° 28: Incidencia (%) cepas no susceptibles de *Enterococcus faecalis* aisladas de pacientes hospitalizados en Servicios Adultos HRC, entre 2008 y 2014.

CEPA	Incidencia de cepas no susceptibles al antimicrobiano indicado por semestre-año														correlacion		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	y	p	b
Enterococcus faecalis - Hosp. Adultos																	
nº aislados	532	767	602	922	836	921	757	784	672	774	679	547	667	542	-0,29	0,3061	-18,44
Amp	4	6	4	4	4	5	2	4	2	3	1	4	2	1	-0,72	0,0040	-0,51
Va	1	0	2	2	1	1	0	0	1	2	0	1	0	0	-0,44	0,1164	-0,13
Cli	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0,00	sd	0,00
Cip	46	29	51	35	42	35	55	56	60	62	61	67	69	73	0,86	0,0001	5,68
G	63	37	48	41	44	36	47	47	46	42	47	55	44	33	-0,23	0,4377	-0,83
HRC=Hospital Regional Concepción;Hosp.=Servicio Hospitalizado;Amp=Ampicilina;Va=Vancomicina;Cli=Clindamicina;Cip=Ciprofloxacino;G=Gentamicina;																	
y=coeficiente correlación;p=significación estadística;b=coeficiente regresión;																	

Los resultados muestran un aumento significativo en la resistencia de *E faecalis* a Ciprofloxacino y una disminución significativa de la resistencia a Ampicilina para los aislados de pacientes adultos de servicios no críticos de HRC en el periodo estudiado. El número de aislados *E faecalis* no presenta variaciones significativas en el periodo analizado.

La siguiente tabla muestra la incidencia de *E faecium* no susceptible aisladas de pacientes críticos en el periodo estudiado.

Tabla N° 29: Incidencia (%) cepas no susceptibles de *Enterococcus faecium* aisladas de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas Adultos HRC, entre 2008 y 2014.

CEPA	Incidencia de cepas no susceptibles al antimicrobiano indicado por semestre-año														correlacion		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	y	p	b
Enterococcus faecium - UPC Adultos																	
n° aislados	44	58	60	111	266	262	157	202	93	137	232	191	89	133	0,30	0,3053	10,62
Amp	89	93	100	100	100	99	97	96	100	100	100	98	96	100	0,44	0,1120	0,70
Va	32	74	87	77	87	75	80	86	100	100	95	93	96	100	0,75	0,0019	6,38
Cli	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	20	48	-0,58	0,0291	-6,84
G	77	33	87	65	78	73	57	84	70	66	46	71	100	100	0,35	0,2145	3,15
Cip	81	100	100	100	97	95	100	100	100	100	100	100	100	100	0,50	0,0714	1,22
HRC=Hospital Regional Concepción;UPC=Unidad Paciente Crítico;Amp=Ampicilina;Va=Vancomicina;;Cli=Clindamicina;Cip=Ciprofloxacino;G=Gentamicina;																	
y=coeficiente correlación; p=significación estadística;b=coeficiente regresión;																	

Los resultados muestran un aumento significativo en la resistencia de *E faecium* a Vancomicina para los aislados de pacientes adultos de Unidades Críticas de HRC en el periodo estudiado. No se encontró disminución significativa de la resistencia a los antimicrobianos seleccionados en el periodo estudiado. El número de aislados *E faecium* no presenta variaciones significativas en el periodo analizado.

La siguiente tabla muestra la incidencia de *E faecium* no susceptible aisladas de pacientes hospitalizados en servicios no críticos en el periodo estudiado.

Tabla N° 30: Incidencia (%) cepas no susceptibles de *Enterococcus faecium* aisladas de pacientes hospitalizados en Servicios Adultos HRC, entre 2008 y 2014.

CEPA	Incidencia de cepas no susceptibles al antimicrobiano indicado por semestre-año														correlacion		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	γ	p	b
Enterococcus faecium - Hosp. Adultos																	
n° aislados	77	113	117	329	311	297	224	204	187	224	201	152	205	181	0,12	0,6744	4,39
Amp	93	92	89	100	90	96	95	97	99	95	91	97	100	91	0,26	0,3599	0,47
Va	48	60	55	74	61	73	80	82	94	89	74	90	94	94	0,89	<0,0001	6,56
Cli	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	29	35	-0,60	0,0220	-7,15
Cip	41	51	78	71	82	68	70	84	59	43	53	34	100	100	0,25	0,3828	2,53
G	100	100	94	97	91	87	100	97	86	94	84	94	92	100	-0,29	0,3214	-0,75
HRC=Hospital Regional Concepción ;Hosp.=Servicio Hospitalizado;Amp=Ampicilina;Va=Vancomicina;;Cli=Clindamicina;Cip=Ciprofloxacino;G=Gentamicina;																	
γ=coeficiente correlación; p=significación estadística;b=coeficiente regresión;																	

Los resultados muestran un aumento significativo en la resistencia de *E faecium* a Vancomicina y una disminución significativa de la resistencia a Clindamicina para los aislados de pacientes adultos de servicios no críticos de HRC en el periodo estudiado. El número de aislados *E faecium* no presenta variaciones significativas en el periodo analizado.

La siguiente tabla muestra la incidencia de *S aureus* meticilino resistente aislados de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas y Servicios no críticos en el periodo estudiado.

Tabla N° 31: Incidencia (%) cepas *Staphylococcus aureus* meticilino resistente aisladas de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas Adultos y Servicios Hospitalizados Adultos de HRC, entre 2008 y 2014.

CEPA	Incidencia de cepas resistentes por semestre-año														correlacion		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	γ	p	b
Staphylococcus aureus meticilino resistente																	
n° aislados-Hosp	643	801	906	1474	1292	1032	994	1290	1281	1318	1180	1082	1162	1014	0,39	0,1721	41,73
SAMR-Hosp	64	63	67	65	69	70	73	65	55	66	62	63	61	57	-0,45	0,1022	-1,05
n° aislados-UPC	503	753	585	1077	796	1182	884	807	577	749	619	658	536	707	-0,21	0,4817	-19,39
SAMR-UPC	74	73	78	86	73	82	84	81	66	74	72	86	74	76	-0,05	0,8541	-0,15
HRC=Hospital Regional Concepción;SAMR= Staphylococcus aureus meticilino resistente;Hosp=Servicios Hospitalizados;UPC=Unidad Paciente Crítico;																	
γ=coeficiente correlación; p=significación estadística;b=coeficiente regresión.																	

El periodo estudiado no muestra variaciones significativas en la incidencia de *S aureus* meticilino resistente aislados de los pacientes adultos hospitalizados en HRC.

La siguiente tabla muestra la incidencia Enterococos resistentes a Vancomicina aislados de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas Adultos y Servicios Hospitalizados Adultos de HRC, entre 2008 y 2014.

Tabla N° 32: Incidencia (%) cepas Enterococo resistente a Vancomicina aisladas de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas Adultos y Servicios Hospitalizados Adultos de HRC, entre 2008 y 2014.

CEPA	Incidencia de cepas resistentes por semestre-año														correlacion		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	y	p	b
Enterococo resistente a Vancomicina																	
nº aislados-Hosp	609	880	719	1251	1147	1218	981	988	859	998	880	699	872	723	-0,15	0,6083	-14,06
ERV-Hosp	8	7	8	6	5	6	8	8	11	9	8	13	11	13	0,77	0,0012	0,90
nº aislados-UPC	125	292	154	330	561	477	313	438	291	307	383	327	181	299	0,10	0,7420	5,56
ERV-UPC	26	25	58	23	16	16	26	20	34	33	25	28	55	34	0,23	0,4377	1,35
HRC=Hospital Regional Concepción;ERV= Enterococo Resistente a Vancomicina;Hosp=Servicios Hospitalizados;UPC=Unidad Paciente Crítico;																	
y=coeficiente correlación; p=significación estadística;b=coeficiente regresión.																	

Los resultados muestran un aumento significativo de la incidencia de Enterococos resistentes a Vancomicina aislados de pacientes de servicios no críticos en el periodo estudiado.

La siguiente tabla muestra la incidencia de *E. coli* y *K pneumoniae* productoras de beta lactamasas de espectro extendido aislados de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas y Servicios no críticos en el periodo estudiado.

Tabla N° 33: Incidencia (%) cepas *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de Betalactamasa de espectro extendido (BLEE) aisladas de pacientes hospitalizados en Unidades Críticas Adultos y Servicios Hospitalizados Adultos de HRC, entre 2008 y 2014.

CEPA	Incidencia de cepas resistentes por semestre-año														correlacion		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	γ	p	b
<i>Escherichia coli</i>																	
nº aislados-Hosp	665	740	683	901	974	1154	995	1064	791	807	849	678	795	854	0,05	0,8674	3,51
<i>E coli BLEE-Hosp</i>	25	25	41	43	48	47	41	32	40	38	41	33	32	31	-0,01	0,9628	-0,05
nº aislados-UPC	139	142	176	342	515	382	324	391	312	146	220	215	115	208	-0,15	0,6206	-8,31
<i>E coli BLEE- UPC</i>	51	41	59	58	70	62	53	47	64	48	53	32	38	45	-0,43	0,1220	-2,19
<i>Klebsiella pneumoniae</i>																	
nº aislados-Hosp	487	477	526	883	512	477	651	561	497	796	697	586	508	615	0,19	0,5108	11,57
<i>K pneumoniae BLEE-Hosp</i>	72	78	77	85	80	67	75	78	79	83	84	80	76	82	0,35	0,2262	0,80
nº aislados-UPC	412	410	380	609	552	693	671	668	435	482	539	485	345	528	0,01	0,9735	0,53
<i>K pneumoniae BLEE-UPC</i>	80	84	70	92	88	71	80	72	75	86	84	88	92	86	0,33	0,2562	1,17

HRC=Hospital Regional Concepcion;BLEE= Betalactamasa de Expectro Extendido;Hosp=Servicios Hospitalizados;UPC=Unidad Paciente Critico;

γ=coeficiente correlación; p=significación estadística;b=coeficiente regresión.

El periodo estudiado no muestra variaciones significativas en la incidencia de *E coli* y *K pneumoniae* productoras de BLEE aislados de los pacientes adultos hospitalizados en HRC en el periodo estudiado.

La siguiente tabla muestra la densidad de incidencia de test positivos para Toxina A/B de *Clostridium difficile* en pacientes adultos hospitalizados en servicios clínicos no críticos (**Hosp.**) y en Unidades de Paciente Crítico (**UPC**) durante el periodo estudiado.

La información generada elimina los test duplicados de los pacientes y efectúa ajustes de positividad considerando las camas ocupadas en el periodo, utilizando la siguiente formula.

$$DC = \frac{\text{Test Positivos} / 10000 \text{ días –cama}}{\text{CAMAS OCUPADAS (servicio- semestre)}} = \frac{\text{Test Positivos Toxina A/B C difficile (semestre-servicio)}}{\text{CAMAS OCUPADAS (servicio- semestre)}} \times 10000$$

De esta forma se obtiene una densidad de positividad de test que detectaron las toxinas A/B de *C difficile* en la población estudiada durante el periodo indicado.

Tabla N°34: Incidencia (%) de test positivos para Toxina A/B de *Clostridium difficile* de pacientes adultos hospitalizados en Servicios no Críticos y Unidades de Paciente Crítico en HRC, entre 2008 y 2014.

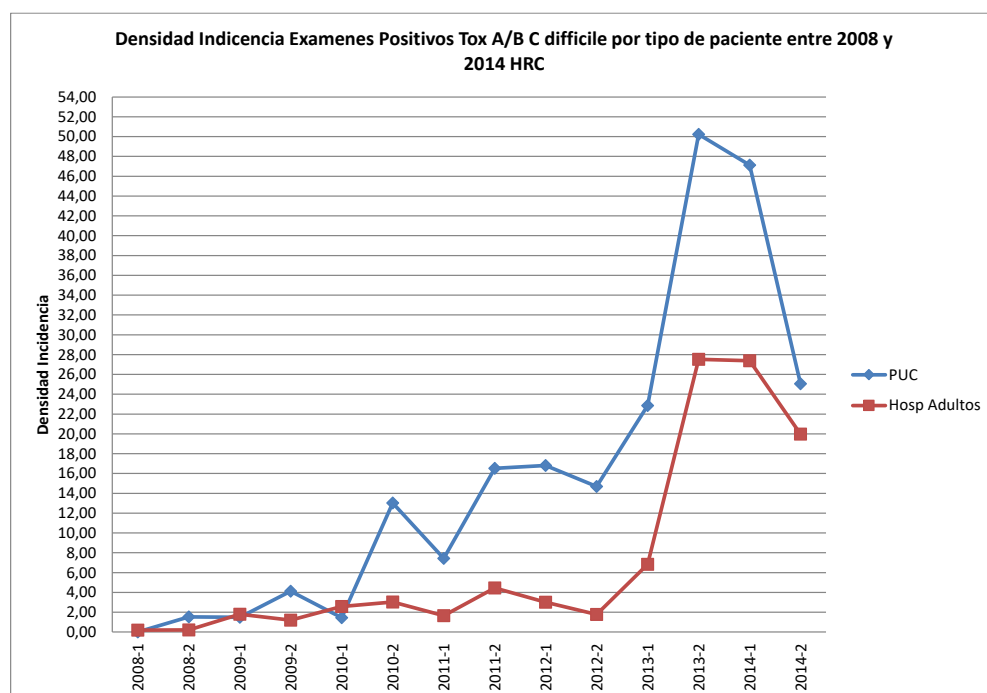
CEPA	Incidencia de test positivos por semestre-año														correlacion		
	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	2010-1	2010-2	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	y	p	b
Densidad Test positivos Toxina A/B C difficile																	
n° total Test-Hosp	64	78	91	69	59	61	46	64	108	104	171	345	457	347			
n° Test (+) Tox A/B CD-Hosp	1	1	9	6	13	15	8	21	15	9	35	139	139	99			
% positividad	2	1	10	9	22	25	17	33	14	9	20	40	30	29			
Camas ocupadas sem-año	49249	48752	50323	49555	50224	49303	48211	47224	49755	50779	51119	50500	50761	49578			
CD-Hosp	0	0	2	1	3	3	2	4	3	2	7	28	27	20	0,77	0,0013	3,63
n° total Test-UPC	24	53	46	43	46	59	31	36	56	74	87	132	149	107			
n° Test (+) Tox A/B CD-UPC	0	1	1	3	1	9	4	9	8	7	11	24	22	12			
% positividad	0	2	2	7	2	15	13	25	14	9	13	18	15	11			
Camas ocupadas sem-año	5658	6521	6736	7275	6920	6907	5384	5448	4759	4767	4813	4778	4668	4789			
CD-UPC	0	2	1	4	1	13	7	17	17	15	23	50	47	25	0,85	0,0001	6,52

HRC=Hospital Regional Concepción; Hosp=Pacientes Hospitalizados en Servicios Adultos Hospitalizados; UPC=Pacientes Hospitalizados en Unidad Paciente Crítico Adultos;
CD=Densidad de Incidencia de test positivos a Toxina A/B C difficile; y=coeficiente correlación; p=significación estadística; b=coeficiente regresión.

Los resultados muestran un aumento significativo en la incidencia de test positivos a Toxina A/B de C difficile para ambas poblaciones de pacientes en el periodo estudiado.

El siguiente gráfico muestra la tendencia descrita en la tabla anterior para la Incidencia de test positivos de Toxinas A/B C difficile.

Gráfico N°2 = Incidencia (%) de test positivos para Toxina A/B de *Clostridium difficile* de pacientes adultos hospitalizados en Servicios no Críticos y Unidades de Paciente Crítico en HRC, entre 2008 y 2014.



La siguiente sección muestra los resultados de correlación entre los consumos de antimicrobianos y la resistencia antimicrobiana presentada en el periodo 2008 a 2014. El estudio se realizó considerando aquellas variables que presentaron una incidencia significativa ya sea en su aumento o disminución en el periodo.

D) Correlación entre Densidad de consumo de antimicrobianos en pacientes adultos Hospitalizados y la incidencia de resistencia a antimicrobianos en bacterias de importancia clínica aisladas de muestras de pacientes hospitalizados en Servicios no críticos durante el periodo 2008 a 2014 en HRC. Variables con aumento significativo en el periodo.

Tabla 35: Correlación entre Densidad de consumo de antimicrobianos en pacientes Hospitalizados y la incidencia de resistencia a antimicrobianos en bacterias de importancia clínica aisladas de muestras de pacientes hospitalizados en servicios no críticos durante el periodo 2008 a 2014 en HRC. Variables con aumento significativo en el periodo.

MO con aumento significativo de resistencia ATM aislados de pacientes hospitalizados en servicios no críticos, durante 2008 a 2014 en HRC		Antimicrobiano con aumento significativo en su densidad de consumo, en pacientes hospitalizados en servicios no críticos, durante 2008 a 2014 en HRC.											
MO Hosp.	ATM	Cfa Hosp		Colistin Hosp		Imi Hosp		Mero Hosp		PTZ Hosp		Va Hosp	
		Corr	valor-p	Corr	valor-p	Corr	valor-p	Corr	valor-p	Corr	valor-p	Corr	valor-p
<i>Klebsiella pneumoniae</i> - Hosp.													
KPN Hosp	Cip	0,41	0,1504	0,73	0,0029	0,63	0,0157	0,75	0,002	0,61	0,0197	0,58	0,0306
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> - Hosp.													
PAE Hosp	Mero	0,7	0,0056	0,66	0,0095	0,42	0,1301	0,65	0,012	0,64	0,0133	0,61	0,0207
PAE Hosp	Col	0,44	0,1137	0,8	0,0006	0,59	0,0266	0,91	0	0,6	0,023	0,63	0,0154
<i>Acinetobacter baumannii</i> - Hosp.													
ABA Hosp	Imi	0,64	0,0143	0,53	0,0536	0,32	0,2622	0,48	0,0798	0,68	0,0077	0,66	0,0101
ABA Hosp	Mero	0,67	0,0091	0,54	0,0453	0,35	0,2243	0,51	0,063	0,7	0,0055	0,66	0,0105
<i>Enterococcus faecalis</i>- Hosp													
EFAECA Hosp	Cip	0,82	0,0003	0,68	0,0078	0,86	0,0001	0,72	0,0039	0,76	0,0015	0,78	0,001
<i>Enterococcus faecium</i>- Hosp.													
EFAECM Hosp	Va	0,6	0,0243	0,57	0,0319	0,71	0,0047	0,64	0,0138	0,75	0,0019	0,75	0,002
<i>Enterococos Resistentes a Vancomicina</i>- Hosp.													
ERV Hosp	ERV-Hosp	0,64	0,0132	0,64	0,0147	0,84	0,0001	0,76	0,0015	0,74	0,0027	0,73	0,0032
Test positivos Toxina A/B Clostridium difficile - Hosp.													
CD Hosp	CD Hosp	0,51	0,0608	0,61	0,0197	0,52	0,0591	0,84	0,0002	0,71	0,0042	0,75	0,0021

MO: microorganismo; HRC: Hospital Regional Concepción; Hosp= paciente hospitalizado en Servicios no crítico; Cfa: Ceftriaxona; Col: Colistin; Imi: Imipenem; Mero: Meropenem; PTZ: Piperacilina Tazobactam; Va: Vancomicina; PAE: *Pseudomonas aeruginosa*; ABA: *Acinetobacter baumannii*; EFAEC: *Enterococcus faecalis*; EFAECM: *Enterococcus faecium*; ERV: Enterococo resistente a Vancomicina; CD: Test Positivo Toxina A/B de *Clostridium difficile*.

Los resultados muestran que:

a) El aumento del consumo de **Ceftriaxona** en los Servicios de pacientes hospitalizados adultos en el periodo analizado se correlaciona con:

- ❖ Aumento de resistencia a Meropenem en ***P aeruginosa***.
- ❖ Aumento de resistencia a Imipenem y Meropenem en ***A baumannii***.
- ❖ Aumento de resistencia a Ciprofloxacino en ***E faecalis***.
- ❖ Aumento de resistencia a Vancomicina en ***E faecium***.
- ❖ Aumento de incidencia de aislados **ERV**.

b) El aumento del consumo de **Colistin** en los Servicios de pacientes hospitalizados adultos en el periodo analizado se correlaciona con:

- ❖ Aumento de la resistencia a Ciprofloxacino en ***K pneumoniae***
- ❖ Aumento de la resistencia a Meropenem y Colistin en ***P aeruginosa***
- ❖ Aumento de la resistencia a Ciprofloxacino en ***E faecalis***.
- ❖ Aumento de incidencia de aislados **ERV**.
- ❖ Aumento de test positivos para Toxina A/B de ***C difficile*** en este grupo de pacientes.

c) El aumento del consumo de **Imipenem** en los Servicios de pacientes hospitalizados adultos en el periodo analizado se correlaciona con:

- ❖ Aumento de resistencia a Ciprofloxacino en ***K pneumoniae***.
- ❖ Aumento de resistencia a Ciprofloxacino en ***E faecalis***
- ❖ Aumento de resistencia a Vancomicina en ***E faecium***.
- ❖ Aumento de incidencia de aislados **ERV**.

d) El aumento del consumo de **Meropenem** en los Servicios de pacientes hospitalizados adultos en el periodo analizado se correlaciona con:

- ❖ Aumento de la resistencia a Ciprofloxacino en ***K pneumoniae***
- ❖ Aumento de la resistencia a Meropenem y Colistin en ***P aeruginosa***
- ❖ Aumento de la resistencia a Ciprofloxacino en ***E faecalis***.
- ❖ Aumento de resistencia a Vancomicina en ***E faecium***.
- ❖ Aumento de incidencia de aislados **ERV**.
- ❖ Aumento de test positivos para Toxina A/B de ***C difficile*** en este grupo de pacientes.

e) El aumento del consumo de **Piperacilina Tazobactam** en los Servicios de pacientes hospitalizados adultos en el periodo analizado se correlaciona con:

- ❖ Aumento de la resistencia a Ciprofloxacino en ***K pneumoniae***
- ❖ Aumento de la resistencia a Meropenem y Colistin en ***P aeruginosa***
- ❖ Aumento de resistencia a Imipenem y Meropenem en ***A baumannii***.
- ❖ Aumento de resistencia a Ciprofloxacino en ***E faecalis***.
- ❖ Aumento de resistencia a Vancomicina en ***E faecium***.
- ❖ Aumento de incidencia de aislados **ERV**.
- ❖ Aumento de test positivos para Toxina A/B de ***C difficile*** en este grupo de pacientes.

f) el aumento del consumo de **Vancomicina** en los Servicios de pacientes hospitalizados adultos en el periodo analizado se correlaciona con:

- ❖ Aumento de la resistencia a Meropenem y Colistin en ***P aeruginosa***

- ❖ Aumento de resistencia a Imipenem y Meropenem en *A baumannii*.
- ❖ Aumento de resistencia a Ciprofloxacino en *E faecalis*.
- ❖ Aumento de resistencia a Vancomicina en *E faecium*.
- ❖ Aumento de incidencia de aislados ERV.
- ❖ Aumento de test positivos para Toxina A/B de *C difficile* en este grupo de pacientes

E) **Correlación entre Densidad de consumo de antimicrobianos en pacientes adultos Hospitalizados y la incidencia de resistencia a antimicrobianos en bacterias de importancia clínica aisladas de muestras de pacientes hospitalizados en servicios no críticos ,durante el periodo 2008 a 2014 en HRC. Variables con disminución significativa en el periodo.**

Tabla 36: Correlación entre Densidad de consumo de antimicrobianos en pacientes Hospitalizados y la incidencia de resistencia a antimicrobianos en bacterias de importancia clínica aisladas de muestras de pacientes hospitalizados en servicios no críticos , durante el periodo 2008 a 2014 en HRC. Variables con disminución significativa en el periodo.

MO con disminución significativa de resistencia ATM aislados de pacientes hospitalizados en servicios no críticos, durante 2008 a 2014 en HRC.		Antimicrobiano con disminución significativa en su densidad de consumo en pacientes hospitalizados en servicios no críticos, durante 2008 a 2014 en HRC					
MO	ATM	Cip oral Hosp		CPZ Hosp		G Hosp	
		Corr	valor-p	Corr	valor-p	Corr	valor-p
<i>Klebsiella pneumoniae- Hosp.</i>							
KPN Hosp	G	0,66	0,0098	0,73	0,0028	0,83	0,0002
KPN Hosp	Ak	0,73	0,0028	0,77	0,0013	0,86	0,0001
<i>Pseudomonas aeruginosa- Hosp.</i>							
PAE Hosp	G	0,29	0,311	0,66	0,0098	0,55	0,0395
PAE Hosp	Ak	0,34	0,2299	0,59	0,0254	0,68	0,008
PAE Hosp	Cefe	0,49	0,0744	0,73	0,003	0,74	0,0027
<i>Staphylococcus aureus- Hosp.</i>							
SAU Hosp	G	0,44	0,1149	0,69	0,0068	0,65	0,0118
SAU Hosp	Cli	0,37	0,1919	0,72	0,004	0,66	0,0102
<i>Enterococcus faecalis - Hosp.</i>							
EFAEC Hosp.	Ampi	0,25	0,396	0,59	0,0249	0,67	0,0093

MO: microorganismo; HRC: Hospital Regional Concepción; Hosp= paciente hospitalizado en Servicios no crítico; CPZ: Cefoperazona-Sulbactam; G: Gentamicina; Ak: Amikacina; Cefe: Cefepime; Cli: Clindamicina; KPN: *Klebsiella pneumoniae*; PAE: *Pseudomonas aeruginosa*; SAU: *Staphylococcus aureus*.

- a) La disminución del consumo de **Ciprofloxacino de administración oral** en los Servicios de pacientes hospitalizados adultos en el periodo analizado se correlaciona con:

- ❖ Disminución de la resistencia a Gentamicina y Amikacina en *K pneumoniae*

b) La disminución del consumo de **Cefoperazona Sulbactam** en los Servicios de pacientes hospitalizados adultos en el periodo analizado se correlaciona con:

- ❖ Disminución de la resistencia a Gentamicina y Amikacina en ***K pneumoniae***.
- ❖ Disminución de la resistencia a Gentamicina y Cefepime en ***P aeruginosa***.
- ❖ Disminución de la resistencia a Gentamicina y Clindamicina en ***S aureus***.

c) la disminución del consumo de **Gentamicina** en los Servicios de pacientes hospitalizados adultos en el periodo analizado se correlaciona con:

- ❖ Disminución de la resistencia a Gentamicina y Amikacina en ***K pneumoniae***.
- ❖ Disminución de la resistencia a Amikacina y Cefepime en ***P aeruginosa***.
- ❖ Disminución de la resistencia a Gentamicina y Clindamicina en ***S aureus***.
- ❖ Disminución de la resistencia a Ampicilina en ***E faecalis***.

F) **Correlación entre Densidad de consumo de antimicrobianos en pacientes adultos de Unidades Críticas y la incidencia de resistencia a antimicrobianos en bacterias de importancia clínica aisladas de muestras de pacientes adultos de Unidades de Paciente Crítico durante el periodo 2008 a 2014 en HRC. Variables con aumento significativo en el periodo.**

Tabla 37: Correlación entre Densidad de consumo de antimicrobianos en pacientes de Unidades de Paciente Crítico (UPC) y la incidencia de resistencia a antimicrobianos en bacterias de importancia clínica aisladas de muestras de pacientes UPC durante el periodo 2008 a 2014 en HRC. Variables con aumento significativo en el periodo.

MO con aumento significativo resistencia ATM, aislados de pacientes de Unidades críticas, durante 2008 a 2014 en HRC		Antimicrobiano con aumento significativo en su densidad de consumo, en pacientes hospitalizados en Unidades críticas, durante 2008 a 2014 en HRC.											
MO	ATM	CazUPC		ColistinUPC		Imi UPC		MeroUPC		PTZ UPC		VaUPC	
		corr	valor-p	corr	valor-p	corr	valor-p	corr	valor-p	corr	valor-p	corr	valor-p
Klebsiella pneumoniae - UPC													
KPN UPC	Cip	0,35	0,222	0,65	0,0123	0,4	0,1551	0,6	0,0224	0,64	0,0141	0,75	0,0021
Pseudomonas aeruginosa - UPC													
PAE UPC	Mero	0,76	0,0018	0,52	0,0582	0,29	0,323	0,4	0,1517	0,08	0,7911	0,42	0,1309
Acinetobacter baumannii- UPC													
ABA UPC	G	0,48	0,0804	0,73	0,0031	0,68	0,0075	0,73	0,0033	0,79	0,0008	0,67	0,0093
ABA UPC	Ak	0,73	0,0032	0,74	0,0024	0,32	0,2661	0,46	0,0992	0,33	0,2533	0,39	0,1654
ABA UPC	Imi	0,69	0,0060	0,8	0,0006	0,34	0,2285	0,44	0,1190	0,35	0,2139	0,41	0,1485
ABA UPC	Mero	0,69	0,0062	0,82	0,0004	0,37	0,1881	0,49	0,0762	0,34	0,2340	0,44	0,1151
ABA UPC	SAM	0,58	0,0285	0,77	0,0013	0,25	0,3866	0,37	0,1972	0,27	0,3457	0,28	0,3336
ABA UPC	CPZ	0,57	0,034	0,77	0,0012	0,23	0,4219	0,35	0,2197	0,28	0,3378	0,26	0,3652
Enterococcus faecalis - UPC													
EFAEC UPC	Cip	0,52	0,0555	0,7	0,0052	0,64	0,0136	0,74	0,0027	0,61	0,0201	0,8	0,0006
Enterococcus faecium - UPC													
EFAECM UPC	Va	0,6	0,0229	0,64	0,0146	0,49	0,073	0,47	0,0933	0,34	0,2272	0,49	0,0755
Test positivos Toxina A/B Clostridium difficile- UPC													
CD UPC	CD UPC	0,6	0,0227	0,81	0,0005	0,66	0,0096	0,75	0,0019	0,67	0,0087	0,77	0,0014

MO: microorganismo; HRC: Hospital Regional Concepción; UPC: paciente hospitalizado en Unidad de Paciente Crítico; Caz: Ceftazidima; Col: Colistin; Mero: Meropenem; Va: Vancomicina; Ak: Amikacina; Imi: Imipenem; SAM: Ampicilina-Sulbactam; CPZ: Cefoperazona- Sulbactam; Cip: Ciprofloxacino; ABA: *Acinetobacter baumannii*; EFAEC: *Enterococcus faecalis*; EFAECM: *Enterococcus faecium*; CD: test Positivos Toxina A/B de *Clostridium difficile*.

a) El aumento en el consumo de **Ceftazidima** en los Servicios de pacientes adultos de Unidades Críticas en el periodo analizado se correlaciona con:

- ❖ Aumento de resistencia a Meropenem en ***P aeruginosa***.
- ❖ Aumento de resistencia a Amikacina , Imipenem y Meropenem en ***A baumannii***.
- ❖ Aumento de resistencia a Vancomicina en ***E faecium***.
- ❖ Aumento de test positivos para Toxina A/B de ***C difficile*** en este grupo de pacientes.

b) El aumento en el consumo de **Colistin** en los Servicios de pacientes adultos de Unidades Críticas en el periodo analizado se correlaciona con:

- ❖ Aumento de resistencia a Ciprofloxacino en ***K pneumoniae***.
- ❖ Aumento de resistencia a Gentamicina, Amikacina, Imipenem, Meropenem, Ampicilina Sulbactam, Cefoperazona Sulbactam en ***A baumannii***.
- ❖ Aumento de resistencia a Ciprofloxacino en ***E faecalis***.
- ❖ Aumento de resistencia a Vancomicina en ***E faecium***.
- ❖ Aumento de test positivos para Toxina A/B de ***C difficile*** en este grupo de pacientes.

c) El aumento en el consumo de **Imipenem** en los Servicios de pacientes adultos de Unidades Críticas en el periodo analizado se correlaciona con:

- ❖ Aumento de resistencia a Gentamicina en ***A baumannii***.
- ❖ Aumento de resistencia a Ciprofloxacino en ***E faecalis***.
- ❖ Aumento de test positivos para Toxina A/B de ***C difficile*** en este grupo de pacientes.

d) El aumento en el consumo de **Meropenem , Piperazilina Tazobactam y Vancomicina** en los Servicios de pacientes adultos de Unidades Críticas en el periodo analizado se correlaciona con:

- ❖ Aumento de resistencia a Ciprofloxacino en ***K pneumoniae***.
- ❖ Aumento de resistencia a Gentamicina en ***A baumannii***.
- ❖ Aumento de resistencia a Ciprofloxacino en ***E faecalis***.
- ❖ Aumento de test positivos para Toxina A/B de ***C difficile*** en este grupo de pacientes

G) **Correlación entre Densidad de consumo de antimicrobianos en pacientes adultos de Unidades Críticas y la incidencia de resistencia a antimicrobianos en bacterias de importancia clínica aisladas de muestras de pacientes adultos de Unidades de Paciente Crítico durante el periodo 2008 a 2014 en HRC. Variables con disminución significativa en el periodo.**

Tabla 38: Correlación entre Densidad de consumo de antimicrobianos en pacientes de Unidades de Paciente Crítico (UPC) y la incidencia de resistencia a antimicrobianos en bacterias de importancia clínica aisladas de muestras de pacientes UPC durante el periodo 2008 a 2014 en HRC. Variables con disminución significativa en el periodo.

MO con disminución significativa de resistencia ATM, aislados de pacientes hospitalizados en Unidades críticas , durante 2008 a 2014 en HRC		Antimicrobiano con disminución significativa en su densidad de consumo en pacientes hospitalizados en Unidades críticas durante 2008 a 2014 en HRC.					
MO	ATM	Cip iv UPC		Cip oral UPC		CPZ- UPC	
		corr	valor-p	corr	valor-p	corr	valor-p
<i>Klebsiella pneumoniae</i> - UPC							
KPN UPC	G	0,07	0,8054	0,58	0,0292	0,56	0,0391
KPN UPC	Ak	0,23	0,4262	0,69	0,0067	0,61	0,0213
<i>Escherichia coli</i> - UPC							
ECO UPC	Ak	0,76	0,0017	0,69	0,0064	0,69	0,0059
ECO UPC	PTZ	0,77	0,0012	0,66	0,0105	0,79	0,0008
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> - UPC							
PAE UPC	Caz	0,55	0,0425	0,35	0,2199	0,67	0,0092
PAE UPC	G	0,67	0,0092	0,59	0,0271	0,73	0,0029
PAE UPC	Cefe	0,64	0,0145	0,78	0,0009	0,64	0,0131

MO: microorganismo; HRC: Hospital Regional Concepción; UPC: paciente hospitalizado en Unidad de Paciente Crítico; Cip: Ciprofloxacino, iv: administración intravenosa, oral: administración oral, CPZ: Cefoperazona- Sulbactam; G: Gentamicina; Ak: Amikacina, PTZ: Piperacilina Tazobactam; Caz: Ceftazidima, Cefe: Cefepime, KPN: *Klebsiella pneumoniae*, ECO: *Escherichia coli*; PAE: *Pseudomonas aeruginosa*;

- a) la disminución del consumo de **Ciprofloxacino iv** en los Servicios de pacientes adultos de Unidades Críticas en el periodo analizado se correlaciona con:
- ❖ Disminución de la resistencia a Amikacina y Piperacilina Tazobactam en ***E coli***.
 - ❖ Disminución de la resistencia a Gentamicina y Cefepime en ***P aeruginosa***.
- b) la disminución del consumo de **Ciprofloxacino oral** en los Servicios de pacientes adultos de Unidades Críticas en el periodo analizado se correlaciona con:
- ❖ Disminución de la resistencia a Amikacina en ***K pneumoniae***.
 - ❖ Disminución de la resistencia a Amikacina y Piperacilina Tazobactam en ***E coli***.
 - ❖ Disminución de la resistencia a Cefepime en ***P aeruginosa***.
- c) la disminución del consumo de **Cefoperazona- Sulbactam** en los Servicios de pacientes adultos de Unidades Críticas en el periodo analizado se correlaciona con:
- Disminución de la resistencia a Amikacina en ***K pneumoniae***.
- Disminución de la resistencia a Amikacina y Piperacilina Tazobactam en ***E coli***.
- Disminución de la resistencia a Ceftazidima, Gentamicina y Cefepime en ***P aeruginosa***.

DISCUSIÓN

Son numerosos los trabajos que han demostrado la relación entre un mayor consumo de antibióticos y el aumento de la resistencia bacteriana en un mismo nicho ecológico. En el caso de los hospitales este fenómeno aumenta la morbilidad y la mortalidad asociada a las Infecciones intrahospitalarias, la aparición de reacciones adversas y el incremento del costo de la salud (2,3,4,5,6,41).

Dicha relación se ha documentado mediante informe de brotes de infecciones intrahospitalarias, vigilancia basada en el Laboratorio, estudios de cohorte basados en el análisis de datos a nivel del individuo y mediante modelos matemáticos. Sin embargo las diferentes metodologías han demostrado en conjunto que la relación entre consumo de antibióticos y la resistencia antimicrobiana no esta totalmente clara (42).

Se postula que en un hospital las tasas de resistencia son función del uso de antimicrobianos en esa institución, de las tasas de transmisión cruzada de microorganismos resistentes y del ingreso de patógenos resistentes provenientes de la comunidad. El peso de cada una de estas variables cambia para cada microorganismo. Por ello es de vital importancia contar con un sistema de vigilancia antimicrobiana , constituyendose en una practica validada y recomendada (43). En Chile la Norma 124 de IAAS respalda esta practica exigiendola a toda institución de atención cerrada a través de informes periódicos emitidos por el Laboratorio de Microbiología (1) Por otra parte la epidemiología antimicrobiana se encuentra menos desarrollada, no obstante en Chile el Grupo Colaborativo de Resistencia Antimicrobiana de la Sociedad Chilena de Infectología, se encuentra desarrollando este tema como una estrategia más en la contención de la resistencia antimicrobiana (44). Por su parte el programa de control de IAAS también tiene su aporte al contener la transmisión cruzada de microorganismos. Existe evidencia que aproximadamente el 30% de las infecciones producidas por bacterias resistentes son generadas por transmisión cruzada (45). Es ahí donde una vez mas se muestra la importancia de la higiene de manos. Por ello existe hoy en día la necesidad de contar con herramientas que ayuden a esclarecer las relaciones entre el consumo de antibióticos y la resistencia.

El presente estudio aporta nuevos datos locales relacionados con el aumento del consumo de antimicrobianos y la variación de la susceptibilidad bacteriana *in vitro* en el HRC durante el año 2008 y 2014. Correlaciona ambas variables previo al manejo de ellas de forma tal de minimizar las limitaciones que presentan. Por ello la variable consumo de antimicrobianos se estandariza utilizando la Densidad de Consumo (DC) que considera las dosis diarias definidas (DDD) en relación a las camas ocupadas en el periodo analizado. En cuanto a la medida de resistencia se estandariza utilizando los puntos de corte de la CLSI () a los cuales estan sujetos los Laboratorios de Microbiología de Chile según Normativa del Instituto de Salud Pública (ISP) (29).

El análisis de consumo antimicrobiano muestra que las cefalosporinas de tercera generación son los principales antibioticos usados en el HRC. La Ceftriaxona es el antibiotico mas usado en pacientes de Unidades criticas , pero no evidenció un aumento significativo en su consumo en el periodo analizado A diferencia de Ceftazidima que su densidad de consumo es mucho menor en Unidades Critica, pero presentó un aumento significativo en el periodo

analizado para este grupo de pacientes. El grupo de pacientes hospitalizados en servicios no críticos presenta claramente una alta densidad de consumo de Ceftriaxona, evidenciando además que su consumo presenta un aumento significativo en el periodo analizado.

Metronidazol es el segundo antimicrobiano con mayor densidad de consumo en el HRC, no evidenciando variaciones significativas en su consumo en los dos grupos de pacientes. Vancomicina y los Carbapenémicos en especial Meropenem, le siguen en importancia. Ambos con aumento significativo en la densidad de consumo para pacientes de Unidades Críticas y no críticas del HRC.

Los informes semestrales de incidencia de microorganismos en IAAS en HRC muestra que ***S aureus*** es el principal agente aislado, pero el presente estudio no muestra aumento significativo en la resistencia a los antimicrobianos testeados, permaneciendo estable su resistencia en el periodo analizado. Lo cual podría sugerir una diseminación clonal. Esta hipótesis se podría comprobar con técnicas moleculares que no tenemos localmente disponibles como la Electroforesis de Campo Pulsado y/o la secuenciación masiva.

Las Enterobacterias ocupan un segundo lugar de importancia dentro de los aislados de IAAS en HRC y dentro de ellas ***K. pneumoniae*** es el principal agente de IAAS. El presente trabajo muestra un aumento significativo en la resistencia a Ciprofloxacino en ***K pneumoniae***, en el periodo analizado, a pesar de que el consumo de Ciprofloxacino ha disminuido significativamente. Este estudio de correlación muestra que el aumento de esta resistencia se correlaciona al aumento en el consumo de Meropenem, Piperacilina Tazobactam o Colistin independientemente, para los dos grupos de pacientes analizados. Además se agrega en esta correlación en forma independiente, el aumento en el consumo de Imipenem para los Pacientes de Unidades no críticas y Vancomicina en los pacientes de Unidades Críticas. Otros estudios de correlación muestran que el aumento en el uso de fluoroquinolonas estuvo asociado con un aumento de resistencia a Ciprofloxacino en ***E coli*** (46, 40), en estos trabajos se muestra una correlación directa entre el consumo de un determinado antimicrobiano y la aparición de su resistencia, sin embargo en las bacterias multirresistentes existen en forma simultánea diferentes mecanismos de resistencia, lo que facilita el proceso de co- selección, en el cual el alto consumo de un antimicrobiano selecciona subpoblaciones de bacterias resistentes que llevan genes de resistencia a otros fármacos. En el caso de las fluoroquinolonas se ha descrito mecanismos de resistencia simultáneo con carbapenémicos en cepas de ***P aeruginosa***. Estas bacterias presentan mutaciones en el gen *nfxc (mexT)*, una bomba de expulsión activa, que produce una disminución de la permeabilidad y consecuentemente una resistencia a fluoroquinolonas y carbapenémicos (47) Así mismo en las Enterobacterias puede producirse otros mecanismos de resistencia a fluoroquinolonas, además de las mutaciones cromosómicas. Entre ellas se puede mencionar la presencia de determinantes genéticos de resistencia a quinolonas codificados por plásmidos (*Qnr*) (48). Esta descrito que existen plásmidos con gen *Qnr* y que concomitantemente se asocian a genes BLEE de diferente tipo (SHV-5, SHV-7, SHV-12, CTX-M14, CTX-M15, VEB-1) (49). Estudios de biología molecular en cepas de ***K pneumoniae*** aisladas de HRC muestran la presencia de genes CTX-M asociada a plásmidos conjugables portadores de genes de resistencia(50).

El grupo de los Bacilos No Fermentadores (BNF) ocupa el tercer lugar de importancia en los aislados de IAAS en HRC. Dentro de ellos *P aeruginosa* y *A baumannii* presentan los mayores aislamientos, siendo éste último causante de un brote surgido en el periodo analizado.

En la Unidades Críticas el aumento significativo de la resistencia a Meropenem en *P aeruginosa* se correlaciona con el aumento del consumo de Ceftazidima y en las unidades no críticas se correlaciona con el aumento en el consumo de Ceftriaxona. La resistencia a Meropenem mas Colistin presente en *P aeruginosa* aisladas en los pacientes de unidades no críticas se correlaciona al aumento del consumo de Piperacilina Tazobactam o Vancomicina en forma independiente y del aumento en el consumo de los mismos antibióticos, Meropenem y Colistin en forma independiente. Estudios que relacionan la resistencia a Meropenem en *P aeruginosa* muestran que el aumento en el consumo de Piperacilina Tazobactam y Colistin podría asociarse a la resistencia de Meropenem en *P aeruginosa* (51).

El aumento de la resistencia a Imipenem y Meropenem en *A baumannii* se correlaciona con el aumento en el consumo de Ceftriaxona, Piperacilina Tazobactam o Vancomicina en forma independiente , en los pacientes hospitalizados en unidades no críticas y con el aumento del consumo de Ceftazidima en los pacientes de Unidades Críticas. Un estudio muestra que la resistencia a Imipenem en *A baumannii* estaría relacionada con el consumo de Colistin y no con el consumo del mismo antibiótico Imipenem , lo que evidenciaría que los BNF presentarían el mismo mecanismo de co- selección de las Enterobacterias (51). Se ha descrito ampliamente que los mecanismos de resistencia de *A baumannii* son muy variados constituyendo un “ reservorio de genes” que pueden transferir y aceptar genes de resistencia antibiótica por diversos mecanismos (52). El presente trabajo mostró que no existe relación entre el consumo de Imipenem y Meropenem y el aumento de la resistencia a estos antibioticos en *A baumannii*. No obstante , como ya se mencionó, si estaría relacionado el consumo de Meropenem con el aumento de su resistencia en *P aeruginosa*. Un estudio de correlación en un hospital terciario, muestra que existe correlación entre la resistencia a carbapenémicos en *A baumannii* y su resistencia a Ceftazidima, Amikacina, Levofloxacin, Piperacilina Tazobactam, proponiendo la existencia en *A baumannii* de resistencia cruzada entre carbapenémicos y los betalactámicos, aminoglicosidos y fluoroquinolonas (53).

Durante el periodo analizado se produjo un brote de *Clostridium difficile* toxigénico que se mantuvo por varios meses. El estudio de correlación muestra que el aumento de test positivos para este microorganismo se correlaciona ,para ambos grupos de pacientes ,con el aumento en el consumo de Piperacilina Tazobactam, Vancomicina, Meropenem o Colistin en forma independiente. Existe evidencia que uno de los factores de riesgo de adquirir la infección por *C difficile* es el uso de derivados de penicilina, cefalosporinas , clindamicina y fluoroquinolonas (54) En este trabajo la correlación mas alta en ambos tipos de pacientes se presenta con el aumento en el consumo de Meropenem y Vancomicina, agregandose Colistin en pacientes de Unidades Críticas y Piperacilina Tazobactam en pacientes de servicios no criticos.

En el HRC el aumento de la incidencia de ERV esta dada principalmente por el aumento en el número de aislados de *E faecium* resistentes a Vancomicina. En este trabajo el aumento de *E faecium* resistentes a Vancomicina en pacientes de unidades no críticas se correlaciona con el aumento en el consumo de Ceftriaxona, Piperacilina

Tazobactam, Imipenem, Meropenem, Colistin o la misma Vancomicina en forma independiente. Para el grupo de pacientes de Unidades críticas el aumento de *E faecium* resistentes a Vancomicina se correlaciona con el aumento en el consumo de Ceftazidima y Colistin en forma independiente. Estos resultados concuerdan con trabajos similares donde encuentran correlación entre el aumento de Enterococos resistentes a la Vancomicina y el uso de Cefalosporinas de tercera generación (37,55).

La disminución significativa en el consumo de Ciprofloxacino via oral esta asociada a la disminución de la resistencia a Amikacina en *K pneumoniae* en ambos tipos de pacientes y la disminución significativa en el consumo Ciprofloxacino via intravenosa en pacientes de Unidades críticas, se relaciona a una disminución en la resistencia a Ceftazidima en *P aeruginosa*. Trabajos similares también muestran este tipo de correlacion para *P aeruginosa* (40).

Finalmente durante los 7 años de estudio en este establecimiento, se encontró un aumento significativo en el consumo y resistencia antimicrobiana. Los estudios de correlación muestran aumentos y disminuciones significativas que no necesariamente se relacionan entre un farmaco y su determinada resistencia. Por ello a manera de detectar fenómenos de co- selección, es recomendable, como se realizó en este trabajo, ampliar la selección y realizar estudios de correlación entre farmacos no relacionados.

En este trabajo queda demostrado la importancia de conocer genotípicamente las bacterias del nicho ecologico hospitalario, no sólo para identificar sus determinantes de virulencia, sino además para identificar aquellos asociados a la resistencia antimicrobiana. Es recomendable entonces que todo establecimiento cuente con un apoyo en epidemiología molecular. Actualmente las tecnicas se encuentran disponibles para se ejecutadas y la mayoría de los Hospitales de alta complejidad de Chile cuenta con Recurso Humano capacitado para ello.

Los resultados generados en el presente trabajo permitirán dar apoyo en las decisiones de control en el uso de antimicrobianos con una clara evidencia científica al respecto, mas alla de las consideraciones económicas. La información generada no necesariamene es extrapolable a otros establecimientos de salud debido a que aporta información sobre la carga genética de las bacterias pertenecientes a un nicho ecológico determinado (dicho Hospital) y de los protocolos de prescripción medica (consumo) existente en el mismo.

Es importante recalcar que la alta correlación encontrada, en este trabajo, entre las dos variables no necesariamente implica una relación de causalidad.

CONCLUSIONES

En total se obtuvo información de catorce semestres entre los años 2008 y 2014 para las dos variables , consumo de antimicrobianos y resistencia antimicrobiana. Se analizaron 726.923 Dosis Diarias Definidas y 175.146 aislados microbianos .

Se observa que la familia de antibióticos que más se consumió en el periodo analizado fue el de las cefalosporinas de tercera generación, representada principalmente por ceftriaxona. Metronidazol fue el segundo antibiotico de mayor uso, seguido de Vancomicina y la familia de Carbapenémicos, representada principalmente por Meropenem. En menor medida sigue Ciprofloxacino, betalactamicos/inhibidor de betalactamasas, aminoglicósidos,clindamicina y colistin.

TENDENCIAS DE CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS.

Las tendencias en el consumo global de antimicrobianos de pacientes adultos hospitalizados en el HRC , muestra un aumento significativo del consumo de las cefalosporinas de tercera generación, los carbapenémicos, los betalactámicos- inhibidores de betalactamasa, vancomicina y Colistin en el periodo estudiado y sólo Ciprofloxacino muestra una disminución significativa del consumo.

Las tendencias en la **densidad de consumo** en los pacientes adultos de Unidades Críticas muestra un **aumento** en el consumo de:

- Ceftazidima
- Imipenem y Meropenem
- Ampicilina Sulbactam, Piperacilina Tazobactam
- Vancomicina
- Colistin

Y una **disminución** en el consumo de:

- Ciprofloxacino oral e intravenoso
- Cefoperazona Sulbactam

Las tendencias en la **densidad de consumo** en los pacientes adultos hospitalizados en servicios no críticos muestra un **aumento** en el consumo de:

- Ceftriaxona
- Imipenem, Meropenem
- Piperacilina Tazobactam
- Vancomicina
- Colistin

Y una **disminución** en el consumo de:

- Ciprofloxacino oral
- Gentamicina
- Cefoperazona Sulbactam.

TENDENCIAS EN LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

El análisis muestra que, durante el periodo analizado, no hubo variaciones significativas en el número de aislados para las diferentes bacterias analizadas.

Las tendencias en la **resistencia antimicrobiana** de bacterias de importancia clínica en los pacientes adultos de Unidades Críticas muestra **un aumento en:**

- La resistencia a Ciprofloxacino en ***K pneumoniae***.
- La resistencia a Meropenem en ***P aeruginosa***
- La resistencia a Gentamicina, Amikacina, Imipenem, Meropenem, Ampicilina Sulbactam, Cefoperazona Sulbactam en ***A baumannii***.
- La resistencia a Ciprofloxacino en ***E faecalis***.
- La resistencia a Vancomicina en ***E faecium***.
- Test positivos para Toxina A/B de ***C difficile*** en este grupo de pacientes

Las tendencias en la **resistencia antimicrobiana** de bacterias de importancia clínica en los pacientes adultos hospitalizados en servicios no críticos muestra **un aumento en:**

- La resistencia a Ciprofloxacino en ***K pneumoniae***
- La resistencia a Meropenem y Colistin en ***P aeruginosa***
- La resistencia a Imipenem, Meropenem en ***A baumannii***
- La resistencia a Ciprofloxacino en ***E faecalis***.
- La resistencia a Vancomicina en ***E faecium***.
- Incidencia de aislados ERV en este grupo de pacientes.
- Test positivos para Toxina A/B de ***C difficile*** en este grupo de pacientes

Las tendencias en la **resistencia antimicrobiana** de bacterias de importancia clínica en los pacientes adultos de Unidades Críticas muestra **una disminución en:**

- La resistencia a Gentamicina y Amikacina en ***K pneumoniae***
- La resistencia a Amikacina y Piperacilina Tazobactam en ***E coli***
- La resistencia a Ceftazidima, Gentamicina y Cefepime en ***P aeruginosa***

Las tendencias en la **resistencia antimicrobiana** de bacterias de importancia clínica en los pacientes adultos hospitalizados en servicios no críticos muestra una **disminución en:**

- La resistencia a Gentamicina y Amikacina en ***K pneumoniae***
- La resistencia a Piperacilina Tazobactam en ***E coli***
- La resistencia a Ceftazidima, Ciprofloxacino, Gentamicina, Amikacina y Cefepime en ***P aeruginosa***
- La resistencia a Gentamicina y Clindamicina en ***S aureus***
- La resistencia a Ampicilina en ***E faecalis***
- La resistencia a Clindamicina en ***E faecium***

No se observaron variaciones significativas en la resistencia de ***S aureus*** aislados de Unidades de Paciente crítico.

No se observaron variaciones significativas en la incidencia de cepas de **SAMR**, **ERV** y cepas de ***K pneumoniae*** y ***E coli*** productoras de **BLEE** para ambos tipos de pacientes estudiados.

ESTUDIOS DE CORRELACION.

Para el estudio de correlación las variables densidad de consumo y resistencia antimicrobiana seleccionadas fueron aquellas que presentaron variaciones significativas en el periodo analizado, tanto para aumento como para disminución.

CORRELACION UNIDADES CRITICAS

Los estudios de correlación para el grupo de pacientes hospitalizados en Unidades Criticas muestran que:

El **aumento significativo en el consumo de Ceftazidima** en estos pacientes ,en el periodo analizado, tiene una correlacion lineal positiva con:

- ✓ El aumento de la resistencia a Meropenem en ***P aeruginosa***.
- ✓ El aumento de la resistencia a Amikacina , Imipenem o Meropenem en ***A baumannii***
- ✓ El aumento de resistencia a Vancomicina en ***E faecium***.
- El aumento en Test positivos para Toxina A/B de ***C difficile*** en este grupo de pacientes

El **aumento significativo en el consumo de Colistin** en estos pacientes ,en el periodo analizado, presenta una correlacion lineal positiva con:

- ✓ El aumento de la resistencia a Ciprofloxacino en ***K pneumoniae***.
- ✓ El aumento de la resistencia a Gentamicina,Amikacina,Imipenem, Meropenem, Ampicilina Sulbactam o Cefoperazona Sulbactam en ***A baumannii***.
- ✓ El aumento de la resistencia a Ciprofloxacino en ***E faecalis***.
- ✓ El aumento de la resistencia a Vancomicina en ***E faecium***.
- ✓ El aumento en Test positivos para Toxina A/B de ***C difficile*** en este grupo de pacientes

El **aumento significativo en el consumo de Imipenem** en estos pacientes ,en el periodo analizado, presenta una correlacion lineal positiva con:

- ✓ El aumento de la resistencia a Gentamicina en ***A baumannii***
- ✓ El aumento de la resistencia a Ciprofloxacino en ***E faecalis***.
- ✓ El aumento en Test positivos para Toxina A/B de ***C difficile*** en este grupo de pacientes.

El **aumento significativo en el consumo de Meropenem , Piperacilina Tazobactam o Vancomicina** en estos pacientes ,en el periodo analizado, presenta una correlacion lineal positiva con:

- ✓ El aumento de la resistencia a Ciprofloxacino en ***K pneumoniae***
- ✓ El aumento de la resistencia a Gentamicina en ***A baumannii***
- ✓ El aumento de la resistencia a Ciprofloxacino en ***E faecalis***.
- ✓ El aumento en Test positivos para Toxina A/B de ***C difficile*** en este grupo de pacientes.

La **disminución significativa en el consumo de Ciprofloxacino oral** , en estos pacientes ,en el periodo analizado, presenta una correlación lineal negativa con:

- ✓ La disminución de la resistencia a Amikacina en ***K pneumoniae***.
- ✓ La disminución de la resistencia a Amikacina o Piperazilina Tazobactam en ***E coli***.
- ✓ La disminución de la resistencia a Cefepime en ***P aeruginosa***.

La **disminución significativa en el consumo de Ciprofloxacino intravenoso**, en estos pacientes ,en el periodo analizado, presenta una correlación lineal negativa con:

- ✓ La disminución de la resistencia a Amikacina o Piperazilina Tazobactam en ***E coli***.
- ✓ La disminución de la resistencia a Ceftazidima, Gentamicina o Cefepime en ***P aeruginosa***.

La **disminución significativa en el consumo de Cefoperazona Sulbactam** , en estos pacientes ,en el periodo analizado, presenta una correlación lineal negativa con:

- ✓ La disminución de la resistencia a Amikacina en ***K pneumoniae***.
- ✓ La disminución de la resistencia a Amikacina o Piperazilina Tazobactam en ***E coli***.
- ✓ La disminución de la resistencia a Ceftazidima, Gentamicina o Cefepime en ***P aeruginosa***.

CORRELACION SERVICIOS NO CRITICOS

Los estudios de correlación para el grupo de pacientes hospitalizados en servicios no criticos muestran que:

El **aumento significativo en el consumo de Ceftriaxona** en estos pacientes ,en el periodo analizado, tiene una correlacion lineal positiva con:

- ✓ El aumento de la resistencia a Meropenem en ***P aeruginosa***.
- ✓ El aumento de la resistencia a Imipenem o Meropenem en ***A baumannii***
- ✓ El aumento de la resistencia a Ciprofloxacino en ***E faecalis***.
- ✓ El aumento de resistencia a Vancomicina en ***E faecium***.
- ✓ El aumento en la incidencia de aislados **ERV**.

El **aumento significativo en el consumo de Colistin** en estos pacientes ,en el periodo analizado, tiene una correlacion lineal positiva con:

- ✓ El aumento de la resistencia a Ciprofloxacino en ***K pneumoniae***
- ✓ El aumento de la resistencia a Meropenem o Colistin en ***P aeruginosa***.
- ✓ El aumento de la resistencia a Ciprofloxacino en ***E faecalis***.
- ✓ El aumento en la incidencia de aislados **ERV**.
- ✓ El aumento en Test positivos para Toxina A/B de ***C difficile*** en este grupo de pacientes.

El **aumento significativo en el consumo de Imipenem** en estos pacientes ,en el periodo analizado, tiene una correlacion lineal positiva con:

- ✓ El aumento de la resistencia a Ciprofloxacino en ***K pneumoniae***
- ✓ El aumento de la resistencia a Ciprofloxacino en ***E faecalis***.
- ✓ El aumento de resistencia a Vancomicina en ***E faecium***.
- ✓ El aumento en la incidencia de aislados **ERV**.

El **aumento significativo en el consumo de Meropenem** en estos pacientes ,en el periodo analizado, tiene una correlacion lineal positiva con:

- ✓ El aumento de la resistencia a Ciprofloxacino en ***K pneumoniae***
- ✓ El aumento de la resistencia a Meropenem o Colistin en ***P aeruginosa***.
- ✓ El aumento de la resistencia a Ciprofloxacino en ***E faecalis***.
- ✓ El aumento de resistencia a Vancomicina en ***E faecium***.
- ✓ El aumento en la incidencia de aislados **ERV**.
- ✓ El aumento en Test positivos para Toxina A/B de ***C difficile*** en este grupo de pacientes.

El **aumento significativo en el consumo de Piperazilina Tazobactam** en estos pacientes ,en el periodo analizado, tiene una correlacion lineal positiva con:

- ✓ El aumento de la resistencia a Ciprofloxacino en ***K pneumoniae***
- ✓ El aumento de la resistencia a Meropenem o Colistin en ***P aeruginosa***.
- ✓ El aumento de la resistencia a Imipenem o Meropenem en ***A baumannii***
- ✓ El aumento de la resistencia a Ciprofloxacino en ***E faecalis***.
- ✓ El aumento de resistencia a Vancomicina en ***E faecium***.
- ✓ El aumento en la incidencia de aislados **ERV**.
- ✓ El aumento en Test positivos para Toxina A/B de ***C difficile*** en este grupo de pacientes

El **aumento significativo en el consumo de Vancomicina** en estos pacientes ,en el periodo analizado, tiene una correlacion lineal positiva con:

- ✓ El aumento de la resistencia a Meropenem o Colistin en ***P aeruginosa***.
- ✓ El aumento de la resistencia a Imipenem o Meropenem en ***A baumannii***
- ✓ El aumento de la resistencia a Ciprofloxacino en ***E faecalis***.
- ✓ El aumento de resistencia a Vancomicina en ***E faecium***.
- ✓ El aumento en la incidencia de aislados **ERV**.
- ✓ El aumento en Test positivos para Toxina A/B de ***C difficile*** en este grupo de pacientes

La **disminución significativa en el consumo de Ciprofloxacino oral** , en estos pacientes ,en el periodo analizado, presenta una correlación lineal negativa con:

- ✓ La disminución de la resistencia a Gentamicina y Amikacina en ***K pneumoniae***.

La **disminución significativa en el consumo de Cefoperazona Sulbactam** , en estos pacientes ,en el periodo analizado, presenta una correlación lineal negativa con:

- ✓ La disminución de la resistencia a Gentamicina y Amikacina en ***K pneumoniae***.
- ✓ La disminución de la resistencia a Gentamicina y Cefepime en ***P aeruginosa***
- ✓ La disminución de la resistencia a Gentamicina y Clindamicina en ***S aureus***.

La **disminución significativa en el consumo de Gentamicina** , en estos pacientes ,en el periodo analizado, presenta una correlación lineal negativa con:

- ✓ La disminución de la resistencia a Gentamicina y Amikacina en ***K pneumoniae***.
- ✓ La disminución de la resistencia a Amikacina y Cefepime en ***P aeruginosa***
- ✓ La disminución de la resistencia a Gentamicina y Clindamicina en ***S aureus***.
- ✓ La disminución de la resistencia a Ampicilina en ***E faecalis***.

ASPECTOS ETICOS Y FINANCIAMIENTO

El presente trabajo fue aprobado por el Comité de Etica del Hospital Regional Concepción y no requirió financiamiento especial ya que la recolección de la información fue efectuada accediendo a las bases de datos del mismo Hospital.

REFERENCIAS

1. Norma Técnica 124 sobre Programas de Prevención y Control de las Infecciones asociadas a la atención en Salud (IAAS), MINSAL, Chile, Octubre 2011.
<http://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1032009&r=1> (accedido el 28 de Septiembre de 2014)
2. Said KB, Al-Jarbou AN, Alrouji M, Al-Harbi HO. Surveillance of antimicrobial resistance among clinical isolates recovered from a tertiary care hospital in Al Qassim, Saudi Arabia. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2014 Jan;8(1):3-12
3. Ahoyo TA, Bankolé HS, Adéoti FM, Gbohoun AA, Assavèdo S, Amoussou-Guénou M, Kindé-Gazard DA, Pittet D. Prevalence of nosocomial infections and anti-infective therapy in Benin: results of the first nation wide survey in 2012. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2014 May 14;3:17
4. Tugal D, Lynch M, Hujer AM, Rudin S, Perez F, Bonomo RA. Multi-Drug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Pancreatitis: A New Challenge in a Serious Surgical Infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2014 May 21
5. Capozzi C, Volpi A, Maurici M, Lisena FP, Visconti G, Panà A. Healthcare-associated infections and antibiotic resistance: a global challenge for the 21st century. *Ig Sanita Pubbl*. 2013 Sep-Oct;69(5):657-91
6. Pinto. ME. Resistencia antimicrobiana en Chile hoy. *Rev.chil.infectol.v.19 supl.3* Santiago 2002
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182002019300009 (accedido el 28 de Septiembre de 2014)
7. Graves N. How costs change with infection prevention efforts. *Curr Opin Infect Dis*. 2014 Jun 11
8. Wang TI, Arias MM, Williams JA, Kun HM, Muñoz AA, Slininger J, Fischer J, Belman MJ. Patient safety first... a California partnership for health. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2014 May;40(5):205-11.
9. Head MG, Fitchett JR, Holmes AH, Atun R. Funding healthcare-associated infection research: a systematic analysis of UK research investments, 1997-2010. *J Hosp Infect*. 2014 Jun;87(2):84-91.
10. Brenner P , Nercelles P, Pohlenz M, Otaíza F y col. Costo de las infecciones intrahospitalarias en hospitales chilenos de alta y mediana complejidad. *Rev Chil Infect* 2003; 20 (4): 285-290.
11. Hsueh PR, Liu YC, Yang D et al. Multicenter surveillance of antimicrobial resistance of major bacterial pathogens in intensive care units in 2000 in Taiwan. *Microb Drug Resist* 2001; 7: 373–82.
12. Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of uncommonly isolated non-enteric Gram-negative bacilli. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 95–109.
13. Wang CY, Jerng JS, Chen KY et al. Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients: clinical features, risk-factors and outcomes. *Clin Microbial Infect* 2006; 12: 63–8.
14. Kuo LC, Lai CC, Liao CH et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: clinical features, antimicrobial therapy and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 196–8.
15. Panomket P, Thirat S, Wanram S, Sranujit RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Sanprasitthiprasong Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2014 Apr;97 Suppl 4:S7-11.

16. Gray JW, Ubhi H, Milner P. Antimicrobial treatment of serious gram-negative infections in newborns. *Curr Infect Dis Rep*. 2014 Feb;16(2):400
17. Van Duin D, Cober E, Richter SS, Perez F, Cline M, Kaye KS, Kalayjian RC, Salata RA, Evans S, Fowler VG, Bonomo RA. Tigecycline Therapy for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) Bacteriuria Leads to Tigecycline Resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Jun 14
18. Giachetto G, Martínez A, Perez MC, Algorta G, Banchero P, Camacho G. Vigilancia del uso de antibióticos en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell: susceptibilidad antimicrobiana; gasto y consumo de antibióticos. *Rev Med Uruguay* 2003; 19: 208-21
19. Maragakis LL, Perl TM, , *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, Antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis*. 2008 Apr 15;46(8):1254-6
20. Thomson CJ¹, Power E, Ruebsamen-Waigmann H, Labischinski H. Antibacterial research and development in the 21(st) Century—an industry perspective of the challenges *Curr Opin Microbiol*. 2004 Oct;7(5):445-50
21. Niu Y, Wu H, Li Y, Hu Y, Padhee S, Li Q, Cao C, Cai J. A peptides as a new class of antimicrobial agents. *OrgBiomolChem*. 2013 Jul 14;11(26):4283-90
22. Rustam I. Aminov . A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Frontier in Microbiology*, 2010
23. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. 2001
<http://www.who.int/drugresistance/SpGlobal2.pdf> (accedido el 04 de Marzo de 2016)
24. Rodríguez J, Paño JR, Álvarez L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E y col. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso (PROA) *Farm Hosp*. 2012;36(1):33. <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-programas-optimizacion-uso-antimicrobianos-proa--90097238> (accedido el 04 de Marzo de 2016).
25. Guanche H, Pisonero JJ. Programa de control de antibióticos en instituciones de salud. *Rev Cub de Cir* 2011 50(3) http://bvs.sld.cu/revistas/cir/vol50_3_11/cir17311.htm (accedido el 04 de Marzo de 2016)
26. Hammerum A, Heuer OE, Emborg H, Bagger L, Jensen VF, Rogues AM, et col. Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Program. *Emerging Infectious Diseases* Vol. 13, No. 11, 2007
27. Bavestrello L, Cabello A. Consumo de antimicrobianos comunitarios en Chile. *Rev Chil Infect* 2011; 28 (2): 107-112.
28. Norma General Técnica N° 43 “Racionalización del uso de Antimicrobianos en atención clínica”. MINSAL, Chile, Diciembre 1999.
<http://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=153434> (accedido Octubre 2015)
29. Norma Técnica N° 175 “Vigilancia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos en agentes que pueden producir infecciones asociadas a la atención en salud” MINSAL, Chile, Agosto 2015.
<http://www.ispch.cl/sites/default/files/norma-tecnica.pdf> (accedido Octubre 2015)

30. Decreto Supremo N° 158 "Reglamento sobre notificación de enfermedades transmisibles de declaración obligatoria", MINSAL, Chile, Mayo 2005.
<http://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=237770> (accedido Octubre 2015)
31. Silva F, Cifuentes M, Pinto ME. Resultado de la vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana en Chile: consolidando una Red. *Rev Chil Infect* 2011; 28 (1): 19-27
32. Fica A ,Cabello A, Juliet C, Prado P y Bavestrello L. Consumo de antimicrobianos parenterales en diferentes hospitales de Chile durante el año 2005 .*Rev Chil Infect* 2008; 25 (6): 419-427
33. ATC Index http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (Accedido Octubre 2015)
34. McKinnell JA, Kunz DF, Chamot E, Patel M, Shirley RM, Moser SA et al . Association of Vancomycin-Resistant Enterococcus Bacteremia and Ceftriaxone Usage. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 July ; 33(7).
35. Vlek AL, Cooper BS, Kypraios T, Cox A, Edgeworth JD and Tosas O. Clustering of Antimicrobial Resistance Outbreaks Across Bacterial Species in the Intensive Care Unit. *Clinical Infectious Diseases* 2013;57(1):65–76.
36. Hanberger H, Skoog G,Ternhag A and Giske CG . Antibiotic consumption and antibiotic stewardship in Swedish hospitals.*Upsala Journal of Medical Sciences*. 2014; 119: 154–16.
37. Lautenbach E, LaRosa LA ,Marr AM, Nachamkin I, Bilker WB,and Fishman NO. Changes in the Prevalence of Vancomycin-Resistant Enterococci in Response to Antimicrobial Formulary Interventions: Impact of Progressive Restrictions on Use of Vancomycin and Third-Generation Cephalosporins. *Clinical Infectious Diseases* 2003;36:440–6
38. Bermejo J,Bencomo B , Arnesi N, Lesnaberes P,Borda N y Notario R. Alta correlación entre el consumo de ciprofloxacina y la prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de β -lactamasas de espectro extendido. *Rev Chil Infect* 2006; 23 (4): 316-320
39. Chih Ch, Cheng Y, Chen Ch, Che K, Ching L, Yi-Ch et al. Correlation between antibiotic consumption and resistance of Gram-negative bacteria causing health care-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1374–1382
40. Morales F, Villa L, Fernandez P, Lopez M, Mella S, Muñoz M. Evolución del consumo de antimicrobianos de uso restringido y tendencia de la susceptibilidad *in vitro* en Hospital Regional Concepción, Chile. *Rev Chilena Infect* 2012 29 (5): 492-498
41. Moreno-Diaz R, Eiros-Bouza JM. Estudio de utilización de antimicrobianos en un hospital de tercer nivel. *Rev. O.F.I.L.* 2007, 17; 1: 37-48
42. Harbarth, S., et al. Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*, 2001. 33(9): 1462-8
43. Wenzel,RP and Edmond MB. Managing antibiotic resistance. *N Engl J Med*, 2000. 343(26) 1961-3.
44. Cifuentes, M, Silva F. Et al. Grupo colaborativo de Resistencia Bacteriana, Chile: recomendaciones 2014 para el control de la resistencia bacteriana. *Rev Chilena Infectol* 2015; 32 (3): 305-318
45. McGowan, JE., Jr., Economic impact of antimicrobial resistance . *Emerg Infect Dis*, 2001.7(2):286-92.

46. Hsu LY, Tam VH et al. Surveillance and correlation of antibiotic prescription and resistance of Gram-negative bacteria in Singaporean hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1173-8
47. Ochs MM, Mc Cusker MP, Bains M, Hancock RE. Negative regulation of the *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane porin OprD selective for imipenem and basic amino acids. *Antimicrob Agents Chemother* 199; 43:1085-90.
48. Martinez-Martinez P, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998; 351: 797-9.
49. Corkill JE, Anson JJ, Hart CA. High prevalence of the plasmid-mediated quinolone resistance determinant *qnrA* in multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* from blood cultures in Liverpool, UK. *J. Antimicrob Chemother* 2005; 56: 1115-7
50. Sanchez, M, Bello H, Dominguez, M, Mella S, Zemelman R, Gonzalez G. Transferencia de β lactamasas de espectro extendido desde cepas hospitalarias de *Klebsiella pneumoniae* a otras especies de enterobacterias. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 415-420
51. Avila AN, Aguilera CS, Rigo H. Evolución del consumo de antibióticos y resistencia antimicrobiana en un hospital de Argentina. *Rev.Bras.Farm. Hosp. Serv. Saúde Sao Paulo* 2014; 5(2): 8-13.
52. Hernandez-Torres A, Garcia Vazquez E, Yague G, Gomez Gomez J. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica y nuevas perspectivas. *Rev. Esp. Quimioter* 2010; 23(1):12-19.
53. Cao J, Song W, Gu B, Mei YN, Tang JP, Meng L, Wang H, Zhou H. Correlation between carbapenem consumption and antimicrobial resistance rates of *Acinetobacter baumannii* in a university – affiliated hospital in China. *J Clin Pharmacol* 2013 53(1) 96-102
54. Hernandez-Rocha C., Naour S., Alvarez-Lobos M., Paredes-Sabja D. Infecciones causadas por *Clostridium difficile*: una visión actualizada. *Rev. Chilena Infect* 2012; 29 (4): 434-445.
55. McKinnell JA, Kunz DF, Chamot E, Patel M, Shieley RM, Moser SA, Baddley JW, Pappas PG, Miller LG. Association between vancomycin –resistant Enterococci bacteremia and ceftriaxone usage. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012; 33(7) 718-24

APENDICE

Anexo 1

Tabla 39: Lista de antimicrobianos de uso restringido en Hospital Regional de Concepción (2008 a 2014).

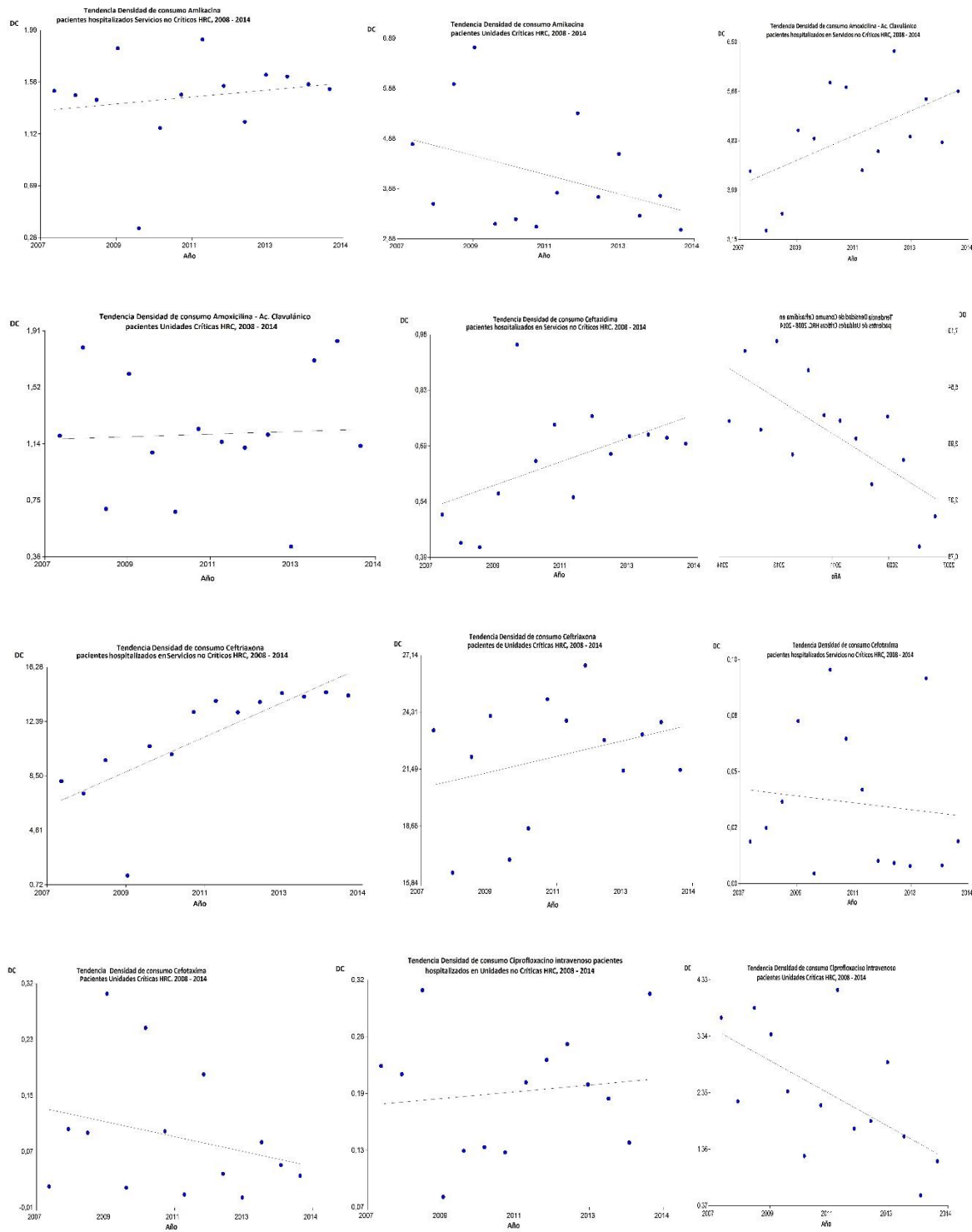
Desde 2007 a 2008:

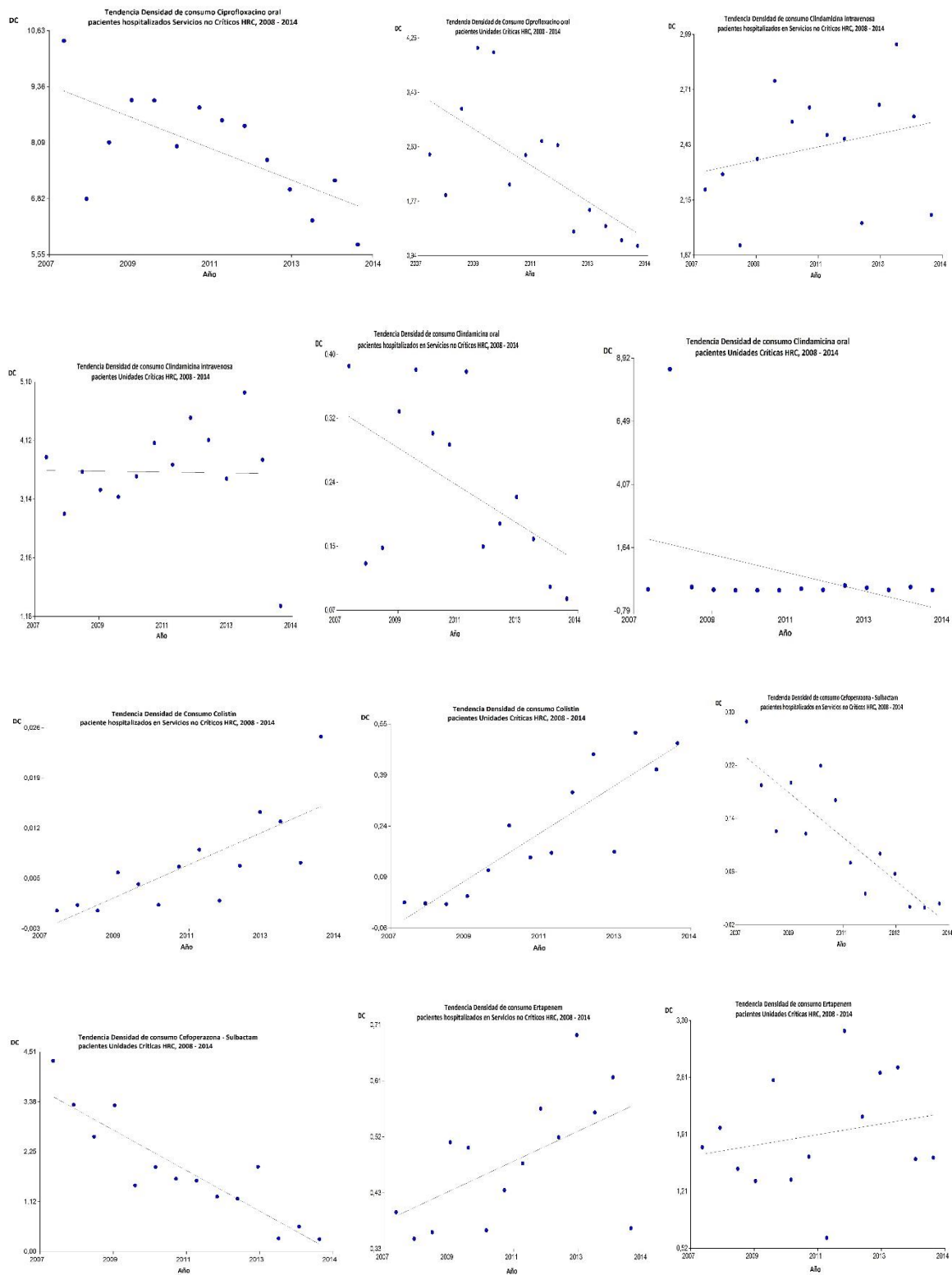
- Imipenem
- Meropenem
- Ertapenem
- Ciprofloxacino (intravenoso)
- Teicoplanina
- Vancomicina
- Colistin
- Tigeciclina
- Ampicilina Sulbactam
- Cefoperazona Sulbactam
- Cotrimoxazol (intravenoso)

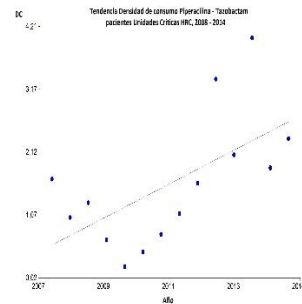
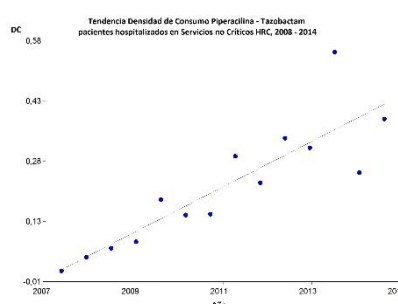
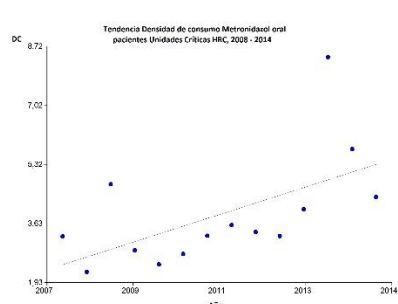
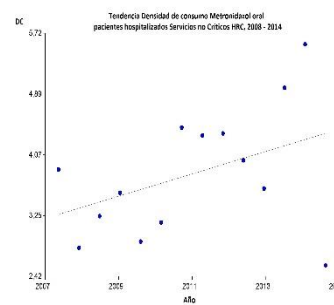
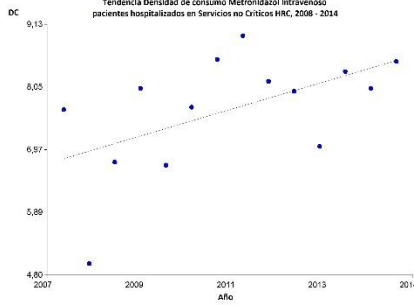
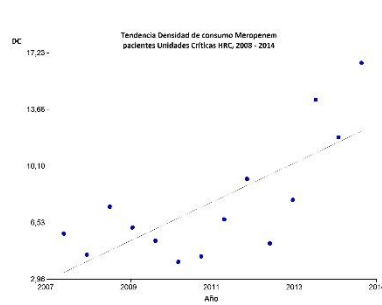
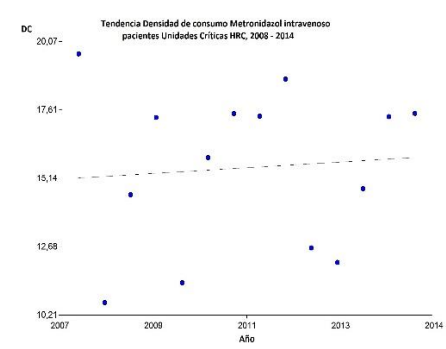
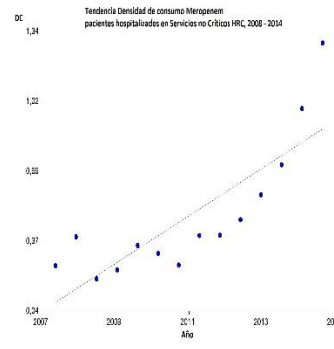
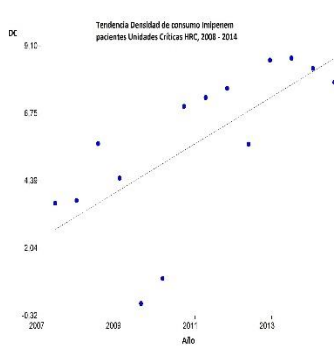
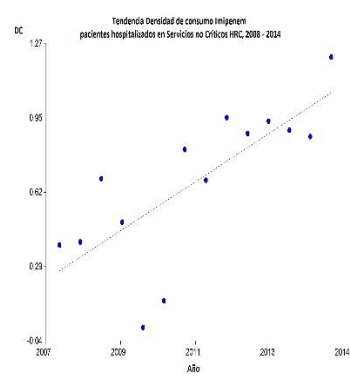
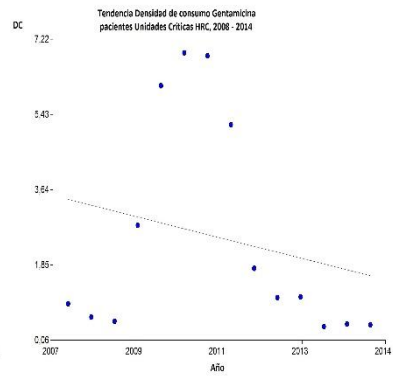
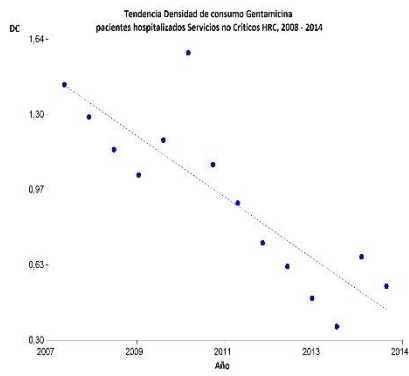
Desde el año 2014 se agrega a la lista:

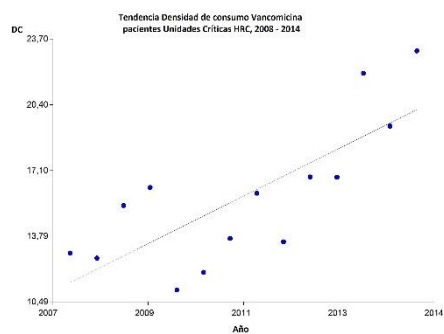
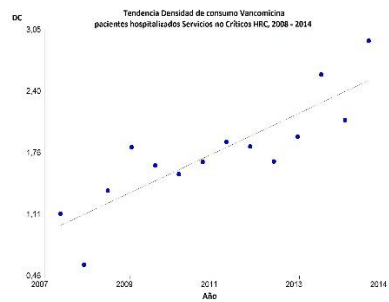
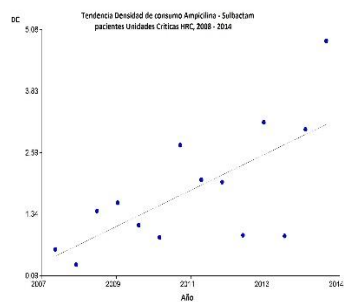
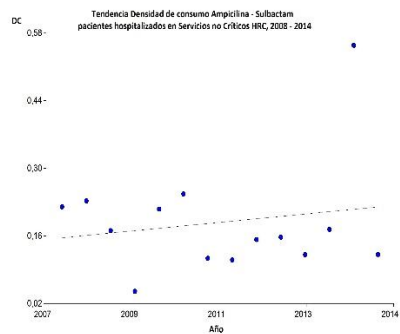
- Levofloxacino.

Anexo 2: Resumen gráficos de Tendencia de Consumo Antimicrobiano

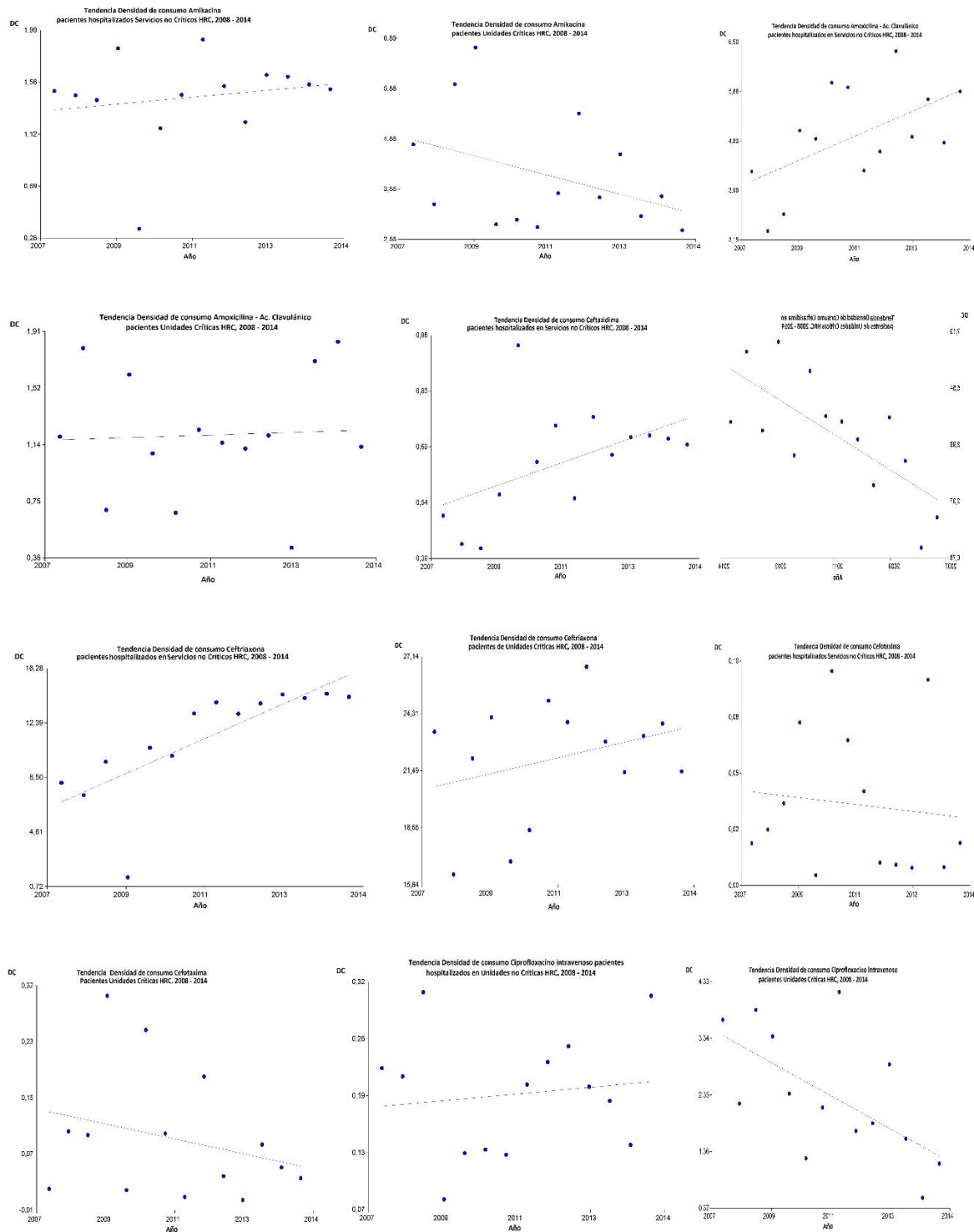


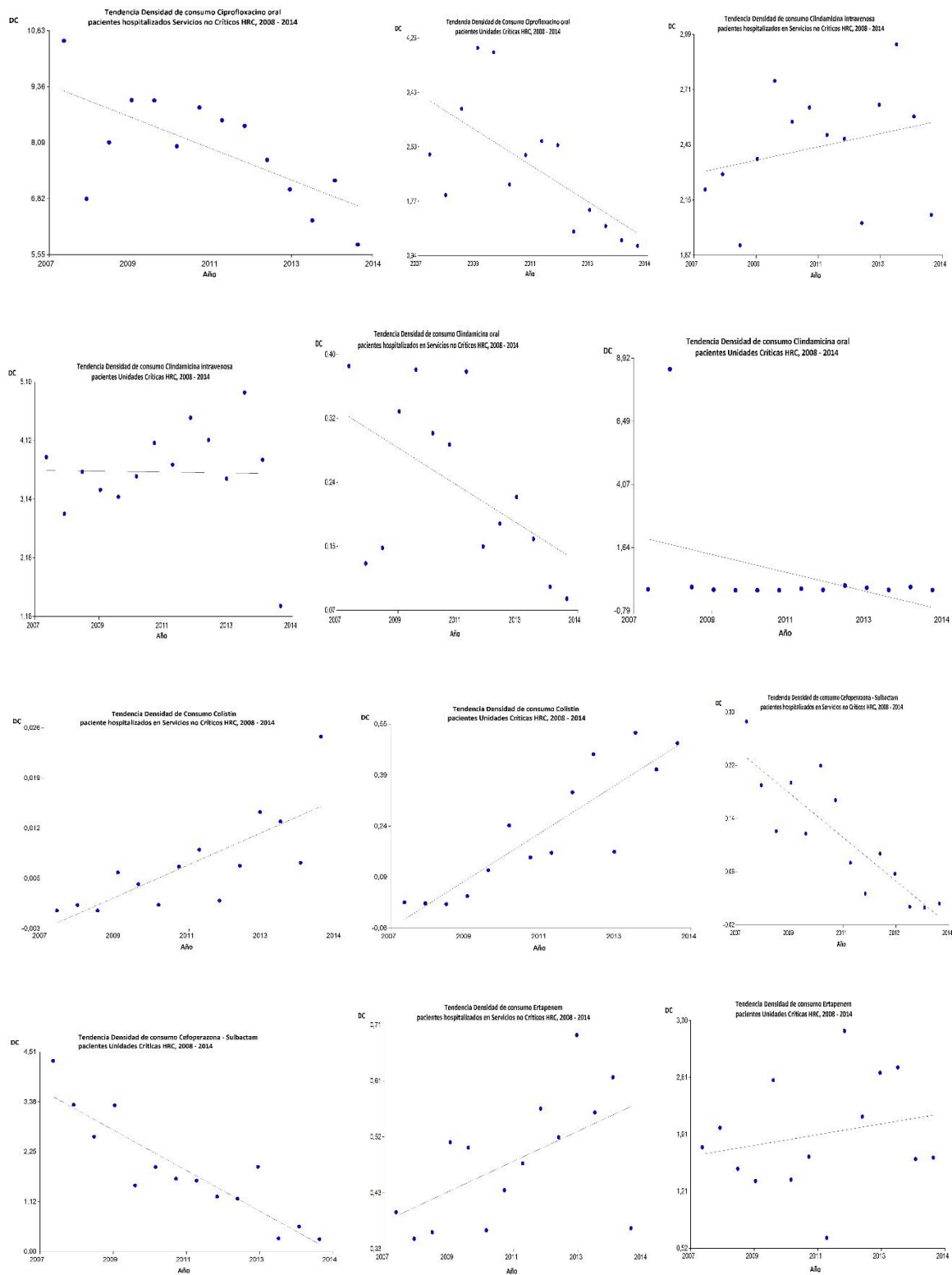


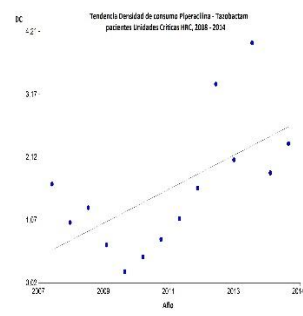
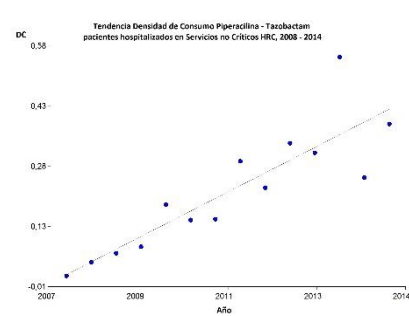
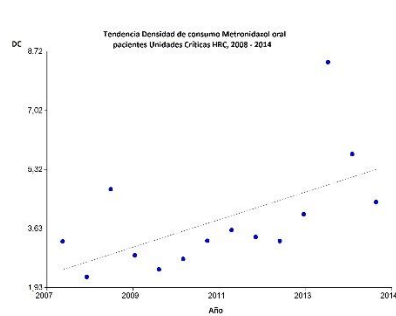
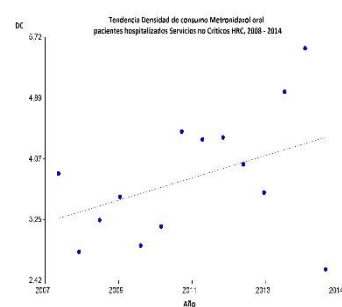
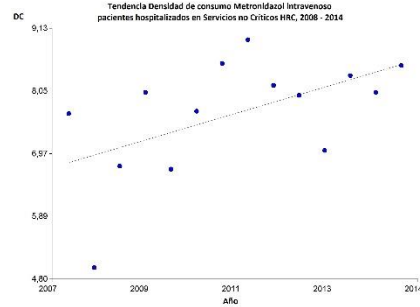
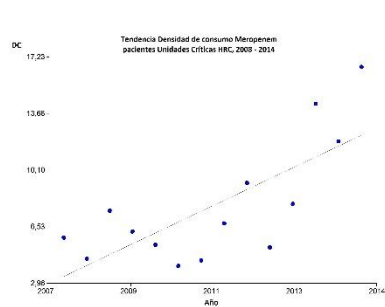
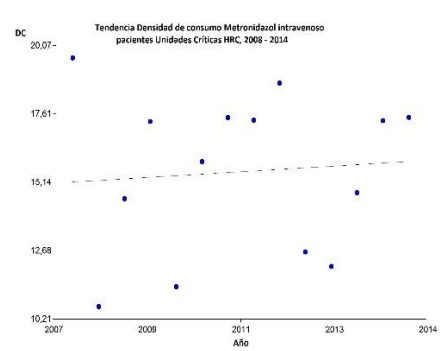
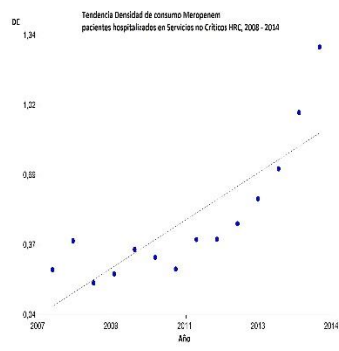
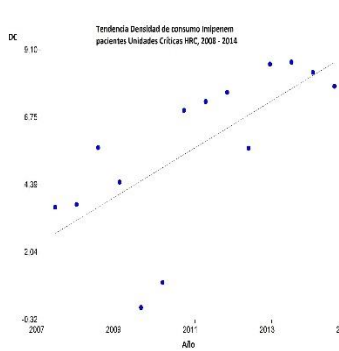
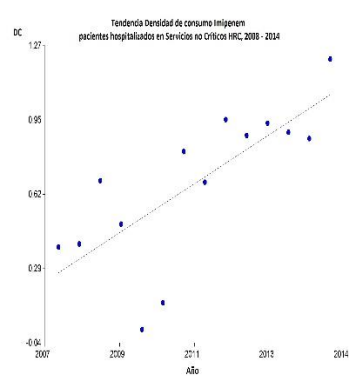
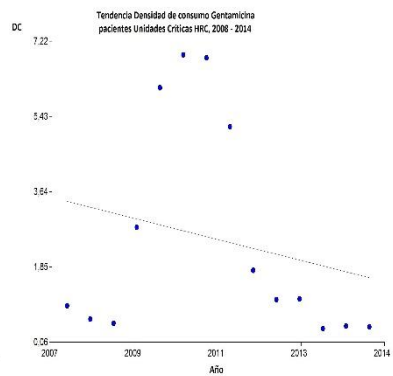
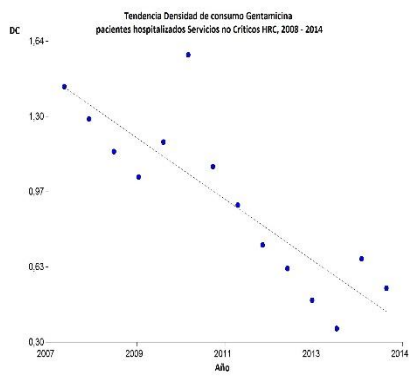


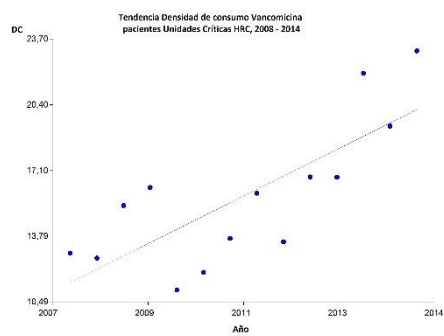
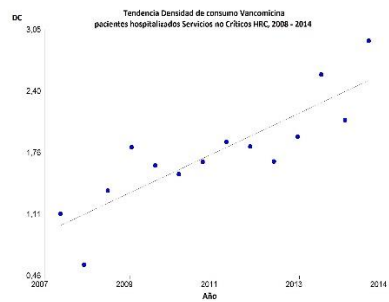
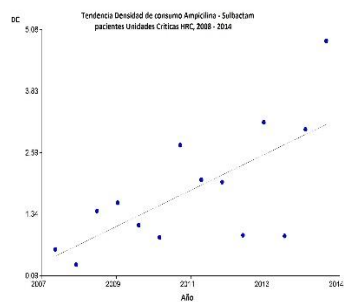
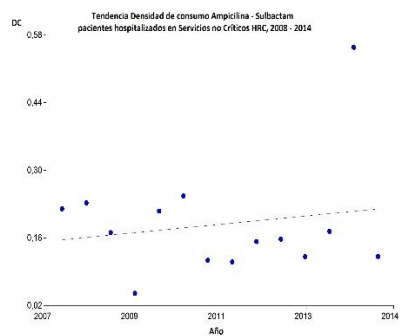


Anexo 2: Resumen gráficos de Tendencia de Consumo Antimicrobiano









Anexo 3: Resumen Gráficos de Tendencia Resistencia Antimicrobiana

