

Uso de antibióticos parenterales en el servicio de medicina interna de un hospital de tercer nivel de la ciudad de Bogotá

Blanca Doris Rodríguez*¹ y José Julián López**².

* Fundación Liga Central contra la Epilepsia. Bogotá, D. C., Colombia.

¹ Correo electrónico: *blancadorisl@yahoo.com*,

** Grupo de investigación: Grupo Red para el Uso Adecuado de Medicamentos (RAM), Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., apartado aéreo 14490,

² Correo electrónico: *jjlopez@ciencias.unal.edu.co*

Recibido: 13 de octubre de 2009.

Aceptado: 13 de noviembre de 2009.

RESUMEN

Mediante un estudio observacional y de corte transversal, relacionado con el esquema terapéutico, se describió el consumo y las prácticas de prescripción de antibióticos parenterales en el servicio de medicina interna del Hospital Universitario La Samaritana de Bogotá. Se administraron 32,6 DDD/100 pacientes/día, siendo los grupos terapéuticos más prescritos: cefalosporinas, penicilinas y quinolonas. Los errores en el esquema terapéutico se presentaron en el régimen de dosificación, en la elección del medicamento y en la duración del tratamiento. Del presente estudio se extraen los primeros indicadores de consumo y prescripción para el servicio, estableciendo un punto de referencia para próximas evaluaciones.

Palabras clave: antibióticos parenterales, consumo, dosis diaria definida, plan terapéutico.

SUMMARY

Parenteral antibiotics utilization in the internal medicine service of a third level hospital from Bogota city

A cross-sectional and observational study related with therapeutic plan, was described the utilization and prescription practices of parenteral antibiotics, in the internal

medicine service of the Hospital Universitario La Samaritana E.S.E from Bogota city. Were administered 32.6 DDD/100 patients-day. The most prescribed therapeutic groups were: cephalosporins, penicillins and quinolones. The errors in the therapeutic plan were in: the dosification regimen, the drug selection and the therapy duration. From this study were extracted the first consumption and prescription indicators to the service, for establishing a reference point to next evaluations.

Key words: parenteral antibiotics, consumption, defined daily dose, therapeutic plan.

INTRODUCCIÓN

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), el uso racional de los medicamentos consiste en asegurar que *los pacientes reciban la medicación adecuada para sus necesidades clínicas, en la dosis individual requerida, por un período adecuado y al menor costo posible para ellos y para la comunidad* (1). Si bien esto puede salvar muchas vidas, el hacerlo de manera irracional no sólo encarece los servicios de salud, sino que también eleva la frecuencia de aparición de efectos adversos, así como las interacciones entre medicamentos, sin dejar de lado la posibilidad de selección de cepas bacterianas resistentes a dichos fármacos (2).

El uso irracional de los antibióticos es una problemática común en las instituciones de nuestro país. Las consecuencias de esta situación repercuten tanto en la salud de la comunidad como en los indicadores de gestión de dichas instituciones. En cuanto al deterioro de la salud de la comunidad, la falta de un control de la terapia antibiótica se refleja en crear resistencia a la misma, en complicaciones de los diagnósticos, en mayores estancias intrahospitalarias y en un aumento en la tasa de morbimortalidad. El uso irracional de los antibióticos, además, aumenta los costos tanto por el gasto en antibióticos innecesarios, como por la necesidad de invertir en nuevas terapias antimicrobianas, y en general, en otro tipo de intervenciones para cubrir las nuevas necesidades de atención generadas (3).

Por otra parte, históricamente el médico se ha enfrentado a la problemática de dilucidar el esquema antibacteriano, cuya elección debe realizarla de acuerdo con una metodología científica que le permita actuar con eficiencia. La elección del médico debe apoyarse en la información de la farmacología y la acción de los antibióticos, como también en las diferentes patologías que exigen la aplicación del medicamento antibacteriano. Además, el médico debe recurrir a los datos suministrados por otros profesionales, como son: análisis clínicos, estudios radiológicos o aquellos directamente vinculados con el estudio bacteriológico. Aquí cabe anotar que una gran parte de los médicos y de las

instituciones sanitarias del país tienen una capacidad muy restringida para concluir con el estudio bacteriológico, lo que los lleva a una elección inadecuada de la terapia inicial (4). Por lo anteriormente expuesto, es prioritario fomentar el uso racional de los antibióticos, mediante la realización de estudios de utilización de medicamentos que faciliten la adecuada selección, adquisición, distribución y prescripción, para evitar la iatrogenia y el consumo innecesarios.

Este estudio busca describir la utilización y prácticas de prescripción de antibióticos parenterales, en el servicio de medicina interna del Hospital Universitario La Samaritana de Bogotá (HUS), y pretende promover su uso racional a través de la divulgación de los errores relacionados con la antibioticoterapia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y de corte transversal del tipo estudio de utilización de medicamentos relacionado con el esquema terapéutico, que incluye a todos los pacientes ingresados al servicio de medicina interna del Hospital Universitario La Samaritana de Bogotá (Colombia), durante el período de estudio. Se excluyeron las historias clínicas en las cuales no existía información completa.

La información de cada paciente incluido, se recolectó en un formato diligenciado día a día, tomando la información de las historias clínicas y sólo la de los pacientes a los que se les prescribió por lo menos un tratamiento antibiótico por vía parenteral. En dicho formato se consignaron los datos generales del paciente, diagnósticos infecciosos, diagnósticos asociados, antibióticos parenterales administrados, dosis, frecuencia de administración, duración del tratamiento antibiótico, realización de exámenes bacteriológicos, evolución del paciente, y otros medicamentos administrados por vía parenteral. La evaluación de la calidad de la prescripción se realizó de acuerdo con lo recomendado por la literatura médica internacional, los protocolos institucionales, o de acuerdo con la justificación epidemiológica basada en antibiogramas u otros métodos diagnósticos. La información obtenida se introdujo y se procesó en una hoja electrónica de Microsoft Excel 98.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Prescripción de antibióticos parenterales

Durante el período de estudio, se hizo un seguimiento total a 188 pacientes del servicio de medicina interna del HUS, de los cuales el 43,6% tenían formulado uno o más

antibióticos de uso parenteral. Se excluyeron once de ellos, debido a la dificultad en el acceso a la información. De acuerdo con lo reportado por una publicación internacional, la prevalencia de prescripción de antimicrobianos se encuentra entre el 35% y 60% (2). Sin embargo, es difícil hacer la comparación con este estudio, debido a las diferentes metodologías utilizadas y posiblemente a las diferencias en los pacientes ingresados a este servicio.

Distribución por género

El 62% de los pacientes que se encontraban con antibióticos parenterales, pertenecen al género masculino, lo cual equivale a una razón de 6:4. Estos resultados son comparables con el estudio realizado por Valsecia *et al.* (5), en los cuales encontró un porcentaje similar del género masculino.

Distribución por edades

La distribución por edades de los pacientes que se encontraban con antibióticos parenterales durante el estudio, tiene una moda de 87 años, la mediana es de 65 años y la media es de 60,7 años. Es evidente el predominio de pacientes de edad mayor, como se puede observar en el histograma de la figura 1 en donde más del 50% de los pacientes se encuentran entre los 53 y 93 años.

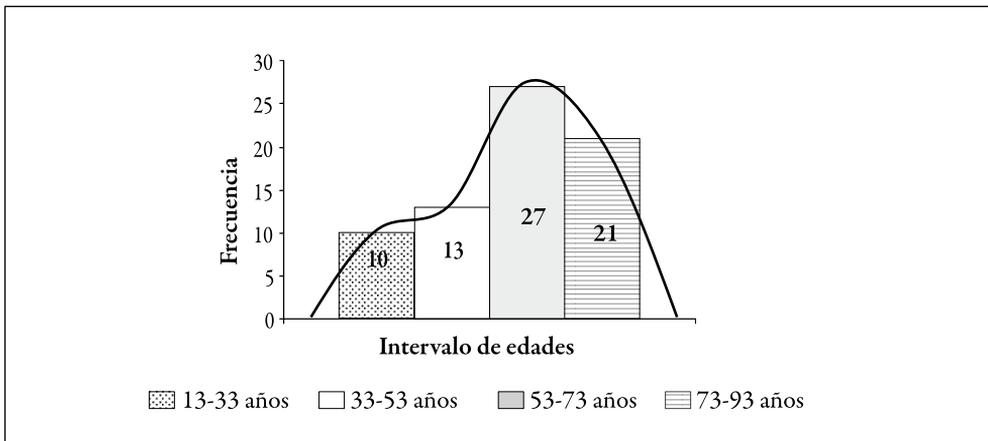


Figura 1. Histograma de edades y polígono de frecuencias.

Patologías infecciosas diagnosticadas

Durante el período del estudio se presentaron las siguientes enfermedades infecciosas: neumonías (40,2%), infección de las vías urinarias (33,7%), bacteremias (14,3%), y por

último, otras enfermedades infecciosas (celulitis, empiema, absceso de pulmón, meningitis, herida quirúrgica infectada, osteomielitis y sepsis) con 11,7%.

Tipo de tratamiento antibiótico

El 93% de los pacientes recibió antibiótico terapéutico para el tratamiento de las patologías infecciosas diagnosticadas, mientras el 7% (un paciente) recibió tratamiento antibiótico con fines profilácticos. Esta tendencia es similar a la encontrada por Maldonado *et al.* (2), en el cual se prescribieron el 81,2% de antibióticos con fines terapéuticos y el 18,8% con fines profilácticos. La proporción de indicaciones profilácticas fue mayor en el estudio peruano, debido a que se incluyeron servicios médicos como los de cirugía.

Prescripción de antibióticos

En la tabla 1 se encuentra la frecuencia de prescripción de antibióticos, los cuales corresponden a trece moléculas diferentes.

Los tres grupos más prescritos fueron las cefalosporinas, penicilinas y quinolonas, que corresponden al 75,7% del total de antibióticos incluidos en el estudio. Este porcentaje es similar al encontrado por Ballesteros *et al.*, en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas de Uruguay, en donde el 77% de los antiinfecciosos corresponde a las cefalosporinas, penicilinas y quinolonas (6).

En el grupo de los β -lactámicos se encuentra que el porcentaje de prescripción de las penicilinas es menor al de las cefalosporinas, probablemente debido a que en la literatura se ha informado una mayor resistencia de estafilococos spp a las penicilinas, induciendo al uso de antibióticos resistentes a la hidrólisis por beta lactamasas (7). Este hallazgo no es suficiente prueba para descartar el uso de las penicilinas en infecciones causadas por estas bacterias, sin tener en cuenta los perfiles de resistencia de microorganismos en el HUS.

De las penicilinas, la ampicilina + sulbactam es el antibiótico más prescrito, seguido por la oxacilina y la penicilina G sódica. Las cefalosporinas más prescritas fueron las de tercera generación con 64,7% (ceftriaxona), seguida de las de cuarta generación con 27,5% (cefepime), y por último, las de primera generación con 7,8% (cefazolina y cefalotina), pudiéndose observar la ausencia en la prescripción de las de segunda generación.

En los grupos de las quinolonas, lincosaminas, glicopéptidos y aminoglucósidos se prescribieron ciprofloxacina, clindamicina, vancomicina y gentamicina, respectivamente. En orden decreciente, los diez antibióticos parenterales más prescritos fueron: ceftriaxona, ampicilina + sulbactam, ciprofloxacina, clindamicina, cefepime, vancomicina, oxacilina, gentamicina, cefazolina y penicilina G.

Tabla 1. Prescripción de antibióticos parenterales.

Grupo/Antibiótico	F ^{*1}	Porcentaje (antibiótico)	Porcentaje (grupo)
Cefalosporinas	51		40,2%
<i>Primera generación</i>	4		
Cefazolina	3	2,3%	
Cefalotina	1	0,8%	
<i>Tercera generación</i>	33		
Ceftriaxona	33	26%	
<i>Cuarta generación</i>	14		
Cefepime	14	11%	
Penicilinas	27		21,3%
Ampicilina + sulbactam	18	14,2%	
Oxacilina	6	4,7%	
Penicilina G	3	2,4%	
Quinolona	18		14,2%
Ciprofloxacina	18	14,2%	
Lincosamina	14		11%
Clindamicina	14	11%	
Glicopéptido	11		8,7%
Vancomicina	11	8,7%	
Aminoglucósido	4		3,1%
Gentamicina	4	3,1%	
Monobactam	1		0,8%
Aztreonam	1	0,8%	
Carbapenem	1		0,8%
Imipenem + cilastatina	1	0,8%	
Total	127^{*2}	100%	100%

*¹ Frecuencia de prescripción. *² Algunos de los pacientes fueron prescritos con más de un antibiótico.

Es interesante realizar algunas apreciaciones sobre los medicamentos más prescritos frente a las enfermedades infecciosas diagnosticadas durante el período del estudio, lo cual puede servir de orientación para realizar estudios de utilización de medicamentos tipo indicación-prescripción o de factores condicionantes de los hábitos de prescripción. La alta prescripción de ceftriaxona y ampicilina sulbactam (antibióticos utilizados como primera elección en el tratamiento empírico de neumonías adquiridas en comu-

nidad en el paciente hospitalizado) coinciden con el perfil epidemiológico en el cual las neumonías están ubicadas en el primer lugar; la ciprofloxacina es el tratamiento de elección en infecciones de vías urinarias complicadas, enfermedad que ocupa el segundo lugar en el perfil epidemiológico. También dicho antibiótico se utilizó como monoterapia en el tratamiento de la neumonía nosocomial (8, 9). La clindamicina es activa contra la flora predominante en el ambiente hospitalario, y actúa específicamente sobre microorganismos anaerobios y estreptococos de origen faríngeo; por tal razón se utilizó en el tratamiento de la neumonía nosocomial y en otras infecciones nosocomiales.

Consumo de antibióticos

Su consumo se calculó mediante la dosis diaria definida (DDD), reportada por la WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology y el Instituto Nacional de España (10). En la tabla 2 se pueden observar las DDD de cada uno de los antibióticos prescritos. El indicador de DDD/100 pacientes/día de antibióticos alcanza la cifra de 32,6 DDD. No fue posible compararlo con otros estudios, ya que el indicador DDD/100 camas/día que es más útil para este propósito, no se pudo calcular por falta de información respecto al giro-cama (no existe el indicador en el hospital).

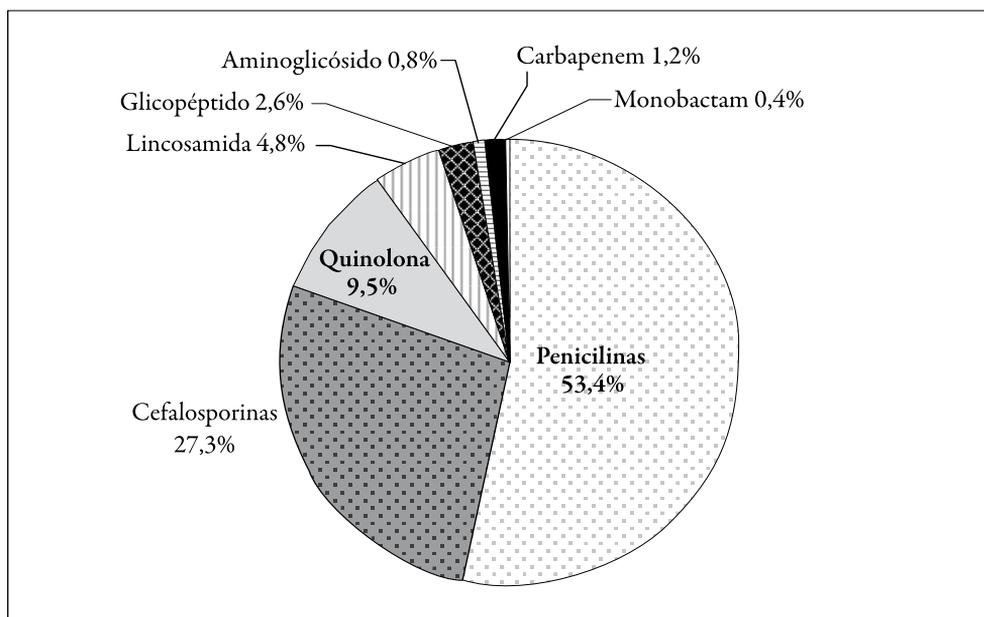


Figura 2. Distribución porcentual del consumo de antibióticos parenterales por grupos terapéuticos.

Tabla 2. Antibióticos parenterales consumidos en el servicio de medicina interna del HUS.

Grupo/Antibiótico	DDD* gramos	Consumo en DDD	DDD/100 pacientes/día
Penicilina			
Ampicilina sulbactam	2	426,8	10,5
Oxacilina	2	209	5,16
Penicilina G	3,6	70,5	1,74
Cefalosporinas			
Ceftriaxona	2	236,5	5,84
Cefepime	2	115,9	2,86
Cefazolina	3	7,32	0,18
Cefalotina	4	0,75	0,02
Quinolona			
Ciprofloxacina	0,5	125,6	3,10
Lincosamina			
Clindamicina	1,8	63,7	1,57
Glicopéptido			
Vancomicina	2	34,5	0,85
Carbapenem			
Imipenem cilastatina	2	16	0,40
Aminoglucósido			
Gentamicina	0,24	10,2	0,25
Monobactam			
Aztreonam	4	4,75	0,12
Total	29,14	1.321,5	32,6

* Dosis diaria definida reportada en la literatura (10).

Llama la atención que aunque las cefalosporinas fueron los antibióticos más prescritos, es el segundo grupo de antibióticos más consumidos; detrás del grupo de las penicilinas en donde ocurre lo contrario, puesto que ocupan el segundo lugar en orden de prescripción. Esto se debe a la diferencia en el régimen de dosificación entre los dos grupos de antibióticos. Por ejemplo, la ceftriaxona, que es el antibiótico más consumido en el grupo de las cefalosporinas, se administra 1 gramo cada 12 horas; mientras que la ampicilina sulbactam, que es el antibiótico más consumido en el grupo de las penicilinas,

se administra 1,5 gramos cada 6 horas. (Ambos antibióticos tienen una DDD de 2 gramos). Así, si se prescribe un tratamiento de ceftriaxona de 1 gramo cada 12 horas por 14 días, el cálculo del consumo es de 14 DDD; mientras que si se prescribe ampicilina sulbactam de 1,5 gramos cada 6 horas durante el mismo período, el cálculo de consumo es de 42 DDD; es decir, tres veces más que la cefalosporina.

Estos resultados son similares a los reportados por un estudio del empleo de antibióticos en la Clínica del Country (11), en el cual se especificó que el grupo terapéutico más consumido en DDD es el de las penicilinas, y el que más se prescribe por los médicos es el grupo de la cefalosporinas.

El estudio en mención establece un punto de comparación y define unos indicadores de consumo de antibióticos en el servicio de medicina interna, para realizar estudios del mismo tipo en otras entidades hospitalarias de la ciudad y como referencia para próximas evaluaciones en dicho servicio.

Problemas relacionados con el uso de antibióticos parenterales

El algoritmo de la figura 3 se propone para realizar futuros trabajos en esta misma línea, y funciona como una guía de identificación de los problemas relacionados con el uso de antibióticos parenterales.

Cada antibiótico consumido durante el período de estudio se clasificó dentro de los siguientes grupos:

I. Antibióticos parenterales, administrados a pacientes que presentan mejoría en su estado de salud y responden a ese tratamiento.

Corresponde a los antibióticos utilizados en pacientes que presentaron mejoría después de su administración. Sin embargo, se deben tener en cuenta los siguientes problemas relacionados con el régimen de tratamiento con antibiótico:

- a) Errores relacionados con la elección del antibiótico;
- b) Errores con respecto al régimen de dosificación, y
- c) Errores referentes a la duración del tratamiento.

II. Antibióticos de uso parenteral, administrados a pacientes que no responden con ese tratamiento o se deterioran sus condiciones después de haberlo recibido.

Cuando falla la respuesta del paciente al tratamiento con antibiótico, se deben considerar las siguientes posibilidades:

1^a. Antibióticos parenterales administrados en pacientes con diagnóstico incorrecto:

En esta parte se incluyen los antibióticos administrados a pacientes que tienen enfermedades no infecciosas o los que presentan infecciones no bacterianas; como es el caso de un paciente a quien se le administró un antibiótico por deterioro ventilatorio, diagnosticándose equívocamente neumonía susceptible a la aspiración, debido a que el paciente cursaba por un episodio de tromboembolismo pulmonar.

2^a. Antibióticos parenterales administrados en pacientes con diagnóstico correcto:

Si el diagnóstico es correcto, pero los pacientes no responden al tratamiento con antibióticos de uso parenteral, se pueden considerar cada uno de los siguientes problemas:

2.1. *Problemas relacionados con el hospedero*: incluyen los antibióticos de elección administrados a pacientes que no responden al tratamiento; antibióticos utilizados en pacientes que tengan lesiones locales que impidan una respuesta óptima con el tratamiento; administrar antibióticos a pacientes con complicaciones o con sobreinfecciones o sepsis, u otras complicaciones relacionadas con la hospitalización.

Es así como por ejemplo, el caso de un paciente con neumonía adquirida en la comunidad tratada con ceftriaxona, quien no respondió al tratamiento a causa de los microorganismos que colonizaron también la pleura, se formó un empiema que requiere manejo con antibióticos que sean específicamente activos contra los anaerobios, como lo es la clindamicina.

2.2. *Problemas relacionados con el medicamento*: si el microorganismo causante de la infección ha sido aislado, si es correcto el diagnóstico etiológico, pero el paciente no responde al tratamiento, se pueden considerar los siguientes errores relacionados con el esquema terapéutico y la presencia de interacciones medicamentosas:

2.2.1 Errores en la elección del antibiótico: aquí se incluye el caso de un paciente que le dieron una cefalosporina (ceftriaxona) para tratar una neumonía nosocomial causada por *Enterococcus gallinarium*. El antibiótico no es el de elección, ya que todas las cefalosporinas no son activas contra los enterococcus spp.

2.2.2. Errores relacionados con el régimen de dosificación.

2.2.3. Errores relacionados con la duración del tratamiento antibiótico.

2.2.4. Interacciones entre medicamentos administrados por vía parenteral.

2.3. *Problemas relacionados con el patógeno*: el microorganismo causante de la infección es resistente al antibiótico administrado. Este problema lo tuvo un paciente con bacteremia por catéter, al cual se le administró inicialmente oxacilina, pero cuando se obtuvieron los resultados del hemocultivo, se halló *Staphylococcus aureus*-oxacilino-resistente.

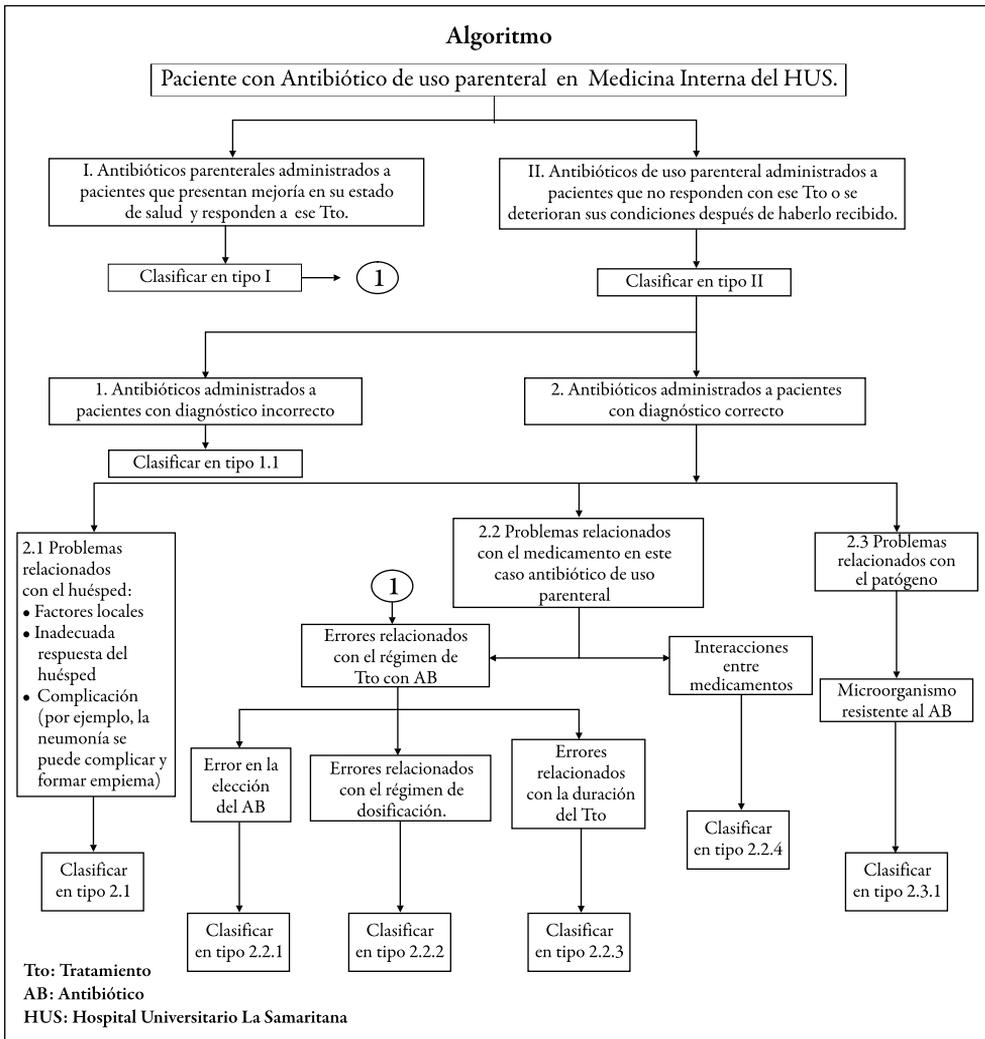


Figura 3. Guía de identificación de los problemas relacionados con el uso de antibióticos parenterales.

Después de clasificar los antibióticos en los anteriores grupos, se detallan en la tabla 3 los problemas relacionados con su uso.

Tabla 3. Problemas relacionados con el uso de antibióticos parenterales.

Respuesta al tratamiento (N)	Errores relacionados con:	Número de errores	Total (%)
Éxito terapéutico (90) 70,8%	Elección	1/90	1,1
	Régimen de dosificación	5/90	5,5
	Duración del tratamiento	1/90	1,1
Fallo terapéutico (34) 26,8%	Hospedero	18/34	52,9
	Elección	4/34	11,8
	Régimen de dosificación	2/34	5,9
	Interacciones medicamentosas	1/34	2,9
	Resistencia bacteriana	9/34	26,5
No aplica (3) 2,4%	Diagnóstico incorrecto	3/127	2,3

El 70,9% (90) de los antibióticos parenterales se administraron a los pacientes que mostraron mejoría en su estado de salud; sin embargo, se presentaron errores en el régimen del tratamiento tanto en la dosificación como en su elección y duración. El 29,1% (37) de los antibióticos restantes se utilizaron en los pacientes que no respondieron al tratamiento, de los cuales, 34 y 3 antibióticos se administraron a pacientes con diagnóstico correcto e incorrecto, respectivamente.

De los antibióticos administrados a pacientes con diagnóstico correcto, pero que presentaron falla terapéutica, se encuentran los que tenían problemas relacionados con el hospedero, el medicamento o el patógeno. De éstos, el más frecuente es el primero; lo cual es razonable, pues la mayoría de pacientes de medicina interna tienen múltiples comorbilidades, como por ejemplo: sobreinfecciones, sepsis, empiemas, abscesos pulmonares, entre otras, que hacen que se complique el paciente, y que exista falla terapéutica.

Los relacionados con el uso de antibióticos, están los asociados al régimen de tratamiento, en donde el más frecuente fue el error en la elección del medicamento (cuatro antibióticos), seguido de los errores en el régimen de dosificación (dos antibióticos). En resumen, del total de problemas concernientes al uso de antibióticos parenterales, se identificaron, en orden decreciente, errores en el régimen de dosificación, en la elección del medicamento y en la duración del tratamiento.

CONCLUSIONES

Al 43,6% de los pacientes que ingresaron al servicio de medicina interna se les formuló antibióticos por vía parenteral, y los grupos terapéuticos más prescritos son las cefalosporinas, penicilinas y quinolonas. En total se prescribieron durante el período de estudio 1.321,5 DDD de antibióticos. Aproximadamente la tercera parte de los 127 antibióticos parenterales administrados a los pacientes durante el período de estudio, presentaron problemas relacionados con su uso, pues los errores más frecuentes se presentaron en el esquema terapéutico, en el régimen de dosificación, en la elección del medicamento y en la duración del tratamiento. A partir de este estudio se pueden obtener los primeros indicadores de consumo y prescripción para el servicio de medicina interna, que marcan un punto de referencia para las próximas evaluaciones, ya sea del Hospital Universitario La Samaritana o de otras instituciones hospitalarias de la ciudad de Bogotá.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Hospital Universitario La Samaritana y, de manera especial, al servicio de medicina interna, y al Departamento de Estadística por el apoyo brindado para llevar a cabo el presente estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS (Organización Mundial de la Salud), *Boletín de Medicamentos Esenciales*, Nos. 28-29 (2000).
2. F. Maldonado, F. Llanos y J. Mayca, Uso y prescripción de medicamentos antimicrobianos en el Hospital de Apoyo de la Merced – Perú, *Rev. Perú Med. Exp. Salud Pública*, **19**(4) 181 (2002).
3. OMS (Organización Mundial de la Salud), *Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS: promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales*, Ginebra (2002).
4. R. Bergoglio, “Antibióticos”, 5ª ed., Ed. Médica Panamericana, Argentina, 1993, pp. 77-85 y 473-479.
5. M. Valsecia, J. Aguirre, C. Roitter, L. Malgor, A. Comba, Estudio multicéntrico de antibióticos en hospitales de la región nordeste y central de Argentina, URL: <http://>

[www.durg-la.uab.es/miembros/Arg/EUM/ATBweb\(1\).htm](http://www.durg-la.uab.es/miembros/Arg/EUM/ATBweb(1).htm), revisado el 27 febrero de 2004.

6. J. Ballesteros, V. Díaz, Utilización de antiinfecciosos en las salas del Hospital Central de las Fuerzas Armadas (H.C.FF.AA.), *Salud Militar*, 23(1) (2001).
7. A. Restrepo, J. Robledo, E. Leiderman, M. Restrepo, D. Botero, V. Bedoya, “Fundamentos de medicina: enfermedades infecciosas”, 6ª ed., Editorial Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, 2003, pp. 70-76; 93-97; 143-149; 204-215; 397-404; 424-430 y 445-450.
8. J. Gundián, C. Gassiot, P.P. Pino, M. Ramos, A. Cid, Y. Hernández, Tratamiento de la neumonía nosocomial, *Acta Médica*, 9, 106 (2000).
9. A. González, R. Aguirre. Tratamiento de neumonía nosocomial, *Farm. Clinic.*, 9, 55 (2003).
10. M. Siles, L. Ávila, V. Gómez, “Sistema de codificación de principios activos y dosis diarias definidas del INSALUD”, Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto Nacional de la Salud, Subdirección General de Coordinación Administrativa, 2ª ed., Madrid, 2002, pp. 225-228.
11. G. Ramírez, “Estudio de utilización de antibióticos e implementación de una política de control de este grupo de medicamentos en el servicio de hospitalización de adultos de una institución de tercer nivel”, tesis, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 2001, pp. 31-123.