

Evaluación del impacto de un programa de vigilancia epidemiológica del consumo de antibióticos y la flora en una clínica de tercer nivel

Evaluation of the impact of a program of epidemiological surveillance in consumption of antibiotics and flora in a third level clinic

Juan Carlos Cataño¹, Omar Castaño¹

Resumen

Objetivo. Evaluar el impacto que un programa de vigilancia epidemiológica tiene en las características de la formulación de antibióticos y la frecuencia de gérmenes multirresistentes en una clínica de tercer nivel en la ciudad de Medellín.

Materiales y métodos. Es un estudio retrospectivo y observacional, dividido en una fase de 18 meses previa a la intervención, comprendida entre julio 1 de 2004 y diciembre 31 de 2005, y una fase de intervención de 18 meses, comprendida entre enero 1 de 2006 y junio 30 de 2007.

El estudio se llevó a cabo en la Clínica Las Vegas de la ciudad de Medellín. Incluyó como universo, los aislamientos de gérmenes multirresistentes y la cantidad de antibiótico formulado. Se evaluaron los cambios en la formulación de antibióticos (dosis diaria definida por 100 día/cama) y los cambios en la frecuencia de aislamientos de gérmenes multirresistentes.

Resultados. Se encontró un incremento progresivo en el uso de antibióticos, sin que se hubieran modificado los indicadores de ocupación hospitalaria. La política de intervención demostró una reducción estadísticamente significativa en el uso de ceftriaxona ($p < 0,001$), imipenem ($p < 0,01$), meropenem ($p < 0,001$) y glucopéptidos ($p < 0,04$), asociada a un aumento en la formulación de ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam, quinolonas y aminoglucósidos. No se modificó la frecuencia de aislamientos de gérmenes multirresistentes ($p < 0,51$).

Conclusiones. Una política de vigilancia epidemiológica tiene un impacto positivo en el consumo general de antibióticos de gran valor biológico y económico, sin que el presente estudio haya podido demostrar un impacto positivo en la frecuencia de aislamientos multirresistentes.

Palabras clave: bacterias, antibióticos, vigilancia epidemiológica, dosificación, resistencia, aislamiento.

Correspondencia:

Omar Castaño Quintero, Calle 2 sur N° 46-55 (319), Medellín, Colombia. Teléfono: 266 8737
omarcastaq@hotmail.com

Recibido: 27/01/2008; Aceptado: 17/02/2009

¹ Clínica Las Vegas, Medellín.

Abstract

Objective: To determine the impact of an epidemiological surveillance program in the formulation patterns of antimicrobials, and the frequency of multiresistant bacteria isolated in a third level clinic in Medellín.

Materials and methods: A retrospective and observational study, divided in a pre-intervention phase of 18 months, between July 1st 2004 a December 31st 2005, and an intervention phase of 18 months, between January 1st 2006 and June 30th 2007 was carried out. The study was done at Las Vegas Clinic in Medellín on the multiresistant bacteria isolated and the amount of antibiotic prescribed. The observed changes were evaluated in the magnitude of antibiotics formulation (daily defined doses x 100 day-bed) and the changes in the frequency of isolations of multiresistant bacteria.

Results: A progressive increase in the use of antibiotics was found without modifying clinic occupation indicators, the intervention policy demonstrated statistically significant reduction in the use of Ceftriaxone ($p < 0.001$), Imipenem ($p < 0.01$), Meropenem ($p < 0.001$) and glycopeptides ($p < 0.04$), this was associated with an increase in the Ampicillin/Sulbactam, Piperacillin/Tazobactam, quinolones and aminoglycosides formulation. It did not modify the frequency of evaluated multiresistant germs ($p < 0.51$).

Conclusions: An epidemiologic surveillance policy has a positive impact in antibiotic consumption, but this study does not demonstrate a positive impact in multiresistant bacteria isolation frequency.

Key words: bacteria, resistance, antibacterial agents, surveillance, isolation, epidemiologic.

Introducción

La resistencia antimicrobiana es un serio problema de salud pública que continúa en aumento a pesar de la introducción de nuevos antibióticos. La infección por bacterias multiresistentes se asocia con un aumento en la morbi-mortalidad de los pacientes. Se calcula que 50% de los pacientes hospitalizados por cualquier causa pueden llegar a requerir en algún momento el uso de agentes antimicrobianos, lo cual aumenta los costos en la atención. En los Estados Unidos significa una inversión de US\$ 100 millones a US\$ 30 billones anualmente⁽¹⁾. La presión selectiva originada en el uso de más de 23 millones toneladas de antibióticos al año, sólo en los Estados Unidos, y el uso no humano de antibióticos en el ambiente extrahospitalario (engorde de animales y fumigación de plantíos), ha llevado a la aparición de cepas multiresistentes de *Enterococcus* spp. resistente a la vancomicina, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*^(2,3).

Para acercarse a lo que podría ser una política de control que disminuya la selección de cepas bacterianas cada vez más resistentes (especialmente, de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* coagulasa negativo, *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido), se requiere no sólo tratar adecuadamente las infecciones que causan, sino, también, regular el uso de los escasos antibióticos que tenemos hoy en día para manejarlas, particularmente aquéllos de amplio espectro, como glucopéptidos, carbapenems y quinolonas^(1,4). Los reportes de organizaciones profesionales y de expertos^(5,6) han delineado estrategias para buscar salida al problema de la resistencia bacteriana, haciendo énfasis en modelos de mejoramiento en la

calidad mediante equipos interdisciplinarios que conforman el comité de vigilancia epidemiológica: infectología, microbiología, epidemiología hospitalaria, farmacia y enfermería, con el apoyo de la dirección hospitalaria, lo que hace a estos programas más operativos y efectivos ^(1,7).

Cada centro hospitalario es único y debe ejecutar estrategias que se acomoden a su realidad, lo cual implica conocer la población expuesta, las costumbres de formulación y los aislamientos bacterianos en los diferentes servicios ^(2,3,8-10). Posteriormente, mediante su comité de vigilancia epidemiológica, debe desarrollar políticas basadas en resultados específicos, y deben ser la institución y la administración quienes asuman la responsabilidad de llevar a cabo tales políticas y garantizar la aceptación del personal ^(5,6,11); luego, deben analizarse los resultados y utilizarlos internamente para mejorar los procesos ⁽¹⁾.

La Clínica Las Vegas de Medellín es un centro hospitalario de tercer nivel donde no se realizaba control ni vigilancia sobre la formulación libre de antibióticos, pero desde enero de 2006 se implementó una política sobre el uso adecuado de antibióticos, dictada por el comité de vigilancia epidemiológica que se encontraba dirigido por un infectólogo. Se describe en forma retrospectiva el impacto de las políticas establecidas por este comité, con respecto a la frecuencia en la formulación de antibióticos (medidos en dosis día definida por 100 días/cama) en dos periodos y el impacto de dichas medidas en la frecuencia de aislamientos de gérmenes multirresistentes.

Metodología

La Clínica Las Vegas de Medellín es una institución de tercer nivel con 100 camas hospi-

talarias, 7 de ellas en la unidad mixta de cuidados intensivos de adultos, 10 en la unidad de cuidados intensivos neonatales y 83 camas de piso médico-quirúrgico. Se desarrolló un estudio de tipo retrospectivo observacional de comparación antes y después de una intervención. Se dividió el periodo de observación en una fase de 18 meses previa a la intervención, comprendida entre el 1 de julio de 2004 y el 31 de diciembre de 2005, y una fase de intervención de 18 meses, comprendida entre el 1 de enero de 2006 y el 30 de junio de 2007. En el primer periodo no existía política de restricción de antibióticos y su formulación era libre. En el periodo de intervención se dictó una política de restricción en la prescripción de los siguientes antibióticos: vancomicina, carbapenems, linezolid, teicoplanina, ceftriaxona y cefepime. Diariamente, la enfermera revisaba las historias clínicas de los pacientes a quienes se les habían recetado los antibióticos restringidos, le informaba al infectólogo y éste definía la pertinencia del tratamiento según el tipo de infección y al germen involucrado, para que posteriormente se discutiera con el médico tratante la posibilidad de utilizar un antibiótico de menor valor biológico y económico.

La frecuencia de formulación de los diferentes grupos de antibióticos de uso intravenoso se registró como dosis día definida por 100 día/cama, para lo cual se utilizó el registro de las formulaciones en el programa *ABC cal-antibiotic consumption calculator [Microsoft Excel application]*, version 3.0, Copenhagen (Denmark) ^(5,12,13) para registrar la dosis, sugerida por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Este proceso correspondió al químico farmacéutico integrante del comité y coordinador del servicio de farmacia de la clínica. Se analizaron los periodos del 1 de julio de 2004 al 30 de junio de 2007, divididos en dos periodos denominados previo a la intervención y de intervención.

La información sobre la frecuencia de gérmenes multirresistentes se recolectó de los registros de aislamientos según la sección de microbiología del laboratorio clínico, tomando los reportes anuales de aislamientos y sensibilidad. Se utilizó el sistema de Vitek de **BioMérieux** para la identificación y sensibilidad de los microorganismos según los puntos de corte establecidos por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) en el año 2007.

Se realizaron cultivos y determinaciones de concentración inhibitoria mínima (CIM) como control de la calidad con cepas de referencia que incluyeron *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25922 y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Se reportaron como productoras de betalactamasas de espectro extendido las cepas de *K. pneumoniae* y *E. coli* que eran resistentes a cefotaxima, ceftazidima y a la combinación ceftazidima y cefotaxima con ácido clavulánico. Las de *S. aureus* y *Staphylococcus epidermidis* se identificaban como resistentes a la metilicina si tenían una CIM a la oxacilina mayor o igual a 0,5 y se confirmó con sensidisco Oxoid Cefoxitin de 30 µg, realizado en medio de *Muller-Hinton* con halo menor de 21 mm para *S. aureus* y menor de 24 mm para *S. epidermidis*.

La sensibilidad de *Enterobacter cloacae* se reportó como CIM por microdilución a los diferentes antibióticos. Se consideraron las frecuencias de resistencia en los siguientes gérmenes: *P. aeruginosa* resistente a ceftazidima o ciprofloxacina o imipenem o amikacina o piperacilina/tazobactam; *K. pneumoniae* y *E. coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *S. aureus* resistente a la metilicina y *S. epidermidis* resistente a la metilicina y *E. cloacae* resistente a ciprofloxacina o piperacilina/tazobactam.

Se registró la frecuencia de cada germen por

periodo sobre el total de aislamientos. Los aislamientos fueron realizados por la bacterióloga del servicio de microbiología y los datos eran recolectados por la médica microbióloga jefe del servicio de laboratorio. Se analizaron los aislamientos desde julio 1 de 2004 a diciembre 31 de 2005, como periodo previo a la intervención, y desde enero 1 de 2006 a junio 30 de 2007, como periodo de intervención.

El análisis estadístico se realizó con frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y mediana, y rango intercuartílico para las variables continuas. La comparación entre variables categóricas se realizó mediante la prueba de ji al cuadrado y la exacta de Fischer, según correspondía. Para las variables cuantitativas, se compararon la prueba T de student o U de Mann-Whitey, según correspondía. Un valor de $p < 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo. Se utilizó el paquete estadístico Epidat 3.1 para realizar los análisis.

Aspectos éticos

Se solicitó la autorización al comité institucional de ética para realizar y publicar este trabajo. Por la naturaleza del estudio, no requirió consentimiento informado a los pacientes.

Resultados

Se encontró un incremento progresivo en el consumo de antibióticos expresado en dosis día definida por 100 día/cama al comparar el periodo previo a la intervención (378,8), con el periodo de intervención (477,5) (tabla 1). Al discriminar por grupos de antibióticos, los betalactámicos (incluidos las cefalosporinas y carbapenems) tuvieron una frecuencia mínima de 80,5 y una máxima 123,4 dosis día definida por 100 día/cama, y les correspondió entre el

67,5% y el 73,45% del consumo total de antibióticos; se presentó un incremento significativo en el uso de ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam y cefalosporinas de primera generación, en los periodos de intervención (tabla 2). Los consumos de aminoglucósidos, fluroquinolonas y lincosaminas presentaron un comportamiento similar (tabla 1).

Al comparar el consumo de los antibióticos sometidos a vigilancia durante el periodo previo a la intervención y el de intervención, se observó que en todos hubo disminución en el consumo según la dosis día definida por 100 día/cama, pero sólo algunos presentaron diferencias estadísticamente significativas (tabla 3): la ceftriaxona pasó de 30,06 a 16,71 ($p<0,001$), el imipenem pasó de 3,36 a 1,67 ($p=0,01$), el meropenem pasó de 24,05 a 8,26 ($p<0,001$) y los glucopéptidos pasaron de 8,4 a 7 ($p=0,04$); no hubo significancia estadística para el linezolid, que pasó de 2,8 a 2,2 ($p=0,454$) y la cefepime que pasó de 7,06 a 6,85 ($p=0,57$).

La frecuencia de los gérmenes multirresistentes aislados en el periodo previo a la intervención y en el de intervención representaron 12,5% y 11,9% del total de aislamientos, sin que esta diferencia alcanzase significancia estadística ($p=0,51$).

Discusión

La identificación de los factores de riesgo para el desarrollo de infección intrahospitalaria permite separar aquéllos que son modificables de aquéllos que no lo son, y facilita el desarrollo de intervenciones dirigidas a reducir el riesgo de infección. Estas estrategias se dividen en diferentes grupos: basadas en educación, basadas en procesos y basadas en sistemas. Muchas de las intervenciones basadas en la educación son vagas y difíciles de implementar, como “uso racional de antibióticos, entrenamiento y educación del personal”⁽⁸⁾. Se falla en el cumplimiento de los estándares de higiene (lavado de manos), algo simple y efec-

Tabla 1. Consumo de antibióticos en la Clínica Las Vegas por dosis día definida por 100 día/cama, según periodos y grupos de antibióticos

Variable	Previo a la intervención	Durante la intervención
DDD por 100 dc	378,6	481,3
Días/cama	40.007	39.014
Betalactámicos	266	343,1
Quinolonas	39	50,8
Aminoglucósidos	20,8	31,5
Glucopéptidos	8,4	7
Sulfas	8,8	8,2
Macrólidos	5,7	6,6
Lincosamidas	9,4	17
Imidazoles	10,5	5,8
Tetraciclinas	7,4	5,3
Linezolid	2,8	2,2

DDD por 100 dc: dosis día definida por 100 día/cama

tivo en el control de la infección. También se falla en las estrategias basadas en procesos: el mejor ejemplo es la falta en la administración de profilaxis quirúrgica dentro de las dos horas previas a la incisión (27% a 54% de las cirugías realizadas) ⁽¹⁴⁾. Por lo tanto, uno de los factores efectivamente modificables es la restricción del uso de antibióticos en los hospitales.

El presente estudio demuestra cómo una política de restricción en la prescripción de antibióticos logra disminuir el consumo de la mayoría de los sometidos a control, lo que necesariamente representa un importante ahorro en sus costos de formulación ⁽¹⁵⁾.

Es llamativo el incremento del total de la dosis día definida por 100 día/cama de antibióticos utilizados en la institución en los periodos analizados; se presentó incremento en los antibióticos promovidos por la intervención (piperacilina/

tazobactam, ampicilina/sulbactam, aminoglucósidos y cefalosporinas de primera generación), pero también, se incrementó en grupos de antibióticos como fluoroquinolonas y lincosamidas, que deberían ser analizados por su potencial en la inducción de multirresistencia ^(1,4,11).

Diferentes estudios han demostrado que al disminuir la carga de antibióticos utilizada en una institución, se logra disminuir también la frecuencia de los aislamientos de gérmenes resistentes ⁽¹⁶⁾ y las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de las bacterias analizadas ⁽¹⁷⁾. No obstante, en el presente estudio no se logró demostrar una disminución significativa del número de aislamientos de gérmenes multirresistentes y no se tuvo en cuenta el análisis de los cambios en las concentraciones inhibitorias mínimas.

Algunos hallazgos sugieren que, para disminuir la frecuencia de las infecciones por cocos Gram

Tabla 2. Consumo de betalactámicos en la Clínica Las Vegas por dosis día definida por 100 día/cama según periodos

Variable	Previo a la intervención	Durante la intervención
DDD x 100 dc	378,6	481,3
Betalactámicos	266	343,1
Penicilina	7,74	15,55
Ampicilina	7,46	4,35
Ampicilina-sulbactam	56,07	90,64
Oxacilina	41,74	74,59
Piperacilina-tazobactam	4,44	14,45
Cefalotina	24,37	60,16
Cefazolina	41,84	21
Cefadrina	8,37	15,35
Ceftriaxona	30,06	16,71
Ceftazidima	0,04	1,08
Cefepime	7,06	6,85
Aztreonam	1,88	1,02
Imipenem	3,36	1,67
Meropenem	24,05	8,26

DDD por 100 dc: dosis día definida por 100 día/cama

positivos, es más importante la erradicación del foco de infección que la misma restricción de antibióticos *per se* ⁽¹⁾; esto explicaría por qué no hubo disminución en este tipo de gérmenes, pero no así para los bacilos Gram negativos.

La restricción del uso de ciertos agentes antimicrobianos reconocidos por ser potentes selectores de resistencia, logra prevenir la presión selectiva sobre gérmenes con determinados mecanismos intrínsecos de resistencia. Sin embargo, el uso de cualquier agente antibacteriano puede generar algún grado de respuesta en las bacterias expuestas ⁽¹⁸⁻²⁰⁾. El tener políticas de vigilancia y control, junto con la evaluación de sus efectos sobre una biota específica en una entidad de salud cualquiera, conllevan a un análisis real de los riesgos y a establecer medidas de control acordes con la realidad de la institución.

En resumen, el presente estudio demostró

que, en esta institución, el establecimiento de una política de control en el uso de los antibióticos hospitalarios logró reducir significativamente el uso de los antibióticos sometidos a control, pero que, por otro lado, se incrementó la cantidad total de antibióticos prescrita según cálculos expresados en dosis día definida por 100 día/cama, lo que significa una mayor carga de antibióticos por paciente hospitalizado, sin que esta serie de medidas lograra disminuir la frecuencia de gérmenes multirresistentes.

Se sugiere, entonces, ampliar el grupo de antibióticos controlados, realizar estudios sobre el adecuado uso de los agentes antimicrobianos en la institución, vigilar el cumplimiento de los protocolos de profilaxis y duración de las terapias y, finalmente, definir políticas basadas en la educación, procesos o sistemas que permitan la más correcta prescripción de antibióticos en las diferentes entidades de salud.

Tabla 3. Consumo de antibióticos intervenidos, en la Clínica Las Vegas por dosis día definida por 100 día/cama según periodos

Variable	Previo a la intervención	Durante la intervención	P
Ceftriaxona	30,06	16,71	< 0,001
Cefepime	7,06	6,85	0,57
Imipenem	3,36	1,67	0,01
Meropenem	24,05	8,26	< 0,001
Glucopéptidos	8,4	7	0,04
Linezolid	2,8	2,2	0,454

Tabla 4. Frecuencia de bacterias multirresistentes en la Clínica Las Vegas, julio 2004 a junio 2007

Aislamiento	Previo a la intervención	Durante la intervención
<i>E. coli</i> ESBL	43 (2 %)	20 (1,71 %)
<i>E. cloacae</i>	50 (2,6%)	51 (3,3%)
<i>P. aeruginosa</i>	62 (3,3%)	48 (2,2%)
<i>K. pneumoniae</i> BLEE	47 (2,5%)	19 (1,6%)
<i>S. aureus</i> RM	70 (3,7%)	50 (4,4%)
<i>S. epidermidis</i> RM	200 (10,5%)	141 (10,6%)
Total	472 (12,5%)	329 (11,9%)

BLEE: productoras de betalactamasas de espectro extendido, RM: resistente a meticilina

Agradecimientos

A Jorge Hernando Donado médico internista y epidemiólogo, asesor metodológico, estadístico y corrector de los manuscritos. Programa de posgrado, Escuela Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana. A María Victoria Uribe S., médica microbióloga, jefe del laboratorio clínico y miembro del comité de vigilancia epidemiológica de la Clínica Las Vegas. A Ana María Ramírez L., bacterióloga de la sección de microbiología del laboratorio clínico y miembro del comité de vigilancia epidemiológica de la Clínica Las Vegas. A Oleda Serna, auxiliar de enfermería con entrenamiento en vigilancia epidemiológica y miembro del comité de vigilancia epidemiológica de la Clínica Las Vegas. A John Jairo Cifuentes G., químico farmacéuta, coordinador del servicio de farmacia de la Clínica las Vegas y miembro del comité de vigilancia epidemiológica de la Clínica Las Vegas.

Bibliografía

1. Rekha M. *Implementation of strategies to control antimicrobial resistance*. Chest. 2001;119:405S-11S.
2. Swartz MN. Use of antimicrobial agents and drug resistance. N Engl J Med. 1997;337:491-2.
3. Levy SB. Multidrug resistance-A sign of the times. N Engl J Med. 1998;338:1376-8.
4. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, Delour P, Lenci H, Roussel-Delvallez M. First generation fluoroquinolones use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. Crit Care Med. 2005;33:283-9.
5. Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for healthcare epidemiology of America joint committee on the prevention of antimicrobial resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in the hospitals. Clin Infect Dis. 1997;25:584-99.
6. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes RP. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial resistant microorganism in hospitals: A challenge to hospital leaderships. JAMA. 1996;275:234-40.
7. Lynch JP. *Antimicrobial resistance: It's time to reverse the trend*. Chest. 2001;119:371S-2S.
8. Burke JP. Infection control- A problem for patient safety. N Engl J Med. 2003;348:651-6.
9. Arias CA, Reyes J, Zúñiga M, Cortés L, Cruz C, Rico CL, et al. The Colombian Antimicrobial Resistance group (RESCOL), multi-centre surveillance of antimicrobial resistance in enterococci and staphylococci from Colombian hospitals, 2001-2002. J Antimicrob Chemother. 2003;51:59-68.
10. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum B-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and western pacific region. Clin Infect Dis. 2001;32:S94-103.
11. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saúl M, Salamone F, Oliva ME. A hospital wide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings and bacterial resistance. Clin Infect Dis. 2003;37:180-5.
12. Monnet DL. ABC Calc, Antibiotic Consumption Calculator, [Microsoft Excel application]. Version 3.0. Copenhagen, Denmark: Statens Serum Institut; 2005.
13. Maxwell M, Heaney D, Howie JG, Noble S. General practice fundholding: Observations on prescribing patterns and costs using the defined daily dose method. BMJ. 1993;307:1190-4.
14. Silver A, Eichorn A, Kral J, Pickett G, Barie P, Pryor V, et al. Timeliness and use of antibiotic prophylaxis in selected inpatient surgical procedures. Am J Surg. 1996;171:548-52.
15. Cataño JC. Impacto económico y ecológico del infectólogo en los hospitales. Acta Med Colomb. 2008;33:58-62.
16. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. N Engl J Med. 1997;337:441-6.
17. Bantar C, Vesco E, Heft C, Salamone F, Krayeski M, Gomez H, et al. Replacement of broad-spectrum cephalosporins by piperacillin-tazobactam: impact on sustained high rates of bacterial resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:392-5.
18. De Santis G, Harvey KJ, Howard D, Mashford ML, Moulds RF. Improving the quality of antibiotic prescription patterns in general practice. The role of educational intervention. Med J Aust. 1994;160:502-5.
19. Gyssens IC, Blok WL, van den Broek PJ, Hekster YA, van der Meer JW. Implementation of an educational program and antibiotic order form to optimize of antimicrobial drugs use in a department of internal medicine. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1997;16:904-12.
20. Niederman MS. Appropriate use of antimicrobial agents: Challenges and strategies for improvement. Crit Care Med. 2003;31:608-16.