

Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



ORIGINAL

Implementación de un programa de uso regulado de antibióticos en 2 unidades de cuidado intensivo medico-quirúrgico en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia

Christian José Pallares* y Ernesto Martínez

Epidemiología Hospitalaria, Comité de Infecciones, Hospital Universitario del Valle Evaristo García E.S.E., Cali, Valle del Cauca, Colombia

Recibido el 15 de marzo de 2011; aceptado el 14 de agosto de 2012

PALABRAS CLAVE

Programa de antibióticos;
Uso regulado;
Resistencia bacteriana;
Bacterias;
Dosis diaria definida

Resumen

Objetivo: Evaluar el impacto de un programa de uso regulado de antibióticos en adherencia, consumo antibiótico y resistencia bacteriana en 2 unidades de cuidados intensivos (UCI) de un hospital universitario de tercer nivel en Colombia.

Materiales y Método: Estudio prospectivo observacional de intervención que analiza 2 períodos en el tiempo en 2 UCI: preintervención (agosto de 2008 a febrero de 2009) y posintervención (marzo a septiembre de 2009). El estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario del Valle Evaristo García E.S.E. Se evaluaron: adherencia a guías de uso de antibióticos creadas por epidemiología hospitalaria, consumo antibiótico en dosis diaria definida e incidencia acumulada mensual de infección por *Escherichia coli* (*E. coli*) y *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) BLEE, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) resistente a quinolonas y cefalosporinas de cuarta generación, *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina y *Acinetobacter baumannii* multirresistente.

Resultados: Se encontró adherencia a guías de uso de antibióticos superior al 80% para ambas UCI durante la intervención. Se redujo significativamente el consumo de meropenem (UCI-1 p = 0,009/UCI-2 p = 0,000), vancomicina (UCI-1 y UCI-2 p = 0,018), ceftriaxona (UCI-1 p = 0,015/UCI-2 p = 0,018), ciprofloxacina (UCI-1 p = 0,027/UCI-2 p = 0,018), se incrementó el consumo de piperacilina/tazobactam (UCI-1 p = no significativa/UCI-2 p = 0,017) y cefepime (UCI-1 p = 0,028/UCI-2 p = 0,004). Se redujo la incidencia de infección por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE + (UCI-1 83%/UCI-2 78%), *P. aeruginosa* resistente a ciprofloxacina (UCI-1 87%/UCI-2 82%) y cefalosporinas de cuarta generación (UCI-1 83%/UCI-2 76%).

Conclusiones: La creación de un programa de uso regulado de antibióticos reduce significativamente el consumo y los costos de antibióticos en las UCI del Hospital Universitario del Valle y la infección por microorganismos resistentes.

© 2012 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Hospital Universitario del Valle Evaristo García E.S.E. Calle 4B, No 27-97, Apto. 904 Edif. San Fernando del Viento, Cali, Colombia.
Tel.: 3174268197. Correo electrónico: icako@hotmail.com (C.J. Pallares).

KEYWORDS:

Antibiotic stewardship program;
Regulated use;
Bacterial resistance;
Bacteria;
Defined daily dose

Implementation of a regulated antibiotic use program in two medical-surgical intensive units care in a third level mayor teaching hospital in Colombia

Abstract

Objective: To determine the impact of a Program of Regulated Use of Antibiotics in adherence, antibiotic use and bacterial resistance in two medical-surgical Intensive Units Care (ICU's) in a third level mayor teaching hospital in Colombia.

Materials and Methods: Prospective observational study of intervention that examines two time periods in two ICU: pre-intervention (august/2008 to February/2009) and post-intervention (march to September/2009). The study was carried out in the Hospital Universitario del Valle Evaristo García E.S.E. (H.U.V). We evaluated adherence to the antibiotic therapy guidelines established by Hospital Epidemiology, antibiotic use measured by Defined Daily Doses and monthly incidence of infection by ESBL producer *E.coli* and *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* fluoroquinolone and four generation cephalosporin resistant, oxacilin resistant *S.aureus* and multidrug resistant *A.baumannii*.

Results: The adherence to the antibiotic guidelines of antibiotic use was greater to 80% for the both ICU during the intervention period. Antibiotic use was significantly reduced for meropenem (ICU1 p=0,009/ICU2 p=0,000), vancomycin (ICU1-ICU2 p=0,018), ceftriaxone (ICU1 p=0,015/ICU2 p=0,018), ciprofloxacin (ICU1 p=0,027/ICU2 p=0,018), and increased the used of piperacilin/tazobactam (ICU2 p=0,017), and cefepime (ICU1 p=0,028/ICU2 p=0,004). The incidences of infection by ESBL producer *E.coli* and *K.pneumoniae* (ICU1 83%/ ICU2 78%), ciprofloxacin resistant and four generation cephalosporin resistant *P.aeruginosa* (ICU1 87%/ ICU2 82%) and (ICU1 83%/ICU2 76%) were also reduced.

Conclusions: The implementation of a Program of Regulated Use of Antibiotics reduces antibiotics use and resistant micro-organism specific infection rate in the Hospital Universitario del Valle's ICU.

© 2012 ACIN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved

Introducción

El uso de antibióticos data de más de 2.500 años, siendo una de las actividades más frecuentes a las que el personal de salud se enfrenta en su práctica clínica¹. En contraste, las infecciones nosocomiales superan como causa de muerte al virus de la inmunodeficiencia humana, cáncer de mama o accidentes de tránsito en el mundo, generalmente debidas a la disminución del lavado de manos del personal tras el contacto con pacientes, el aumento del uso de antibióticos y la resistencia a los mismos². Este incremento en el consumo de antibióticos también ha afectado a Latinoamérica y Colombia. Betalactámicos, cefalosporinas y carbapenémicos sobrepasan el percentil 90 de dosis diaria definida (sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química, dosis diaria definida, Organización Mundial de la Salud) en comparación con Estados Unidos^{3,4}; además, la mitad de los pacientes dentro de un hospital necesitarán como parte de su tratamiento un antibiótico⁶. El reflejo de esta situación se ve en un incremento de los costos, que solo en Estados Unidos representa 100 millones de dólares hasta 30 billones de dólares anualmente, y constituye una amenaza para la salud pública^{5,6}. En contraste, el gran consumo antibiótico en humanos, asociado al uso no humano en ambientes extrahospitalarios en crecimiento y nutrición animal y fumigación han inducido la aparición de cepas de microorganismos multirresistentes^{7,8}.

En el medio hospitalario, las áreas de cirugía y unidades de cuidados intensivos (UCI) son los escenarios más propicios para el desarrollo de infecciones intrahospitalarias por bacterias resistentes a los antibióticos, debido a la alta preva-

lencia de la infección nosocomial, al consumo indiscriminado de antibióticos y al grado de complejidad del paciente^{3,9}. Es necesario garantizar un tratamiento antibiótico adecuado para el paciente infectado, conocer el microorganismo causante y su perfil de resistencia y así formular esquemas que se ajusten a la realidad del hospital y de la infección por sí misma, ya que no cubrir eficazmente un agente infeccioso desde el principio se verá reflejado en un incremento en la mortalidad del paciente¹⁰. Algunos reportes de la literatura enfocan la estrategia contra la resistencia bacteriana y el uso indiscriminado de antibióticos basada en la participación multidisciplinaria de infectología, microbiología, epidemiología hospitalaria —Comité de Infecciones— y farmacia, con el apoyo de la dirección médica hospitalaria, que articula y operativiza planes más efectivos. En algunas instituciones, en Colombia, se han usado estas estrategias^{6,11-13}.

Desde 2009, se ha venido implementando un programa de uso regulado de antibióticos (PURA) secuencialmente en varias salas del Hospital Universitario del Valle. Se realizará un análisis del impacto del PURA en adherencia a las guías de antibióticos creadas por epidemiología hospitalaria —Comité de Infecciones—, consumo de antibióticos, costos y resistencia bacteriana.

Material y método

El Hospital Universitario del Valle Evaristo García E.S.E es una institución universitaria de tercer nivel de atención con una capacidad instalada de 736 camas, con convenios académi-

cos asistenciales con varias universidades de la región, y se constituye como el referente del sur occidental colombiano, especialmente para los sectores de EPS (empresas promotoras de salud subsidiada), Sistema de Identificación de Potenciales Beneficiarios de Programas Sociales y sin seguridad social. Cuenta con 7 UCI, 4 de adultos (32 camas), 1 de neurocirugía (8 camas), 1 de pediatría (9 camas) y 1 de neonatología (39 camas). La población objeto son 2 UCI de adultos (UCI-1 —8 camas— y UCI-2 —8 camas—). La UCI-1 está conformada, principalmente, por pacientes con patología médica y la UCI-2, médico-quirúrgica. Se desarrolló un estudio observacional antes y después de la intervención. El período de observación fue dividido en una fase de 7 meses preintervención, que comprende el período de agosto de 2008 a febrero de 2009, y 7 meses posintervención que va de marzo a septiembre de 2009. En el período preintervención, las UCI disponían de protocolos para la selección de antibióticos pero no existía política alguna de uso ni control o restricción en su formulación. Para la intervención, se elaboró una guía detallada de uso de antibióticos con el apoyo de infectología, basada en el perfil microbiológico de la resistencia bacteriana de la institución obtenido del análisis por microorganismo, sensibilidad y tipo de muestra asociado a infección de los archivos del *software* del laboratorio de bacteriología del hospital (MicroScan, WHO-NET). La guía está conformada por manejos empíricos de las patologías infecciosas por especialidad, ofreciendo un manejo inicial con alternativa y un esquema ante la falla terapéutica. Fue distribuida al personal médico en las 2 UCI, quienes recibieron instrucción sobre el uso de la guía institucional mediante charlas educativas de capacitación y ejercicios prácticos de formulación de antibióticos según la patología infecciosa. Se cambió el esquema de formulación antibiótica de la fórmula convencional al formato formulación/evaluación de antibióticos, avalado y normativizado por la dirección médica del hospital, el cual contiene información útil para caracterizar la infección, y permite el reporte de eventos adversos y falla terapéutica basada en evaluación clínica y microbiológica. Al proceso de dispensación del medicamento se le adicionó un *software* en farmacia que permitía ingresar los datos del formato formulación/evaluación de antibióticos para realizar un seguimiento estricto día a día del uso de antibióticos, indicación y adherencia a las guías. Se realizaron pruebas piloto en cada UCI que consistieron en el acompañamiento diario en las revistas de la sala durante un mes, y posteriormente, en el acompañamiento periódico con asesoría de infectología para los casos especiales y no adherentes. Durante el período de intervención del PURA, no se realizó ninguna otra estrategia de impacto en resistencia bacteriana ni consumo antibiótico (campañas de higiene de manos, restricción en la formulación antibiótica); tampoco se realizaron cambios drásticos en el personal que labora en ambas salas ni cambios en los distribuidores de los antibióticos hospitalarios ni en insumos como alcohol glicerinado y material quirúrgico. Durante el período pre y posintervención del PURA, hubo disponibilidad de todos los antibióticos solicitados.

El consumo antibiótico para los períodos pre y posintervención fue registrado como dosis diaria definida por 1.000 camas día (sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química/dosis diaria definida, Organización Mundial de la Salud). Se usó el sistema MicroScan para la identificación y sensibilidad de los microorganismos según los puntos de corte establecidos por el *Clinical and Laboratory Standards Institute*.

Y se calculó la incidencia de infección por microorganismo específico en los períodos pre y posintervención (agosto de 2008 a febrero de 2009 y de marzo a septiembre de 2009) para *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE (+), *P. aeruginosa* resistente a quinolonas y cefalosporinas de tercera generación, *S. aureus* resistente a oxacilina y *A. baumannii* multirresistente. Los aislamientos fueron realizados por el servicio de microbiología del Hospital, y los datos fueron recolectados por el médico de epidemiología hospitalaria —Comité de Infecciones—.

El análisis estadístico para el consumo antibiótico se realizó mediante test de rachas para comprobar la aleatoriedad de las muestras; la prueba de Shapiro-Wilk (< 30 datos) para comprobar normalidad o no, y la comparación de las muestras (variables cuantitativas) se realizó mediante estadística paramétrica (t de Student) o no paramétrica (prueba de *Wilcoxon-Mann-Whitney* para 2 grupos independientes) según el caso. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo. La incidencia para microorganismos específicos fue calculada mensualmente desde enero de 2006 hasta septiembre de 2009, tomando en el numerador los pacientes que fueron caso de infección para cada microorganismo, y en el denominador los pacientes que ingresaron en la sala por 100. Para el análisis de los costos, se calculó el valor en pesos colombianos del total de ampollas de cada antibiótico por mes, tomando el valor promedio durante el período pre y posintervención de cada ampolla de antibiótico. Se utilizó el paquete estadístico STATA® version 10 (StataCorp, College Station, Texas) para realizar los cálculos.

Resultados

La adherencia del personal médico a las guías de uso de antibióticos en el período de marzo a septiembre de 2009 fue en promedio del 83% para UCI-1 y 86% para UCI-2. Se observó una disminución general en el consumo antibiótico en el período de intervención (tabla 1), especialmente en los carbapenémicos, así como un incremento en el consumo de piperacilina/tazobactam y cefepime debido a que las patologías infecciosas más prevalentes en ambas salas contemplan su uso como manejo empírico según las guías de antibióticos.

Esta reducción en el consumo antibiótico significó un ahorro mensual promedio durante la intervención en pesos colombianos de 3.525.212 para la UCI-1 y 5.269.163 para

Tabla 1 Porcentaje de cambio del consumo antibiótico durante el período de intervención del programa de uso regulado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos 1 y 2 del Hospital Universitario del Valle

Antibiótico	Cambio UCI 1	p	Cambio UCI 2	p
Meropenem	-30%	0,009	-68%	0,000
Vancomicina	-34%	0,018	-34%	0,018
Ceftriaxona	-45%	0,015	-75%	0,018
Ciprofloxacino	-32%	0,027	-30%	0,018
Pip/Tazo	-5%	NS*	+95%	0,017
Cefepime	+100%	0,028	+36%	0,004

NS*: no significancia estadística; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 2 Comparación del costo de antibiótico pre y posintervención del programa de uso regulado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos 1 y 2 del Hospital Universitario del Valle

Antibiótico	UCI 1			UCI 2		
	Costo promedio mensual pre-PURA	Costo promedio mensual PURA	Ahorro mensual	Costo promedio mensual pre-PURA	Costo promedio mensual PURA	Ahorro mensual
Meropenem	\$ 4.460.702	\$ 3.509.758	\$ 950.944	\$ 6.865.689	\$ 2.584.612	\$ 4.281.077
Tigeciclina	\$ 9.685.640	\$ 8.748.320	\$ 937.320	\$ 13.434.920	\$ 12.497.600	\$ 937.320
Vancomicina, ciprofloxacino y ceftriaxona	\$ 2.417.871	\$1.594.263	\$ 823.608	\$ 1.792.860	\$ 1.098.096	\$ 694.764
Linezolid	\$ 2.300.000	\$ 1.430.000	\$ 870.000	\$ 2.860.000	\$ 2.200.000	\$ 660.000
Generales*	\$ 444.987	\$ 165.140	\$ 279.847	\$ 419.110	\$ 126.010	\$ 293.100
Pip/tazo	\$ 3.733.632	\$ 3.526.656	- \$ 206.976	\$ 1.256.640	\$ 2.458.176	- \$ 1.201.536
Cefepime	\$ 353.740	\$ 483.271	- \$ 129.531	\$ 398.466	\$ 794.028	- \$ 395.562
TOTAL	\$23.096.572	\$19.457.408	\$3.525.212	\$27.826.685	\$21.758.522	\$ 5.269.163

*Amikacina, gentamicina, clindamicina, metronidazol, Ampiciclina/Sulbactam.
 PURA: programa de uso regulado de antibióticos.

la UCI-2 (tabla 2) solo en ampollas de antibiótico, para un ahorro total de 61.560.625 pesos colombianos en ambas UCI en el período de intervención del PURA (marzo a septiembre de 2009).

Para el análisis del impacto en la reducción de la infección por microorganismo específico, se graficó la tenden-

cia de la incidencia acumulada mensual (2007-2009) para *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE (+), *P. aeruginosa* resistente a quinolonas y cefalosporinas de cuarta generación, *S. aureus* resistente a oxacilina y *A. baumannii* multirresistente (figs. 1-5). Se presentó una reducción significativa en la incidencia de infección por *E. coli* y *K. pneumoniae*

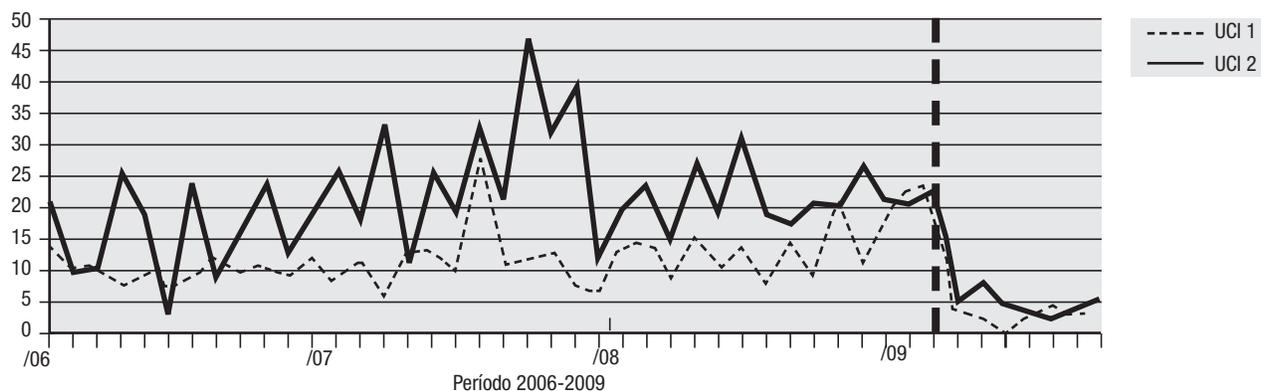


Figura 1 Tendencia de la incidencia de infección por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE (+) en las unidades de cuidados intensivos 1 y 2 en el Hospital Universitario del Valle desde 2006 (la línea vertical punteada demarca el inicio del programa de uso regulado de antibióticos).

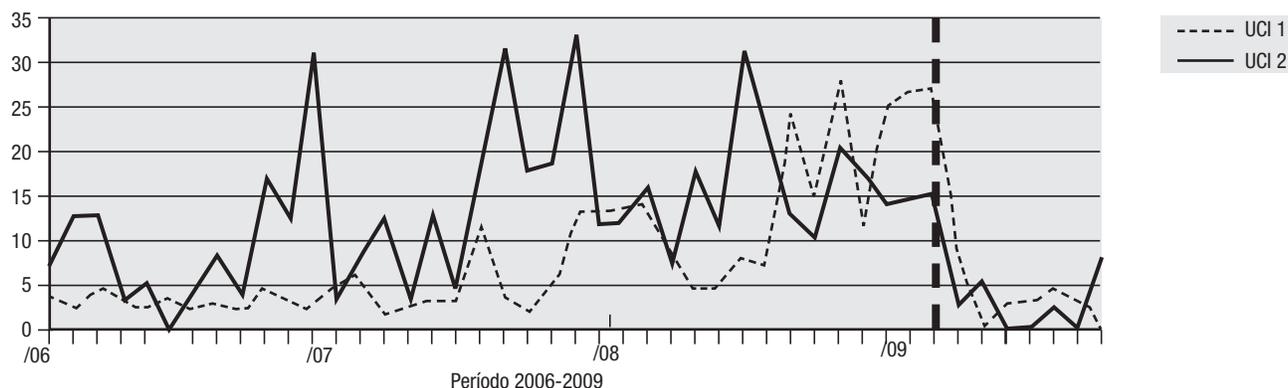


Figura 2 Tendencia de la incidencia de infección por *P. aeruginosa* resistente a ciprofloxacina en las unidades de cuidados intensivos 1 y 2 en el Hospital Universitario del Valle desde 2006.

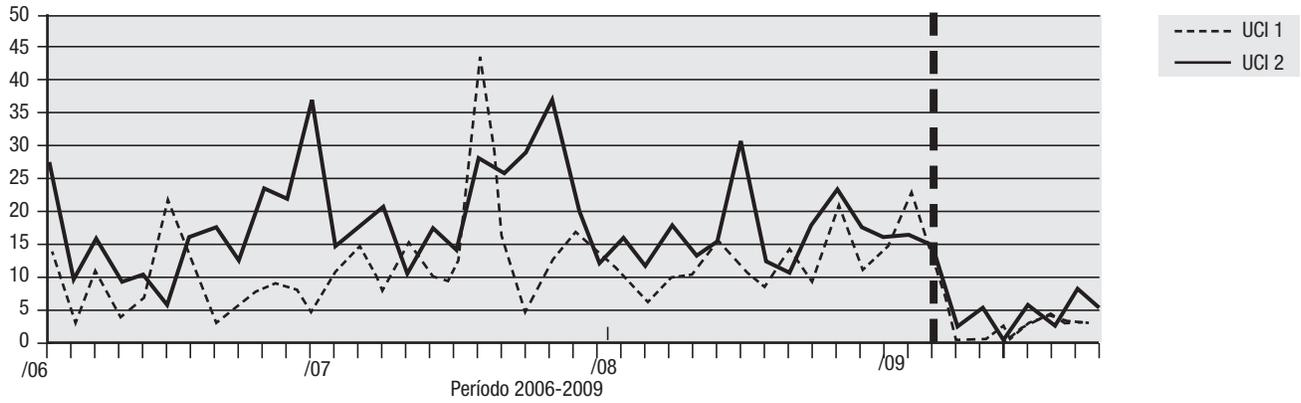


Figura 3 Tendencia de la incidencia de infección por *P. aeruginosa* resistente a cefalosporinas de cuarta generación en las unidades de cuidados intensivos 1 y 2 en el Hospital Universitario del Valle desde 2006.

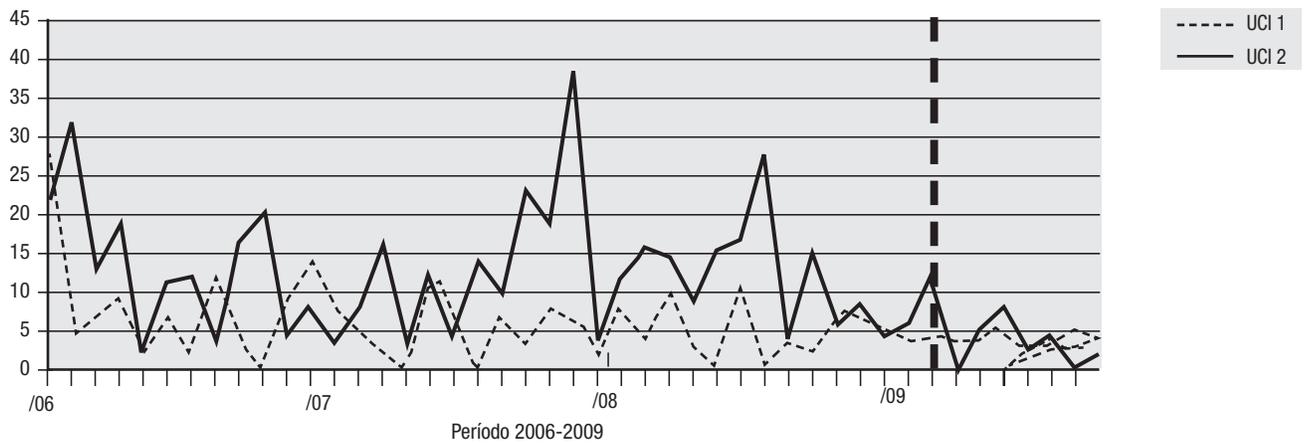


Figura 4 Tendencia de la incidencia de infección por *S. aureus* resistente a oxacilina en las unidades de cuidados intensivos 1 y 2 en el Hospital Universitario del Valle desde 2006.

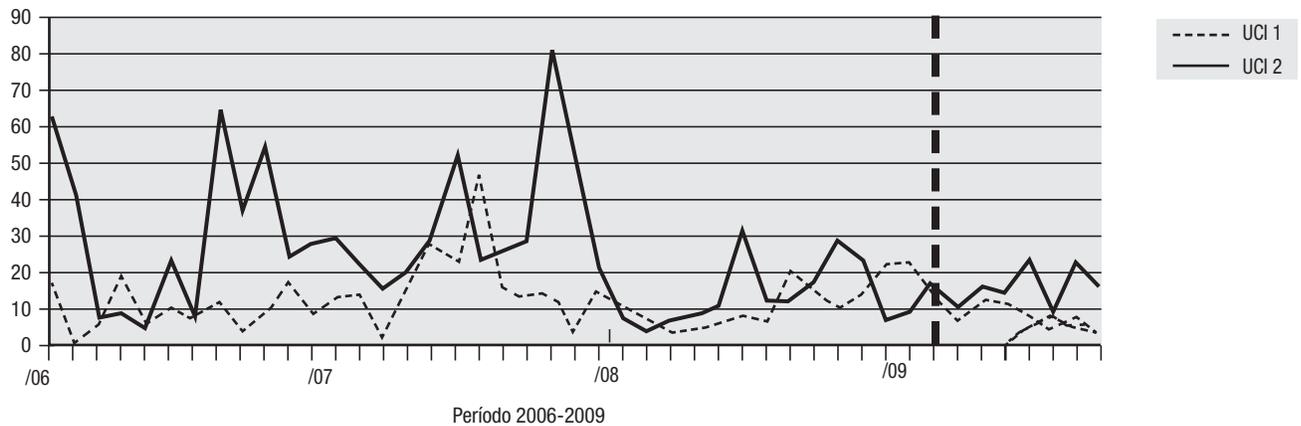


Figura 5 Tendencia de la incidencia de infección por *A. baumannii* multiresistente en las unidades de cuidados intensivos 1 y 2 en el Hospital Universitario del Valle desde 2006.

BLEE (+), *P. aeruginosa* resistente a ciprofloxacina y cefalosporinas de cuarta generación en ambas UCI (tabla 3). De acuerdo con el comportamiento de la infección por microorganismos específicos en *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE (+), *P. aeruginosa* resistente a ciprofloxacina y cefalosporinas de tercera generación, se observa que la reducción

de la incidencia no es acorde con la tendencia, lo cual sugiere que esta disminución en la incidencia de infección no es secundaria al comportamiento histórico de la misma. Para *A. baumannii* multiresistente y *S. aureus* resistente a oxacilina, esta reducción forma parte del comportamiento normal de la infección para ambas UCI en el tiempo.

Tabla 3 Comportamiento de la infección por microorganismo específico pre y posintervención del programa de uso regulado de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos 1 y 2 del Hospital Universitario del Valle

Aislamiento	UCI-1			UCI-2		
	IA* pre-PURA	IA* PURA	Reducción	IA* pre-PURA	IA* PURA	Reducción
<i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> BLEE(+)	16,67	2,83	83%	21,28	4,69	78%
<i>P. aeruginosa</i> R/CIPRO	21,91	2,83	87%	14,89	2,73	82%
<i>P. aeruginosa</i> R/CEF cuarta generación	14,76	2,43	83%	16,67	3,90	76%
<i>S. aureus</i> OXA R	5,24	4,04	23%	8,15	3,90	52%
<i>A. baumannii</i> MDR	17,14	8,09	53%	16,31	16,00	2%

IA*. incidencia acumulada x 100 pacientes; PURA: programa de uso regulado de antibióticos; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Discusión

Existen múltiples referencias en la literatura con recomendaciones variadas para el control de la resistencia bacteriana y uso apropiado de antibióticos^{14,15}. Caracterizar la infección conociendo específicamente la ecología bacteriana, los patrones de resistencia y las infecciones más prevalentes permite crear estrategias específicas de control epidemiológico, el cual, aunado a un PURA garantiza un impacto en la reducción en el consumo antibiótico, siendo el control con restricción de uso de antibióticos inapropiados, por un lado, y la sugerencia de cambio por experto, por otro, el factor modificable más importante en la práctica de uso de antibióticos en una institución. Previamente, se ha reportado que estrategias que incluyan solo educación o guías de antibioticoterapia, sin restricción ni control, no resultan eficaces en un programa de uso racional de antibióticos¹⁶⁻²².

El presente estudio muestra cómo una estrategia conformada por el análisis de la ecología hospitalaria, la educación al personal médico y el control en la formulación antibiótica reduce, no solo el consumo antibiótico y los costos, sino también infecciones por microorganismos multirresistentes, cuya aparición es secundaria en gran proporción al uso inapropiado de antibióticos²³⁻²⁶. Es llamativo el gran incremento en el consumo de beta-lactámicos y cefalosporinas de cuarta generación, el cual no impactó de forma negativa en la aparición de la multirresistencia. Este potencial efecto protector en la selección de la resistencia bacteriana deberá analizarse en profundidad.

La literatura sugiere que para disminuir la infección por cocos grampositivos (*S. aureus*) como para *A. baumannii* es necesario hacer uso de otras estrategias como campañas de higiene de manos y aislamiento de contacto. Esta puede ser la razón por la cual para la infección por estos 2 microorganismos en especial no se observaron cambios en la tendencia.

Conclusión

Con base en los presentes hallazgos, se sugiere la elaboración de una estrategia en los hospitales para combatir el uso indiscriminado de antibióticos y la resistencia bacteriana, constituida por guías basadas en los patrones microbiológicos

de cada entidad de salud, la restricción en el uso de antibióticos y un sistema de vigilancia y monitoria permanente a la formulación. De esta forma, se promovería un cambio conductual basado en la educación del personal médico sobre el uso antibiótico adecuado y procedimental, vigilando estrictamente cada consumo.

Agradecimientos

A la Dirección General y Médica del Hospital Universitario del Valle por su apoyo incondicional en la implementación del PURA. Al equipo de trabajo de epidemiología hospitalaria —Comité de Infecciones— y al Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario del Valle.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no tienen conflictos de intereses para la publicación de este artículo.

Bibliografía

1. Crueger W. *Biotechnology: A Textbook of Industrial Microbiology*. Sunderland: Sinauer Associates, Inc.; 1989.
2. Martín G, Carmona O, Guzmán M. Infección nosocomial II: Resistencia a β-lactámicos y aminoglucósidos en *Pseudomonas aeruginosa* en centros médicos de Venezuela durante el año 2000. *Rev Soc Ven Microbiol*. 2003;23:183-9.
3. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report. From January 1992 through June 2004. A report from the NNIS System Division of Healthcare Quality Promotion, National Center for Infectious Diseases. Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Service. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services; 2004.
4. Wirtz VJ, Dreser A, Gonzales R. Trends in antibiotic utilization in eight Latin American countries, 1997-2007. *Rev Panam Salud Pública*. 2010;27:219-25.
5. Cataño J, Castaño O. Evaluación de un Programa de Vigilancia Epidemiológica del Consumo de Antibióticos y la Flora en una Clínica de Tercer Nivel. *Infectio*. 2009:13.
6. Murthy R. Implementation of strategies to control antimicrobial resistance. *Chest*. 2001;119(2 Suppl):405S-11S.

7. Swartz MN. Use of antimicrobial agents and drug resistance. *N Engl J Med*. 1997;337:491-2.
8. Levy SB. Multidrug resistance--a sign of the times. *N Engl J Med*. 1998;338:1376-8.
9. Jaramillo E. Resistencia a los antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Caldas 1992-1994. *Colombia Médica*. 1996;27:66-8.
10. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006;129:1210-8. Fe de erratas en: *Chest*. 2006;130:308.
11. Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis*. 1997;25:584-99.
12. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes RP, et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA*. 1996;275:234-40.
13. Lynch JP 3rd. Antimicrobial resistance: it's time to reverse the trend. *Chest*. 2001;119(2 Suppl):371S-372S.
14. Bantar C, Vesco E, Heft C, Salamone F, Krayeski M, Gómez 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.
15. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44:159-77.
16. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saúl M, Salamone F, et al. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis*. 2003;37:180-6.
17. Belongia EA, Knobloch MJ, Kieke BA, Davis JP, Janette C, Besser RE. Impact of statewide program to promote appropriate antimicrobial drug use. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:912-20.
18. Girotti MJ, Fodoruk S, Irvine-Meek J, Rotstein OD. Antibiotic handbook and pre-printed perioperative order forms for surgical antibiotic prophylaxis: do they work? *Can J Surg*. 1990;33:385-8.
19. Lomas J, Anderson GM, Domnick-Pierre K, Vayda E, Enkin MW, Hannah WJ. Do practice guidelines guide practice? The effect of a consensus statement of the practice of physicians. *N Engl J Med*. 1989;321:1306-11.
20. Price J, Ekleberry A, Grover A, Melendy S, Baddam K, McMahon J, et al. Evaluation of clinical practice guidelines on outcome of infection in patients in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med*. 1999;27:2118-24.
21. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2001;29:1109-15.
22. South M, Royle J, Starr M. A simple intervention to improve hospital antibiotic prescribing. *Med J Aust*. 2003;178:207-9.
23. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:1379-82.
24. Gómez C, Castro A, Pérez M, Navarrete M. Mecanismos de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa*: entendiendo a un peligroso enemigo. *Rev Fac Med Unal*. 2005;53:27-34.
25. Dinubile MJ, Friedland I, Chan CY, Motyl MR, Giezek H, Shivaprakash M, et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:443-9.
26. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG, Hashemi FN, Sullivan J, Smith KY, et al. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiologic investigation. *J Infect Dis*. 1996;174:529-36.