

PROTODLO DE ESTUDIO

Titulo: **“USO DE ANTIBIÓTICOS EN EL HOSPITAL ÁNGELES CLÍNICA  
LONDRES”**

Especialidad en Medicina Interna

Dra. Shaula Juliana Mundo López  
R4 Medicina Interna  
Hospital Ángeles Clínica Londres

Asesor de Tesis: Dr. Víctor Hugo Olmedo Canchota  
Tutor de la Residencia de Medicina Interna  
H.A. Clínica Lóndres



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Indice

Introducción .....	2
Prologo pendiente	
Justificación.....	4
Planteamiento del problema.....	5
Marco teórico, conceptual, referencial.....	6
Objetivo General.....	9
Objetivos particulares.....	9
Tipo de estudio .....	11
Tipo de muestra .....	12
Criterios de inclusión .....	12
Criterios de exclusión .....	12
Metodología .....	13
Resultados preliminares.....	13
Discusión y conclusión pendientes	
Anexos .....	13
Anexo 1 variables de estudio	
Anexo 2 hoja de calculo	
Bibliografía.....	15

DATOS DEL AUTOR

Dra. Shaula Juliana Mundo López

R4 Medicina Interna

Hospital Ángeles Clínica Londres

Durango #50

Col. Roma Delegación Cuauhtémoc

C.p. 06700

Mail: [sjmando@hotmail.com](mailto:sjmando@hotmail.com)

Tel 0445535549252

Tutor de Tesis :

Dr. Víctor Hugo Olmedo Canchola

Medico Titular de la Especialidad de Medicina Interna

Hospital Ángeles Clínica Londres

Durango #50

Col. Roma Delegación Cuauhtémoc

C.p. 06700

Tel 52298400 ext 1340 Mail: [medicinai@yahoo.com.mx](mailto:medicinai@yahoo.com.mx)

## “Uso de antibióticos en el Hospital Ángeles clínica Londres”

### Introducción

Después de su aparición en 1940 los antibióticos fueron llamados “las drogas milagrosas”. Para 1967 el General Médico Cirujano, William H. Stewart, declaró “cerrado el libro de las infecciones en E.U.” debido a la amplia disponibilidad de estas drogas y el éxito en el tratamiento de las infecciones disminuyendo dramáticamente la morbimortalidad en esa época (19). Desafortunadamente al margen de este fenómeno se comenzó a observar un aumento en las resistencias de antimicrobianos. La FDA (Food and Drug Administration) aprobó que durante el periodo comprendido de 1983 al 2002 el desarrollo y producción de nuevos antibióticos disminuyera al 50%. Las razones para este acontecimiento son claras:

- El costo para la producción de nuevas drogas, desde el descubrimiento hasta el marketing, se calcula sobre mil millones de dólares en E. U. (7,17)
- Los antimicrobianos tan solo son indicados por un periodo de una a dos semanas; mientras que otras drogas como las estatinas, los hipoglucemiantes y los antihipertensivos son indicados por décadas. Por lo tanto, la remuneración económica para los proyectos de investigación es notablemente mayor para estas últimas drogas.(7, 12-13,17)
- Los antibióticos tienen un uso discontinuado habitualmente por su anticipada pérdida de efectividad.
- Estas observaciones implican que ahora volvamos la cara a tratar de elaborar estrategias y guías para conservar la sensibilidad de los antibióticos con los que contamos. No obstante, es claro que existe un problema emergente de microorganismos resistentes a antibióticos para los cuales antes eran sensibles (ejemplo: *Streptococo Pneumoniae* para Macrólidos 11% y; *E. Coli* para Ciprofloxacino 33%; y *SAMR* 5%). Existen algunos métodos de administración de antibióticos diseñados para reducir las resistencias a algunos antibióticos en el medio intrahospitalario como son: (18,17)

- La Rotación cíclica antibiótica.
- Las Guías de tratamiento a infecciones como: neumonía asociada a la comunidad, meningitis en el adulto, bacteriuria asintomática, gastroenteritis infecciosa, sepsis abdominal, infecciones de tejidos blandos, y tratamiento del pie diabético entre otras.
- Softwares diseñados para la administración racional del uso de antibióticos
- Los 5 Criterios del CARAT 2005 (Council of Appropriate and Rational Antibiotic Therapy) para la selección y uso de antibióticos.
- El “Get Smart” de la CDC programa para el uso racionalizado de antibióticos en las enfermedades de vías respiratorias superiores (específicamente; Sinusitis, Otitis, Faringitis y resfriado común).
- En nuestro país el criterio utilizado para la administración de antibióticos está básicamente guiado a nivel institucional por la experiencia del grupo de trabajo comprendido entre Médicos Infectólogos, Microbiólogos, Micólogos y Parasitólogos; Así también médicos que por su estudio, trabajo y experiencia en algún área se han hecho experto en áreas como infecciones por tuberculosis, y VIH.

Algunas de las estrategias antes mencionadas se explicaran con más detalle en el marco teórico; así como su impacto en reducir las resistencias.

La administración de un antibiótico es la pieza principal de un abordaje multifacético que evita la emergencia de resistencia antimicrobiana. La buena administración de un antibiótico implica la selección de una droga con una dosis óptima por un tiempo que permita la curación mientras la toxicidad de esta droga es reducida y la selección de una cepa resistente es evitada. Algunos estudios a lo largo de los años han demostrado que en Estados Unidos más del 50% de las prescripciones antibióticas han sido innecesarias. (5,7)

En este momento datos de estudios bien controlados cuyo objetivo sea relacionar el papel de la administración de antibióticos sobre la emergencia de resistencia antimicrobiana, aún

son pocos en nuestro país. Existen algunos datos en el mundo sobre como el uso apropiado de antibióticos reduce la incidencia de infección por: *Clostridium Difficile*, *Enterococo* Vanco resistente, e infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes. (5,7)

Es posible entonces que, ¿El abuso como el sub-uso de antibióticos sean problemas que debemos enfrentar ahora para evitar la emergencia de resistencias antimicrobianas en nuestro medio?; ¿cómo podríamos conservar la sensibilidad de los antibióticos con los que contamos?; ¿qué hay que hacer?; etc. Estos cuestionamientos fueron los que motivaron al autor a realizar el presente trabajo. (5,7)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Una vez expuesto el panorama real respecto a los antimicrobianos resalta la importancia de una apropiada administración de los mismos para conservar su susceptibilidad. Tomando en cuenta la emergencia de resistencia debido principalmente a un “subuso y sobreuso” que ejercen suficiente presión sobre la selección de cepas cada vez más resistentes en los humanos. Aunado a una tendencia de los últimos 10 años de escasez de producción que parece no cambiar dadas las priorizaciones para la producción de drogas que afecten el curso de enfermedades más prevalentes actualmente, tales como: Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial sistémica, Síndrome Isquémico Coronario Agudo, Insuficiencia Renal, Insuficiencia cardiaca, etc.

Es imperativo el sumarnos como hospital donde la práctica diaria quirúrgica, de medicina crítica y medicina interna se enfrentan al reto de la administración antimicrobiana sin un criterio, consenso general o conocimiento previo sobre la resistencia antimicrobiana intrahospitalaria.

Considero como primer paso analizar profundamente nuestros criterios de administración y su impacto no solo a nivel de la resistencia antimicrobiana, sino también cómo nuestra administración antibiótica influye en la evolución de nuestros pacientes hospitalizados, su pronóstico e incluso los costos del tratamiento. Tales costos no son solo para estos pacientes sino también para el corporativo Grupo Ángeles como institución preocupada por formar médicos de criterio científico sólido y calidad ética; entendiéndose pues por costos no solo los económicos, sino los éticos y científicos.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el H.A. Clínica Londres así como en cada hospital es necesario un criterio racionalizado para la administración de los diferentes antimicrobianos.

## MARCO TEÓRICO

- **Como los antibióticos causan resistencia antimicrobiana**

El mal uso de los antibióticos puede promover la resistencia sólo en la bacteria que puede estar presente como "espectador inocente" (4). Por la misma razón, es necesario en lo que concierne a un individuo en tratamiento distinguir entre efectos de antibiótico sobre la población bacteriana de la zona afectada o que se desea tratar y efectos sobre la bacteria que causa la enfermedad. Estos efectos pueden diferenciarse y pueden actuar recíprocamente.

La resistencia genética a principales clases de antimicrobianas requiere la adquisición de DNA extranjero, cualquiera sobre un plasmido (como en el caso de *H. influenzae* la b-lactamasas), sobre un transposon (como en el caso de algunas formas de macrolido y la resistencia tetraciclina en *Streptococo Pneumoniae*), o por la transformación con el DNA que codifica nuevos alelos de genes existentes (como en el caso de penicilina y la resistencia cefalosporinas en neumococos). A este concepto también se le llama "resistencia emergente". (17-20)

Este requisito sobre el DNA extranjero quiere decir que se adquiere una cepa nueva resistente al antibiótico utilizado en ese momento en un individuo tratado para otra cepa susceptible a tal antibiótico. La existencia de tales sub-poblaciones resistentes es la exposición razonada para la terapia combinada en tuberculosis o VIH. Cabe mencionar que las fluoroquinolonas, que son cada vez más importantes en el tratamiento de las enfermedades respiratorias violan esta regla general; pues mutantes resistentes pueden estar presentes en personas infectadas, y, no sorprendentemente, la aparición de resistencia durante el tratamiento ha sido documentada. (18)

Existen por lo tanto dos formas en las que los antibióticos pueden causar resistencia antibiótica en bacterias:

1. Resistencia genética (Resistencia emergente). Este mecanismo es la aparición de mutantes resistentes, o, sub-poblaciones resistentes, durante el tratamiento. Estas mutaciones solas no pueden crear la resistencia a la mayor parte de los antibióticos utilizados excepto para las fluoroquinolonas(14). Sin embargo, individuos simultáneamente pueden llevar más de 1 cepa de cada una de esta especie, o pueden llevar otra bacteria que puede actuar como donante de DNA que codifica la resistencia. Por lo tanto, un individuo que lleva una población bacteriana que es principalmente susceptible puede abrigar una sub-población resistente que puede aumentar en números después del tratamiento.
2. Resistencia por selección. Este segundo mecanismo es menos directo, pero el más importante. Ahora sabemos que diferentes cepas de bacterias compiten entre ellas para colonizar a un individuo. Es decir, un individuo quién es huésped parcialmente por una cepa con mayor probabilidad de perder frente a otras cepas. Tales interacciones competitivas seguramente ocurren dentro de una especie, como ha sido demostrado para las cepas de competición de *S. pneumoniae*, también entre especies diferentes, como por ejemplo entre *S. pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. (11) Como una consecuencia de esta competencia, cualquier agente antimicrobiano que elimina a la bacteria susceptible drogo-sensible de un individuo tratado proporcionará una ventaja selectiva a las cepas resistentes de la misma especie (al menos) en la población del individuo en total, incluso si ninguna cepa resistente aparece en el individuo que recibe el tratamiento.

Cada persona en la población es expuesta a un número de fuentes potenciales de, por ejemplo, el neumococo. Si aquella persona se hace colonizada por una cepa resistente o una cepa susceptible depende de la frecuencia relativa de estos dos en la población. El contacto con individuos portadores de bacterias resistentes aunado a una reducción del predominio de cepas susceptibles en la población hace menos probablemente que las

personas serán expuestas a aquellas cepas susceptibles. La existencia de competencia entre cepas quiere decir que cualquier reducción de cepas susceptibles se traduce en una ventaja para cepas resistentes.

Considerando estos dos mecanismos, uno puede preguntarse que propiedades de un curso de tratamiento antimicrobiano incluyendo la droga usada, la dosis, el objetivo patógeno, factores farmacocinéticas y farmacodinámicos determina su capacidad de promover la resistencia en el individuo tratado y en la población.

- **Evaluación y análisis de las principales estrategias y/o guías para la racional administración de antibióticos.**

Es importante en este punto antes de conocer las medidas que favorecen la disminución de la aparición de resistencia relacionadas con el uso inadecuado de antibiótico, conocer las acciones que favorecen las resistencias, debido a que estas acciones son el objetivo principal para las cuales se han elaborado estrategias y guías de administración racionalizada de antimicrobianos.

#### Actividades que exacerbaban la resistencia por presión selectiva (3,8)

Inapropiado uso de antibiótico (por ejemplo: en selección, dosis y duración del tratamiento).

Uso de un repertorio estrecho de antibióticos para la mayoría de la población.

Sub-uso y abuso de antibióticos.

Uso de antibióticos en la agricultura.

Uso de una pobre calidad antimicrobiana.

### Factores que determinan la diseminación de organismos resistentes:

Inadecuado control de la infección por los cuidadores en las instituciones de salud.

Déficit en higiene, saneamiento y carencia de salud pública.

Falta de vigilancia y consecuente detección tardía.

A continuación se mostraran algunas medidas para el control de la resistencia relacionada con el uso de los antibióticos:

#### **1. Medidas para prevenir la resistencia por selección. (3)**

- a) Modificación de prácticas de prescripción inadecuadas mediante intervenciones Educativas. La puesta en práctica de intervenciones educativas es típicamente económica para países en vía de desarrollo porque la exigencia principal es en la zona la mano de obra. Programas de educación médica continua son también necesarios porque, en su ausencia, los médicos invariablemente confían en la información de empresas farmacéuticas, que es no siempre consistente con el uso racional del antibiótico. Un resumen completo de las conclusiones de estudios educativos sobre esta intervención en países en vía de desarrollo ha sido condescendido por Ciencias de Dirección para la Salud de la OMS 52. En este resumen, se reporta que programas educativos acertados para prescriptores en países en vía de desarrollo han causado mejor calidad diagnóstica y terapéutica, disipando las percepciones de presión por paciente para recibir una prescripción, y reduciendo la prescripción injustificada antimicrobiana.

#### **2. El apoyo de laboratorio y la vigilancia. (3,8)**

El cultivo bacterial y pruebas de sensibilidad, son un componente necesario de prescripción racional antibacteriana; no obstante estos son raros en muchos países desarrollados.125

Además, las pruebas diagnósticas para infecciones son también comúnmente no disponibles o no fiables, y el diagnóstico es hecho en gran parte en virtud de signos clínicos y síntomas. De hecho algunos clínicos utilizan una prueba terapéutica para llegar a un diagnóstico infeccioso (responde o no al tratamiento). La prescripción empírica irracional basada en datos epidemiológicos y demográficos inconsistentes es una práctica habitual en muchos países en vías de desarrollo. Para mejorar esta situación, la OMS apoyó el desarrollo y el lanzamiento de “WHONET” un software que analiza de forma rutinaria los datos de una prueba de susceptibilidad sin perder de vista la tendencia local y global de la resistencia. Algunos de los objetivos de dicho programa son: 1) el uso local de los datos para dirigir terapia antibiótica, 2) asistir a control de la infección, 3) caracterizar la epidemiología de la resistencia e identificar errores de la prueba de laboratorio, y 4) promover la colaboración en actividades de la vigilancia con el intercambio de datos. (21,22)

3. Rotación cíclica antibiótica. La rotación antibiótica es una intervención que ha recibido mucha atención recientemente. Esta se refiere al completar un ciclo de utilización programada de dos clases de antibiótico con espectros similares durante un periodo variable de tiempo (2-3 meses) completando un ciclo para posteriormente utilizar un grupo de antibióticos con el espectro similar. Esta medida se ha visto que puede causar resistencias cruzadas por lo que no se recomienda hasta que la evidencia de estudios mejor diseñados sea consistente sobre el beneficio en disminuir la resistencia de selección por presión. (2,15)

**OBJETIVO GENERAL:** Evaluar el uso de antibióticos en “La Clínica Londres” y conocer los aspectos epidemiológicos de gérmenes y resistencia en este hospital.

**OBJETIVOS PARTICULARES:**

- Sobre el uso de antibióticos:
  - a. Si está indicado el uso de antimicrobianos por caso.
  - b. Si se tomaron cultivos antes de iniciar el tratamiento.
  - c. Si el diseño de manejo empírico fue congruente.
  - d. Si se toma encuentra el resultado de los cultivos para el esquema de manejo antimicrobiano.
  - e. Se realizó evaluación de la respuesta a las 72hs.
  - f. Establecer si la cobertura empírica fue congruente con el reporte de antibiograma.
- Objetivos epidemiológicos
  - a. Análisis de gérmenes y resistencia.
  - b. Procesos infecciosos que ameritan resolución quirúrgica.
  - c. Cuántos de estos procesos son considerados graves.
  - d. Mortalidad.

**TIPO DE ESTUDIO:** Descriptivo, transversal lápsico de enero de 2007 a enero de 2008, retrospectivo, y clínico.

**Tipo de muestra:** se revisaran los expedientes de los pacientes que ingresaron al HA Clínica Londres por admisión o urgencias desde los períodos de enero de 2007 a enero de 2008.

## **Sujetos de estudio**

Criterios de inclusión:

- Todos aquellos que durante su estancia en este HA Clínica Londres recibieron antimicrobianos ante sospecha de foco infeccioso.
- Hospitalizados entre el período de enero de 2007 a enero de 2008.
- Mayores de 18 años.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con motivo de estancia gineco/obstétrico.
- Pacientes con embarazo.
- Pacientes que reciben profilaxis antimicrobiana quirúrgica.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con expedientes incompletos.
- Egresos por traslado o defunción antes de 72hs.
- Egreso del paciente antes de los resultados de cultivos.

Se hará captura de 17 variables clínicas, de laboratorio y demográficas en el lapso de un año natural (tal como se muestra en el anexo 1)

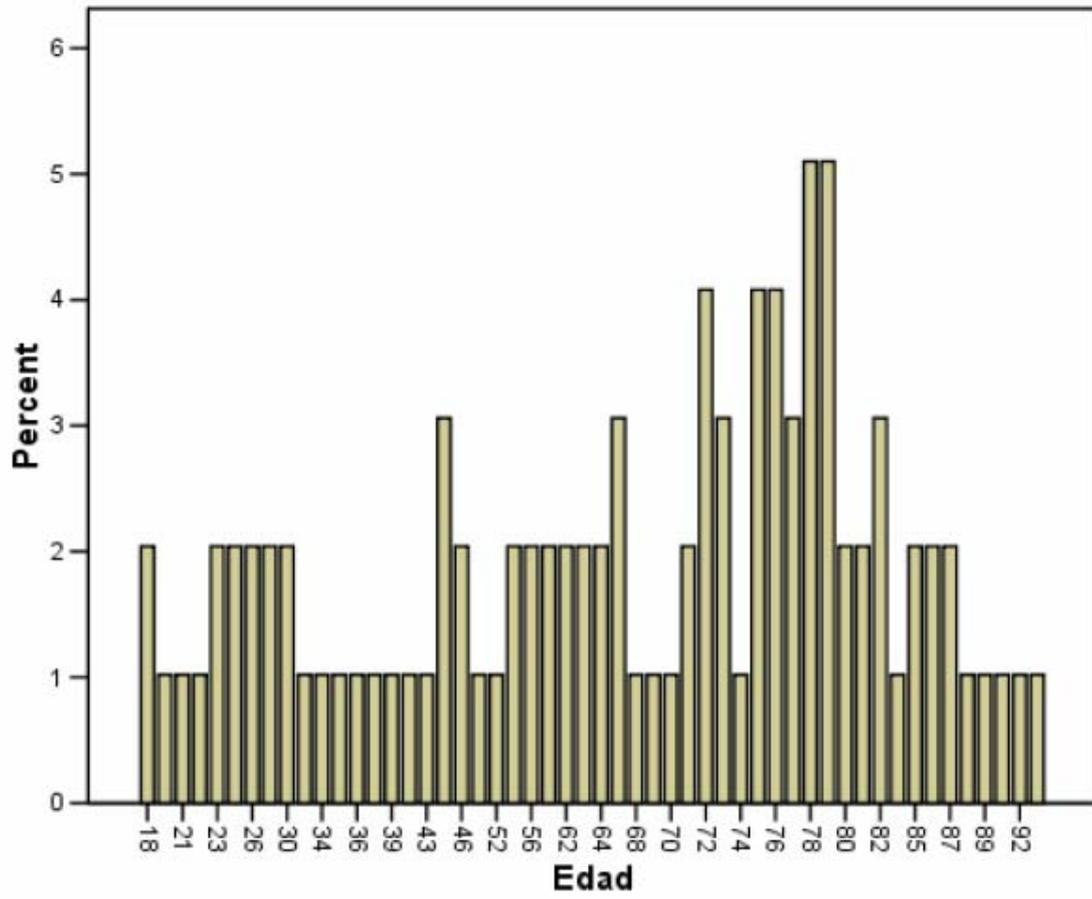
**Método estadístico:** Se analizaron hasta ahora todos los pacientes hospitalizados de enero –Febreo del 2007(n=98). Se utilizó programa SPSS versión 12 y estadística descriptiva .para este primer reporte preliminar se tomaron encuentra las variables de edad, sexo, comorbilidad asociada, y criterios de respuesta inflmatoria ( leucositosis, o leucopenia, taquicardia, fiebre o hipotermia,)

## **RESULTADOS PARCIALES**

Se analizaron 98 pacientes hospitalizados de enero a febrero de 2007. En 51% (n 50) mujeres y 49 % (n 48) hombres. La edad promedio fue 56 años con un máximo de 92 mínimo 18. En cuanto a los datos de respuesta inflamatoria cumplieron criterios más frecuentes fueron la fiebre y la taquicardia en el 50 % de los pacientes que cumplieron criterios 70%. Las comorbilidades más frecuentes de los pacientes fueron EPOC y DM2 en el 20% de los casos, sin embargo hasta 30 % de todos los pacientes estudiados no contaban con comorbilidad asociada en el momento del evento infeccioso. Sólo en el 10% de los caso se tomó un cultivo previo al inicio de tratamiento empírico y hasta el 50% se le solicitó cultivo posterior al inicio del tratamiento. En este aspecto falta analizar la asociación entre cultivos positivos y cultivo posterior al tratamiento.

Se espera que para Marzo de 2008 este estudio se concluya.

## Edad



VARIABLES PARA ANALIZAR EL USO DE ANTIBIOTICOS EN UN HOSPITAL  
PRIVADO  
Tesis 2007

1. Expediente
2. Sexo
  - 2.1. Hombre
  - 2.2. Mujer
3. Edad
4. Comorbilidad Asociada
  - 4.1. EPOC
  - 4.2. DM2
  - 4.3. VIH/SIDA
  - 4.4. ENF. LINFOPROLIFERATIVA/MIELOPROLIFERATIVA
  - 4.5. INSUFICIENCIA RENAL
  - 4.6. INSUFICIENCIA CARDIACA
  - 4.7. CIRROSIS
  - 4.8. PREDNISONA >10mg/d x 5d
5. Evidencia clínica de infección:
  - 5.1. Sangre (Bacteremia)
  - 5.2. Neumonía TIPICA (Rx. Infiltrado alveolar, y/o bronco grama, tos con expectoración y dolor pleurítico)
  - 5.3. Neumonía ATIPICA (Rx. Infiltrado intersticial, placa normal, tos seca)
  - 5.4. Urosepsis
  - 5.5. Piel y tejidos blandos
  - 5.6. Cardiovascular
  - 5.7. Neuroinfección
  - 5.8. Orofaringe
  - 5.9. Herida quirúrgica
  - 5.10. Gastroenteritis
  - 5.11. Biliopancreatica
  - 5.12. Peritonitis
  - 5.13. Absceso intra-abdominal
  - 5.14. Hueso
  - 5.15. Profilaxis quirúrgica
  - 5.16. SIN EVIDENCIA CLINICA
6. Criterios de respuesta inflamatoria al ingreso
  - 6.1. Temp >38 o <36
  - 6.2. FC>90
  - 6.3. FR> 24 o PaCO2 <32mmHg
  - 6.4. Leu >12 000 o <4000
  - 6.5. Ninguno
7. Cultivo previo al inicio del atb.
  - 7.1. Hemocultivos
  - 7.2. Expectoración
  - 7.3. Urocultivo
  - 7.4. Liq. Pleural

- 7.5. Liq. Ascitis
- 7.6. Liq. Cefalorraquídeo
- 7.7. Coprocultivo
- 7.8. Liq. de colecciones intra-abdominales
- 7.9. Liq. de secreción o abscesos en piel
- 7.10. NO SE TOMO CULTIVO PREVIO AL INICIO DEL ANTIBIOTICO
- 8. Dx. Presuncional que origina el tratamiento antibiótico
  - 8.1. Nosocomial y no nosocomial (explicar)
- 9. Antibiótico Empírico (SIN CULTIVO PREVIO)
  - 9.1. Nombre del antibiótico
  - 9.2. Dosis
  - 9.3. Días con el antibiótico
- 10. Resultado de Cultivo:
- 11. Patrón de antibiograma:
  - 11.1. Antibióticos y sensibilidad o resistencia correspondiente
- 12. Se modificó el tratamiento empírico con base a el antibiograma
  - 12.1. si
  - 12.2. no
- 13. En caso de si a la variable anterior Nuevo esquema antibiótico
  - 13.1. Nombre del atb.
  - 13.2. Dosis
  - 13.3. Número de días
- 14. Biometría a las 72hs. De haber iniciado el primer esquema de antimicrobianos
  - 14.1. si
  - 14.2. no
- 15. Requirió tratamiento quirúrgico para la resolución del problema infecciosos
  - 15.1. si
  - 15.2. no
- 16. Amerito cuidados intensivos?
  - 16.1. si
  - 16.2. no
- 17. Pronostico vital
  - 17.1. Vivo
  - 17.2. Muerto

## BIBLIOGRAFIA

1. Bauchner H, Osganian S, Smith K, Triant R. Improving parent knowledge about antibiotics: a video intervention. *Pediatrics* 2001; **108**: 845–50.
2. Brown EM, Nathwani D. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55: 6–9.
3. Edelstein PE, for the Hospital of the University of Pennsylvania. Guidelines for Antibiotic Therapy at the Hospital of the University of Pennsylvania, 2006 Edition: Official Guidelines for Antibiotic Therapy, Including Current Susceptibility Data, Empiric Therapy, Prophylaxis, Dosing in Renal Failure, Cost of Antibiotics, Links to Other Relevant Sites, Clinical Microbiology Information, and Other Useful Information. Available at: <http://www.uphs.upenn.edu/bugdrug>. Accessed 2006.
4. Dagan R, Klugman KP, Craig WA, et al. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47:129–140.
5. Gross R, Morgan AS, Kinky DE, Weiner M, Gibson GA, Fishman NO. Impact of a hospital-based antimicrobial management program on clinical and economic outcomes. *Clin Infect Dis.* 2001;33:289–295.
6. Gross PA, Pujat D. Implementing practice guidelines for appropriate antimicrobial usage: a systematic review. *Med Care.* 2001;39:II55–II69.
7. Kinky DE, Gross R, Morgan AS, Gibson GA, Fishman NO. Clinical and economic outcomes of a comprehensive antimicrobial management program. Presented at the 36th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; November 12–15, 1998; Denver, CO.
8. Kaye KS, Engemann JJ, Fraimow HS, et al. Pathogens resistant to antimicrobial agents: epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. *Infect Dis Clin North Am.* 2004;18:467–511. viii.
9. Lipsitch M, Emerg Infect Dis. 2002;8:347–35. Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective.
10. Lipsitch M. Measuring and interpreting associations between antibiotic use and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1044–1054.
11. Lipsitch M. The rise and fall of antimicrobial resistance. *Trends Microbiol.* 2001;9:438–444
12. Maiden MC. Horizontal genetic exchange, evolution, and spread of antibiotic
13. resistance in bacteria. *Clin Infect Dis.* 1998;27(suppl 1):S12–S20.
14. Mandell LA, Peterson LR, Wise R, et al. The battle against emerging antibiotic resistance: should fluoroquinolones be used to treat children? *Clin Infect Dis.* 2002;35:721–727.
15. Masterton RG. Antibiotic cycling: more than it might seem? *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:1–5.
16. Perez-Trallero E, Garcia-de-la-Fuente C, Garcia-Rey C, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:1965–1972.

17. Radyowijati A, Haak H. Improving antibiotic use in low-income countries: an overview of evidence on determinants. *Soc Sci Med* 2003; **57**: 733–44.
18. Samore MH, Lipsitch M, Alder S, et al. Mechanisms by which antibiotics promote dissemination of resistant pneumococci in human populations. *Am J Epidemiol.* 2006;163(2):160–170. Epub 2005 Nov 30.
19. Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, 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 –599.
20. Weber JT, Courvalin P. An emptying quiver: antimicrobial drugs and resistance. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:791–793.
21. WHO. Implementation workshop on the WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva: WHO, 2002.
22. WHO. WHO global strategy for containment of antibiotic resistance. Geneva: WHO, 2001: 99.