

Uso de los antimicrobianos en el Servicio de Medicina Interna de un hospital general: estudio de prevalencia
Antimicrobial drug use in the department of internal medicine of a general hospital: prevalence study

M. Rivero, J. Oteiza, F. Marcotegui, A. Rodríguez, J.M. Murie

RESUMEN

Objetivo. Conocer el patrón general de empleo de antimicrobianos, su coste y calidad de prescripción en el Servicio de Medicina Interna de un hospital general.

Material y métodos. Estudio de prevalencia que incluyó a los pacientes hospitalizados en el servicio que estaban recibiendo algún tipo de antimicrobiano en el momento del estudio o en las 24 horas previas. El tratamiento se consideró adecuado sólo si lo eran tanto la indicación como el tipo de antimicrobiano, vía de administración, dosificación y duración del tratamiento. En cuanto al coste, se consideró sólo el precio del fármaco en sí.

Resultados. De los 173 pacientes ingresados en el servicio en el momento del estudio, 79 (45,6%) estaban recibiendo tratamiento con algún antibiótico. La prevalencia de infección comunitaria fue del 39,3% y la de infección nosocomial del 8,1%. El número total de antimicrobianos prescritos en estos 79 pacientes fue de 96. Su uso empírico alcanzó el 77%. Globalmente, los β -lactámicos representaron el 63,5%. En 22 pacientes (27,8%) el tratamiento antimicrobiano se valoró como inadecuado, siendo el error más frecuente una duración excesiva del mismo (17,8%). El gasto diario en antimicrobianos fue de 187.750 ptas., lo que representa 1.085 ptas por paciente hospitalizado y día.

Conclusiones. Un elevado porcentaje de los pacientes ingresados se halla sometido a algún tipo de tratamiento antibiótico en el curso de su hospitalización. La baja proporción de antibióticos empleados de forma específica, la duración excesiva del tratamiento antimicrobiano, la elección en ocasiones incorrecta del antibiótico prescrito, e incluso la utilización de antibióticos en ausencia de infección, evidencian la necesidad de mejorar el empleo de estos fármacos.

Palabras clave: Antimicrobianos. Infección. Coste.

ABSTRACT

Objective. To ascertain the general pattern of hospital antimicrobial use, costs, and adequacy of treatment in the department of internal medicine of a general hospital.

Material and methods. A prevalence study was carried out and all department beds were visited. Every patient who was being treated with antimicrobials during or 24 hours prior to the visit was selected for the study. Treatment was considered adequate when indication, selected drug, dosage, and treatment duration were all adequate. When considering costs, only the price of the antimicrobials was evaluated.

Results. We identify 173 hospitalized patients, 79 (45.6%) of them were treated with 96 antimicrobial agents. The prevalence of community-acquired and hospital-acquired infections was 39.3% and 8.1%, respectively. Empirical use amounted to 77%. Overall, β -lactams antibiotics were the most frequently used (63.5%). In 22 (27.8%) patients treatment was judged inadequate, the most frequent error being an excessive duration (17.8%). The daily spending on antimicrobials was 187,750 ptas., representing 1,085 ptas. per hospitalized patient and day.

Conclusions. A high percentage of hospitalized patients receive treatment with antimicrobial drugs. Because of the low rate of antimicrobials with a specific indication, the long antibiotic course duration, the incorrect drug choice, and even more the antimicrobial prescription in non-infected patients, strategies to improve the quality of antimicrobial use are clearly required.

Key words: Antimicrobials. Infection. Cost.

ANALES Sis San Navarra 1999; 22 (3): 317-325.

Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Camino. Pamplona

Aceptado para su publicación el 20 de septiembre de 1999.

Correspondencia

María Rivero Marcotegui
Servicio de Medicina Interna
Hospital Virgen del Camino
Irunlarrea, 4
31008 Pamplona
Tfno. 948 429517
Fax: 948 429924

INTRODUCCIÓN

Un elevado porcentaje de pacientes hospitalizados (14-44%)^{1,7} recibe tratamiento con antimicrobianos. Frente a sus justificadas indicaciones, los antimicrobianos pueden tener efectos indeseables, provocar cambios en la ecología microbiana y elevar de forma considerable el gasto en medicamentos de un hospital.

La desviación de recursos humanos y materiales a las infecciones causadas por virus, particularmente a la infección debida al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ha contribuido a un relativo desinterés sobre la utilización de fármacos antimicrobianos en los hospitales.

Conocer la situación de la infección hospitalaria y del consumo de antimicrobianos es indispensable para su control. Los estudios de prevalencia, aunque proporcionan una información puntual, permiten efectuar una descripción válida de una determinada situación hospitalaria, sirven para estimar la eficacia de las medidas de control aplicadas y pueden ayudar a concienciar al hospital de los problemas de la infección hospitalaria y del uso de antimicrobianos^{8,9}.

Este trabajo recoge los resultados de un estudio de prevalencia cuyo objetivo es conocer cómo es el uso de los fármacos antimicrobianos en el Servicio de Medicina Interna de un hospital general, evaluando el tipo de fármacos usados, el motivo y adecuación de su prescripción y su coste.

MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestra institución es un hospital de nivel terciario dotado en el momento del estudio de 580 camas, con un número aproximado de 21.000 ingresos anuales.

El estudio se realizó los días 3 y 4 de Febrero de 1.999 con objeto de valorar la prevalencia en un día de la utilización de antimicrobianos en los enfermos hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna. Para ello visitamos a todos los enfermos ingresados en el servicio, seleccionando a aquellos que estaban recibiendo uno o más antimicrobianos en el momento de la visita o en las 24 horas previas a la misma.

Los datos de cada paciente se recogieron en un protocolo de trabajo dividido en tres partes fundamentales:

Información general

Incluyó los siguientes datos: edad, sexo, sección en la que estaba hospitalizado el paciente, diagnóstico principal al ingreso y clasificación de la enfermedad de base con relación al riesgo de muerte según los criterios de McCabe y Jackson¹⁰: grupo I, enfermedades rápidamente fatales (aquellas en las que se espera la muerte del paciente en un periodo inferior a dos meses); grupo II, enfermedades últimamente fatales (aquellas en las que la evolución natural de la misma conduce a la muerte en un periodo inferior a los cuatro años) y grupo III, las que no cumplen los criterios anteriores.

Datos de infección

Fue recogido cualquier dato clínico orientativo hacia una patología infecciosa con objeto de poder emitir posteriormente un juicio acerca del uso de cada antimicrobiano. Se valoró la presencia o no de infección siguiendo los criterios recomendados por el CDC¹¹.

Las infecciones se clasificaron en comunitarias (presentes en el momento del ingreso o en las 72 horas siguientes al mismo) y en nosocomiales (tras 72 horas del ingreso).

La gravedad de la infección se clasificó siguiendo las definiciones de la Conferencia de Consenso de las Sociedades Americanas de Patología Torácica y Medicina Intensiva¹².

Para determinar la etiología de las infecciones se utilizó la información de los resultados de los cultivos microbiológicos que constaban en el momento del estudio. La información microbiológica pendiente de resultado se recuperó en los 10 días siguientes a la finalización del trabajo de campo.

Utilización de antimicrobianos

Cada prescripción era investigada en los días precedentes y siguientes al del estudio, a fin de juzgar sobre la calidad global de su uso. Se estudió el número y el

tipo de antimicrobianos empleados, dosis (recogiendo también el número de dosis diarias definidas (DDD)¹³ recibidas en 24 horas), vía de administración, fecha de inicio y de finalización del tratamiento y el motivo de su prescripción (tratamiento empírico cuando no se conocía el microorganismo causal y tratamiento específico, el basado en el conocimiento del agente etiológico de la infección).

La DDD representa la dosis diaria más habitual de un antibiótico (ej: para metronidazol 1,5 g/día).

Asimismo se valoró el coste considerando sólo el atribuible al antimicrobiano *per se* y según el precio de venta a la farmacia de nuestro hospital.

Juzgando los 4 aspectos, indicación, fármaco, dosis y duración del tratamiento, se realizó por "evaluadores externos" (no los mismos prescriptores) una valoración global sobre lo adecuado o no de su empleo siguiendo los criterios generales aceptados en referencias prestigiosas de la literatura^{14,15}. Globalmente, el tratamiento se consideró adecuado si lo eran tanto la indicación como el tipo de antimicrobiano empleado, la cantidad del principio activo e intervalo terapéutico, la vía de administración y la duración del tratamiento.

RESULTADOS

Información general

De los 173 pacientes ingresados en el servicio el día del estudio, 79 (el 45,6% de los hospitalizados) estaban siendo tratados con algún fármaco antimicrobiano. A este grupo se refieren los restantes datos del trabajo. La edad media de los pacientes fue de 73,2 años (rango: 15-93). El 54,4% eran hombres y el 45,6% mujeres. Por secciones, el porcentaje de pacientes con antibióticos sobre el total de ingresados en cada sección fue del 83,3% (30/36) en Neumología, del 45% (41/91) en Medicina Interna, del 25% (4/16) en Digestivo, del 14,3% (2/14) en Neurología y del 12,5% (2/16) en Cardiología. La gravedad de la enfermedad de base fue clasificada de la siguiente manera: grupo I, 1 paciente (1,3%); grupo II, 26 pacientes (32,9%) y grupo III, 52 pacientes (65,8%). Los moti-

vos más frecuentes de ingreso fueron por enfermedades respiratorias (32,9%), infecciosas (30,4%) y cardiovasculares (8,9%).

Datos de infección

De los 79 pacientes que recibían antimicrobianos, 74 (93,7%) presentaban algún tipo de infección. Los restantes 5 pacientes (6,3%) se consideraron como no infectados. Esto representa una prevalencia global de pacientes infectados del 42,8%.

El número total de infecciones fue de 82 (número de infecciones por paciente infectado: 1,1), de las que 68 (82,9%) fueron de origen comunitario (prevalencia del 39,3%) y 14 (17,1%) de adquisición nosocomial (prevalencia del 8,1%).

En la Tabla 1 puede apreciarse que la infección predominante fue la respiratoria (75,6%). Se llegó al diagnóstico etiológico en el 20,7% del total de infecciones (el 29,3% de las muestras estudiadas). No se solicitó cultivo en el 29,3% y fue negativo en el 50% (Tabla 1). Se constató bacteriemia en el 3,7% de las infecciones, sepsis en el 8,5% y shock séptico en el 1,2%.

Utilización de antimicrobianos

El número total de antimicrobianos empleados en estos 79 pacientes fue de 96 (número de antibióticos por paciente: 1,2), de los cuales 74 (77,1%) se emplearon de forma empírica y 16 (16,7%) de manera específica. La indicación del tratamiento se consideró como desconocida en los restantes 6 antibióticos (6,2%).

En la Tabla 2 se expresa la frecuencia de utilización de los antimicrobianos por grupos terapéuticos. Los más frecuentemente utilizados fueron las cefalosporinas (45,8%), las penicilinas (16,7%) y las quinolonas (12,5%). Como fármacos aislados, el antibiótico más utilizado fue ceftriaxona (Tabla 3).

Del total, el 53,1% de los antibióticos se prescribieron por vía intravenosa, el 33,3% por vía oral, el 9,4% por vía intramuscular y el 4,2% por vía tópica. La duración media del tratamiento antibiótico fue de 11,8 días (rango: 2-60).

Tabla 1. Infecciones y resultados de los cultivos microbiológicos.

	Nº total de infecciones (%)	Infecciones comunitarias (%)	Infecciones nosocomiales (%)
Localización			
Respiratorias	62 (75,6)	54 (79,4)	8 (57,2)
Urinarias	6 (7,3)	5 (7,4)	1 (7,1)
Abdominales	5 (6,1)	4 (5,8)	1 (7,1)
Otras	9 (11,0)	5 (7,4)	4 (28,6)
Total	82 (100)	68 (100)	14 (100)
Germen			
Cultivo no realizado	24 (29,3)	23 (33,8)	1 (7,1)
Cultivo negativo	41 (50,0)	34 (50,0)	7 (50,0)
Aislado	17 (20,7)	11 (16,2)	6 (42,9)
Gram (-)	9 (11,0)	7 (10,3)	2 (14,3)
<i>P. aeruginosa</i>	5	4	1
<i>E. coli</i>	3	2	1
<i>H. influenzae</i>	1	1	0
Gram (+)	5 (6,1)	3 (4,4)	2 (14,3)
<i>S. pneumoniae</i>	2	2	0
<i>E. faecalis</i>	2	1	1
<i>S. epidermidis</i>	1	0	1
Hongos	3 (3,6)	1 (1,5)	2 (14,3)
<i>Candida sp.</i>	3	1	2

Tabla 2. Grupos de antimicrobianos empleados.

	Nº de tratamientos prescritos (%)	DDD (%)
Cefalosporinas	44 (45,8)	30,8 (28,4)
Penicilinas *	16 (16,7)	30,4 (28,0)
Quinolonas	12 (12,5)	12,6 (11,6)
Macrólidos y lincosamidas	12 (12,5)	23,7 (21,8)
Antifúngicos	4 (4,2)	4,5 (4,1)
Metronidazol	3 (3,2)	3 (2,8)
Aminoglucósidos	2 (2,1)	1,6 (1,5)
Carbapenems	1 (1,0)	1 (0,9)
Glicopéptidos	1 (1,0)	1 (0,9)
Otros **	1 (1,0)	...
Total	96	108,6

* Penicilinas: incluye a los inhibidores de β -lactamasas combinados con penicilinas

** Otros: mupirocina

Tabla 3. Relación de los diez antimicrobianos de mayor consumo.

	Nº de tratamientos prescritos (%)	DDD (%)
Ceftriaxona	22 (22,9)	14 (12,9)
Amoxicilina-clavulánico	15 (15,6)	29,5 (27,2)
Cefotaxima	13 (13,5)	8,7 (8,0)
Ciprofloxacino	11 (11,5)	11,6 (10,7)
Eritromicina	8 (8,3)	17 (15,7)
Cefuroxima	6 (6,3)	6 (5,5)
Claritromicina	3 (3,2)	6 (5,5)
Metronidazol	3 (3,2)	3 (2,8)
Ceftazidima	2 (2,1)	1,5 (1,4)
Nistatina	2 (2,1)	...

Tabla 4. Coste diario por grupos afines de antimicrobianos.

	Pesetas (%)
Cefalosporinas	109.227 (58,2)
Quinolonas	34.949 (18,6)
Macrólidos y lincosamidas	12.481 (6,7)
Penicilinas	10.588 (5,7)
Carbapenems	7.949 (4,2)
Metronidazol	5.088 (2,7)
Glicopéptidos	4.520 (2,4)
Antifúngicos	1.745 (0,9)
Aminoglucósidos	1.102 (0,6)
Otros	100 (0,0)
Total	187.750

El gasto diario que supuso el empleo de antimicrobianos fue de 187.750 ptas, lo cual representa 1.085 ptas por cada paciente hospitalizado y día. En la Tabla 4 se expresa el coste diario de los diferentes grupos de antimicrobianos. El mayor coste

recayó en ceftriaxona con 52.483 ptas diarias, cefotaxima con 40.402 ptas diarias y ciprofloxacino con 34.783 ptas diarias. Los 10 antimicrobianos más costosos se señalan en la figura 1.

Globalmente, el uso de antimicrobianos fue valorado como correcto en 57 pacientes (72,2%) y como incorrecto en 22 pacientes (27,8%). En 6 pacientes (7,6%) se consideró que no estaba indicado la prescripción de ningún antibiótico. Entre los pacientes en los que si estaba indicado el tratamiento con antimicrobianos, el error más frecuente fue una duración excesiva del tratamiento (17,8%) seguido de una incorrecta elección del fármaco (6,8%) y de una dosificación errónea (2,7%). El 20,3% de los antimicrobianos indicados de forma empírica y el 12,5% de los empleados como tratamiento específico fueron usados de forma no adecuada. En la figura 2 se expresa la valoración global del tratamiento antimicrobiano por subgrupos terapéuticos.

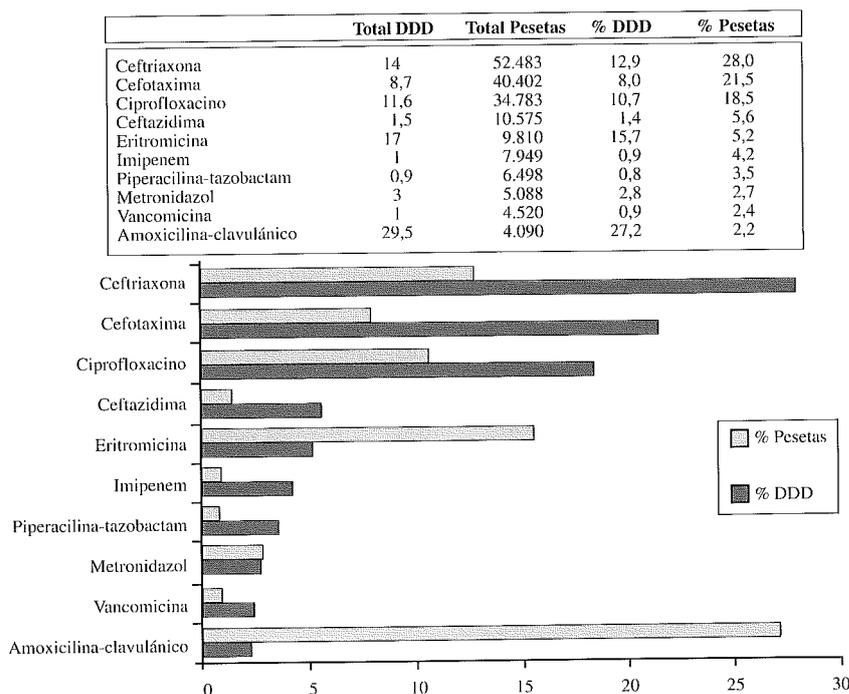


Figura 1. Relación de DDD y precio de los diez antimicrobianos más costosos.

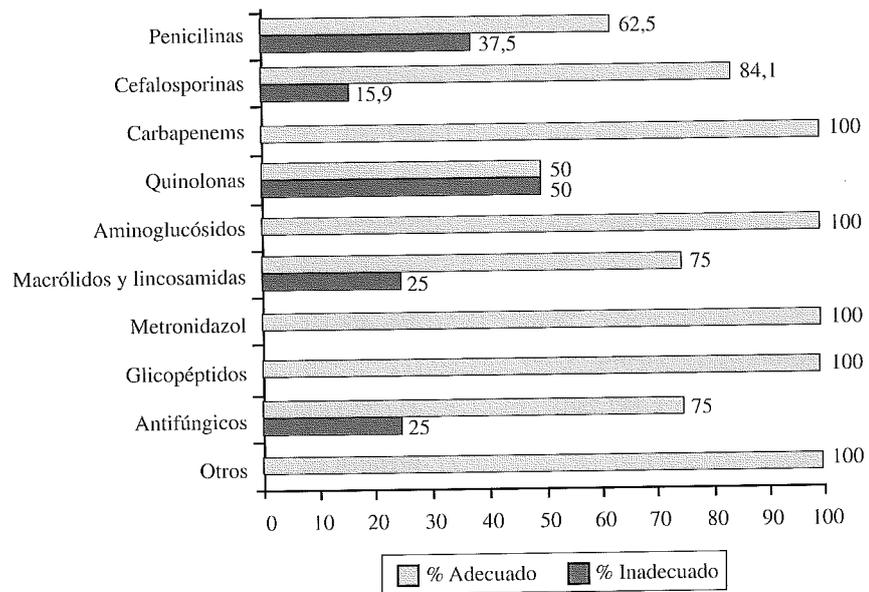


Figura 2. Calificación de uso por subgrupos terapéuticos.

DISCUSIÓN

La última década se ha caracterizado por cambios tan importantes en el mundo de las enfermedades infecciosas como la expansión y crecimiento de la infección por el VIH y la proliferación de nuevos agentes antivirales y antifúngicos, lo cual ha contribuido a un cierto desinterés por la infección bacteriana, su tratamiento y su coste. No obstante, la constante introducción de nuevos antibióticos, la creciente preocupación por el desarrollo de resistencias bacterianas y la conciencia más clara de una limitación de recursos obligan a reevaluar este problema.

La tasa de prevalencia global de uso de antimicrobianos que hemos observado en nuestro estudio (45,6%) puede parecer excesiva en comparación con otras. Distintos estudios nacionales¹⁴ y extranjeros^{6,7} reflejan lo que podríamos denominar "la ley del 30": que aproximadamente el 30% de los pacientes ingresados recibe tratamiento con antimicrobianos durante su estancia en el hospital. En nuestro país, según el proyecto EPINE¹⁶, estudio multi-

céntrico de amplia aceptación, la frecuencia de uso de los antimicrobianos ha aumentado desde el 33,8% en 1.990 al 35,8% en 1.997.

Sin embargo, es obvio que la frecuencia de uso de los fármacos antimicrobianos debe ponerse en relación con las tasas de infección. Mientras que nuestra prevalencia de infección nosocomial (8,1%) puede considerarse en límites esperables dentro del contexto nacional^{17,20} y europeo^{6,21,22}, la de la infección comunitaria (39,3%) es claramente superior a las comunicadas en otros estudios^{6,17,21}. Bien es cierto que las comparaciones tienen un valor simplemente orientativo y que los resultados de los estudios realizados en distintos hospitales suelen ser difícilmente comparables entre sí por las diferencias existentes entre las poblaciones hospitalarias estudiadas. Así, considerando exclusivamente los servicios de Medicina Interna la prevalencia de infección comunitaria según los datos del estudio EPINE¹⁶ fue del 37,5% en 1.997, cifra lógicamente muy superior a la de los servicios quirúrgicos y Unidades de Cuidados Inten-

sivos. Por otra parte, nuestra elevada cifra de infección comunitaria puede considerarse dentro de límites normales si tenemos en cuenta también el tamaño de nuestro hospital (en los hospitales pequeños la patología infecciosa comunitaria es más prevalente), el hecho de que presta servicio a un área poblacional de nivel socioeconómico medio y bajo y el indudable impacto que los procesos respiratorios tuvieron en la fecha de realización de este estudio.

De nuestro estudio no podemos extraer ninguna conclusión válida en la esfera microbiológica pero queremos resaltar el dato de que sólo en el 70,7% del total de infecciones se solicitaron estudios microbiológicos, resultando identificado el microorganismo/s responsable de la infección en tan sólo el 20,7% y sin identificar en el 50%. Estos datos pueden explicarse en primer lugar porque parte de los pacientes con infección comunitaria ya han sido tratados con antibióticos antes del ingreso, lo cual puede conducir a la negativización de los cultivos y en segundo lugar por la alta prevalencia encontrada de infecciones respiratorias; debido a las dificultades de recogida de muestras respiratorias válidas para estudio microbiológico y al indudable impacto de los procesos víricos, las infecciones respiratorias son las que suelen aportar un menor porcentaje de cultivos positivos (11,3% en nuestro estudio) y, en consecuencia, un mayor número de infecciones sin solicitud de cultivo.

El patrón de uso de los antimicrobianos que hemos observado puede catalogarse de esperable. Es conocido^{23,24} que el empleo de los "viejos" antimicrobianos (como las penicilinas) ha disminuido a favor de otros más nuevos, caros y de mayor espectro de acción (como las cefalosporinas), hecho que sin duda está condicionado por la emergencia de nuevos patógenos, la aparición de microorganismos resistentes, la necesidad de disminuir la toxicidad y de mejorar las propiedades farmacocinéticas, y también por la aplicación en ocasiones ciega de «rutinas y protocolos». En nuestro estudio el mayor consumo lo ostentan las cefalosporinas de tercera generación, seguidas de las aminopenicilinas y de las quinolonas, lo cual está en relación con los tipos de infección

encontrados (en concreto, la ya comentada elevada frecuencia de infecciones respiratorias), el conocimiento empírico de los patógenos causantes de los distintos tipos de infección en nuestro medio y los patrones de sensibilidad habituales para dichos patógenos. También en el estudio EPINE¹⁶ el conjunto de las cefalosporinas ocupan la primera posición. En realidad, el elevado empleo de cefalosporinas de tercera generación es un fenómeno universal^{23,26}, ligado al reconocimiento de sus beneficios intrínsecos, su escasa toxicidad y la comodidad de algún preparado de vida media larga. El peligro de su sobreutilización en determinados ambientes nosocomiales reside en la fácil capacidad de inducir multiresistencias bacterianas.

La terapia empírica es ampliamente mayoritaria (77,1%). Si bien es cierto que en muchas ocasiones es necesario instaurar un tratamiento empírico antes de conocer los resultados de cultivos y antibiogramas, lo es también que la prescripción de los antibióticos debería ajustarse al máximo a criterios objetivos establecidos en base a los resultados de laboratorio.

De todos los datos comentados, el mal uso de antimicrobianos constituye la variable más susceptible de intervención inmediata. Nuestra cifra del 27,8% de utilización incorrecta de estos fármacos no debe complacernos por habitual (25-65% en la literatura)^{1,24,27,28}. La causa más frecuente de error fue la inadecuada duración del tratamiento, seguida de la elección incorrecta del fármaco, como ya han apuntado otros autores²⁰. Aunque menor a otras comunicadas^{1,6}, debemos resaltar la cifra de un 5,2% de utilización de antibióticos en ausencia de infección.

Ningún hospital ha conseguido llegar al ideal de uso correcto de antimicrobianos, pero muchos de ellos han corregido, con adecuadas políticas de educación y restricción^{29,34}, muchos de los errores previos. En nuestra opinión existe un amplio margen de mejora y racionalización del empleo de estos fármacos. Si calculamos como objetivo alcanzable, en el plazo de un año, una reducción tan sólo del 25% de este mal uso de antimicrobianos, conseguiríamos, sólo en coste de medicamen-

tos, una reducción de 14.000 ptas diarias en nuestro servicio, lo cual generaría al cabo de un año un ahorro aproximado de 5.000.000 ptas.

«La mera vigilancia y control de uso de antibióticos es, posiblemente, la actitud que de forma más directa influye sobre el patrón de consumo»³⁵. A nuestro juicio, los estudios de este tipo, fáciles de realizar, ofrecen datos inestimables para la reflexión y la actuación.

Agradecimientos

Al Dr. D. E. Bouza, por sus enseñanzas y las atenciones que me ofreció.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Trabajo EPINCAT. Prevalencia de las infecciones nosocomiales en Cataluña (II). Gérmenes y antimicrobianos. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 161-168.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Planificación Sanitaria. Encuesta epidemiológica de prevalencia en un punto de la infección hospitalaria y uso clínico de antimicrobianos en España. Análisis descriptivo de resultados. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo 1986.
3. VAQUÉ J, ROSSELLÓ J, CAMPINS M, PASSARELL MA, ALBIOL E, SALA R et al. Prevalencia de las infecciones en un hospital medicoquirúrgico de tercer nivel (II). Uso de antibióticos. *Med Clin (Barc)* 1987; 89: 362-365.
4. LÓPEZ A, ABAD F, BISCHOFBERGER C. Prescripción y utilización de los antibióticos en el medio hospitalario. *Med Prev* 1996; 2: 13-19.
5. PAUL WB, CHAUDHURI KR. Antibiotic audit in a district general hospital. *Commun Dis Scotland* 1983; 17: 9-14.
6. VALINTELIENE R, JURKUVENAS V, JEPSEN OB. Prevalence of hospital-acquired infection in a Lithuanian hospital. *J Hosp Infect* 1996; 34: 321-329.
7. LEW DP, GARBINO J, GERBER AU, SUDRE P and the Swiss Committee of Anti-Infective Agents. Use of antimicrobials in Swiss hospitals. *Drugs* 1996; 52 (Suppl 4): 88S-91S.
8. SPENCER RC. Prevalence studies in nosocomial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 95-98.
9. CREDÉ WB, HIERHOLZER WJ. Analytic strategies in hospital epidemiology: cross-sectional studies. *Infect Control Hospital Epidemiol* 1989; 10: 321-325.
10. McCABE WR, JACKSON GG. Gram negative bacteremia. I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962; 110: 847-855.
11. GARNER JS, JARVIS WR, EMORI TG, HORAN TC, HUGHES JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-140.
12. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Med* 1992; 20: 864-874.
13. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC). Classification and Defined Daily Doses (DDD). WHO, Oslo 1993.
14. MANDELL GL, BENNETT JE, DOLIN R. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York: John Wiley & Sons 1995.
15. GILBERT DN, MOELLERING RC, SANDE MA. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 28th ed. Vienna: Antimicrobial therapy, Inc 1998.
16. Grupo de Trabajo EPINE. Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. EPINE 1990-1997. Resultados de los estudios de prevalencia de los años 1995, 1996 y 1997. Vaqué J, editor. Madrid: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene 1998.
17. VAQUÉ J, ROSSELLÓ J, TRILLA A, MONGE V, GARCÍA-CABALLERO J, ARRIBAS JL et al. Nosocomial infections in Spain: results of five nationwide serial prevalence surveys (EPINE Project, 1990 to 1994). *Nosocomial Infections Prevalence Study in Spain. Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 293-297.
18. Grupo de Trabajo EPINCAT. Prevalencia de las infecciones nosocomiales en Cataluña (I). Infecciones y factores de riesgo. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 41-52.
19. Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre infección hospitalaria. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 20-24.
20. BOUZA E, COSÍN J y Grupo Cooperativo para el Estudio de la Infección. Estudio de prevalencia de infección hospitalaria y consumo de antimicrobianos. *Med Clin (Barc)* 1986; 87: 353-358.
21. EMMERSON AM, ENSTONE JE, GRIFFIN M, KELSEY MC, SMYTH ETM. The Second National Prevalence Survey of infection in hospitals-over-

- view of the results. *J Hosp Infect* 1996; 32: 175-190.
22. GASTMEIER P, KAMPF G, WISCHNEWSKI N, HAUER T, SCHULGEN G, SCHUMACHER M et al. Prevalence of nosocomial infections in representative German hospitals. *J Hosp Infect* 1998; 38: 37-50.
 23. McCAIG LF, HUGHES JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 1995; 273: 214-219.
 24. JONES RN. Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in hospitalized patients. *Am J Med* 1996; (Suppl 6A): 3S-12S.
 25. PARRA A, GÓMEZ J. Patrones de cambio en el uso de antibióticos en hospitales: bases y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 25-29.
 26. JOSHI N, MILFRED D. The use and misuse of new antibiotics. A perspective. *Arch Intern Med* 1995; 155: 569-577.
 27. SILOS MUÑOZ JL, MUÑOZ SANZ A. Auditoría del consumo de antimicrobianos en un hospital general. *Rev Clin Esp* 1987; 180: 283-284.
 28. LAGUNA P, MOYA MS, GARCÍA F, SALGADO R, CALABRESE S. Utilización de antibióticos en un servicio de urgencias hospitalario. Calidad de prescripción. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 431-436.
 29. GYSSENS IC, KULLBERG BJ. Improving the quality of antimicrobial drug use can result in cost containment. *Pharm World Sci* 1995; 17: 163-167.
 30. McELNAY J, SCOTT MG, SIDARA JY, KEARNEY P. Audit of antibiotic usage in a medium-sized general hospital over an 11-year period. *Pharm World Sci* 1995; 17: 207-213.
 31. GUGLIELMO BJ. Practical strategies for the appropriate use of antimicrobials. *Pharm World Sci* 1995; 28: 96-102.
 32. JARVIS WR. Preventing the emergence of multidrug-resistant microorganisms through antimicrobial use controls: the complexity of the problem. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 490-495.
 33. GYSSENS IC, BLOK WL, VAN DER BROEK PJ, HEKSTER YA, VAN DER MEER JW. Implementation of an educational program and an antibiotic order form to optimize quality of antimicrobial drug use in a department of internal medicine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 904-912.
 34. GÓMEZ J. La política de antibióticos en los hospitales de España: papel del consultor de infecciones para su optimización. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 300-301.
 35. Grupo de trabajo sobre política de antibióticos. La política de antibióticos. *Med Clin (Barc)* 1987; 88: 547-551.