

Impacto económico y ecológico del infectólogo en los hospitales

The economic and ecologic impact of infectious diseases specialists in hospitals

JUAN CARLOS CATAÑO • MEDELLÍN

Resumen

Introducción: los infectólogos en nuestro país han desempeñado un papel importante en la prescripción hospitalaria de antibióticos, pero no se ha realizado una evaluación de la costo-efectividad de tener infectólogo en los hospitales.

Objetivos: determinar el impacto de varias medidas de control en la prescripción de antibióticos implementadas por un infectólogo en una clínica de tercer nivel de Medellín, con respecto a las tasas de infección nosocomial, la sensibilidad de los gérmenes nosocomiales aislados, el consumo y costos del uso de antibióticos.

Material y métodos: estudio descriptivo y prospectivo, en el cual un infectólogo implementó una política de restricción en el uso de varios antibióticos durante un año. Los resultados se expresan en porcentajes y números absolutos para ser comparados utilizando diferentes métodos estadísticos.

Resultados: con la implementación de esta política, se logró recuperar o mantener la sensibilidad de varios de los gérmenes nosocomiales a antibióticos de bajo impacto biológico, logrando además disminuir el consumo general de antibióticos en un 28%, representando un ahorro neto de \$551'492.934. También se evidenció una disminución en el consumo de antibióticos por dosis diarias definidas administradas y finalmente todo esto hizo posible disminuir la tasa de infección nosocomial de 2,4 a 1,44.

Conclusión: contar con la asesoría de un infectólogo en los hospitales de alta complejidad, es una medida costo-efectiva para disminuir las tasas de infección nosocomial y los costos de la atención en salud, logrando mejorar o mantener los patrones de susceptibilidad de los gérmenes nosocomiales. (*Acta Med Colomb 2008; 33: 58-62*).

Palabras clave: *enfermedades infecciosas, dosis diaria definida, antibióticos, costos, hospitales, economía.*

Abstract

Background: infectious diseases specialists in our country have been playing an important role in hospital antibiotic prescription, but there is no evaluation of cost-effectiveness of having infectious diseases specialists in hospitals.

Objectives: determine the impact of several antibiotic prescription policies imposed by an infectious diseases specialist in a third level clinic in Medellín, according to nosocomial infection rates, nosocomial bacterial susceptibility patterns, and antibiotics use costs.

Methods: descriptive and prospective study, carried out in a third level clinic in Medellín, where an infectious disease specialist imposed a restriction policy for prescription of several antibiotics during one year. Results were expressed in terms of percentages and absolute numbers for being compared using different statistic tests.

Results: with the implementation of this policy, we recover or preserve the sensibility of several nosocomial bacteria to low biological impact antibiotics. Besides we decreased the total expenditure because of antibiotics use by 28%, which represented savings for \$551'492,934. We also decreased the total consumption of antibiotics according to the daily defined doses point of view, and finally it was possible to decrease the nosocomial infection rate from 2,4 to 1,44.

Dr. Juan Carlos Cataño Correa: Internista Infectólogo, Clínica Las Vegas, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Cataño Correa, Calle 8 sur No. 43B-112, Medellín, Colombia. Teléfono: (57-4) 448-1001 e-mail: kataju@hotmail.com

Recibido: 29/VI/07 Aceptado: 02/III/08

Conclusions: having an infectious disease specialist in high complexity hospitals is a cost-effective measure to decrease the nosocomial infections rate and health costs, improving the nosocomial bacterial susceptibility patterns (*Acta Med Colomb* 2008; 33: 58-62).

Key words: *infectious diseases, daily defined doses, antibiotics, cost, hospitals, health care economics.*

Introducción

En una época en donde los costos en salud y el alarmante aumento de la resistencia bacteriana son un problema, no sólo en los países en desarrollo, sino en el mundo (1, 2); una política institucional que restrinja el libre uso de antibióticos es crucial (3, 4). Los antibióticos, en una institución de salud, representan el 30% del presupuesto destinado para medicamentos, y se conoce que más de la mitad de estas prescripciones son retrospectivamente inadecuadas (3, 5, 6), de otro lado, varios estudios reportan como las consultas y la vigilancia en el uso de antibióticos realizada por un infectólogo, logran mejorar la calidad en la prescripción (5-13).

Existe una vasta cantidad de artículos en la literatura mundial que demuestran cómo la resistencia bacteriana es una consecuencia directa de la presión selectiva que el uso indiscriminado de antibióticos ejerce sobre ellas (2, 14-17). Las políticas para la restricción de antibióticos se han asociado con una disminución en la resistencia de las bacterias a los antibióticos, logrando ahorros significativos en la atención en salud, sin que esto influya en forma negativa la morbimortalidad de los pacientes (2, 3, 12, 14, 16-20). La mayoría de los estudios que demuestran el impacto ecológico y económico de una política de restricción de antibióticos son realizados en países desarrollados; a continuación se describe el impacto de esta medida en una clínica de tercer nivel en la ciudad de Medellín.

Material y métodos

Es un estudio descriptivo y prospectivo realizado en una clínica de tercer nivel en la ciudad de Medellín, compuesta por 100 camas de hospitalización, una UCI neonatal y una UCI de adultos. El estudio se realizó durante dos años, los cuales se dividieron en un año preintervención y un año posintervención. Posterior al primer año de observación se contó con la asesoría de un infectólogo de medio tiempo (4 horas al día) para dirigir el comité de vigilancia epidemiológica e implementar la política de restricción de antibióticos; además, se nombró una enfermera de tiempo completo para ejercer similares funciones. La política dictaba que los siguientes antibióticos eran de alto valor biológico y económico, y que por lo tanto requerían aprobación por el infectólogo para su prescripción: vancomicina, carbapenems, linezolid y cefepime. Diariamente la enfermera revisó las historias clínicas de los pacientes a quienes se les recetaron los antibióticos restringidos, y se le informó al infectólogo para que en conjunto se definiera la real pertinencia de dicho tratamiento, una vez analizado si el tipo de infección o el germen involucrado permitían utilizar otro antibiótico de menor valor biológico

y económico, se discutía el caso directamente con el médico tratante para ajustar el manejo.

Se realizó un seguimiento prospectivo, a través del departamento de compras, de los gastos que realizó la clínica en términos de consumo de antibióticos como dosis diaria definida por 100 días-cama según el programa ABC cal – *antibiotic consumption calculator* (Microsoft Excel Application) versión 3.0. La susceptibilidad de los gérmenes aislados en la clínica se determinó con el sistema Vitek® de BioMerieux, siguiendo los puntos de corte del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*). Los datos sobre infección nosocomial se obtuvieron a partir del censo diario que realiza la enfermera asignada a esta función, donde cada caso se discutió con el infectólogo para definir la verdadera naturaleza nosocomial del evento.

El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de Ji² para variables categóricas, y la prueba de t de Student o U de Mann Whitney para variables cuantitativas independientes si distribuían normalmente o no según la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se consideró estadísticamente significativo un valor de P < 0,05. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 12.0 (Chi, IL, USA).

Resultados

En general, el número de aislamientos microbiológicos disminuyó. Dentro del grupo de los gram positivos, la mayoría de los aislamientos corresponden a *Staphylococcus aureus*, el cual presentó una sensibilidad a oxacilina que aumentó del 81% al 88%, pero sin alcanzar significancia estadística (p 0,07), mientras que para *Staphylococcus epidermidis* se conservó estable en 21%. Llama la atención cómo se preserva la alta sensibilidad de ambos gérmenes a clindamicina, 45% y 90% respectivamente; y trimetoprim/sulfametoxazol, 50% y 97% respectivamente (Tablas 1a y 1b).

Dentro del grupo de los Gram negativos llama la atención la forma como se recuperó sensibilidad a cefepime y cefotaxime en *Klebsiella pneumoniae* pasando de 74% a 94% (p 0,03) y de 74% a 90% (p 0,047) respectivamente. Con respecto a *Pseudomonas aeruginosa*, se recuperó sensibilidad a cefepime y a piperacilina/tazobactam pero sin alcanzar significancia estadística, pasando de 63% a 73% (p 0,09) y de 72% a 82% (p 0,09) respectivamente; preocupa el encontrar una disminución de la sensibilidad a carbapenems, donde para imipenem bajó de 77% a 66% (p 0,06) y para meropenem bajó de 80% a 76% (p 0,5) sin alcanzar significancia estadística. No se encontraron cambios significativos en los patrones de sensibilidad de *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae* (Tablas 1a y 1b).

Tablas 1a y 1b. Porcentaje de sensibilidad de los principales gérmenes comparando el periodo pre y posintervención.

AMK: amikacina, AMP: ampicilina, AMS: ampicilina/sulbactam, CFZ: cefazolina, FEP: cefepime, NIT: nitrofurantoina, CTX: cefotaxima, CAZ: ceftazidima, PTZ: piperacilina/tazobactam, CIP: ciprofloxacina, CLI: clindamicina, GEN: gentamicina, IMP: imipenem, OXA: oxacilina, TMS: trimetoprim/sulfa, MER: meropenem. S.epid: S.epidermidis, S.aure: S.aureus, E.cloa: E.cloacae, K.pneu: K.pneumoniae, P.aeru: Paeruginosa.

Tabla 1a. Porcentaje de sensibilidad de los principales gérmenes en el periodo preintervención.

Bact	No.	AMK	AMP	AMS	CFZ	FEP	NIT	CTX	CAZ	PTZ	CIP	CLI	GEN	IMP	OXA	TMS	MER
S. epid	141	-	4	22	21	-	100	19	-	-	42	45	26	-	21	50	-
S. aure	232	-	2	81	81	-	100	77	-	-	79	83	87	-	81	99	-
E. cloa	98	83	2	5	-	87	70	59	60	57	67	-	68	100	-	74	100
E. coli	858	99	41	43	-	97	97	97	97	92	71	-	88	100	-	54	100
K. pneu	129	96	0	54	-	74	77	74	74	76	96	-	85	100	-	74	100
P. aeru	123	75	0	0	-	63	1	-	65	72	67	-	60	77	-	-	-
P. aeru	123	75	0	0	-	63	1	-	65	72	67	-	60	77	-	-	-

Tabla 1b. Porcentaje de sensibilidad de los principales gérmenes en el periodo posintervención.

Bact	No.	AMK	AMP	AMS	CFZ	FEP	NIT	CTX	CAZ	PTZ	CIP	CLI	GEN	IMP	OXA	TMS	ERS
epid	129	-	4	22	21	-	100	19	-	-	42	45	26	-	21	50	-
S.aure	171	-	0	88	88	-	100	87	-	-	93	90	93	-	88	97	-
E.cloa	63	85	0	2	-	85	77	65	64	61	70	-	71	100	-	79	100
E.coli	592	100	36	39	-	99	98	99	98	97	68	-	83	100	-	49	100
K.pneu	79	94	-	53	-	94	77	90	89	76	93	-	85	96	-	81	100
P.aeru	100	85	-	-	-	73	1	-	69	82	63	-	63	66	-	0	76

Las infecciones nosocomiales en general disminuyeron, con una tasa que bajó de 2,4 a 1,44 (p < 0,0001); pero evidenciando un mayor impacto en la infección de herida quirúrgica, que disminuyó de 1,4 a 1,0 (p 0,03); en la neumonía asociada a ventilador, que disminuyó de 2,4 a 0,85 (p 0,001); en la bacteriemia asociada a catéter venoso central que disminuyó de 0,7 a 0,37 (p 0,02); y sin alcanzar diferencia significativa en la infección urinaria (p 0,79) (Tabla 2).

El consumo de antibióticos determinado como dosis diaria definida (DDD) por 100 días-cama demostró una disminución significativa en el consumo de aztreonam, metronidazol, amikacina, linezolid, vancomicina, trimetoprim/sulfametoxazol, cefazolina, cefepime, ceftriaxona y carbapenems (p < 0,0001); con un aumento significativo en el consumo de ciprofloxacina, clindamicina, ceftazidima, gentamicina, oxacilina, cefoperazona/sulbactam, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam, cefalotina y cefradina (p < 0,0001) y sin cambios significativos en el consumo de moxifloxacino y claritromicina (Tablas 3a y 3b).

Los gastos que realizó el hospital en términos de consumo de antibióticos mostraron que se pasó de invertir \$1.967'870.336 en el año preintervención (utilizando una mezcla de antibióticos genéricos y originales), a invertir \$1.416'337.402 en el año posintervención (utilizando sólo antibióticos originales), lo que representa una disminución en el consumo general de antibióticos del 28%, con un

Tabla 2. Tasa de infecciones nosocomiales pre y posintervención.

Tipo de infección	PRE	POS	P	Eventos		
	Tasa x 100			PRE	POS	
Infec. nosocomial	2,4	1,44	<0,0001	7.034	8.913	Egresos
Infec. HDA DCA	1,4	1,0	0,03	6.220	7.334	Cirugías
Neumonía x Ventilador	2,4	0,85	0,01	1.057	816	Días/Ventilador
Infección urinaria	0,5	0,44	0,79	4.484	3.778	Días/CVC
Bacteremia x CVC	0,7	0,37	0,02	4.107	5.359	

INFECC. HDA. QCA: Infección de herida quirúrgica
 NEUMONIA x VENTILAR: Neumonía asociada a ventilador
 BACTERIEMIA x CVC: Bacteriemia asociada a catéter venoso central

ahorro neto de \$551'492.934 (Tabla 4a). Pero si miramos sólo el consumo de los antibióticos hacia los cuales estaba dirigida la política de restricción, vemos que en el año preintervención se invirtieron \$766'870.916, y que en el año posintervención se disminuyó a \$305'261.936, lo que representa una disminución en el consumo de estos antibióticos del 60%, con un ahorro neto de \$461'608.980 (Tabla 4b), lo que corresponde al 83,6% del ahorro total neto.

Discusión

La disminución en el número de aislamientos microbianos se debió en gran parte a que se dejaron de procesar

Tabla 3a. Dosis diaria definida (DDD) de antibióticos en general por 100 días-cama. Disminución en el consumo total de antibióticos comparando el periodo pre y posintervención.

Artículo	DDD pre-intervención	DDD pos-intervención	p
Aztreonam	4,75	2,24	< 0,0001
Metronidazol	17,39	13,04	< 0,0001
Amikacina	15,24	8,47	< 0,0001
Linezolid	4,77	2,60	< 0,0001
Vancomicina	30,20	20,35	< 0,0001
Trimetoprim/Sulfa	22,14	17,65	< 0,0001
Cefazolina	137,23	82,22	< 0,0001
Ciprofloxacina	102,63	141,20	< 0,0001
Moxifloxacina	2,75	2,99	0,73
Clindamicina	20,72	43,61	< 0,0001
Ceftazidima	0,16	7,53	< 0,0001
Cefepime	13,32	8,30	< 0,0001
Gentamicina	36,35	54,73	< 0,0001
Claritromicina	1,65	2,53	0,21
Oxacilina	79,76	122,44	< 0,0001
Ceftriaxona	50,74	27,66	< 0,0001
Cefoperazona/Sulbactam	0,43	2,70	< 0,0001
Meropenem	49,36	15,17	< 0,0001
Ampicilina/Sulbactam	95,68	126,57	< 0,0001
Piperacilina/Tazobactam	15,62	34,80	< 0,0001
Cefalotina	88,79	162,48	< 0,0001
Imipenem	15,08	3,82	< 0,0001
Cefradina	12,20	21,87	< 0,0001

Tabla 3b. Dosis diaria definida (DDD) de antibióticos de alto valor biológico y económico por 100 días cama. Disminución en el consumo de antibióticos de alto valor biológico y económico comparando el periodo pre y pos-intervención.

Artículo	DDD pre-intervención	DDD pos-intervención	p
LINEZOLID	4,77	2,60	< 0,0001
VANCOMICINA	30,20	20,35	< 0,0001
CEFEPIME	13,32	8,30	< 0,0001
MEROPENEM	49,36	15,17	< 0,0001
IMIPENEM	15,08	3,82	< 0,0001

cultivos de muestras consideradas no significativas, contaminaciones o colonizaciones (ej. hisopados de heridas y urocultivos por sondas viejas). En el grupo de los gram positivos es muy importante el hallazgo de tener una alta sensibilidad a clindamicina y trimetoprim/sulfametoxazol, lo que facilitó que eventualmente y dependiendo del tipo de paciente y de infección, evitar el uso masivo de vancomicina en casos de infección por MRSA (*Staphylococcus aureus* meticilinoresistente) y MRSE (*Staphylococcus epidermidis*

Tabla 4a. Costo total de antibióticos pre y posintervención. Disminución en los gastos que representan el consumo total de antibióticos comparando el periodo pre y posintervención.

Consumo preintervención	Consumo posintervención
\$ 1.967'870.336	\$ 1.416'377.402
Diferencia	\$ 551'492.934
Disminución de gastos	28%

Tabla 4b. Costo total de antibióticos de alto valor biológico y económico pre y posintervención. Disminución en los gastos que representan el consumo de antibióticos de alto valor biológico y económico comparando el periodo pre y posintervención.

Consumo preintervención	Consumo posintervención
\$ 766'870.916	\$ 305'261.936
Diferencia	\$ 461'608.980
Disminución de gastos	60%

meticilinoresistente), con lo cual se disminuye su impacto ecológico y económico. Es muy importante el hecho de que la sensibilidad a oxacilina en las cepas de *S. aureus* se conserva e incluso muestra una tendencia estadísticamente no significativa hacia el aumento.

En el grupo de gram negativos es muy significativa la forma como se recuperó sensibilidad a cefepime y cefotaxime en las cepas de *K. pneumoniae* permitiendo el uso empírico de estos antibióticos antes de un carbapenem o de-escalar en los casos que así lo permitan. En el caso de *P. aeruginosa*, el aumento de la sensibilidad a cefepime y piperacilina/tazobactam no fue estadísticamente significativo, pero esta tendencia permite utilizar en algunos casos estos antibióticos antes que un carbapenem, más aun cuando se evidencia la aparición cada vez más frecuente de cepas resistentes a carbapenems, aunque sin alcanzar significancia estadística, ante esta preocupación se realizó un seguimiento a estos pacientes, y se logró determinar que todos los casos provenían de infecciones adquiridas en otros hospitales. Infortunadamente, las medidas implementadas no han tenido un impacto significativo en *E. coli* y *E. cloacae*, debido muy posiblemente a que la mayoría de estos aislamientos provienen de la comunidad, sitio donde las medidas implantadas no tienen mayor efecto.

La política de restricción de antibióticos tuvo un impacto positivo y significativo en la tasa de infecciones nosocomiales, esto debido a que no sólo se evitó una presión selectiva en la flora de la institución, sino que también la política incluyó una constante vigilancia del uso de las profilaxis quirúrgicas, el uso prolongado de catéteres centrales y sondas vesicales, así como también de las medidas de aseo bronquial y lavado de manos.

La reducción de las dosis diarias definidas (DDD) por 100 días-cama de aztreonam, metronidazol, amikacina, linezolid, vancomicina, trimetoprim/sulfametoxazol, cefazolina,

cefepime, ceftriaxona y carbapenems fue posible no sólo gracias a la política de vigilancia, sino también a la correcta interpretación del antibiograma, a la exclusión de cultivos de mala calidad y al de-escalamiento en la terapéutica que es la responsable del aumento en el consumo de ciprofloxacina, clindamicina, ceftazidima, gentamicina, oxacilina, cefepirazona/sulbactam, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam, cefalotina y cefradina, la mayoría de los cuales tienen un menor valor biológico y económico.

La reducción del 28% en el consumo general de antibióticos y del 60% en los de alto valor biológico, permitió no sólo impactar de forma positiva los patrones de sensibilidad de los gérmenes aislados y el índice de infecciones nosocomiales, sino también tener enormes ahorros en los gastos derivados del uso y el abuso de antibióticos durante el periodo de estudio, a pesar de haber pasado de una mezcla de genéricos y originales a una política institucional para el uso de antibióticos sólo en su presentación original. Es importante resaltar que el 83,6% del ahorro total neto se debió al cambio de prescripción de un antibiótico de alto valor biológico por uno de menor valor no sólo biológico sino económico.

Como ya ha sido demostrado en estudios similares llevados a cabo en grandes hospitales de países desarrollados (3, 6, 12, 14, 16-20), la implementación de una política institucional de restricción de antibióticos, en la cual el infectólogo lidera la toma de decisiones y la vigilancia en la prescripción, se asocia con un impacto positivo en los gastos derivados de la atención en salud, en los patrones de susceptibilidad de los gérmenes nosocomiales aislados y en la tasa de infección nosocomial.

Se sugiere, entonces, que las entidades de salud que atienden patologías de alta complejidad, implementen políticas similares a las aquí mencionadas, con el fin de mejorar las tasas de infección nosocomial, los patrones de susceptibilidad de su flora, y poder ofrecer servicios de salud de alta calidad pero a menor costo, logrando tener un impacto positivo en nuestro ya empobrecido sistema de salud, y en nuestra ya resistente ecología hospitalaria.

Infelizmente no tenemos datos precisos sobre la morbimortalidad y la estancia hospitalaria derivada de las infecciones, por lo tanto no podemos determinar si las medidas implantadas tuvieron algún impacto, positivo o negativo, en la salud de nuestros pacientes.

Agradecimientos

Quiero agradecer la invaluable ayuda de:

1. Dr. Jorge Hernando Donado Gómez, Médico Internista y Epidemiólogo.
2. Dra. María Victoria Uribe, Médica Microbióloga.
3. Ana María Ramírez, Bacterióloga.
4. Oleda Serna, Auxiliar de Enfermería.
5. Liliana Gómez, Química Farmaceuta.

Sin los cuales mi labor diaria y este artículo no serían posibles.

Declaración de conflictos de interés y financiación

Como único autor, declaro no tener ningún conflicto de interés. No recibí ningún aporte financiero para realizar este trabajo, distinto a mis honorarios como empleado de la institución donde se realizó la investigación.

Referencias

1. **Jasovich A.** El control de los antibióticos: Hasta donde duela?. *Rev Chil Infect* 2003; **20** suppl 1: 63-9.
2. **Sáez-Llorens X, Castrejón De Wong MM, Castaño E, De Suman O, De Moros D, De Atencio I.** Impact of an antibiotic restriction policy on hospital expenditures and bacterial susceptibilities: a lesson from a pediatric institution in a developing country. *Pediatr Infect Dis J* 2000; **19**: 200-6.
3. **Salama S, Roststein C, Mandell L.** A multi-disciplinary hospital-based antimicrobial use program: impact on hospital pharmacy expenditures and drug use. *Can J Infect Dis* 1996; **7**: 104-9.
4. **Classen DC, Burke JP, Wenzel RP.** Infectious diseases consultation: impact on outcomes for hospitalized patients and results of preliminary study. *Clin Infect Dis* 1997; **24**: 468-70.
5. **Sexton DJ.** Rates of infectious disease consultation in hospitals of different size and types, 1986-1987. *Rev Infect Dis* 1991; **13**: 527.
6. **McGowan JE Jr, Finland M.** Effects of monitoring usage of antibiotics: an interhospital comparison. *South Med J* 1976; **69**: 193-5.
7. **Wenzel RT.** The value of infectious disease specialists. *Clin Infect Dis* 1997; **24**: 456.
8. **Eron LJ, Passos S.** Early discharge of infected patients through appropriate antibiotic use. *Arch Intern Med* 2001; **161**: 61-5.
9. **Gómez J, Conde Caverro SJ, Hernández Cardona JL, Núñez ML, Ruiz Gómez J, Canteras M, et al.** The influence of the opinion of an infectious disease consultant on the appropriateness of antibiotic treatment in a general hospital. *J Antimicrob Chemother* 1996; **38**: 309-14.
10. **Petrak RM, Sexton DJ, Butera ML, Tenenbaum MJ, McGregor MC, Schmidt ME, et al.** The value of an infectious diseases specialist. *Clin Infect Dis* 2003; **36**: 1013-7.
11. **Sunenshine RH, Liedtke LA, Jernigan DB, Strausbaugh LJ.** Role of infectious diseases consultants in management of antimicrobial use in hospitals. *Clin Infect Dis* 2004; **38**: 934-8.
12. **Woodward RS, Medoff G, Smith MD, Gray JL 3rd.** Antibiotic cost savings from formulary restrictions and physician monitoring in a medical-school-affiliated hospital. *Am J Med* 1987; **83**: 817-23.
13. **Fluckiger U, Zimmermeli W, Sax H, Frei R, Widmer AF.** Clinical impact of an infectious disease service on the management of bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; **19**: 493-500.
14. **McGowan JE Jr.** Do intensive hospital antibiotic control programs prevent the spread of antibiotic resistance?. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; **15**: 478-83.
15. **Murray BE.** Can antibiotic resistance be controlled?. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1229-30.
16. **Frank MO, Batteiger BE, Sorensen SJ, Hartstein AI, Carr JA, McComb JS, et al.** Decrease in expenditures and selected nosocomial infections following implementation of an anti-microbial prescribing improvement program. *Clin Perform Qual Health Care* 1997; **5**: 180-8.
17. **White AL, Altmer RL, Wilson J, Cate TR, Stayer CE, Greeberg SB.** Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 1997; **25**: 230-9.
18. **Quintiliani R, Cooper BW, Briceland LL, Nightingale CH.** Economic impact of streamlining antibiotic administration. *Am J Med* 1987; **82** suppl 4A: 391-4.
19. **Cox S, Mpofu F, Berg A, Rode H.** The impact of subspecialty services on health care delivery – a community health centre based study. *S Afr Med J* 2006; **96**: 945-9.
20. **John JF Jr, Fishman NO.** Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis* 1997; **24**: 471-85.