

Daño colateral y toxicidad asociada al uso de anitibióticos.

Javier Murillas



- ***ESTRATEGIA 8.- MEJORAR LA SEGURIDAD DE LOS PACIENTES ATENDIDOS EN LOS CENTROS SANITARIOS DEL SNS***
 - ***3. Implantar a través de convenios con las Comunidades Autónomas proyectos que impulsen y evalúen prácticas seguras en ocho áreas específicas***
 - 110. Prevenir la infección nosocomial y las infecciones quirúrgicas.

Report of the Consensus
Conference on Antibiotic Resistance;
Prevention and Control (ARPAC)



Workshop 2: Antibiotic policies in European hospitals

Effectiveness of antibiotic control measures

- High-priority recommendations:
 - There should be national programmes coordinate antibiotic stewardship, practice. These should be integrated programmes for monitoring antibiotic resistance and consumption.

Daño colateral

- Definición
- Relevancia clínica
- Daño colateral específico de cada antimicrobiano.
- Posibles métodos de disminuir el DC en terapia antimicrobiana.

definición

- En el propio paciente, modificaciones de la flora comensal (“órgano” de nuestra economía cuyo buen funcionamiento es esencial), selección de microorganismos multiresistentes, diarrea asociada a *Clostridium difficile*.
- En el ecosistema del Hospital o de la comunidad, presión selectiva para el incremento de gérmenes multiresistentes (*superbugs*).

superbugs

- *S. Aureus* resistente a meticilina (MRSA)
- Bacilos gram negativos productores de BLEE, la plaga de los plásmidos...
- *P.aeruginosa* multiresistente.
- *Acinetobacter sp.* Multiresistente.
- *Enterococo sp.* resistente a vancomicina.

El uso de antimicrobianos siempre implica un riesgo significativo de efectos adversos:

```
graph TD; A[El uso de antimicrobianos siempre implica un riesgo significativo de efectos adversos:] --> B[Interacción del fármaco con el paciente, generalmente raro]; A --> C[Interacción del fármaco con la flora comensal, prácticamente garantizado];
```

Interacción del fármaco con el paciente,
generalmente raro

Interacción del fármaco con la flora comensal,
prácticamente garantizado

Asociación causal entre el uso de antimicrobianos y la aparición de resistencias

- Los cambios en el uso de antimicrobianos van paralelos a los cambios en la prevalencia de resistencias.
- La resistencia a antimicrobianos es más prevalente en las infecciones bacterianas nosocomiales/asociadas a cuidados sanitarios que en las adquiridas en la comunidad.
- Los pacientes con infecciones por gérmenes multiresistente, es más probable que hayan recibido antibióticos que los pacientes controles.
- Las áreas del Hospital con las tasas más altas de resistencias a antimicrobianos son también las de mayor tasa de uso de antibióticos.
- Aumentar el tiempo de exposición a antibióticos aumenta el riesgo de colonización por gérmenes multiresistentes.

Relevancia clínica

- Incremento en la morbimortalidad.
- Incremento de la estancia hospitalaria
- Costes (nuevos tratamientos, esfuerzos de control de la infección, efecto negativo del aislamiento...): 4-5 billones \$/año
- Costes sociales: pérdida de confianza en el sistema.

Complicado por:

- Aparición de resistencias al siguiente escalón de tratamiento.
- Disminución en I+D de nuevos fármacos frente a BGN.

Distorsionado por la industria:

- Interesa para algunas compañías sobredimensionar este problema para justificar el uso de nuevos AB (ertapenem, tigeciclina, cefepime...)

BAD BUGS, NO DRUGS

As Antibiotic Discovery Stagnates ...
A Public Health Crisis Brews



Aparición de gérmenes multiresistentes en la comunidad

- BLEE
 - ¿Comunitario, nosocomial, residencias, explotaciones ganaderas, bacterias ambientales?
 - GEIH BLEE 2000: 50% *E. Coli* BLEE comunitario, casi el 100% de la *Klebsiella* BLEE nosocomial
 - Ben-Ami (Israel): pacientes infectados por Enterobacteria productoras de BLEE sin contacto con el medio hospitalario (residencias, encamados cuidados en domicilio).
 - Rodríguez-Baño: *E. Coli* productor de BLEE comunitario asociado a utilización previa de quinolonas.
- MRSA: incidencia creciente de MRSA comunitario, con características diferentes del nosocomial (USA 300, leucocidina Pantón-Valentine)

Daño colateral específico de cada
antibiótico

The Commonality of Risk Factors for Nosocomial Colonization and Infection with Antimicrobial-Resistant *Staphylococcus aureus*, Enterococcus, Gram-Negative Bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*

Nasia Safdar, MD, and Dennis G. Maki, MD

Annals of Internal Medicine 2002

Impressive commonality of risk factors across these diverse multiresistant organisms:

- advanced age;
- underlying diseases and severity of illness;
- inter-institutional transfer of the patient, especially from a nursing home;
- prolonged hospitalization;
- gastrointestinal surgery or transplantation;
- exposure to invasive devices of all types, especially central venous catheters;
- exposure to antimicrobial drugs, especially cephalosporins.

Daño Colateral de cefalosporinas en Cocos Gram Positivos

- **VRE:** el uso de previo de C3G podría ser un factor de riesgo para la infección por VRE .
- **MRSA:**
 - el uso de C3G se ha asociado a la infección por MRSA,
 - la restricción del uso de C3G ha disminuido la tasa de MRSA en algún estudio.

- (Washio M, Mizoue T, Kajioka T, et al. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in a Japanese geriatric hospital. Public Health **1997**; 111:187–90).
- (Landman D, Chockalingam M, Quale JM. Reduction in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary. Clin Infect Dis **1999**; 28:1062–6).

Daño Colateral de cefalosporinas en Bacilos Gram Negativos

- Clara relación entre el uso previo de C3G y la colonización o infección por BGN multiresistentes.

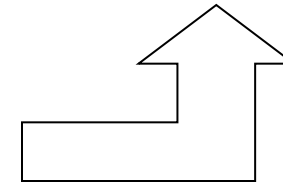
Knothe H, et al. 1983 Transferable resistance to cefotaxime, ceftaxime, cefamandole, and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection*;6:315-317

Kliebe, C. ET AL. 1985. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob. Agents Chemother.* **28**:302-307.

TABLA 1
Principales representantes de las cuatro generaciones de cefalosporinas
y año de inicio de su uso clínico

1.ª generación (año)		2.ª generación (año)		3.ª generación (año)		4.ª generación (año)	
Cefalotina	(1964)	Cefuroxima	(1977)	Cefotaxima	(1980)	Cefpiroma	(1992)
Cefalexina	(1970)	Cefamandol	(1977)	Cefsulodina	(1980)	Cefepima	(1994)
Cefaloridina	(1970)	Cefotiam	(1981)	Cefoperazona	(1981)	Cefclidina	-
Cefazolina	(1971)			Ceftriaxona	(1982)	Cefozopran	-
Cefradina	(1972)			Ceftizoxima	(1983)	Cefluprenam	-
Cefadroxilo	(1977)			Ceftazidima	(1983)	Cefoselis	-
Cefaclor	(1979)			Cefixima	(1987)		
Cefprozilo	(1991)			Cefterama	(1987)		
Loracarbef*	(1992)			Cefpodoxima	(1989)		
				Cefdinir	(1991)		
				Cefetamet	(1992)		
				Ceftibuteno	(1992)		

Loracarbef no puede ser considerado estrictamente como una cefalosporina, puesto que se trata de una carbacefema.



Asensio A, Oliver A, Gonzalez-Diego P, et al. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. Clin Infect Dis 2000;30:55–60.

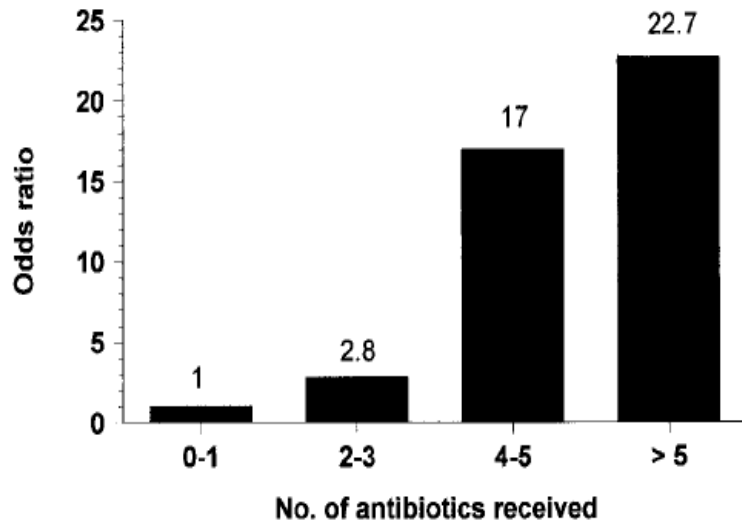


Figure 2. Association between an increase in risk of acquiring a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain and no. of antibiotics received (χ^2 test value for trend, 9.701; $P = .0018$).

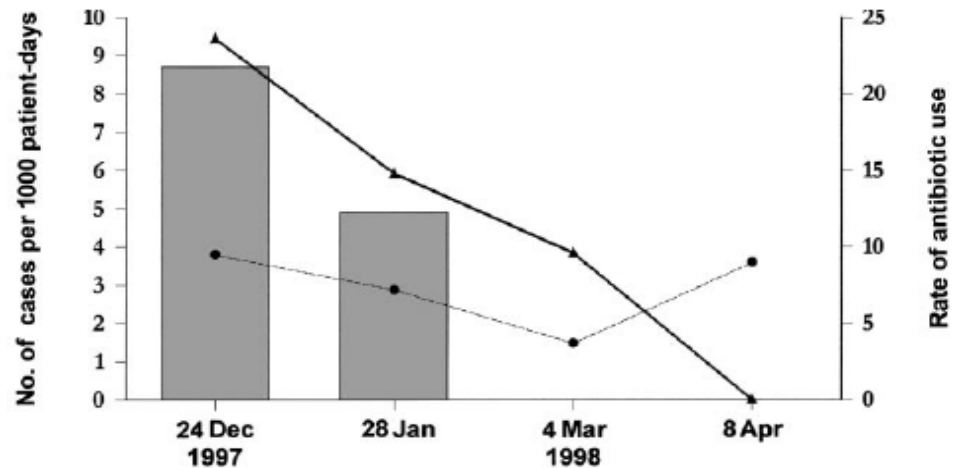


Figure 1. Incidence rates of colonization/infection by multiresistant *Klebsiella pneumoniae* and rates of use of antibiotics (no. of patient-days of antibiotic therapy per 100 patient-days) over the epidemic period, at 5-week intervals. Bars depict no. of new cases per 1000 patient-days; triangles and solid line, rate of third-generation cephalosporin use; and circles and dotted line, rate of aminoglycoside use (χ^2 test values for trend and rate of third-generation cephalosporin and aminoglycoside use: 56.8 and 15.3, respectively; P values, $<.001$).

Pena C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Linares J, Ariza J, Gudiol F. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 Jan;42(1):53-8.

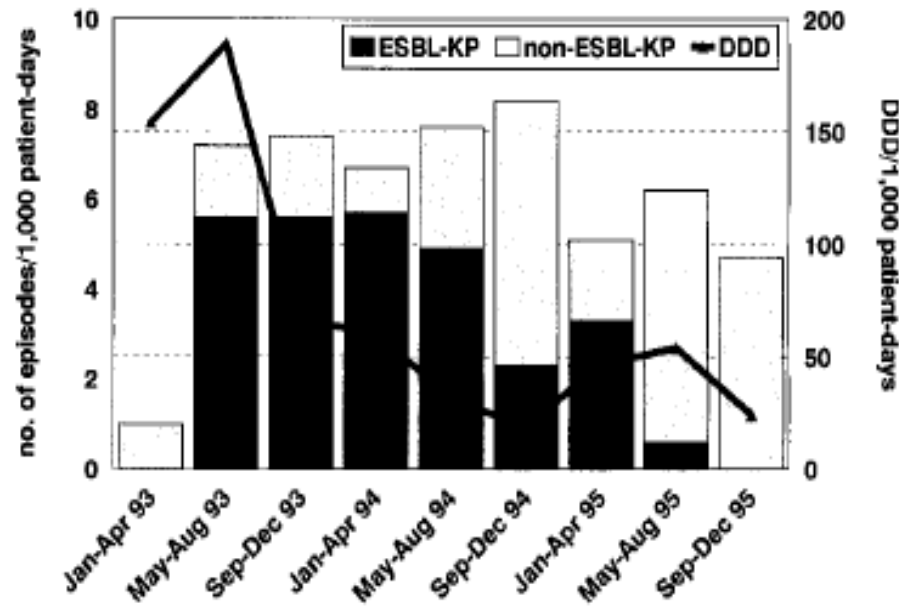


FIG. 2. ESBL-KP and non-ESBL-KP incidence rates in ICUs after the implementation of the restricted use of oxyimino- β -lactams in ICUs.

Concomitantly, an initial increase in imipenem use was observed (from 120 DDD/1,000 patient-days in 1992 to 164 DDD/1,000 patient-days in 1993).

Rahal JJ, Urban C, Horn D,. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial Klebsiella.

JAMA. 1998 Oct 14;280(14):1233-7.

Antibiotics	Year	Unpaired Median Monthly Gram Use (Range)	Change, %	P	Paired Median Monthly Gram Use (Range)	P
All cephalosporins	1995	5558 (4452 to 8858)	-80.1	<.001	-4709 (-7168 to -3208)	<.001
	1996	1106 (259 to 1690)				
Ceftazidime	1995	383 (60 to 523)	-72.5	<.001	-248 (-494 to 80)	<.005
	1996	66 (0 to 189)				
Cefotaxime	1995	253 (129 to 910)	-10.3	>.05	-96 (-750 to 208)	>.05
	1996	227 (6 to 350)				
Ceftriaxone sodium	1995	155 (61 to 296)	-39.4	<.05	-78 (-151 to 81)	<.05
	1996	94 (8 to 249)				
Cefotetan	1995	1450 (1068 to 2443)	-95.7	<.001	-1390 (-2386 to 899)	<.001
	1996	63 (5 to 187)				
Cefuroxime	1995	2210 (995 to 4494)	-91.3	<.001	-1928 (-4117 to -821)	<.001
	1996	192 (34 to 377)				
Cefazolin	1995	1428 (1177 to 2145)	-69.2	<.001	-1050 (-1898 to 568)	<.001
	1996	440 (106 to 676)				
Imipenem	1995	197 (76 to 463)	140.6	<.05	258 (-140 to 551)	.05
	1996	474 (119 to 627)				

The absolute number of patient-related imipenem-resistant *P aeruginosa* isolates increased hospital-wide from 67 in 1995 to 113 in 1996, a 68.7% increase

Mena A, Plasencia V, Garcia L, Hidalgo O, Ayestaran JI, Alberti S, Borrell N, Perez JL, Oliver A. Characterization of a large outbreak by CTX-M-1-producing *Klebsiella pneumoniae* and mechanisms leading to in vivo carbapenem resistance development. J Clin Microbiol. 2006 Aug;44(8):2831-7.

- Descripción de brote de 51 pacientes en la UCI de HSD, 44 muestras clínicas (30 pacientes respiratorias) y 7 en estudios de colonización intestinal.
- Desarrollo de resistencia a carbapenems en dos pacientes, en muestras clínicas y en sus estudios de colonización intestinal.
- Creciente número de comunicaciones de resistencia a carbapenems en cepas productora de BLEE o betalactamasas AMpC, debido a la selección de mutantes con permeabilidad reducida a estos antimicrobianos.

TABLE 1. Sources of the ESBL-producing *K. pneumoniae* epidemic clone for the 51 ICU patients during the 2005 outbreak

Source	No. (%) of patients
Intestinal colonization only	7 (13.7)
Isolation from clinical samples	44 (86.3)
Respiratory tract	30 (68.2)
Urinary tract	7 (15.9)
Wound infection	11 (25.0)
Vascular catheter	8 (18.2)
Blood	4 (9.1)
Others	4 (9.1)
≥2 sources	15 (34.1)

Daño Colateral de cefalosporinas en Bacilos Gram Negativos. Restricción c3g

- Paterson DL, Singh N, Rihs JD, Squier C, Rihs BL, Muder RR. Control of an outbreak of infection due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in a liver transplantation unit. *Clin Infect Dis* **2001**; 33:126–8.
- Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, Garcia RC, Jorgensen JH. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2000**; 21:455–8.
- Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* **1998**; 280:1233–7.

Cefalosporinas y *Clostridium difficile*

- Las cefalosporinas de tercera generación (a las cuales el *C. Difficile* es universalmente resistente) son el principal agente responsable de la CACD desde los años 80, desplazando a la clindamicina y a las penicilinas.
- Numerosas descripciones de disminución de incidencia tras restricción de cefalosporinas, y sustitución por ureidopenicilinas.
- Estudio PACTA: programa de control de AB (Hospital 12 Octubre) no impositivo, que consiguió reducción en el uso ab del 13,82% DDD/100 pacientes día y secundariamente, disminución de la incidencia de CACD y infección/colonización por *Cándida sp.*

Conclusiones daño colateral y cefalosporinas

- Son el primer agente responsable de la colitis asociada a *C. Difficile*.
- Responsables de la selección de enterobacterias productoras de BLEE.
- Dudosamente implicadas en MRSA y VRE.

Daño colateral y quinolonas

- Daño colateral en cgp
- Daño colateral asociado al uso de quinolonas en profilaxis (PBE y neutropenia febril).
- Quinolonas y BLEE
- Pseudomonas resistente a quinolonas.
- Retraso diagnóstico en tuberculosis

Daño colateral y quinolonas cocos gram positivos

- Asociación posible entre el uso de FQ y la emergencia de MRSA: la presión selectiva que favorece la selección de cepas resistentes a FQ, podría influenciar la resistencia a oxacilina por inhibición selectiva de las cepas más susceptibles de *S. Aureus* heteroresistentes. Las subpoblaciones supervivientes serían más resistentes a FQ y oxacilina.
- La exposición a niveles subinhibitorios de ciprofloxacino, se asocia a aumento de la adhesión y estado prolongado de portador de *S. Aureus*.

Bisognano C, Vaudaux P, Rohner P, et al:
Induction of fibronectin-binding proteins
and increased adhesion of quinolone-resistant
Staphylococcus aureus by subinhibitory
levels of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents
Chemother* 2000; 44:1428–1437

Venezia RA, Domaracki BE, Evans AM, et al:
Selection of high-level oxacillin resistance in
heteroresistant *Staphylococcus aureus* by
fluoroquinolone exposure. *J Antimicrob Chemother*
2001; 48:375–381



Fluorquinolone prophylaxis: it works!

L-991 Levofloxacin Compared to Placebo for Preventing Infection in Neutropenic Cancer Patients in a Multicenter, Double-Blind, Randomized, Controlled Trial.

MICOZZI ¹, G. BUCANEVE ², P. MARTINO ¹, F. MENICHETTI³, A. DEL FAVERO ², G.I.M.E.M.A Infection Program; Univ. "La Sapienza", Roma, Italy, ²Univ. di Perugia, Perugia, Italy, ³Ospedale Cisanello, Pisa, Italy.

END-POINT	LEVOFLOXACIN	PLACEBO	P VALUE
	n=339 (%)	n=336 (%)	
Patients with Febrile Episode	221 (65)	290 (86)	< 0.001
Microbiologically Documented Infections	74 (22)	131 (39)	< 0.001
Gram-negative bacteremias	15 (4)	38 (11)	0.001
Gram-positive bacteremias	37 (11)	54 (16)	0.06
Fever of unknown origin	117 (34)	126 (37)	0.4
Survival	330 (97)	319 (95)	0.2



Fluorquinolone prophylaxis in granulocytopenic

Cancer patients: **yes, but!**

O.Marchetti

- Beneficio marginal en la mortalidad global y la mortalidad de causa infecciosa.
- Emergencia de BGN resistentes a FQ y gram positivos que complican el tratamiento empírico de la neutropenia febril

Leibovici et al . **Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients in microbial resistance: systematic review and meta-analysis.**

J Antimicrob Chemother. 2007 Jan;59(1):5-22. Epub 2006 Oct 30

- Patients treated with quinolones have a non-significant increase in colonization by quinolone-resistant bacteria.
- There is no difference in the number of infections caused by pathogens resistant to quinolones.
- As quinolone prophylaxis reduces the risk of death in neutropenic patients, the risk associated with colonization and infections caused by quinolone-resistant organisms does not outweigh the gain.

Daño colateral asociado al uso de quinolonas en profilaxis de PBE

- Aumento de la tasa de colonización por MRSA, BLEE y no fermentadores y de colonización e infección por MRSA (bacteriemia y PBE).
- Clinic: 2 años, 500 pacientes, 130 PBE:
 - 2002: 55% de las PBE cultivo + en pacientes bajo profilaxis con norfloxacino (n = 93) y 16% en pacientes sin profilaxis (n = 414) fueron causadas por BGN resistentes a quinolonas y cotrimoxazol, P =.01.
 - 2006: RCT ceftriaxona vs. Norfloxacino: la ceftriaxona es más efectiva en los pacientes con cirrosis y hemorragia.

Fernandez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*. 2002 Jan;35(1):140-8.

Fernandez J, et al Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006 Oct;131(4):1049-56;

Campillo B, et al. Epidemiology of hospital-acquired infections in cirrhotic patients: effect of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and influence of previous antibiotic therapy and norfloxacin prophylaxis. *Epidemiol Infect*. 2001 Dec;127(3):443-50.

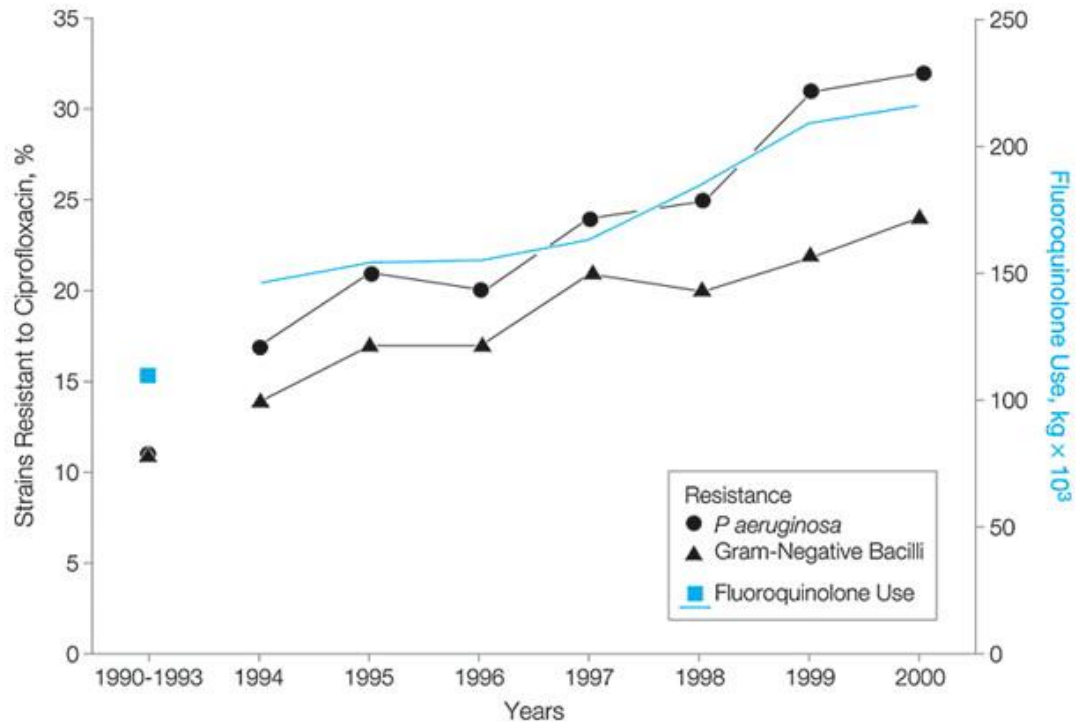
Quinolonas y BLEE

- Comunidad: Rodriguez-Bano J, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. J Clin Microbiol. 2004 Mar;42(3):1089-94.
- Nursing Homes: Wiener, J. et al.. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. JAMA 281 1999 :563–564.
- Nosocomial: Nseir S et al. First-generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. Crit Care Med 2005 Vol. 33, No. 2

Quinolonas y Pseudomonas resistente

- Zervos M, et al. Relationship between fluoroquinolone use and changes in susceptibility to fluoroquinolones of selected pathogens in 10 United States teaching hospitals, 1991–2000. Clin Infect Dis **2003**; 37:1643–8.

Neuhauser MM, et al. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. JAMA 2003; 289:885–8.



Quinolonas y *Clostridium difficile*

- Asociación cada vez más frecuente con todas las FQ.
- Desarrollo de resistencias de *C. Difficile* frente a FQ.
- Brotes más severos?

A Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of *Clostridium difficile* –Associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality
Vivian G. Loo et al. N Engl J Med 2005;353:2442-9.

A large outbreak of *clostridium Difficile*–associated disease with an unexpected Proportion of deaths and colectomies at a Teaching hospital following increased Fluoroquinolone use. Carlene A. Muto et al.
Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:273-280

Gaynes R, Rimland D, Killum E, et al. Outbreak of *Clostridium difficile* infections in a long-term nursing facility: association with gatifloxacin use. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 640–5.

Quinolonas y retraso diagnóstico en tuberculosis

- EL uso de FQ en pacientes con posible:
 - Retrasa el diagnóstico hasta 34 días.
 - Se asocia a un incremento en la mortalidad por TB!!
 - Podría asociarse a TB resistente a quinolonas.

Empirical treatment with a fluoroquinolone delays the treatment for tuberculosis and is associated with a poor prognosis in endemic areas. Wang JY et al. Thorax. 2006 Oct;61(10):903-8. Epub 2006 Jun 29

Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia. Yoon YS et al. Int J Tuberc Lung Dis. 2005 Nov;9(11):1215-9

Conclusiones daño colateral y quinolonas

- Su uso deriva inexorablemente, en incremento de resistencias en bgn, y en pseudomonas.
- Causa creciente de CACD.
- Se asocian a aumento de incidencia de enterobacterias BLEE, probablemente por co-selección.
- Podrían tener un papel en MRSA.
- En pacientes con TB, retrasa el diagnóstico y podría empeorar el pronóstico.

Daño colateral macrólidos

- Incremento de aparición de Enterococos resistente a macrólidos y *H. Pylori* resistente a macrólidos y metronidazol entre pacientes que los han recibido para tratamiento erradicador de *H. Pylori*.
- Implicaciones:
 - Potencial riesgo de traspasar resistencia a otras especies: *S. Pyogenes*.
 - Limitar la eficacia terapéutica de un tratamiento eficaz en úlcera y linfoma gástrico.

Long-Term Persistence of Resistant *Enterococcus* Species after Antibiotics To Eradicate *Helicobacter pylori*
Maria Sjo"lund, MSc; *Ann Intern Med.* 2003;139:483-487.

The Relationship among Previous Antimicrobial Use, Antimicrobial Resistance, and Treatment Outcomes for *Helicobacter pylori* Infections. Brian J. McMahon, et al.
Ann Intern Med. 2003;139:463-469.

Toxicidad oculta

- Caso 1:
 - Varón de 73 años, alérgico a penicilina, HTA en tratamiento con diltiazem, ingresado por celulitis. Se pauta eritromicina iv. Al 4º día se añade fluconazol por muguet.
 - Sufre parada cardiorrespiratoria en planta.

Toxicidad oculta

- Caso 2:
 - Varón cirrótico alcohólico de 50 años, que un mes después de un ingreso por celulitis complicada que requirió tratamiento antibiótico prolongado, reingresa por hepatitis aguda, posiblemente alcohólica y fallece de insuficiencia hepática.

Hepatotoxicity in Patients with Cirrhosis, an Often Unrecognized Problem Lessons from a Fatal Case Related to Amoxicillin/Clavulanic Acid. *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 46, No. 7 (July 2001)

Amoxicillin-clavulanic acid therapy may be associated with Severe side effects – review of the literature. *Eur J Med Res* (2001) 6: 139-149

Toxicidad oculta

- Caso 3:
 - Mujer de 80 años, cardiopatía isquémica, ingresa por gastroenteritis aguda, complicada con hipokaliemia. Se inicia sueroterapia, reposición de K y tratamiento con ciprofloxacino. Cuando la enfermera va a retirarle el AB, la encuentra cadáver.

Mecanismos para disminuir el daño colateral

- Vigilancia de la resistencia y el consumo de antimicrobianos.
- Políticas de uso de antimicrobianos.
- Política de control de infecciones
- Educación.

Sistemas de vigilancia

- EARSS: European Antimicrobial resistance surveillance System. (<http://www.rivm.nl/earss>)
- HELICS: Hospital in Europe Link for infection control through Surveillance. (<http://helics.univ-lyon1.fr/helicshome.htm>)
- ESAC: European Surveillance of Antimicrobial Consumption (<http://www.esac.ua.ac.be>)
- BURDEN Burden of Resistance and Disease in the European Nations

Políticas de control de antibióticos

High-priority recommendations Antibiotic Resistance; Prevention and Control (ARPAC)'European Commission

- All hospitals should have an antibiotic stewardship programme with strategic goals, and a multidisciplinary DTC with expertise and authority regarding antimicrobial agents.
- All hospitals should have a written Antibiotic Formulary, which should be easily accessible to all prescribers (e.g., paper copy, intranet) and updated annually where feasible.

Políticas de control de antibióticos