

El farmacéutico y la política antibiótica hospitalaria

Il.ltre. Dr. Santiago Grau Cerrato

Académico Correspondiente

Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. 8 de novembre de 2010

Señor Presidente de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya

Señores Académicos

Estimados colegas

Señoras, Señores

Introducción

En primer lugar quiero agradecer a todas las personas que han considerado mi nombramiento como académico correspondiente de esta Real Academia. Vivimos en un mundo en el que intentamos tener controladas la mayor parte de las situaciones y, la verdad, es que cuando me comunicaron dicho nombramiento tuve una sensación que no había experimentado con anterioridad. En mi mente se acumuló un conjunto de preguntas sobre en qué consistía esta designación, las razones de la misma y si verdaderamente yo era merecedor de este nombramiento. Todo ello me llevó a pensar que este acontecimiento se derivaba, principalmente, de la intervención de una serie de personas que me propusieron para alcanzar esta distinción. Quisiera expresar mi gratitud a todas ellas y, especialmente, al Dr Josep Ribas y al distinguido presidente Dr. Miquel Ylla-Català.

Asimismo, quisiera aprovechar la ocasión para agradecer el apoyo y ayuda profesional recibida por múltiples compañeros sin la cual, con toda seguridad, no me encontraría ante ustedes en estos momentos. Posiblemente tanto mi vida personal como profesional ha venido condicionada por el vínculo personal, profesional, o ambos a la vez, con tres personas. Mi madre, la cual nos ha inculcado, tanto a mis hermanos

como a mi, la necesidad de ser pertinaz para alcanzar los objetivos que nos propusiéramos, mi mujer, por su comprensión y paciencia y a mi jefa y amiga, Dra. Esther Salas, por su protección, buenos consejos, así como por depositar su confianza en el desarrollo de mi carrera profesional. Tampoco quisiera olvidar el apoyo recibido por parte del Dr Alfonso del Villar y toda la formación recibida de forma altruista por los médicos del equipo de Enfermedades Infecciosas dirigido, en su momento, por el Dr Ludvic Drobnic, principalmente por mis amigos el Dr Juan Luis Gimeno y el entrañable Dr Pere Saballs. Sin todos ellos nada hubiera sido posible. Para todos ellos mi más sincero agradecimiento.

Política de antibióticos

Prácticamente la mitad de las prescripciones antibióticas que se efectúan en un hospital pueden considerarse como inadecuadas (1). Esta cifra es preocupante por diversas razones, entre las que destaca la posible relación entre una prescripción inadecuada y un aumento de mortalidad, principalmente en los pacientes con infecciones más graves (2-6). Por el contrario, se han publicado algunos estudios en los que se ha observado una disminución de la mortalidad o una recuperación más rápida tras la aplicación de guías de tratamiento de la neumonía donde se especificaban claramente estratificados los distintos antibióticos (7-9).

De todo ello se desprende la necesidad de disponer en nuestros hospitales de un conjunto de personas con distinto perfil de conocimiento pero siempre enfocado a todos los aspectos incluidos en la Medicina Infecciosa que, de una forma coordinada, puedan elaborar las recomendaciones diagnóstico-terapéuticas más adecuadas a cada centro. A continuación se describen una serie de estrategias que sustentan en mayor o menor grado la política de antibióticos de un hospital (tabla 1).

Establecimiento de planes de educación en el área de la antibioticoterapia

En primer lugar destaca la elaboración de la guía farmacoterapéutica. En la actualidad la mayor parte de hospitales dispone de su propia guía farmacoterapéutica, adaptada a las características de cada centro en cuestión y consensuada por los Comités de Farmacia y Terapéutica y los miembros de las distintas especialidades médicas. Su aplicación y difusión en cada hospital facilita la toma de decisiones cuando el médico pretende prescribir un fármaco para el tratamiento de una patología determinada. Reduce al mínimo posible el número de principios activos lo cual lleva consigo una racionalización en la prescripción de los medicamentos.

A partir de estos documentos, se han desarrollado otros más ambiciosos y específicos como elemento de ayuda para la prescripción de algunos grupos de fármacos comunes de múltiples especialidades médicas. Este es el caso de las guías de terapéutica antimicrobiana. En la actualidad se dispone de un número elevado de estos documentos, con un contenido generalmente similar, aunque cada uno con una serie de peculiaridades (10,11). Si bien las guías de terapéutica antimicrobiana que tienen como objetivo el abordaje global de las infecciones y incluyen a todas las moléculas disponibles en el campo de la antibioticoterapia son extremadamente útiles, aún pueden considerarse más interesantes aquéllas desarrolladas para un ámbito hospitalario concreto (12). Estos documentos evitan en lo posible incluir moléculas no disponibles en el hospital, salvo en aquellos casos en los que deban recomendarse alternativas incluidas en el capítulo de medicamentos extranjeros (son aquellas que precisan de un tramitación a través del Ministerio de Sanidad y Consumo para obtener su autorización).

Una de las estrategias en política de antibióticos que ha aportado mejores resultados consiste en el desarrollo de auditorías terapéuticas. Su aplicación incluye inicialmente la valoración de la prescripción de un determinado agente antimicrobiano disponible en el hospital. Una vez efectuado este primer paso y cuando se han analizado los resultados, debe elaborarse un documento que incluya claramente las incorrecciones

observadas y un recordatorio de las indicaciones para las que se aprobó en su momento el antibiótico objeto de la auditoría practicada. La coordinación entre un miembro del Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas y un farmacéutico puede facilitar la viabilidad de estos proyectos. Es imprescindible que los resultados de estas auditorías sean remitidos a todos los facultativos del hospital, evitando costumbres anticuadas como aquéllas en las que las notificaciones de estas auditorías sólo se enviaban a los jefes de servicio de cada especialidad médica. Adicionalmente, la presentación de los resultados mencionados en el entorno de una sesión clínica puede hacer más accesible a los médicos la información que se pretende transmitir y debatir, evitando de esta forma que surjan hostilidades.

La elaboración de protocolos diagnóstico terapéuticos es una estrategia en política de antibióticos ampliamente extendida y aceptada. De la misma forma que en las guías de terapéutica antimicrobiana, estos documentos deben ser desarrollados por un equipo multidisciplinario sin olvidar, en ningún caso, la inclusión de un médico de la especialidad relacionada con dichos protocolos. En este caso debería seguirse el mismo curso de comunicación que el comentado en el caso de las auditorías terapéuticas. Uno de los principales inconvenientes de los protocolos es que, en ocasiones, son documentos de gran extensión. Cuando esto ocurre, difícilmente su contenido será leído y el esfuerzo invertido puede ser estéril. De esta forma, desde hace algunos años se han introducido los protocolos de bolsillo, en los que se incluye la información considerada de especial relevancia. Estos protocolos son de fácil consulta y generan gran adherencia por parte de los médicos.

Existe una falsa creencia de que la elaboración de un protocolo asegura su cumplimiento. Cabana et al, en un artículo muy interesante y divertido, describe las razones y situaciones por las que un médico no se adhiere al contenido de un protocolo (13). Por otra parte, algunos expertos en Medicina Infecciosa consideran que los protocolos son documentos que se han elaborado para no ser cumplidos. Esta

opinión se basa en que cada paciente debe abordarse desde una perspectiva individual, totalmente incompatible con el objetivo que lleva implícito la redacción de un protocolo.

Política restrictiva

Hasta hace dos décadas e impulsada principalmente por los responsables de la gestión económica de los hospitales y por los jefes de servicio de farmacia hospitalaria, la restricción en el uso de determinados antibióticos era una estrategia habitual de política de antibióticos hospitalaria. Esta práctica estaba encaminada principalmente hacia la contención de los costes hospitalarios, en un momento en el que la partida destinada a antimicrobianos constituía una de las de mayor coste de fármacos del hospital. Ya en los 80 algunas personas fueron pioneras en lo que respecta a la aplicación de esta estrategia. De hecho en el Hospital del Mar de Barcelona, al efectuar diversas auditorías terapéuticas (14) y con el aval de personas con elevado conocimiento en esta materia, sustituimos la política restrictiva, basada en la necesidad de entrega de un justificante para la dispensación de un antibiótico, por un seguimiento más cercano de las prescripciones de antimicrobianos dirigido hacia una mejora de la calidad asistencial de los enfermos y alejado del estricto concepto de restringir para ahorrar (14). De hecho, habíamos descubierto cómo con frecuencia los formularios que se entregaban en el Servicio de Farmacia para la obtención de antibióticos restringidos estaban cumplimentados por enfermeras o auxiliares de clínica con el fin de acelerar el proceso de obtención de estos medicamentos. El equipo liderado por el Dr Drobnic fue pionero en la introducción de un seguimiento de los pacientes tratados con determinados antibióticos, eliminando la política restrictiva e introduciendo un contacto diario con los médicos prescriptores que llevaba consigo numerosos ajustes del tratamiento antibiótico prescrito inicialmente. Adicionalmente la opinión, muchas veces extendida en los hospitales, de que el farmacéutico hospitalario actuaba de inquisidor y que su única preocupación radicaba en la contención de los

costes hospitalarios fue cambiando poco a poco, paralelamente a la introducción de estos cambios estratégicos. Sin embargo, en la actualidad y debido al aumento insostenible de aislamientos de cepas de bacterias multirresistentes se ha tenido que recurrir nuevamente a la restricción de determinadas moléculas o, incluso, familias de antibióticos con el objetivo de revertir en lo posible esta situación. En este capítulo podrían incluirse estrategias como la rotación de antibióticos, la diversificación o el desescalonamiento que serán tratados más adelante en mayor profundidad. Sin embargo, parece que únicamente la diversificación en el uso de los antibióticos es la única estrategia que se ha relacionado con una disminución de las resistencias bacterianas.

Líderes de opinión

Hoy en día España es uno de los países que dispone de un número mayor de profesionales de reconocimiento mundial en el área de la Medicina Infecciosa. En la década de los 70, una de las personas que actuó como pionero en este campo de la Medicina fue el Dr Ludvic Drobnic. Su vida ha transcurrido íntimamente relacionada al estudio y la investigación en el área de los antimicrobianos. Su actitud y proximidad no sólo con los diversos facultativos que hemos desarrollado nuestra actividad profesional junto a su persona ha marcado un antes y un después en el interés de nuevas generaciones por esta materia. Por este motivo, la controversia que podría derivarse de la existencia de personas con su capacidad de liderazgo en cuanto a una limitación de desarrollo de otros profesionales en la antibioticoterapia es inexistente. Por el contrario, el Dr Drobnic es y ha sido un maestro paciente y accesible que ha enriquecido enormemente nuestra formación profesional y personal. Afortunadamente su talante ha servido de referencia a otros profesionales que en la actualidad están destacando en el mismo campo de la Medicina.

Información del Laboratorio de Microbiología

La comunicación ágil y frecuente con el Laboratorio de Microbiología es básica para una prescripción correcta de los antibióticos. El microbiólogo debe participar siempre en la elaboración de guías y/o protocolos de terapia antiinfecciosa aportando sus conocimientos y la información actualizada sobre el mapa epidemiológico del hospital. Asimismo debe proveer datos sobre los aislamientos microbiológicos que pudieran precisar de la introducción de medidas excepcionales (aislamiento de pacientes para evitar la transmisión cruzada de un determinado patógeno, aumento preocupante en las tasas de algunos microorganismos, etc).

De forma rutinaria, la información providente del Laboratorio de Microbiología es básica para la adecuación de los tratamientos antibióticos en base a la valoración clínica de los pacientes.

Suspensión automática de la prescripción antibiótica

Existen algunas experiencias en las que se ha pactado la suspensión automática de determinadas prescripciones de antibióticos cuando el tratamiento alcanzaba una duración determinada. Sin embargo, este tipo de actuaciones se ha restringido al entorno de estudios en los que el seguimiento de pacientes es muy estrecho. La duración ideal del tratamiento antibiótico es objeto de debate para la mayoría de patologías infecciosas. Tan solo se ha consensuado la duración del tratamiento antibiótico para un número muy reducido de indicaciones por lo que una suspensión automática puede generar hostilidades por parte de los médicos prescriptores. En general, la interrupción de un tratamiento antimicrobiano no debería efectuarse sin una valoración clínica inmediatamente anterior.

Esta estrategia adquiere mayor relevancia en la profilaxis quirúrgica ya que, por lo general, suele implicar la administración de una o pocas dosis de antibiótico, lo que hace posible la suspensión automática de su prescripción (15).

Rotación de antibióticos

La rotación de antibióticos podría definirse como la sustitución periódica de una familia de antibióticos por otra familia o combinación de antibióticos que presenten un espectro de actividad similar pero que no compartan el mismo mecanismo de resistencia. La aplicación de esta estrategia es controvertida debido a que los resultados no siempre son favorables, a la ausencia de estudios bien diseñados y a que la introducción de modelos matemáticos ha cuestionado su eficacia (15).

Diversificación

Podría definirse como la utilización más heterogénea de los antibióticos, es decir, un uso más equilibrado de todos los disponibles como modo más adecuado de disminuir la presión antibiótica y por tanto las resistencias microbianas. Se trata a cada paciente consecutivo con un antibiótico diferente del arsenal disponible en el hospital.

El orden de los antibióticos está preestablecido de una forma similar a como ocurre con la rotación de antibióticos, sin embargo de esta manera se consigue una distribución heterogénea de los antibióticos utilizados, ya que todos son utilizados simultáneamente en similares proporciones (17).

Desescalamiento terapéutico

Estrategia dirigida a reducir la emergencia de resistencias bacterianas optimizando el tratamiento antibiótico empírico administrado. Tiene como objetivo el proporcionar la máxima cobertura antibiótica de forma empírica, basada en las características del paciente y en las bacterias predominantes en esa situación y sus perfiles de sensibilidad antibiótica, para una cobertura de los patógenos más frecuentemente relacionados con la infección a tratar, incluidos los multirresistentes. Esta estrategia se basa en la disminución del espectro antimicrobiano en el momento en el que se reciben los resultados del estudio microbiológico (a ser posible, tras 72h, como máximo, desde la instauración del tratamiento antibiótico inicial) (17). Se han publicado algunas experiencias basadas en el desescalamiento con diversos resultados. Sin

embargo, tan sólo en alguna de ellas se ha observado una disminución en la mortalidad relacionada con la aplicación de esta estrategia (18).

Las principales limitaciones de la aplicación del desescalamiento terapéutico con antibióticos radica en la necesidad de un correcto conocimiento del mapa epidemiológico del ecosistema bacteriano del hospital o unidades donde se estudia su impacto, la necesidad de disponer de cultivos y resultados del estudio microbiológico correspondiente, la correcta distinción entre colonización e infección y, por último, la reticencia a modificar un tratamiento antibiótico cuando los marcadores de evolución de la infección indican su resolución.

Desarrollo de programas informáticos

El seguimiento de los pacientes que están siendo tratados con un antibiótico en un hospital no es una tarea de fácil ejecución. Afortunadamente en la actualidad la informatización de la información hospitalaria está en constante evolución, situación que ha permitido el acceso a datos procedentes de servicios básicos para poder localizar a los pacientes a los que se considere oportuno efectuar un seguimiento. De forma paralela, se han publicado experiencias con programas informáticos diseñados específicamente para la optimización de los tratamientos antibióticos. De entre éstos, destacan los desarrollados por el equipo de la Universidad de Utah (19). A principios de los 90 el Servicio de Farmacia del Hospital del Mar desarrolló un programa de seguimiento y control de la terapéutica antimicrobiana, conjuntamente con el Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas y con el soporte del Servicio de Informática (20). Para su validación se efectuó una experiencia en la que se incluyeron todos los pacientes que estaban siendo tratados con antibióticos considerados como de especial control. Durante 5 años de desarrollo, se observó una prescripción de antibióticos controlados que osciló entre 3200 y 3500. A partir de la información aportada por el programa se decidió efectuar una intervención para optimizar el

tratamiento antimicrobiano en una media que se acercó al 13% del total de estos tratamientos. A pesar de que no se incluyó como objetivo del pilotaje del programa, se observó un ahorro anual de aproximadamente 75.000€ relacionado con la implantación del programa informático. Las intervenciones efectuadas tuvieron una aceptación próxima al 93%.

Otras estrategias

Hasta este punto se han descrito las estrategias más descritas en la literatura médica, en cuanto a política de antibióticos se refiere. Sin embargo, no hay que olvidar que existen otro tipo de medidas que no sólo pueden disminuir la emergencia de microbiota resistente, sino que tienen una influencia esencial en el resultado terapéutico de las infecciones. Así, el seguimiento de los tratamientos mediante el ajuste de las dosis de la molécula prescrita a las características fisiopatológicas de cada paciente (adecuación individualizada) ha dado lugar a excelentes resultados. De aquí el presente y futuro esperanzador de áreas como la farmacocinética y la farmacodinamia (Pk-Pd), las cuales pueden combinarse con el fin de alcanzar los índices óptimos que ya hoy en día se conocen y se han relacionado con unos mejores resultados en el tratamiento de las infecciones (22).

Comisiones Clínicas

Las comisiones clínicas que se hallan implicadas en la política de antibióticos hospitalaria son la Comisión de Infecciones y, principalmente, la Subcomisión de Antibióticos. Esta última podría considerarse una extensión de la primera y de la Comisión de Farmacia y Terapéutica. No obstante, la Subcomisión de Antibióticos debe mantener un elevado grado de independencia para proponer, sin presiones de miembros ajenos a la misma, las medidas y recomendaciones que considere oportunas en cuanto a política de antibióticos se refiere. Debe estar integrada por personas especialmente formadas en esta área, fundamentalmente un médico

especialista en Medicina Infecciosa, un microbiólogo experto en resistencias bacterianas, un intensivista con dedicación y formación en el tratamiento de las infecciones, un farmacéutico especialmente formado en Medicina Infecciosa y otros facultativos que por su experiencia se consideren necesarios para el buen funcionamiento de la Subcomisión de Antibióticos.

El farmacéutico en la política de antibióticos

En el desarrollo de este capítulo se ha nombrado en algunas ocasiones el papel potencial que puede desarrollar un farmacéutico en la política de antibióticos hospitalaria. Si bien hace 2 ó 3 décadas esta profesión, posiblemente sólo asociada al papel que desempeña en la comunidad, no se relacionaba con un rol clínico, es decir, cercano a la evolución del enfermo, en la actualidad se ha demostrado sobradamente que puede constituir un elemento de colaboración con el resto de facultativos. Este hecho también es extrapolable a la Medicina Infecciosa. Posiblemente, los farmacéuticos que hemos tenido la suerte de tener cerca de nosotros a personas de la calidad personal y profesional de la de los miembros del Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas del Hospital del Mar hemos recibido siempre una respuesta a nuestra inquietudes clínicas y se nos ha permitido compartir conocimientos que, de otra manera, hubiera resultado prácticamente imposible. La historia del Hospital del Mar va íntimamente ligada a estos profesionales y no es extraño que facultativos de otras especialidades hayan desarrollado su profesión siempre estudiando muy de cerca el desarrollo, incorporación y resultado de múltiples estudios en el área de la antibioticoterapia. En 2001 Bosch X publicaba una nota en la que se refería a una campaña gubernamental que alertaba a los médicos sobre el posible intrusismo de los farmacéuticos en el desarrollo profesional de los médicos. Tuvimos la oportunidad de responder a esta carta argumentando y desmenuzando las experiencias que, hasta ese momento, habían destacado la sinergia entre médicos y farmacéuticos siempre que cada profesional supiera los límites de su actuación. Por suerte, esta situación

quedó en una mera anécdota y desde entonces hasta este momento han aparecido los resultados de múltiples experiencias desarrolladas entre ambas profesiones (22-23). Probablemente, la frase más acertada es aquella que atribuye a los equipos multidisciplinares una mejora en el control de las infecciones, de la prescripción de antimicrobianos y de los costes de antibióticos (24).

Tabla 1. Estrategias para mejorar la política de antibióticos y el grado y fuerza de evidencia de su aplicación.

Estrategia	Evidencia
Auditorías prospectivas	A-I
Política restrictiva	B-II
Formación	B-II
Rotación antibióticos	C-II
Órdenes específicas ATB	B-II
Terapia combinada	C-II
Desescalonamiento	A-II
Optimización dosis	A-II
Terapia secuencial	A-III
Órdenes médicas informatizadas	B-II
Programas informáticos	B-II
Información Microbiología	A-III
Intervenciones prescripciones	B-III

BIBLIOGRAFIA

1. Yates RR. New Intervention Strategies for Reducing Antibiotic Resistance. *Chest* 1999;115(suppl):24S-27S.
2. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections. *Chest* 1999; 115:462-74.
3. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1996; 22:387-94.
4. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Soñora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:196-200.
5. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122:262-8.
6. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111:676-685.
7. Dean NC, Silver MP, Bateman KA, et al. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community acquired pneumonia. *Am J Med* 2001; 110:451-7.
8. Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, et al. Improvement in process of care and outcomes after implementing a guideline for the management of community-acquired pneumonia: a controlled before and after design study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:955-63.
9. Menendez R, Torres A, Zalacain R, et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: predictors of adherence and outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:757-62.
10. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA, eds. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2008. Sperryville: Antimicrobial Therapy, Inc; 2008.
11. Barlett JG, ed. *2004 Pocket Book of Infectious Disease Therapy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

12. Drobnic L, Grau S, eds. Manual de Terapéutica Antimicrobiana. Barcelona: IMAS; 2003.
13. Cabana MD, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282:1458-65.
14. Grau S. Estudio de utilización de cefonicid. Tesis doctoral. Universidad de Barcelona; 1995.
15. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, et al.. Intervenciones para mejorar las prácticas de prescripción de antibióticos en pacientes hospitalizados (Revisión Cochrane traducida). En: La biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>.
16. Sandiumenge A, Diaz E, Rodriguez A, Vidaur L, Canadell LI, Olona M, et al. Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:1197-1204.
17. Micek ST, Heuring TJ, Hollands JM, Shah RA, Kollef MH. Optimizing Antibiotic Treatment for Ventilator-Associated Pneumonia. *Pharmacotherapy*. 2006;26(2):204-213.
18. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical Characteristics and Treatment Patterns Among Patients With Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2006; 129:1210-8.
19. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med* 1998;338:232-238.
20. Grau S, Monterde J, Carmona A, et al. Monitoring of antimicrobial therapy by an integrated computer program. *Pharm World Sci*. 1999;21:152-7.
21. Grau S, Alvarez-Lerma F, Dominguez-Gil A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic indices: are we ready to use them in daily practice?. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007; 5:913-6.
22. Weller TMA, Jamieson CE. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:295-8.
23. Wickens HJ, Jacklin A. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:1230-7.
24. Saizy-Callaert S, Causse R, Furhman C, et al. *J Hosp Infect* 2003; 53:177-82.