

Indicadores basados en consumo en una Unidad de Cuidados Intensivos sin implantación de PROA

PLASENCIA GARCÍA I¹, TÉVAR ALFONSO E¹, FERRER MACHÍN A¹, BETANCOR GARCÍA T¹, MERINO ALONSO J¹, MARTÍN VELASCO M²

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Medicina Intensiva

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife (España)

Fecha de recepción: 09/04/2021 - Fecha de aceptación: 11/05/2021

RESUMEN

Objetivo: Medir los indicadores del uso hospitalario de antibióticos basados en datos de consumo, comparando datos entre 2018 y 2019 en una Unidad de Medicina Intensiva de un hospital de tercer nivel sin implantación de Programas de Optimización de Antibióticos (PROA).

Métodos: Asignar un valor a cada indicador evaluado en base a datos de consumo empleando los datos del programa de gestión del Servicio de Farmacia y las DDD por cada 100 estancias. En base a la diferencia de las medias obtenidas entre 2018 y 2019 se calculó la significación estadística mediante la t-Student de medidas pareadas.

Resultados: Se evaluaron 13 indicadores, de los cuales sólo 2 (15%) presentaron diferencias estadísticamente significativas, el consumo de fluorquinolonas y el ratio fluconazol/equinoquinas, mostrando una evolución positiva.

Conclusiones: El empleo de estos indicadores deberían estandarizarse para la evaluación de las políticas antibióticas de los centros, lo que serviría para establecer comparaciones entre centros de similares características o bien la evolución temporal para un mismo centro y/o servicio. Esto permitiría detectar puntos críticos y establecer acciones de mejora, entre ellas la creación de equipos PROA, especialmente en unidades de pacientes críticos.

Palabras clave: **Indicadores, PROA, antimicrobianos, UCI.**

Indicators based on consumption in an intensive care unit without antimicrobial stewardship programs implementation

SUMMARY

Objective: The aim of our study is to calculate the indicators of hospital use of antimicrobial agents based on consumption, comparing data from 2018 with data from 2019 in an Intensive Care Unit of a third level hospital without an stewardship program.

Methods: Retrospective study in which we assigned a value to each indicator

based on consumption using DDD per 100 bed-stays. Data was obtained using the pharmacy management software. Statistical analysis was performed by t-Student test based on the difference of means obtained in 2018 and 2019 respectively.

Results: 13 indicators were evaluated, only 2 of them (15%) showed a statistically significant difference between

periods, the consumption of fluoroquinolones and the fluconazole/ echinocandin ratio, both showing a positive evolution.

Conclusions: The use of these indicators should be standardized in order to evaluate antibiotic policies, which will help establishing comparisons between centers of specific characteristics or studying the temporal evolution for the same center and/or service. This will allow detecting critical points and establishing improvement actions, including the creation of stewardship programs, especially in critical care units.

Key words: **Indicator, ASP, antimicrobians, Intensive.**

INTRODUCCIÓN

El indicador de calidad es un instrumento de medición cuantitativa que permiten evaluar la calidad de los procesos. Miden el nivel de cumplimiento de las especificaciones establecidas para una determinada actividad o proceso, sirviendo como guía para controlar y valorar la calidad de

aspectos importantes de la práctica asistencial. Los indicadores pueden clasificarse en:

1. Indicadores de estructura: miden cómo está organizado y equipado el sistema de salud, observando si los recursos están disponibles y en condiciones para facilitar la atención al usuario. Evalúan aspectos relacionados con los recursos tecnológicos,

humanos, financieros y materiales, necesarios para la práctica asistencial, así como la estructura organizativa.

2. Indicadores de proceso: analizan la manera en que se desarrolla la práctica asistencial, realizada con los recursos disponibles, protocolos y evidencia científica.

3. Indicadores de resultado: miden las consecuencias del proceso asistencial, en términos de mortalidad, complicaciones, calidad de vida, etc.¹

Desde la introducción de los antibióticos, se ha comprobado cómo los microorganismos pierden, con el tiempo, su sensibilidad natural a estos agentes a través de la selección y transmisión de diversos mecanismos de resistencia^{2,3}. Los factores relacionados con este fenómeno son múltiples y con frecuencia difícilmente individualizables, pero cabría destacar la transmisión horizontal así como la influencia de la exposición a los antimicrobianos⁴. La pérdida de sensibilidad a los antibióticos ha sido resuelta, hasta hace poco, mediante el desarrollo de nuevos antimicrobianos. Sin embargo, las escasas perspectivas de desarrollo de nuevos antimicrobianos durante la próxima década^{5,6}, indican que este modelo no puede mantenerse.

En la práctica clínica, cada vez es más complicado acertar en la elección empírica de un antimicrobiano activo en pacientes con infecciones graves, lo que conduce a peores resultados clínicos. Se estima que en Europa fallecieron aproximadamente 25.000 personas en 2008 en relación con infecciones producidas por microorganismos resistentes, siendo esperable que este escenario empeore en los próximos años⁷. Según la OCDE se estima que en España morirán más de 78.000 personas a causa de la resistencia bacteriana de aquí al año 2050. La mayoría de estas muertes estarán provocadas por un uso excesivo e inadecuado de los antibióticos y tres cuartas partes de estos fallecimientos serían evitables. El documento de consenso⁸ elaborado por las Sociedades científicas GEIH-SEIMC (Grupo de estudio de infecciones hospitalarias de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica), SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria) y SEMPSPH (Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene) sobre los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles, define como objetivos de estos programas: mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos, incluyendo aquí las resistencias, y garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces. Las principales recomendaciones para lograr estos objetivos son la constitución de un equipo multidisciplinario experto en el correcto manejo de antibióticos, dependiente de la Comisión de Infecciones, contando con el apoyo institucional y debiendo incluir indicadores para la evaluación de sus resultados y su impacto.

Atendiendo a los objetivos de los PROA se han formulado indicadores de resultados clínicos como disminución de la incidencia de enfermedad por *Clostridium difficile*⁹, así como de la mortalidad y de la estancia hospitalaria en infecciones seleccionadas¹⁰. También se han propuesto indicadores de resultados ecológicos plasmados en la disminución de las tasas de resistencias bacterianas a los antibióticos^{10,11}. Estos indicadores sin duda son necesarios, aunque difíciles de valorar, porque sus resultados son variables multifactoriales cuya vinculación con el uso adecuado de los antimicrobianos no es directa ni inmediata. Por otra parte, se han definido indicadores de proceso, por ejemplo para calibrar

la calidad del uso de los antimicrobianos en los hospitales, se han empleado auditorías o encuestas de prevalencia¹². Sin embargo, su utilidad está limitada por la elevada carga de trabajo que acarrearán y por la falta de estandarización de la evaluación de la prescripción^{13,14}.

La monitorización del consumo de antimicrobianos es una de las actividades descritas en los PROA⁸. Su función es detectar puntos susceptibles de acciones de mejora y evaluar el impacto de intervenciones a través de la comparación entre hospitales del mismo nivel y el análisis de series temporales en un mismo centro, así como servir de soporte para el estudio del impacto ecológico^{15,16}. Sin embargo, los indicadores de consumo de antimicrobianos en el ámbito de la Atención especializada no estaban definidos, hasta que José María Gutiérrez-Urbón y cols.¹⁷ identificaron unos indicadores del uso de antimicrobianos en los hospitales mediante el análisis comparativo de los datos de consumo entre hospitales del mismo nivel por medio del juicio colectivo de un grupo de expertos. Estos indicadores por tanto, no van a tener un estándar establecido, sino que adquieren valor por la comparación con hospitales del mismo nivel o en su evolución temporal.

Se ha demostrado que la administración precoz de antimicrobianos con espectro adecuado influye en la evolución favorable de los pacientes críticos¹⁸, especialmente en sepsis. En los últimos años, se ha constatado también el aumento del desarrollo de resistencias bacterianas, siendo este problema más acuciante en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)¹⁹, por lo que en estos pacientes, la elección del tratamiento antibiótico y su adaptación mediante el ajuste o desescalada a cada momento de la evolución, debe ser una práctica basada en el conocimiento profundo de las posibilidades terapéuticas de los antimicrobianos, así como de las peculiaridades farmacocinéticas que afectan a los pacientes críticos²⁰. El objetivo de esta investigación es obtener los indicadores de consumo definidos por José María Gutiérrez-Urbón y cols.¹⁷ en una UCI donde aún no se ha implantado el PROA comparando los años 2018 y 2019.

OBJETIVO

Evaluación de indicadores del uso hospitalario de antimicrobianos basados en el consumo en la Unidad de Cuidados Intensivos sin implantación de PROA en un hospital de tercer nivel comparando temporalmente los años 2018 y 2019.

MÉTODO

Estudio retrospectivo en el que se calcularon los indicadores recomendados por un panel de expertos formado por miembros de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) mediante un método Delphi modificado, correspondientes a los años 2018 y 2019 del Servicio de Medicina Intensiva de adultos en un hospital de tercer nivel. Estos indicadores se basan en el consumo de uso hospitalario de antimicrobianos utilizando datos agregados por Servicio, principio activo y forma farmacéutica, en este caso con temporalidad trimestral correspondiente a 2018 y 2019. Nuestro centro se trata de un hospital general de gestión pública con 1.066 camas y un área de influencia de 490.696 habitantes con una Unidad de Cuidados Intensivos de 30 camas. Los datos de consumo se obtuvieron del programa de gestión económica del Servicio de Farmacia, Farmatools®, así como las dosis diarias

definidas (DDD) por cada 100 estancias (E), siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre Estudios de Utilización de Medicamentos. La DDD es una unidad técnica de medida que corresponde a la dosis de mantenimiento en la principal indicación para una vía de administración determinada en adultos. Las DDD de los principios activos las establece la OMS y están publicadas en la web de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Las estancias se obtuvieron del Servicio de Gestión Sanitaria. En la tabla 1 se describen los indicadores analizados, su definición y utilidad. El análisis estadístico se realizó con SPSS/PC (versión 24.0 para Windows, SPSS, Inc, Chicago, IL). La prueba de Kolmogórov-Smirnov se utilizó para evaluar la distribución normal de los indicadores evaluados. La prueba t-test de medidas pareadas se empleó como contraste de hipótesis para evaluar el

cambio entre los resultados de los indicadores entre 2018 y 2019. Un valor de $p \leq 0,05$ se consideró significativo para la prueba de contraste de hipótesis.

RESULTADOS

En la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos para cada indicador evaluado distribuidos trimestralmente, así como la diferencia entre las medias anuales y el valor de la significación estadística.

Cabe destacar como indicadores con resultados negativos, el aumento en el consumo global de antimicrobianos, incluyendo antifúngicos, el escaso consumo de metronidazol, consumo preferente de fluorquinolonas frente a macrólidos, y escasa realización de terapia secuencial. Este bajo ratio de metronidazol frente a otros podría justificarse por el perfil de nuestro centro, donde los pacientes postopera-

Tabla 1. Relación, definición y utilidad de los indicadores de consumo¹⁷

Indicador	Definición	Utilidad
Consumo global de antimicrobianos (relación INVERSA)	Suma DDD/100E antibacterianos (J01)	Justificado por la relación entre el consumo de antibacterianos y la selección y diseminación de resistencias bacterianas
Consumo global de antifúngicos sistémicos (relación INVERSA)	Suma DDD/100E antifúngicos sistémicos (J02)	Impacto económico
Consumo de carbapenémicos (relación INVERSA)	Suma DDD/100E de carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem)	Impacto ecológico
Consumo de fluoroquinolonas (relación INVERSA)	Suma DDD/100E de fluoroquinolonas	Selección de resistencias
Ratio macrólidos i.v./fluoroquinolonas respiratorias i.v. (relación DIRECTA)	Cociente Numerador: Suma de DDD/100E de macrólidos iv Denominador: Suma de DDD/100E de fluoroquinolonas respiratorias iv	Su consumo puede evitar el consumo de quinolonas
Ratio metronidazol/piperacilina-tazobactam+carbapenémicos (relación DIRECTA)	Cociente Numerador: Suma de DDD/100E de metronidazol Denominador: Suma de DDD/100E de piperacilina-tazobactam+carbapenémicos	Anaerobicida selectivo. Su consumo puede evitar el consumo de otros agentes de amplio espectro
Consumo de fosfomicina (relación DIRECTA)	Suma DD/100E de fosfomicina v.o. e i.v	Por v.o. es el tratamiento de elección de la cistitis no complicada. Por vía i.v. en combinación es una opción para el tratamiento de multiresistentes evitando el consumo de otros antibióticos y diversificando la presión antibiótica
Terapia secuencial (relación DIRECTA)	Cociente Numerador: Suma de DDD/100E de amoxicilinaclavulánico, macrólidos, quinolonas, oxazolidinonas, y azoles por v.o. Denominador: Suma de DDD/100E de amoxicilinaclavulánico, macrólidos, quinolonas, oxazolidinonas y azoles por vía parenteral	Ratio relacionada con el paso precoz de la vía i.v. a v.o. (misma eficacia, menos problemas relacionados con el medicamento y menor coste)
Ratio agentes anti-SASM/agentes anti-SARM (relación DIRECTA)	Cociente Numerador: Suma de DDD/100E de cloxacilina y cefazolina Denominador: Suma de DDD/100E de glucopéptidos, daptomicina, linezolid, tedizolid, dalbavancina y ceftarolina	Ratio relacionada con la desescalada terapéutica en la infección por <i>Staphylococcus aureus</i>
Ratio amoxicilina/amoxicilina-clavulánico (relación DIRECTA)	Cociente Numerador: DDD/100E de amoxicilina Denominador: DDD/100E de amoxicilina-clavulánico	Potenciar el uso de amoxicilina en infecciones donde el inhibidor no es necesario
Ratio amoxicilina-clavulánico/piperacilina-tazobactam (relación DIRECTA)	Cociente Numerador: DDD/100E de amoxicilina-clavulánico i.v. Denominador: DDD/100E de piperacilina-tazobactam	Potenciar el uso de amoxicilina-clavulánico en infecciones donde no sea necesario recurrir a agente con actividad frente a <i>Pseudomonas</i>
Diversificación de betalactámicos antipseudomónicos (relación DIRECTA)	Índice de heterogeneidad de DDD/100E de carbapenémicos anti- <i>Pseudomonas</i> , piperacilina-tazobactam y cefalosporinas anti- <i>Pseudomonas</i> y aztreonam	Cuanto más se diversifique el consumo de estos betalactámicos, menos presión antibiótica sobre cada grupo de ellos
Ratio fluconazol/equinocandinas (relación DIRECTA)	Cociente: Numerador: DDD/100E de fluconazol Denominador: Suma de DDD/100E de equinocandinas	Potenciar el uso de fluconazol en infecciones por levaduras no resistentes

torios ingresan preferentemente en la Unidad de Reanimación no en UCI. Sin embargo, aquellos indicadores que han presentado resultados positivos son: el consumo de fluconazol frente a equinocandinas, mayor consumo de amoxicilina-clavulánico frente a piperacilina-tazobactam, la disminución en el consumo de carbapenémicos y fluorquinolonas. Se puede observar como no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medias anuales de 2018 vs 2019 en el 85% de los indicadores evaluados, mostrándose diferencias estadísticamente significativas sólo en dos de los trece indicadores, correspondientes al consumo de fluorquinolonas, que logró reducirse en 2019 y el ratio fluconazol/equinocandinas que también mejoró significativamente en este último año.

DISCUSIÓN

Dado que estos indicadores han sido publicados recientemente¹⁷, no disponemos de publicaciones que expongan los resultados de todos los indicadores evaluados en nuestro estudio, ni a nivel general ni por Servicios, como es nuestro caso, por lo que de momento no es posible realizar comparaciones entre centros, sino comparaciones temporales. Sin embargo, alguno de estos indicadores, como el consumo global de antimicrobianos se han publicado en diferentes series, algunos correspondientes a hospitales de similares características al nuestro, pero donde se han implantado equipos PROA, como es el caso del Hospital La Fe (Valencia), donde se implantó el PROA en UCI en 2013, consiguiendo reducir el consumo total de antimicrobianos medido en DDD/100 estancias de 380,6 a 295,2 (-22,4%; $p=0,019$) tras un año de implantación, con una reducción en el gasto total en antimicrobianos de 119.636 €, siendo mayor el impacto sobre penicilinas + inhibidores de b-lactamasas, linezolid, cefalosporinas y aminoglucosidos. El consumo de

meropenem, quinolonas y antifungicos tambien se redujo considerablemente, aunque no se alcanzo diferencias significativas entre ambos periodos. Por el contrario, indicadores ecológicos o clínicos como el número de aislamientos de especies multirresistentes e infecciones nosocomiales por cada 100 pacientes/día, la estancia hospitalaria o mortalidad en UCI tras el período de intervención no mostraron diferencias significativas²¹. Si comparamos nuestros resultados, cabe destacar que a pesar de no disponer de equipos PROA partimos de unos datos de consumo global de antibióticos de un 47% por debajo de la cifra de partida de este estudio e incluso, un 32% de la cifra obtenida postintervención. Esto posiblemente está relacionado con el período temporal evaluado que difiere al del estudio, donde probablemente existan diferencias en la comercialización de genéricos y nuevos antibióticos además de la propia preocupación por la Administración Sanitaria y, en consecuencia, entre los prescriptores, en mejorar el uso de antimicrobianos ante campañas del Plan Nacional frente a las Resistencias a Antibióticos (PRAN)²², cuya primera estrategia para reducir las resistencias a antibióticos data de 2014, así como recomendaciones publicadas en 2017²³ por el grupo de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) donde se define que deben establecerse liderazgos en el control de la infección y en la optimización en el empleo de antimicrobianos, de manera que se dispongan de profesionales líderes en este ámbito en coordinación con otras especialidades. Un ejemplo de ello, es el I Curso de Optimización de antimicrobianos en pacientes críticos dirigido tanto a farmacéuticos hospitalarios como a médicos intensivistas, organizado por el grupo de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis de la SEMICYUC en colaboración con la SEFH.

Tabla 2. Indicadores distribuidos trimestralmente (Tr). Diferencia temporal entre 2018 y 2019

Indicador	2018				2019				Diferencia de medias
	1er Tr	2º Tr	3er Tr	4º Tr	1er Tr	2º Tr	3er Tr	4º Tr	
Consumo global de antimicrobianos	209	218	160	199	210	172	202	213	-2,75
Consumo global de antifúngicos sistémicos	13	18,1	2,8	9,1	14,8	7,7	10	12,3	-0,45
Consumo de carbapenémicos	38	37	28	50	40	33	30	31	4,75
Consumo de fluoroquinolonas	30	19	15	23	27	13	11	18	4,5
Ratio macrólidos i.v./ fluoroquinolonas respiratorias i.v.	0,06	0	0,04	0,02	0,02	0	0	0,01	0,02
Ratio metronidazol/piperacilina-tazobactam + carbapenémicos	0,02	0,06	0,02	0,01	0,02	0,01	0,03	0	0,01
Consumo de fosfomicina	2	1	0	0	0	1	0	1	0,25
Terapia secuencial	0,10	0,25	0,08	0,10	0,08	0,08	0,19	0,11	0,02
Ratio agentes anti-SASM/agentes anti-SARM	0,24	0,32	0,92	0,54	0,20	0,66	0,8	0,50	-0,04
Ratio amoxicilina/amoxicilina-clavulánico	0,06	0,08	0,07	0,01	0,03	0	0,01	0,08	0,03
Ratio amoxicilina-clavulánico/piperacilina-tazobactam	2,60	2,12	2,69	2,84	3,58	2,91	2,60	0,98	0,05
Diversificación de betalactámicos antipseudomónicos	69	75	57	82	68	58	56	76	6,25
Ratio fluconazol/equinocandinas	1,67	0,57	0,24	1,50	3,01	3,54	1,16	4,70	-2,1

Media comparadas con la prueba t-Student para muestras independientes.

Un metanálisis publicado por Karanika y cols.¹¹ que finalmente incluyó 26 estudios para evaluar los resultados tras la implantación de PROA incluyendo períodos de evaluación entre los seis meses y los tres años, mostró resultados significativos en la reducción en el consumo y costes de antimicrobianos, siendo mayor el beneficio en el entorno de cuidados críticos con una reducción del 39,5% siendo la diferencia con cuidados no críticos del 27%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. También mejoraron indicadores clínicos como la reducción de infecciones debidas a patógenos resistentes así como la estancia hospitalaria, sin embargo, no mostraron diferencias en cuanto a la tasa de infecciones o de mortalidad, por lo que sus autores concluyen que futuros estudios deberían centrarse en la evaluación a largo plazo de estos indicadores clínicos, coincidiendo con lo establecido en el documento consenso⁸ y en la publicación de José María Gutiérrez-Urbón y cols.¹⁷. Este metanálisis refuerza la necesidad de implantar equipos PROA en las UCI.

Otros estudios²⁴ evaluaron el uso de antimicrobianos expresados no como DDD/100E sino como DDD por 1.000 días de paciente y días de terapia (DOT) por 100 días de cama ocupados en una unidad de cuidados intensivos de un hospital general antes y después de la implementación de PROA (2007 a 2010 vs 2011 a 2015). Sus resultados mostraron que el porcentaje de pacientes tratados con uno o más antimicrobianos disminuyó del 88,6 al 77,2% ($p < 0,001$). Los DDD disminuyeron de 246,8 a 192,3 (diferencia de medias, -54,5; $p = 0,001$) y DOT de 66,7 a 54,6 (diferencia de medias, -12,1; $p = 0,066$). Los costes promedio por trimestre disminuyó de 115.543€ a 73.477€ (diferencia media, -42.065,4€; $p < 0,001$), lo que supuso un ahorro superior a 800.000€ en el período de estudio. Debido a la diferencia en los parámetros evaluados, no es posible hacer comparaciones con los resultados de nuestros indicadores.

Por tanto, podemos concluir que existe heterogeneidad en la forma de evaluar resultados, radicando en este punto la complejidad para realizar comparaciones objetivas entre centros. A la vista de los resultados encontrados en nuestro estudio, existe un margen de mejora para el resto de indicadores evaluados. Por ello, consideramos que es útil y necesario que estos indicadores basados en el consumo de antimicrobianos a nivel hospitalario, se utilicen como referencia en la evaluación de resultados en el uso de antibióticos, teniendo en cuenta sus posibles limitaciones por las características intrínsecas de cada centro. La incorporación de equipos PROA incluyendo entre otros profesionales sanitarios, un farmacéutico hospitalario dentro de las UCI, podría facilitar la detección de puntos críticos y medidas correctoras que permitan una mejora en resultados clínicos, ecológicos y económicos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Ballard D.J.: Indicators to improve clinical quality across an integrated health care system. *Int J Qual Health Care*. 2003;15: pp. 113-123.
- Clatworthy AE, Pierson E, Hunget DT. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nat Chem Biol*. 2007;3:541-8.
- Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerging Infect Dis*. 2002;8:347-54.
- Martínez-Martínez L, Calvo J. Development of resistance to antibiotic drugs: causes, consequences, and importance to the public health system. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28 Suppl. 4:4-9.
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al.

Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1-12.

- Vila J, Rodríguez-Bano J, Gargallo-Viola D. Prudent use of anti-bacterial agents: are we entering in an era of infections with no effective antibacterial agents? What can we do? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:577-9.
- European Center for Diseases Control. The bacterial Challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. 2009 [consultado 27 Nov 2010]. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf.
- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Farm Hosp*. 2012;36(1):33.e1-0.
- Indicadores de proceso y estructura programas PROA. Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017.
- Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on Clostridium difficile incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69(7):1748-54.
- Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Jul 2016, 60 (8) 4840-4852; DOI: 10.1128/AAC.00825-16.
- Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(6):1223-30.
- Van den Bosch CM, Geerlings SE, Natsch S, Prins JM, Hulscher ME. Quality indicators to measure appropriate antibiotic use in hospitalized adults. *Clin Infect Dis*. 2015;60(2):281-91.
- DePestel DD, Eiland EH, Lusardi K, Destache CJ, Mercier RC, McDanel PM, et al. Assessing appropriateness of antimicrobial therapy: in the eye of the interpreter. *Clin Infect Dis*. 2014;59 Suppl 3:S154-61.
- Retamar P, Martín ML, Molina J, del Arco A. Evaluating the quality of antimicrobial prescribing: is standardisation possible? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31 Suppl 4:25-30.
- Spivak ES, Cosgrove SE, Srinivasan A. Measuring Appropriate Antimicrobial Use: Attempts at Opening the Black Box. *Clin Infect Dis*. 2016;63(12):1639-44.
- José María Gutiérrez-Urbón et al. Indicadores del uso hospitalario de antimicrobianos basados en el consumo. *Farm Hosp*. [online]. 2019, vol.43, n.3, pp.94-100. Epub 14-Oct-2019. ISSN 2171-8695. <http://dx.doi.org/10.7399/fh.11163>.
- Álvarez Lerma F, Sierra R, Álvarez-Rocha L, Rodríguez-Colomo O. Política de antibióticos en pacientes críticos. *Med Intensiva*. 2010;34:600-608.
- Brun-Buisson C. SARS: the challenge of emerging pathogens to the intensivist. *Intensive Care Med*. 2003;29:861-862.
- Olaechea PM, Gamacho-Montero J, Grau S, Rodríguez-Colomo O, Palomar M, Zaragoza R, Muñoz P, Cerdá E, Álvarez-Lerma F. Recomendaciones GEIPC-SEIMC y GTEI-SEMICYUC para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos grampositivos en el paciente crítico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25:446-466.
- J. Ruiz, P. Ramirez, M. Gordon, E. Villarreal, J. Frasset, J.L. Poveda-Andres, M. Salavert-Llefi, A. Catellanos. Implantación de un programa de optimización de antimicrobianos en una Unidad de Pacientes Críticos. Estudio de intervención. *Med Intensiva*. 2018;42(5):266-273. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2017.07.002>.
- Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/plan_estrategico_antimicrobianos_para_envio_2mb.pdf?file=1&type=node&id=315&force=0.
- A. Hernández-Tejedor, O. Penuelas, G. Sirgo Rodríguez, J.A. Llopart-Pou, E. Palencia Herrejón et al. Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes críticos de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). *Med Intensiva*. 2017;41(5): 285-305. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2017.03.004>.
- Francisco Álvarez-Lerma, Santiago Grau, Daniel Echeverría-Esnal, Montserrat Martínez-Alonso, María Pilar Gracia-Arnillas, Juan Pablo Horcajada, Juan Ramón Masclans. A Before-and-After Study of the Effectiveness of an Antimicrobial Stewardship Program in Critical Care. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Mar 2018,62(4) e01825-17; DOI: 10.1128/AAC.01825-17.

