



# Implantación de un programa de optimización de antimicrobianos en una Unidad de Pacientes Críticos

Ruiz-Ramos J<sup>1</sup>, Gordon Sahuquillo M<sup>1</sup>,  
Ramírez Galleymore P<sup>1</sup>, Frasquet J<sup>2</sup>, Broch Porcar MJ<sup>1</sup>,  
Salavert Lleti M<sup>3</sup>, Castellanos Ortega A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Medicina Intensiva. Hospital Universitario  
y Politécnico La Fe, Valencia

<sup>2</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Universitario y Politécnico  
La Fe, Valencia

<sup>3</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario  
y Politécnico La Fe, Valencia  
e-mail: ramirez\_pau@gva.es



Paula Ramírez Galleymore.

## Resumen

**Objetivo:** El exceso en la utilización de antimicrobianos se ha relacionado directamente con un aumento en la resistencia bacteriana. Los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) han mostrado ser una alternativa para garantizar el uso racional de los mismos. El objetivo del presente trabajo es exponer la experiencia en la implantación de un PROA en una unidad de cuidados intensivos (UCI) de un hospital terciario.

**Métodos:** El PROA se implantó durante octubre de 2013, y tras un año de intervención, los resultados se compararon con el año previo a su implantación. Un médico intensivista especialista en enfermedades infecciosas y un farmacéutico formaron el núcleo del equipo, actuando en colaboración con el equipo de infección nosocomial. Una o dos veces a la semana todos los tratamientos antimicrobianos fueron revisados por el equipo, comentando cara a cara con el médico prescriptor aquellos tratamientos que presentaran alguna incidencia. El coste en antimicrobianos, la prevalencia de infección nosocomial, la duración de estancia en UCI y la mortalidad de los pacientes ingresados se comparó con el año previo a la intervención.

**Resultados:** Un total de 218 episodios infecciosos en 182 pacientes fueron evaluados en 61 reuniones por el PROA. El consumo total de antimicrobianos se redujo de 380,6 a 295,2 (-22,4%;  $p=0,037$ ). La implantación condujo a una reducción significativa de la prescripción de penicilinas + inhibidores de b-lactamasas, linezolid, cefalosporinas y aminoglucósidos. El gasto total en antimicrobianos se redujo en 119 636 €. El número de aislamientos de especies multirresistentes e infecciones nosocomiales por cada 100 pacientes/día no se modificó tras el periodo de intervención. No se observaron diferencias significativas en la duración de estancia hospitalaria o mortalidad en la UCI tras el periodo de intervención.

**Conclusiones:** La implantación de un PROA en una Unidad de Cuidados Intensivos reduce significativamente el consumo de antimicrobianos sin afectar a la mortalidad ni a la estancia hospitalaria. Estos resultados apoyan la implantación de este tipo de programas en las unidades de pacientes críticos.

**Palabras clave:** Optimización de antimicrobianos, Resistencia bacteriana, Paciente crítico.

## **Antimicrobial stewardship programme in Critical Care Medicine. An effective and safe intervention**

### **Abstract**

**Objective:** Antimicrobial treatment overuse has been directly related to increasing bacterial resistance. Hospital Antimicrobial Stewardship (AS) programmes have achieved savings and more rational use of antimicrobial treatments. The purpose of this report is to evaluate the experience of an AS program in an intensive care unit (ICU) at a tertiary hospital.

**Methods:** Prospective interventional, before-and-after study. AS program was implemented during one year and compared to the previous year (control period). An intensivist physician specializing in infectious diseases and a pharmacist comprised the AS team. AS meeting was performed once or twice a week. If any antimicrobial treatment modification emerged, face-to-face interview with the attending physician was performed. Antimicrobial consumption, costs, multi drug resistance microorganisms (MDRM) prevalence, nosocomial infections incidence, ICU length of stay, and ICU mortality rate were compared between the two periods.

**Results:** 218 antimicrobial episodes of 182 patients were evaluated in 61 AS team meetings. Total antimicrobial DDD/100 patients-day consumption was reduced from 380.6 to 295.2 (-22.4%;  $p=0.037$ ). The AS program was associated with a significant decrease in the prescription of penicillins plus b-lactamic inhibitors, linezolid, cephalosporins and aminoglycosides. Antimicrobials global spending was reduced in 119.636€. MDRM isolation and nosocomial infections per 100 patients-day did not change after intervention period. No changes in length of stay or mortality rate in the ICU were observed.

**Conclusions:** ICU AS program significantly reduced antimicrobial use without affecting inpatient mortality and length of stay. Our results further support the implementation of an AS program in critical care units.

**Key words:** Antimicrobial stewardship, Bacteria resistance, Critical care.

## Introducción

Durante las últimas décadas se ha producido un incremento exponencial en las resistencias bacterianas al tratamiento antibiótico en todo el mundo<sup>1,2</sup>. El uso inapropiado de antimicrobianos ha favorecido la emergencia de cepas resistentes a los tratamientos y las escasas medidas relacionadas con la prevención y control de la infección nosocomial han contribuido a la diseminación de las mismas.

Diversos estudios han relacionado un aumento en la prescripción de antimicrobianos con un incremento en la prevalencia de especies con resistencia al tratamiento, así como con un aumento en la morbilidad y la mortalidad<sup>3,4</sup>. Estos fenómenos son particularmente importantes en los hospitales, en donde se ha estimado que hasta el 50% de los antibióticos prescritos son inadecuados o incorrectos<sup>5</sup>. En Europa, se ha estimado que el coste asociado a la resistencia bacteriana asciende a cerca de 1,5 billones euros, estando relacionada con cerca de 25 000 muertes anuales<sup>6</sup>.

A día de hoy, la resistencia bacteriana constituye un problema sanitario de primer orden las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)<sup>7</sup>. En el paciente crítico, una rápida y efectiva instauración del tratamiento antimicrobiano frente a los patógenos responsables de la infección se considera esencial para el pronóstico de los pacientes con infecciones severas y sepsis<sup>8</sup>. No obstante, esta recomendación a menudo conduce a un uso indiscriminado de antimicrobianos de amplio espectro durante tiempos prolongados, resultando en una presión selectiva que favorece la selección de cepas bacterianas multirresistentes, con efectos importantes en la morbilidad y mortalidad de los pacientes así como sobre el coste sanitario<sup>9,10</sup>.

La reducción del consumo de antimicrobianos ha mostrado ser una estrategia efectiva para frenar la expansión de cepas multirresistentes<sup>11</sup>. Entre las diferentes estrategias utilizadas, los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) han mostrado ser las únicas intervenciones que conllevan además un beneficio sobre los pacientes<sup>12</sup>. Los PROA consisten en una serie de intervenciones multidisciplinarias que pretenden asegurar el uso racional de antibióticos previniendo su uso innecesario y utilizando antimicrobianos dirigidos durante tiempo limitado en aquellas situaciones que sean necesarias. El desarrollo de este tipo de programas ha sido estimulado por las sociedades científicas de todo el mundo y han demostrado ser un factor clave para el control del consumo de antimicrobianos y la diseminación de especies multirresistentes<sup>13,14</sup>.

No obstante, la experiencia de implantación de este tipo de programas en las unidades de pacientes críticos es escasa. En nuestro hospital, preocupados por el elevado consumo de antimicrobianos, decidimos implantar un PROA en la UCI. En el presente trabajo se exponen los resultados obtenidos con este programa en nuestro hospital tras un año de intervención.

## Material y métodos

El PROA se implantó en octubre de 2013 en la UCI del Hospital Universitari i Politènic La Fe, un hospital terciario con 984 camas. La UCI del hospital está

compuesta por 24 camas, con una media de 1592 ingresos durante los últimos cinco años. Esta UCI cuenta con un programa de control de infección nosocomial, que incluye la realización de cultivos de vigilancia epidemiológicos (orofaríngeo, rectal y aspirado bronquial en pacientes con ventilación mecánica) el día del ingreso y posteriormente con periodicidad semanal, y una reunión diaria entre el microbiólogo, un especialista en enfermedades infecciosas y un miembro del personal de medicina preventiva para evaluar la prevalencia de infecciones nosocomiales y colonización por especies multirresistentes y diseñar estrategias específicas para su control. En aquellos pacientes colonizados o infectados por especies multirresistentes, se toman medidas de control especiales para evitar la diseminación a otros pacientes.

### ***Implantación del Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA)***

En octubre de 2013 se inició el PROA. Un intensivista especialista en enfermedades infecciosas y un farmacéutico formaron el núcleo del programa. El farmacéutico revisa diariamente las prescripciones de antimicrobianos. Aquellos pacientes que presentan alguna incidencia en la prescripción son seleccionados y discutidos con el intensivista. Se consideran prescripciones con incidencia aquellas que cumplen alguno de los siguientes criterios: 1) prescripción de antimicrobianos de "uso controlado", incluyendo carbapenems, linezolid, tigeciclina, daptomicina, colistina y antifúngicos; 2) tratamientos cuya duración excede las recomendaciones establecidas para cada tipo de infección; 3) dosis no apropiadas a la situación del paciente; 4) ajuste del tratamiento a los resultados microbiológicos, incluyendo desescalada, y 5) interacciones relevantes y eventos adversos asociados a la terapia antimicrobiana.

La reunión del equipo PROA se lleva a cabo dos veces por semana. Si alguna de las prescripciones es considerada como susceptible de mejora, se realiza una intervención cara a cara con el médico prescriptor, con el objetivo de discutir el tratamiento y ejercer una labor educativa, siendo el médico prescriptor el que tiene la última palabra a la hora de decidir si se modifica o no el tratamiento. La evolución de los pacientes y las recomendaciones de equipo PROA se recogen en una base de datos, de donde mensualmente se obtiene indicadores tanto de actividad como de consumo de antimicrobianos.

### ***Recogida de datos y evaluación de resultados***

Para evaluar la efectividad del PROA sobre el consumo de antimicrobianos, la prevalencia de colonización por especies MR y el efecto clínico de los pacientes, diseñamos estudios pre y postintervención. Los pacientes ingresados en la UCI en el año previo a la intervención (de octubre de 2012 a septiembre de 2013) se utilizaron como grupo control, siendo el periodo de intervención de octubre de 2013 a septiembre de 2014. El consumo de antimicrobianos, su coste total, la prevalencia de especies MR, la incidencia de infección nosocomial, la duración de la estancia y la mortalidad en la UCI se compararon entre ambos periodos.

El consumo de antimicrobianos se midió de acuerdo en la medida estándar establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>15</sup>, que consiste en el valor acumulativo de antimicrobianos expresado en dosis diaria definida (DDD) por

cada cien estancias. El coste total de antimicrobianos se obtuvo a través del programa de gestión de stocks y dispensación electrónica del hospital.

Siguiendo el consenso internacional de expertos<sup>16</sup>, los siguientes patógenos fueron considerados como multirresistentes: *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente (SAMR), enterobacterias productoras de b-lactamasas de espectro extendido (BLEE), y especies multirresistentes de microorganismos no-fermentadores como *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*.

La prevalencia de especies multirresistentes fue calculada en base al total de especies aisladas en muestras clínicas y epidemiológicas, ajustado por el número de pacientes ingresados en la unidad (número de aislamientos por cada/100 ingresos). El número de infecciones por *Clostridium difficile* y candidemias también se compare entre el periodo previo y posterior a la intervención.

### **Análisis estadístico**

Los datos fueron analizados usando el programa estadístico Stata 12.0. Las variables categóricas se presentan como porcentaje y se compararon usando la prueba Chi-cuadrado. El consumo mensual de antimicrobianos y los costes del tratamiento entre ambos periodos se compararon usando la prueba no paramétrica de signos de Willcoxon. Se consideró como diferencia significativa aquellas diferencias con valores de  $p < 0,05$ .

### **Resultados**

Los periodos pre y postintervención incluyeron un total de 1699 y 1804 ingresos respectivamente. Las variables clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en la UCI durante los periodos previos y posterior al inicio del PROA se encuentran reflejados en la tabla 1. No se encontraron diferencias significativas en la edad, sexo, escala APACHE-II ni en el porcentaje de pacientes en ventilación mecánica entre ambos periodos. No se encontraron diferencias significativas entre la duración de la estancia y mortalidad en la UCI entre ambos periodos.

### **Intervenciones del PROA**

Durante el primer año de actuación del PROA, un total de 282 prescripciones de 218 episodios infecciosos en 182 pacientes se evaluaron en 63 reuniones. El 23,4% de los pacientes evaluados estaban en tratamiento con algún antimicrobiano antes de ingresar en la UCI. La revisión de antimicrobianos por el equipo PROA fue debida a las siguientes causas: prescripción de algún antimicrobiano de uso restringido (140; 49,6%), tratamiento inapropiado de acuerdo a los resultados microbiológicos (78; 27,6%), dosis inapropiada (37; 13,1%), duración inapropiada (35; 13,0%); posible desescalada de tratamiento (16; 5,7%) y otros (24; 8,5%). Los antimicrobianos que presentaron un mayor número de revisiones fueron linezolid (51; 18,1%), meropenem (46; 16,3%), daptomicina (24; 8,5%) y piperazilina-tazobactam (18; 6,4%).

**Tabla 1. Datos clínicos y demográficos de los pacientes en los periodos pre y postintervención**

	Control	Intervención	p
Número de ingresos en UCI	1699	1804	-
Hombres (%)	63,7%	60,8%	0,577
Edad: media (DE)	62,9 (1,3)	63,2 (2,1)	0,842
APACHE II: media (DE)	17,8 (8,1)	17,3 (7,7)	0,794
Motivo de ingreso en la UCI (%)			
Insuficiencia respiratoria aguda	9,6	10,6	0,060
Sepsis/shock séptico	6,2	7,3	0,223
Infarto de miocardio/angina	16,4	13,9	0,597
Enfermedad cerebrovascular	49,8	45,9	0,332
Otros	18,0	22,3	0,631
% pacientes con ventilación mecánica	22,3	23,4	0,329
Duración de estancia: media (DE)	6,60 (1,45)	7,20 (2,28)	0,827
Mortalidad (%)	53,9	53,3	0,537

DE: desviación estándar.

De los 218 episodios revisados, 142 (65,1%) requirieron ser comentados con el médico prescriptor. Las recomendaciones dadas a los prescriptores por el equipo PROA fueron: suspender el tratamiento (84; 59,2%), cambiar a un antimicrobiano de menor espectro (29; 20,4%), cambio de dosis (13; 9,2%), monitorización de concentraciones plasmáticas (7; 4,9%) e inicio de un nuevo antimicrobiano (9; 6,3%). La mayoría de las intervenciones propuestas (96; 91,5%) fueron aceptadas por el médico prescriptor.

### Consumo de antimicrobianos

El consumo total de antimicrobianos medido en DDD/100 estancias se redujo tras la implantación del PROA de 380,6 a 295,2 (-22,4%;  $p=0,019$ ). Los antimicrobianos en los cuales el PROA tuvo un mayor impacto fueron penicilinas + inhibidores de b-lactamasas, linezolid, cefalosporinas y aminoglucósidos. El consumo de meropenem, quinolonas y antifúngicos también se redujo considerablemente, aunque no se alcanzó diferencia significativa entre ambos periodos. El consumo de tigeciclina se incrementó ligeramente en el periodo de intervención (tabla 2).

El gasto total en antimicrobianos tras un año de implantación se redujo en 119 636 € en comparación con el periodo previo a la intervención.

### Resistencia bacteriana e incidencia de infección nosocomial

Tras la implantación del PROA, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de infecciones por *Clostridium difficile* o candidemias (tabla 3). La incidencia de infección por *Acinetobacter baumannii* multirresistente y SAMR por cien estancias se redujo durante el periodo de intervención mientras que la incidencia de *Klebsiella pneumoniae* con BLEE se incrementó significativamente. Cabe destacar que, durante el periodo de intervención, se produjo un brote de

**Tabla 2. Cambios en el consume de antimicrobianos (DDD/100 estancias) antes y después de la implantación del PROA**

	Antes	Después	Variación	p
Penicilinas + inhibidores de B-lactamasas	79,34	44,84	-34,50	0,001*
Antifúngicos	58,47	47,33	-11,14	0,403
Carbapenem	53,91	39,17	-14,74	0,303
Cefalosporinas	38,13	30,20	-7,93	0,040*
Quinolonas	44,69	35,85	-8,84	0,309
Linezolid	20,85	15,14	-5,71	0,044*
Macrólidos	26,22	22,44	-3,78	0,720
Aminoglucósidos	14,43	5,83	-8,59	0,007*
Daptomicina	11,33	11,30	-0,03	0,935
Glucopéptidos	5,29	5,33	0,03	0,757
Tigeciclina	5,29	6,90	1,61	0,113
Polimixinas	0,64	0,55	-0,08	0,171
Otros antibióticos	22,01	30,31	8,30	0,720
Total	380,60	295,20	-85,40	0,037*

*Klebsiella pneumoniae* en la unidad, lo que afectó al conjunto de resultados. La incidencia del global de infecciones nosocomiales y aislamientos de especies multirresistentes no varió significativamente tras la implantación del PROA (tabla 3).

## Discusión

En el presente trabajo hemos demostrado la efectividad de la implantación de un PROA en una unidad de pacientes críticos para reducir y controlar el consumo de antimicrobianos.

**Tabla 3. Comparación de resultados microbiológicos en el periodo previo y posterior a la implantación del PROA**

	Periodo de control	Periodo de intervención	p
N.º de aislamientos de bacterias MR por cada 100 estancias			
Total	20,18	21,47	0,767
<i>Acinetobacter baumannii</i> MR	7,83	6,82	0,104
<i>Kebsiella pneumoniae</i> MR	7,10	9,52	0,002
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MR	3,35	3,65	0,494
MRSA	1,65	1,47	0,543
<i>Clostridium difficile</i> (infecciones/100 estancias)	0,09	0,00	0,072
<i>Candida spp</i> (infecciones/100 estancias)	8,15	8,16	0,978
Infecciones nosocomial/100 estancias	1,98	1,75	0,418

MR: bacterias multirresistentes; SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

El uso de antibióticos ha sido probablemente el factor que más ha contribuido a aumentar la supervivencia de los pacientes ingresados en los hospitales. Es por ello que el uso de antimicrobianos es una práctica muy extendida, especialmente en las unidades de pacientes críticos<sup>17</sup>. No obstante, se ha demostrado ampliamente que su uso abusivo está asociado a la aparición de bacterias multirresistentes en estas unidades<sup>18</sup>. Ante la grave amenaza que supone la expansión de especies bacterianas multirresistentes, estudios recientes han demostrado que el desarrollo de nuevos fármacos no será suficiente para frenar su avance<sup>19</sup>. Son varias las razones que se han planteado para ello, incluyendo la dificultad para conseguir nuevos antimicrobianos, ya que la mayoría de las dianas a las que se pueden dirigir para ejercer su efecto ya han sido descubiertas<sup>20</sup>. Por otro lado, la falta de promoción en el desarrollo de nuevos antimicrobianos tanto de la empresa pública como privada también ha contribuido a esta situación. Esta circunstancia ha dejado a los clínicos con escasas opciones para el manejo de infecciones graves en sus pacientes<sup>19,20</sup>.

Por ello, se han evaluado diversas estrategias para controlar el uso de antimicrobianos, incluyendo restricciones en el formulario de los hospitales, autorización previa a la administración o el uso cíclico de antimicrobianos. Sin embargo, solo las intervenciones centradas en optimizar la prescripción de los mismos a través de programas tipo PROA se han asociado a una mejora en los resultados clínicos en los pacientes hospitalizados<sup>21,22</sup>. Los PROA han demostrado ampliamente ser intervenciones efectivas para optimizar el uso de antimicrobianos en unidades de pacientes no críticos, estando relacionados con una reducción en el coste total del tratamiento y una mejora en los resultados clínicos de los pacientes sin afectar a la mortalidad<sup>23</sup>. Diferentes estudios han mostrado también la efectividad de estas estrategias en el control de antimicrobianos en las unidades de pacientes críticos<sup>24,25</sup>.

Dentro de las estrategias para el control de antimicrobianos, la auditoría prospectiva cara a cara con el prescriptor presenta diversas ventajas, incluyendo la mayor aceptación por parte de los prescriptores y la oportunidad de establecer una vía de comunicación tipo *feedback*<sup>26,27</sup>. Sin embargo, son reducidas las experiencias descritas con este tipo de intervenciones en las unidades de pacientes críticos. Elligsen *et al.* consiguieron reducir de forma significativa el consumo de antimicrobianos y la resistencia a los mismos, así como el número de infecciones por *C. difficile* con este tipo de intervención. Sin embargo, este estudio se centró solo en ciertos antimicrobianos (cefalosporinas de tercera generación, inhibidores de b-lactamasas, quinolonas y vancomicina)<sup>28</sup>. Dada la situación de multirresistencia presente en las unidades de críticos, los PROA deberían actuar sobre la prescripción de antimicrobianos cuya utilización en ciertas indicaciones tiene más controversia, como tigeciclina, linezolid, daptomicina o fármacos antifúngicos.

A pesar de que la utilización de antimicrobianos de amplio espectro es necesaria y no debería ser evitada en las unidades de pacientes críticos, debido al impacto sobre el resultado clínico del paciente que tiene el conseguir un tratamiento eficaz en las primeras horas postinfección y dada la elevada prevalencia de especies multirresistentes en alguna de estas unidades, la duración del tratamiento y la posible desescalada tras el resultado microbiológico pueden ser guiados por los equipos PROA con el objetivo de reducir las resistencias a los mismos por la especies bacterianas.



Tras la implantación del PROA en nuestra unidad, hemos observado un aumento de la prescripción de tigeciclina, y a pesar de conseguir un importante descenso, no hemos alcanzado una reducción significativa en el consumo de carbapenems y colistina. Estos resultados podrían ser debidos a la coincidencia con un brote de *Klebsiella pneumoniae* BLEE en nuestra unidad, sensible a carbapenems, colistina, tigeciclina y amikacina. Es por ello que nuestros resultados deberían interpretarse dentro del contexto epidemiológico de la unidad.

Tras un año de intervención, no hemos conseguido reducir la incidencia global de especies multirresistentes en nuestra unidad. Probablemente esto es debido a que durante el periodo de intervención se produjo el citado un brote de *Klebsiella pneumoniae* BLEE. No obstante, la efectividad de nuestro programa en términos de reducción del consumo y coste de antimicrobianos y de reducción de otras especies multirresistentes de *K. pneumoniae* refuerza la utilidad de este tipo de intervenciones en una unidad de críticos.

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones. Describimos una intervención en un único centro hospitalario, lo que resta potencia a esta intervención. Por otro lado, la seguridad del programa es evaluada a través de la tasa de infección nosocomial, duración de estancia y mortalidad global en la UCI, lo que puede estar influenciado por diversos factores. Además, los efectos de estos programas deben ser evaluados a largo plazo para determinar el impacto real de este tipo de intervenciones multidisciplinares en los resultados clínicos de los pacientes y en la evolución de las resistencias microbianas locales.

La resistencia microbiana a los antibióticos se ha convertido en un problema sanitario de primer orden. Los resultados de nuestro programa refuerzan la idea de la implantación de este tipo de programas en una unidad de pacientes críticos. Este tipo de intervenciones requieren un seguimiento, monitorización y evaluación periódica de resultados. Por otro lado, los indicadores de consumo de antimicrobianos e incidencia de infección nosocomial y resistencia bacteriana deben de ser presentados periódicamente a los prescriptores como medio de apoyo y enriquecimiento del programa.

En resumen, la implementación de una estrategia basada en un PROA en unidades de pacientes críticos reduce significativamente el consumo de antimicrobianos en un periodo de tiempo relativamente corto. Son necesarios estudios a largo plazo en estas unidades para evaluar su impacto sobre la resistencia microbiana local y los resultados clínicos de los pacientes.

## Bibliografía

1. Woodford N, Livermore DM. Infections caused by Gram-positive bacteria: a review of the global challenge. *J Infect.* 2009;59:S4-16.
2. Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. *Médecine Mal Infect.* 2014;44:51-6.

3. Masterton R. The importance and future of antimicrobial surveillance studies. *Clin Infect Dis.* 2008;47:S21-31.
4. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44:159-77.
5. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med.* 2003;163:972-8.
6. 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. En: European Centre for Disease Prevention and Control [en línea] [consultado el 30 de julio de 2014]. Disponible en: [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu)
7. Brusselaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Ann Intensive Care.* 2011;1:47.
8. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165-228.
9. Paruk F, Richards G, Scribante J, Bhagwanjee S, Mer M, Perrie H. Antibiotic prescription practices and their relationship to outcome in South Africa: findings of the prevalence of infection in South African intensive care units (PISA) study. *South Afr Med J Suid.* 2012;102:613-6.
10. Rhee C, Gohil S, Klompas M. Regulatory mandates for sepsis care reasons for caution. *N Engl J Med.* 2014;370:1673-6.
11. Grau S, Bou G, Fondevilla E, Nicolás J, Rodríguez-Maresca M, Martínez-Martínez L. How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2013;31:16-24.
12. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD003543.
13. Allerberger F, Lechner A, Wechsler-Fördös A, Gareis R. Optimization of antibiotic use in hospitals antimicrobial stewardship and the EU project ABS international. *Chemotherapy.* 2008;54:260-7.
14. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Enf Infecc Microbiol Clínica.* 2012;30:22.e1-22.e23.

15. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [en línea]. Disponible en: <http://www.whocc.no>.
16. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:268-81.
17. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rueden H, Daschner FD. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in German intensive care units (SARI): a summary of the data from 2001 through 2004. *Infection.* 2006;34:303-9.
18. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA J Am Med Assoc.* 1999;281:61-6.
19. 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.
20. Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, Pompliano DL. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6:29-40.
21. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD003543.
22. 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;66:1223-30.
23. López-Medrano F, San Juan R, Serrano O, Chaves F, Lumbreras C, Lizasoain M, et al. Impact of a non-compulsory antibiotic control program (PACTA): cost reductions and decreases in some nosocomial infections. *Enferme Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:186-90.
24. Hou D, Wang Q, Jiang C, Tian C, Li H, Ji B. Evaluation of the short-term effects of antimicrobial stewardship in the intensive care unit at a tertiary hospital in China. *PLoS One.* 2014;9:e101447.
25. Wang HY, Chiu CH, Huang CT, Cheng CW, Lin YJ, Hsu YJ, et al. Blood culture-guided de-escalation of empirical antimicrobial regimen for critical patients in an online antimicrobial stewardship program. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44:520-7.
26. Seto WH, Ching TY, Kou M, Chiang SC, Lauder IJ, Kumana CR. Hospital antibiotic prescribing successfully modified by "immediate concurrent feedback". *Br J Clin Pharmacol.* 1996;41:229-34.

27. Chung GW, Wu JE, Yeo CL, Chan D, Hsu LY. Antimicrobial stewardship: a review of prospective audit and feedback systems and an objective evaluation of outcomes. *Virulence*. 2013;4:151-7.
28. Elligsen M, Walker SA, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A, et al. Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:354-61.