

# Consenso latinoamericano sobre la importancia de un sistema de gestión de datos microbiológicos para apoyar el programa de optimización de uso de antimicrobianos (PROA): recomendaciones basadas en la evidencia. Parte II

## Latin American consensus on the importance of a microbiological data management system to support antimicrobial use optimization program (AMS): evidence-based recommendations. Part II

*Christian José Pallares Gutiérrez, Germán Esparza, Rodolfo Ernesto Quirós, Gabriel Levy, Paola Lichtenberger, Dona Benadof, Patricia Angeleri, Mónica Thorman, Pedro F. del Peloso, Flavia Rossi, David De Luna, Luis Enrique Hercilla, Paulo Francisco Castañeda, Jorge Aníbal Reyes Chacón, Joaquín Rincón y María Virginia Villegas*

Filiaciones: pueden consultarse en la Parte I de este documento (página 669)

Conflictos de interés: ver declaración en Parte I del documento, (página 679)

Recibido: septiembre de 2023

### Resumen

La resistencia antimicrobiana es una amenaza para los logros de la medicina moderna y una de las medidas más efectivas para contrarrestarla son los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA), en los cuales el laboratorio de microbiología es uno de los principales componentes. La aplicación efectiva de tecnología de la información en los procesos es fundamental, pero existe poca información en Latinoamérica sobre el desarrollo y la articulación de las herramientas tecnológicas para apoyar los PROA. Este consenso, hace recomendaciones sobre la gestión de los datos microbiológicos para la toma de decisiones. En la Parte I, se presentan las recomendaciones en cuanto al uso de un sistema informatizado de gestión de datos microbiológicos en la práctica clínica, los requerimientos de datos y de reporte en el laboratorio de microbiología, así como y los contenidos del sistema de gestión de calidad avanzado en el laboratorio. En la Parte II, se discuten los requerimientos de información para la gestión de PROA en estadios intermedios, iniciales y avanzados por el laboratorio y la farmacia; así como la integración del equipo de PROA con el Comité de Prevención y Control de Infecciones y la información para la gestión de PROA a nivel gerencial.

**Palabras clave:** PROA; tecnología; informática; antibiograma; informática médica.

### Abstract

Antimicrobial resistance is a threat to the achievements of modern medicine and one of the most effective measures to counteract it is antimicrobial use optimization programs (AMS), in which the microbiology laboratory is one of the main components. The effective application of information technology in the processes is fundamental, but there is little information in Latin America on the development and articulation of technological tools to support AMSs. This consensus makes recommendations on the management of microbiological data for decision making. In the first part, recommendations on the use of a computerized microbiological data management system in clinical practice, data, and reporting requirements in the microbiology laboratory, as well as the contents of the advanced quality management system in the laboratory are presented. In the second part, the information requirements for AMS management in intermediate, initial, and advanced stages by the laboratory and pharmacy are discussed; as well as the integration of the AMS team with the Infection Prevention and Control Committee and the information for AMS management at the management level.

**Keywords:** Antimicrobial Stewardship Programs; AMS; technology; informatics; antibiogram; medical informatics.

### Correspondencia a:

Christian José Pallares Gutiérrez  
icako@hotmail.com

## Glosario

- CIM: Concentración inhibitoria mínima  
BLEE:  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido  
CLSI (por sus siglas en inglés): Instituto Americano de Estándares Clínicos y de Laboratorio  
DOT (por sus siglas en inglés): días de terapia  
EUCAST (por sus siglas en inglés): Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana  
FC: Farmacocinética  
FD: Farmacodinamia  
IAAS: Infecciones asociadas a la atención de la salud  
LOT (por sus siglas en inglés): tiempo de terapia  
MDR: Microorganismos multidrogosresistentes  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
OPS: Organización Panamericana de la Salud  
PROA: Programas de Optimización del Uso de Antimicrobianos  
RAM: Resistencia antimicrobiana  
RPC: Reacción de la polimerasa en cadena  
SDD: Susceptibilidad dosis dependiente  
TDM (por sus siglas en inglés): monitoreo terapéutico de los antimicrobianos  
UCI: Unidad de cuidados intensivos.

## Recomendación 8

Se recomienda, para una adecuada gestión del PROA en estadio inicial, disponer de la siguiente información debidamente verificada en el laboratorio:

- Transmisión automatizada de datos (resultados de los pacientes) desde analizadores a sistemas de gestión de la información del laboratorio
- Base de datos sobre susceptibilidad antimicrobiana *in vitro*, conservando los datos crudos
- Análisis anual de reportes acumulados de susceptibilidad *in vitro* a los antimicrobianos, basada en los puntos de corte actualizados
- Indicador mensual de hemocultivos (contaminación y positividad)
- Manual de obtención de muestras y guías para la detección de mecanismos de resistencia (carba NP, mCIM/eCIM, sinergia con EDTA, ácido borónico, etc.)

**Nivel de evidencia: Moderado (II)**  
**Fuerza de la recomendación: Fuerte**

## Justificación

La transmisión automatizada de datos ofrece una excelente ventaja por la rapidez en la disponibilidad de resultados. Al menos tres estudios prospectivos, aleatorizados y controlados han comprobado que reducir el tiempo de respuesta en las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana permite un inicio o cambio oportuno de

la terapia antimicrobiana. Esto conlleva una reducción en el número de pruebas adicionales, en los días de hospitalización y en el uso de antimicrobianos, además de una importante reducción en los costos totales<sup>1-3</sup>.

Por otro lado, la implementación de un sistema automatizado confiere una mejor estandarización, reproducibilidad de los resultados y disminución de la carga de trabajo en los laboratorios, reduciendo tiempos en digitación de resultados y probabilidad de error. Finalmente, muchos de estos sistemas informáticos tienen asociados programas con conexión en red a la farmacia de hospital, por lo que puede correlacionarse el antibiograma con la guía para el uso de un determinado antimicrobiano<sup>4-6</sup>.

Considerando la gran variabilidad en la distribución de la resistencia antimicrobiana, se hace necesario que cada hospital genere localmente información epidemiológica, con el propósito de guiar las decisiones clínicas y detectar tendencias que permitan establecer medidas para evitar la diseminación de microorganismos multirresistentes<sup>7,8</sup>. Esto permite comparar porcentajes de resistencia para antimicrobianos y microorganismos específicos, detectar tendencias o cambios por nuevos mecanismos de resistencia y la factibilidad de la aplicación de nuevos puntos de corte<sup>9</sup>.

El análisis de los informes acumulados de susceptibilidad a los antimicrobianos puede realizarse con una periodicidad al menos anual, especialmente si son utilizados para la elaboración de guías de terapia empírica. Se recomienda analizar datos con mayor frecuencia si se evidencia un gran número de aislados, cuando se incorpora un nuevo antimicrobiano en los paneles de antibiograma y/o en la farmacia del hospital, o cuando se perciben cambios epidemiológicos importantes<sup>9</sup>. Por otro lado, si el número de aislados es suficiente y los resultados sugieren diferencias significativas, los datos pueden estratificarse por servicio, unidad, mecanismo de resistencia y tipo de muestra.

Para la optimización de la terapia empírica en áreas con alta endemia de bacilos gramnegativos multirresistentes, pueden usarse *softwares* epidemiológicos, como WHONET<sup>®</sup>, para realizar cálculos de susceptibilidad *in vitro* cruzada entre dos antimicrobianos (ej. amikacina y meropenem), para determinar si su uso combinado es superior a su actividad por separado. Una vez que los resultados del antibiograma estén disponibles, se procede al ajuste de la terapia antimicrobiana.

Desde el punto de vista del PROA, el canal de comunicación de los resultados de microbiología y el uso de informes selectivos e interpretados de los antibiogramas pueden tener un profundo impacto en la elección terapéutica<sup>10</sup>. Los hemocultivos permiten diagnosticar bacteriemias y fungemias, facilitando la instauración de la terapia dirigida y determinando, en muchos casos, la duración de la terapia antimicrobiana. La obtención adecuada de

la muestra y las tasas de contaminación son indicadores importantes para garantizar resultados confiables que se traduzcan en decisiones clínicas acertadas. Hemocultivos contaminados pueden llevar al uso innecesario de antimicrobianos de amplio espectro y enmascarar la presencia de un verdadero patógeno. Internacionalmente se recomienda que el porcentaje de contaminación del hemocultivo sea  $< 3\%$ <sup>11,12</sup>.

Finalmente, los hospitales deben estar en la capacidad de detectar los mecanismos de resistencia prevalentes en la región y de mayor impacto clínico, siendo el grupo más importante el de los patógenos prioritarios para la Organización Mundial de la Salud (OMS). En la prioridad I (crítica) se encuentran *Acinetobacter baumannii complex* y *Pseudomonas aeruginosa*, resistentes a carbapenémicos, y *Enterobacterales* resistentes a cefalosporinas y carbapenémicos. En la prioridad II, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) e intermedio o resistente a vancomicina, *Enterococcus* spp resistente a vancomicina, (ERV) *Salmonella* spp resistente a fluoroquinolonas y *Neisseria gonorrhoeae* resistente a cefalosporinas y fluoroquinolonas. En la prioridad II (media) se incluyen *Shigella* spp resistente a fluoroquinolonas, *Streptococcus pneumoniae* no susceptible a penicilina y *Haemophilus influenzae* (Hi) resistente a ampicilina. Teniendo en cuenta la diversidad y diseminación de las  $\beta$ -lactamasas a lo largo del planeta, los laboratorios pueden necesitar utilizar una combinación de pruebas fenotípicas y genotípicas para optimizar la detección de los mecanismos de resistencia enzimática a los carbapenémicos. Se pueden emplear métodos como reacción de polimerasa en cadena (RPC, en inglés PCR) comercial o inmunoensayo de flujo lateral para buscar la presencia de imipenemasa (IMP), *K. pneumoniae* carbapenemasa (KPC), Nueva Delhi metalo- $\beta$ -lactamasa (NDM), OXA-48 y metalo- $\beta$ -lactamasa Verona codificada por integrón (VIM), por ser las carbapenemasas más frecuentes. También pueden emplearse pruebas de captura como carba NP o mCIM, cuando la sospecha de estas carbapenemasas es elevada y las pruebas moleculares o de inmunoensayo son negativas. Las pruebas de diferenciación basadas en inhibidores como ácido borónico o EDTA permiten inferir las carbapenemasas y diferenciarlas entre serina y metalo carbapenemasas. No obstante, la coproducción de enzimas, un fenómeno muy frecuente en Latinoamérica, reduce drásticamente el rendimiento de estas pruebas.

### Recomendación 9

Se recomienda, para una adecuada gestión del PROA en estadio intermedio, disponer de la siguiente información debidamente verificada en el laboratorio:

- El reporte acumulado anual de susceptibilidad *in vitro* y antibiograma, basado en los puntos de corte actualizados periódicamente y por servicios.

- Indicador mensual de hemocultivos (contaminación y positividad) por servicio.
- Alertas de mecanismos de resistencia por paneles moleculares o flujo lateral al menos en los pacientes más críticos e inmunosuprimidos.
- Distribución de CIM para algunos antimicrobianos en microorganismos específicos de acuerdo con la epidemiología local.

**Nivel de evidencia: Moderado (II)**

**Fuerza de la recomendación: Fuerte**

### Justificación

La presión selectiva ejercida por el uso frecuente de antimicrobianos en áreas específicas de la institución de salud (p. ej.: UCI, unidades de emergencia, trasplantes, etc.) hace que estos servicios tengan epidemiologías diferentes<sup>13-15</sup>. Además, los hospitales, como parte de su sistema de gestión de calidad, deben establecer indicadores mensuales de positividad y contaminación de los hemocultivos estratificado por servicios. Es fundamental considerar el número de hemocultivos tomados para diagnóstico de bacteriemia respecto a las guías internacionales, pues impacta directamente en el índice de positividad<sup>(16)</sup>.

Los pacientes críticos requieren resultados oportunos y adecuados y, en esta línea, disponer de servicio de microbiología las 24 horas facilita la entrega de reportes en tiempo real para la toma de decisiones de alto impacto clínico y epidemiológico. Los hospitales de mediana y baja complejidad pueden segmentar o estratificar el servicio para ofrecer exámenes críticos en forma continua y, de esta manera, los análisis que no requieren urgencia pueden dar más espera. Esto hace parte también de la estrategia conocida como *Diagnostic Stewardship*, que se refiere a la optimización del diagnóstico microbiológico. Igualmente, establecer canales de comunicación asertiva entre el laboratorio y el PROA debe ser una prioridad para garantizar el éxito de las estrategias propuestas. El uso de alertas y teléfonos inteligentes, así como la comunicación oral o *in situ* del microbiólogo al médico, ha demostrado ser efectiva para mejorar la atención del paciente y definir la escogencia terapéutica adecuada. Se deben alentar las reuniones periódicas entre médicos expertos en enfermedades infecciosas, intensivistas y microbiólogos para discutir los casos más relevantes y ver qué medidas diagnósticas o terapéuticas adicionales deben tomarse<sup>17</sup>. Cada hospital debe definir cuál es el método más efectivo para comunicarse y cuáles son los mecanismos de resistencia bacteriana que deben informar al médico prescriptor y al Comité de Infecciones para implementar una terapia efectiva y medidas adicionales en prevención y control de infecciones, como precauciones de contacto con el paciente en caso de ser necesario.

La implementación de metodologías rápidas para la detección de mecanismos de resistencia con impacto clínico tiene beneficios en sobrevida, disminución de los costos de atención y de las IAAS. El uso de pruebas moleculares, pruebas inmunocromatográficas o pruebas colorimétricas se recomienda en situaciones en las cuales la velocidad en el acceso al resultado tiene un mayor impacto. Por ejemplo, bacteriemias por bacilos gramnegativos en el paciente críticamente enfermo, o detección de colonización por SARM porque disminuye la presión selectiva del uso de vancomicina. Las pruebas rápidas se implementan basadas en un protocolo específico y son particularmente útiles para los pacientes con infecciones graves y en los pacientes inmunosuprimidos.

### Recomendación 10

Se recomienda, para una adecuada gestión del PROA en estadio avanzado, disponer de la siguiente información debidamente verificada en el laboratorio:

- El antibiograma acumulado anual basado en los puntos de corte actualizados periódicamente, por servicio y patología.
- Notas individualizadas para la selección racional de antimicrobianos.
- Caracterización de los mecanismos de resistencia.
- Perfil epidemiológico molecular de la resistencia.

**Nivel de evidencia: Moderado (II)**  
**Fuerza de la recomendación: Fuerte**

### Justificación

Un PROA en estadio avanzado debe disponer, idealmente, del reporte acumulado de susceptibilidad, que incluya los principales antimicrobianos de uso clínico y el tamizaje de nuevos antimicrobianos para conocer su susceptibilidad *in vitro* y su posible protocolización institucional<sup>17</sup>. Estos informes deben incluir como mínimo: los antimicrobianos con las categorías S y R, y los porcentajes de los mecanismos de resistencia de interés epidemiológico (como carbapenemasas, BLEE, etc.)<sup>18</sup>. La interpretación de resultados de los antibiogramas es clave para un PROA exitoso. Los comentarios a pie de página explican el fenotipo y posible mecanismo de resistencia asociado, generan alertas de prescripción para evitar el uso de antimicrobianos con baja probabilidad de éxito clínico y brindan una orientación sobre la necesidad de interconsultar el servicio de infectología o aplicar precauciones de contacto para evitar la diseminación de microorganismos multirresistentes. Se recomienda siempre que estos comentarios sean discutidos y estandarizados por el comité del PROA, que sean cortos, escritos en un lenguaje sencillo y que puedan ser automatizados para evitar digitaciones y errores, y alcanzar el mayor beneficio posible.

Los métodos de diagnóstico rápido reducen significativamente el tiempo de identificación de patógenos y la detección de mecanismos de resistencia específicos, de días a horas, en comparación con las técnicas convencionales. Numerosos estudios han demostrado el impacto del inicio temprano de la terapia apropiada en la supervivencia del paciente. Las pruebas rápidas no solo benefician al paciente individual, pues también contribuyen con la disminución del consumo innecesario de antimicrobianos, reducen el tiempo hasta la terapia antimicrobiana dirigida, duración de la estancia hospitalaria y costo relacionado con pruebas adicionales. Algunas plataformas de diagnóstico rápido permiten la identificación de genes que codifican mecanismos de resistencia específicos, principalmente  $\beta$ -lactamasas y carbapenemasas en el caso de bacilos gramnegativos y los genes *mecA/mecC* y *vanA/vanB* en cóceas grampositivas. El reporte de estos genes, que puede realizarse directamente sobre muestras clínicas, facilita la terapia dirigida precoz, obteniendo los beneficios anteriormente mencionados. No obstante, la detección de estos mecanismos brinda solo una parte de la información y, en casos especiales, el inicio de la terapia empírica apropiada es limitado. Por lo tanto, las recomendaciones más recientes sugieren la inclusión de los genes de resistencia en el panorama epidemiológico institucional. Por ejemplo, establecer tablas indicando el perfil de susceptibilidad de microorganismos negativos para estos genes de resistencia y el perfil de susceptibilidad para microorganismos positivos para estos genes. De manera que sí, por ejemplo, una *K. pneumoniae* aislada de un hemocultivo es positiva para un gen KPC, se conozca el histórico de susceptibilidad de todas las *K. pneumoniae* KPC positivas en esa institución frente a las alternativas disponibles para su tratamiento como ceftazidima/avibactam, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, tigeciclina, etc. Este ejercicio también puede realizarse con *S. aureus* y la presencia o ausencia del gen *mecA/mecC*, para conocer alternativas terapéuticas en infecciones seleccionadas.

Varios estudios demostraron los beneficios de agregar a los PROA sistemas de identificación rápidos basados en RPC múltiple. En pacientes con bacteriemia y fungemia, se reportó una disminución en el tiempo hasta la terapia antimicrobiana específica y una disminución en la duración de la terapia de amplio espectro; además, mejoran significativamente el desescalamiento antimicrobiano (ej. con RPC multiplex: 21 horas *versus* control: 34 horas)<sup>19,20</sup>. Los sistemas de tipificación tradicionales basados en fenotipos, como el serotipo, el biotipo, el tipo de fago o el antibiograma, se han utilizado durante muchos años; sin embargo, los métodos más recientes que examinan la relación de los aislados a nivel molecular pueden diferenciar entre cepas bacterianas muy cercanas<sup>21</sup>. Los métodos de tipificación molecular moderna, como amplificación de

secuencias repetitivas palindrómicas extragénicas (sigla en inglés: REP/PCR), secuencias consenso repetitivas intragénicas de enterobacterias (sigla en inglés: ERIC/PCR) o secuenciación del genoma completo, aportan al comité de prevención y control de infecciones para la investigación de brotes mediante la recopilación, el análisis y la interpretación de datos.

### Recomendación 11

Se recomienda, para una adecuada gestión del PROA en estadio inicial, disponer de la siguiente información debidamente verificada en la farmacia:

- Guía de terapia empírica (una o dos patologías) y profilaxis antimicrobiana prequirúrgica, de acuerdo con la prioridad de cada hospital, basado en su epidemiología.
- Recomendación de dosis y administración de antimicrobianos.
- Listado de antimicrobianos actualizado.
- Indicadores de consumo de antimicrobianos.
- Inventario actualizado de antimicrobianos.

Nota: La farmacovigilancia es una función fundamental de la farmacia.

**Nivel de evidencia: Moderado (II)**  
**Fuerza de la recomendación: Fuerte**

### Justificación

Cada hospital debe definir qué tanto puede abarcar, basado en el recurso humano disponible para el PROA. El uso de un flujograma que incluya un tratamiento antimicrobiano específico en el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) ha demostrado, por ejemplo, ser capaz de reducir la duración de la estancia hospitalaria y la terapia antimicrobiana. Además, existe evidencia de que las guías de práctica clínica y los flujogramas que incorporan la epidemiología local mejoran la utilización de antimicrobianos. Otros cuatro elementos referenciados en guías, tanto de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés), como de la OMS y la OPS, que han demostrado ofrecer claros beneficios son:

- El uso de formatos para formular terapias antimicrobianas.
- El tratamiento acertado.
- La conversión parenteral a oral.
- La dosificación optimizada.

Los formularios para autorización de un antimicrobiano son particularmente útiles cuando se requiere profilaxis. En este escenario, existe una tendencia a continuar el curso del tratamiento durante un período innecesariamente largo después de la cirugía y los estudios han demostrado que los formularios de pedido con una

fecha de finalización predeterminada han disminuido el consumo de antimicrobianos y sus efectos adversos<sup>22</sup>.

De acuerdo con la guía publicada por la sociedad IDSA/SHEA (sigla en inglés para la Sociedad Americana para la Epidemiología del Cuidado de la Salud), para la implementación del PROA, las guías y algoritmos de práctica clínica específicos de cada hospital pueden ser una forma efectiva de estandarizar las prácticas de prescripción basadas en la epidemiología local. Los PROA deben desarrollar esas directrices, en la medida de lo posible, para las patologías infecciosas más comunes. La mayoría de los estudios publicados de guías de práctica clínica han involucrado la neumonía, incluida la NAC y la asociada a la atención en salud en adultos y niños, y las infecciones de piel y tejidos blandos. Varios de estos estudios describieron un proceso interdisciplinario de desarrollo de la guía, junto con una estrategia de difusión e implementación para aumentar el conocimiento y la aceptación de esta<sup>23,24</sup>. Por lo anterior, un hospital puede iniciar su PROA generando una guía para una o varias patologías comunes, las que deben considerar la epidemiología local e incluir recomendación de dosis y administración de antimicrobianos, así como un listado actualizado de los antimicrobianos disponibles en la institución.

Es importante monitorizar en el hospital el consumo de antimicrobianos de forma global o por áreas y grupos de fármacos, así como establecer comparaciones con otros centros. Finalmente, todo hospital debe tener un inventario actualizado de antimicrobianos alineados con las necesidades de la epidemiología institucional. Es responsabilidad del farmacéutico involucrado en el PROA trabajar dentro de la estructura del Comité de Farmacia y Terapéutica (o su equivalente), para garantizar que la calidad, cantidad y los tipos de agentes antimicrobianos disponibles sean apropiados para la población de pacientes atendidos. Tales decisiones deben basarse en las necesidades de poblaciones especiales de pacientes y la epidemiología institucional. Además, existe la necesidad de incorporar la farmacovigilancia a los PROA. El Programa de la OMS para el Monitoreo Internacional de Medicamentos (PIDM) es una gran red de farmacovigilancia de países que comparten informes sobre reacciones adversas a medicamentos. Los expertos en farmacovigilancia han sugerido que la RAM es un evento adverso que se pasa por alto. Resultados de la publicación de Habarugira y Figueras<sup>24</sup> sugieren que las bases de datos de farmacovigilancia podrían servir como una herramienta para rastrear el uso y la resistencia a los antimicrobianos, especialmente en entornos donde la capacidad de laboratorio aún se encuentra en sus etapas de desarrollo. Los centros nacionales de farmacovigilancia podrían desempeñar un papel proactivo en la estimulación de la notificación de la RAM que pueden ser la base para alertas de sospecha de resistencia.

### Recomendación 12

Se recomienda, para una adecuada gestión del PROA en estadio intermedio, disponer de la siguiente información debidamente verificada en la farmacia:

- Guía de terapia empírica (varias patologías prevalentes), basada en su epidemiología.
- Optimización de antimicrobianos según tiempo de terapia (cada 48, 72 horas o 7 días).
- Alertas con base en la política institucional de antimicrobianos: uso inapropiado, interacciones, dosis inadecuada, no disponibilidad de antimicrobianos.

**Nivel de evidencia: Moderado (II)**

**Fuerza de la recomendación: Fuerte**

#### Justificación

Debido a que los resultados microbiológicos no están disponibles durante 24 a 72 horas, la terapia inicial para la infección a menudo es empírica y guiada por la presentación clínica. Por lo tanto, un enfoque común es utilizar agentes antimicrobianos de amplio espectro como terapia empírica inicial (a veces con una combinación de agentes antimicrobianos), con la intención de cubrir múltiples microorganismos posibles, comúnmente asociados con el síndrome clínico específico<sup>25</sup>. Esto es cierto, tanto para las infecciones adquiridas en la comunidad como en el hospital. La terapia empírica debe considerar lo siguiente: sitio de infección, datos anamnésticos y epidemiológicos sobre la etiología probable, susceptibilidad *in vitro* de patógenos según la epidemiología local, propiedades farmacocinéticas de antimicrobianos y distribución tisular<sup>26</sup>.

Los protocolos de uso de antimicrobianos, en una o varias patologías, tienen un carácter más normativo y no necesariamente deben incluir niveles de recomendación basados en la evidencia científica. Para su realización se puede recurrir a las guías de sociedades científicas, pero además es imprescindible un profundo conocimiento de la epidemiología local. Es importante la participación multidisciplinaria, incluyendo todas las especialidades implicadas en el proceso, para así favorecer su aceptabilidad, socialización y posterior seguimiento. Estos protocolos deben, además, actualizarse periódicamente, incluyendo posibles nuevas opciones terapéuticas y adaptándose a los cambios en los patrones de resistencia antimicrobiana. Los protocolos deben incluir el tratamiento de primera línea y al menos un tratamiento alternativo, así como contemplar situaciones particulares como alergia o intolerancia, ajuste por función renal, embarazo, etc. Además, debe contemplarse el tratamiento dirigido y su duración. Con posterioridad al inicio de la terapia empírica, suele haber datos microbiológicos disponibles suficientes para valorar si es necesario hacer modificaciones (paso a vía oral, desescalamiento, escalamiento, ajuste de dosis, suspensión, etc.), y al séptimo día de prescripción usualmente se

valora la posibilidad de finalización del tratamiento. La reevaluación periódica del manejo que se hizo inicialmente permite considerar la prescripción del antimicrobiano con dosificación más baja o alta de lo habitual, corregir dosis insuficientes o excesivas, suspender determinadas combinaciones de antimicrobianos o evitar combinaciones redundantes o inadecuadas<sup>27</sup>.

En relación con la duración del tratamiento, se han realizado diferentes estudios clínicos controlados aleatorios que comparan ciclos cortos frente a ciclos largos (considerados tradicionales) para una variedad de infecciones bacterianas<sup>28</sup>. Los ciclos cortos se pueden utilizar de manera segura en pacientes hospitalizados con infecciones comunes, como neumonía, infección del tracto urinario e infección intraabdominal, para lograr una resolución clínica y microbiológica, sin cambios en la mortalidad o la recurrencia<sup>29</sup>.

Es ideal usar sistemas de apoyo a la decisión clínica, definidos como la utilización de datos de pacientes individuales junto con estadísticas de población y orientación clínica computarizada para proporcionar recomendaciones de manejo específicas del paciente. Las alertas en las historias clínicas electrónicas, por ejemplo, permiten cambiar la forma en que se realizaba la administración de antimicrobianos para identificar rápidamente las prescripciones que merecen ser revisadas. Es también posible identificar la oportunidad de desescalar los cultivos positivos en pacientes sin antimicrobianos, o los resultados microbiológicos de diagnóstico rápido, interacciones o tratamientos inadecuados de medicamentos y otros errores. Todo esto es identificado por el sistema de alerta de la lista de trabajo del PROA a través de reglas creadas para identificar a los pacientes con oportunidades potenciales de intervención del PROA, permitiendo además abordar más pacientes en cualquier momento y cualquier día<sup>30</sup>. También se ha demostrado que las alarmas para suspender antimicrobianos mejoran el desescalamiento<sup>31</sup>.

### Recomendación 13

Se recomienda, para una adecuada gestión del PROA en estadio avanzado, disponer de la siguiente información debidamente verificada en la farmacia:

- Indicadores del consumo de antimicrobianos por servicio.
- Algoritmos basados en la integración de los sistemas de recolección de información clínica, microbiológica y farmacológica para la toma de decisiones con el acompañamiento del PROA.
- Monitoreo terapéutico de antimicrobianos.
- Análisis farmacoeconómicos.

**Nivel de evidencia: moderado (II)**

**Fuerza de la recomendación: fuerte**

### Justificación

Los PROA deben evaluar regularmente las áreas para las cuales se necesitan intervenciones específicas y adaptar sus actividades en consecuencia, así como monitorizar el uso y consumo de antimicrobianos. Los PROA deben considerar la medición del uso apropiado de antimicrobianos dentro de sus propias instituciones, examinando el cumplimiento de las pautas locales o nacionales, particularmente al evaluar los resultados de una intervención dirigida, y compartir esos datos con los médicos para ayudar a mejorar su práctica. Aunque las tasas de infección por *Clostridioides difficile* o resistencia a los antimicrobianos pueden no reflejar el impacto del PROA (porque esos resultados se ven afectados por la población de pacientes, la eficacia de los programas de prevención y control de infecciones, entre otros factores), dichas tasas se pueden usar como indicadores para medir las intervenciones dirigidas<sup>22</sup>. Otro punto clave de las actividades descritas en los PROA es la vigilancia del consumo de antimicrobianos. Esta medición detectará puntos susceptibles de acciones de mejora y el impacto de intervenciones a través de la comparación entre hospitales del mismo nivel de complejidad y el análisis de series temporales en un mismo centro, así como servir de soporte para el estudio del impacto ecológico. Además, permitiría a los PROA detectar cuáles son los problemas potenciales de uso de los antimicrobianos y ayudar a orientar sus esfuerzos en pro a acciones de mejora, así como para valorar el impacto de las medidas efectuadas<sup>32</sup>. Por su parte, los estudios de prevalencia puntual de uso de antimicrobianos, si bien requieren un esfuerzo mayor, aportan información cualitativa útil para diseñar las intervenciones. Además, los PROA deben participar en la redacción de flujogramas clínicos, pautas y conjuntos de órdenes que aborden el uso de antimicrobianos<sup>22</sup>.

El monitoreo terapéutico de antimicrobianos (*Therapeutic Drug Monitoring*, TDM por sus siglas en inglés) es importante en la administración de agentes antimicrobianos, incorporando la farmacocinética (FC) y la farmacodinamia (FD) para definir las exposiciones antimicrobianas necesarias para maximizar la muerte o inhibición del crecimiento bacteriano. En este contexto, hay datos sólidos para algunos antimicrobianos, incluida la relación entre un parámetro FC (como la concentración máxima) y la CIM de las bacterias asociada con el efecto antimicrobiano máximo. La TDM se utiliza para personalizar la dosificación y lograr exposiciones a los antimicrobianos asociadas con una mayor probabilidad de éxito terapéutico y menor toxicidad y selección de resistencia a antimicrobianos<sup>33,34</sup>. Aunque se emplea con mayor frecuencia para fármacos con una estrecha ventana terapéutica, la necesidad de usar TDM está aumentando debido a la evidencia que demuestra la factibilidad y

utilidad del ajuste terapéutico para maximizar el efecto del antimicrobiano al creciente número de pacientes en grupos para los que la FC no se ha estudiado claramente (ej. enfermos críticos, comorbilidades significativas, ancianos, etc.), así como la disminución de la susceptibilidad de los patógenos, que pueden requerir dosis antimicrobianas más altas o infusiones prolongadas para optimizar el desenlace clínico<sup>34</sup>.

En Latinoamérica, los recursos que pueden ser destinados al gasto farmacéutico y la compra de antimicrobianos son limitados, por lo que es necesario racionalizar su consumo y priorizar la asignación de estos recursos a las opciones más costo-efectivas. Por otro lado, se requieren estudios de farmacoeconomía para conocer cuál es la eficacia y eficiencia de las diferentes alternativas terapéuticas disponibles y determinar los antimicrobianos que podrían emplearse de forma rutinaria. Esto debe representar un balance entre el precio, la eficacia demostrada con estudios y los eventos adversos, incluyendo toxicidad y presión selectiva.

Se dispone de distintos tipos de estudios de farmacoeconomía: análisis de costo-beneficio, análisis costo-efectividad, análisis costo-utilidad, análisis de minimización de costos y estudios de costo de la enfermedad, pudiendo realizarse a través de diseños prospectivos (acompañando a ensayos clínicos y estudios observacionales), retrospectivos o predictores (a través de modelos farmacoeconómicos), e integrándose en las diferentes fases del desarrollo clínico de los medicamentos. Estos estudios son importantes para la negociación de precios, los costos hospitalarios en medicamentos, la financiación pública y la incorporación de nuevos medicamentos antimicrobianos, así como para lograr que se utilicen rutinariamente los medicamentos con una mejor relación costo-efectividad<sup>35</sup>.

### Recomendación 14

Se recomienda que el equipo PROA integre y articule sus actividades con las del comité de prevención y control de infecciones.

**Nivel de evidencia: Moderado (II)**  
**Fuerza de la recomendación: Fuerte**

### Justificación

Las medidas de prevención y control de las IAAS pueden evitar o reducir la transmisión de microorganismos en el hospital. La reducción del uso de antimicrobianos a través de los PROA puede reducir o estabilizar las tasas de resistencia a los antimicrobianos. La integración y articulación de los comités de prevención y control de IAAS y PROA puede lograr un mayor impacto al reducir infecciones, disminuyendo la exposición a los antimicrobianos de amplio espectro y reduciendo las

estancias hospitalarias que predisponen a las IAAS. Una revisión sistemática y un meta análisis recientes mostraron que los PROA redujeron la incidencia de bacterias gramnegativas resistentes a múltiples fármacos, SARM y *C. difficile*, pero el trabajo en equipo del PROA y la prevención y control de infecciones fue más efectivo que el PROA por sí solo<sup>36,37</sup>. Teniendo en cuenta la amenaza de la resistencia a antimicrobianos y las dificultades que conlleva su tratamiento, es necesario abordar el manejo de las infecciones de manera integrada con un enfoque multidisciplinario. La ejecución del PROA se considera principalmente como una tarea de microbiólogos clínicos, especialistas en enfermedades infecciosas, junto con farmacéuticos (hospitalarios). Sin embargo, de acuerdo con la atención que el paciente recibe en el hospital, otros actores deben estar involucrados: médicos generales y especialistas, profesionales de enfermería, directores de laboratorios clínicos, tecnologías de la información y el área administrativa, por ser la responsable de gestionar los recursos financieros. Además, los pacientes se mueven entre diferentes hospitales como parte de una red integral de atención médica; por lo tanto, el manejo de infecciones en una institución específica puede impactar en toda la red<sup>38</sup>.

El diagnóstico microbiológico oportuno y la detección de portadores de MDR son factores determinantes en el éxito de los programas de prevención y control de infecciones y su articulación con el PROA. Esto es particularmente válido para microorganismos de más alto impacto clínico y epidemiológico, como son SARM y los bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas, donde su oportuna detección y reporte impacta en las medidas de barrera para contener su diseminación y evitar los brotes, como en el PROA, al permitir la personalización de la terapia más adecuada cuando se requiere.

Con la disponibilidad de pruebas en la cabecera del paciente (o punto de impacto) el tiempo de respuesta para un número creciente de patógenos virales, bacterianos y fúngicos puede reducirse a menos de dos horas, lo que respalda la toma de decisiones clínicas oportunas, ya que arrojan diagnósticos, tanto positivos como negativos, ayudando a diferenciar en muchas ocasiones las causas no infecciosas y virales<sup>38</sup>.

### Recomendación 15

Se recomienda, para una adecuada gestión del PROA, disponer de la siguiente información a nivel gerencial, de acuerdo con el grado de desarrollo del programa:

- Reporte anual del cumplimiento de las metas del PROA
- Resultados de la autoevaluación del programa
- Ahorros en costos directos
- Análisis de costo-beneficio/costo-efectividad de las intervenciones del PROA

**Nivel de evidencia: Moderado (II)**  
**Fuerza de la recomendación: Fuerte**

### Justificación

Un PROA avanzado con un nivel de excelencia, debería realizar un análisis periódico sobre el nivel de cumplimiento de los objetivos, en función de los indicadores medidos, con realización de planes de mejora y elaboración de nuevos objetivos, y, según estos, medición de las DDD en función de los antimicrobianos usados o administrados, el DOT para áreas o antimicrobianos específicos y en población pediátrica, e informes acumulados de susceptibilidad *in vitro* a los antimicrobianos basados en puntos de corte actualizados. También es necesario realizar evaluaciones de calidad de prescripción de antimicrobianos mediante estudios longitudinales que permitan la identificación de áreas de intervención o el impacto de estas, al menos en áreas o para situaciones específicas seleccionadas según los indicadores de consumo, resistencia o datos clínicos. Como indicadores de resultado pronóstico se deberían incluir al menos uno relacionado con efectos adversos y al menos dos relacionados con el pronóstico. El PROA deberá considerar la evaluación de las necesidades formativas de los prescriptores, el registro de intervenciones sobre terapia antimicrobiana por los miembros del equipo de PROA, así como el análisis de los indicadores para diseño de estrategias con inclusión de actividades formativas en los objetivos individuales de las áreas y los especialistas. Un PROA de nivel avanzado debería tener, idealmente, disponibilidad de al menos un integrante del equipo PROA las 24 horas del día, todos los días. El PROA avanzado debería contar con el monitoreo de la adherencia a las guías de profilaxis quirúrgica, terapia empírica y dirigida, auditorías de prescripción en tiempo generalizadas en todo el hospital y sistemas expertos de apoyo a la prescripción en función de la epidemiología local y datos de los pacientes<sup>27</sup>. Una revisión sistemática demostró que los PROA podían compensar o reducir los costos al tiempo que mejoraban algunos resultados de los pacientes, lo que sugiere un alto valor para ciertos sistemas de asistencia hospitalaria. Los resultados también sugieren que los costos asociados con la puesta en marcha y la implementación del PROA son potencialmente compensados por ahorros de costos posteriores. Además, numerosas revisiones sistemáticas y meta análisis han demostrado que tales programas tienen efectos beneficiosos sobre los días de hospitalización, los patrones de resistencia y la incidencia de infecciones. Estos datos respaldan el valor de los PROA junto con las medidas de control de infecciones<sup>39</sup>. De 54 estudios reportados en la investigación de Nathwani y cols.<sup>39</sup>, 49 midieron 58 resultados generales relevantes

de ahorro de costos. La mayoría de estos estudios se realizó en hospitales medianos con 150-500 camas (26%). Los estudios variaron ampliamente en la moneda informada, así como en el ahorro anual de costos, aunque la mayoría de los estudios (65%) midió los costos en dólares estadounidenses; el ahorro promedio de costos en los estudios en dólares estadounidenses fue de USD 435,000 (rango: USD 9,110-USD 2,1 M) por año para el hospital o USD 732 (rango: USD 250-USD 2,640) por paciente. El ahorro del costo promedio en los estudios en euros fue de €41,500 (intervalo: €19,000 -€66,200) por año para el hospital o €198 (intervalo: €40-529 €) por paciente. El ahorro de costos promedio en los estudios valorados en libras esterlinas fue de £ 144,000 (rango: £ 7,20-£ 286,000) por año para el hospital o £ 304 (rango: £ 2,47-£ 1,000) por paciente. Frente a costo-efectividad, un estudio reportó a corto plazo que la implementación del PROA reduce el consumo de antimicrobianos con un beneficio neto de €71,738. A largo plazo, el mantenimiento del programa supone un costo adicional para el sistema de €107,569. El costo por resistencia evitada fue de €7,342 y el costo por años de vida ganados (LYG) fue de €9.788. Los resultados del análisis de sensibilidad probabilística mostraron que había una probabilidad de

más de 90% de que un PROA fuera rentable a un valor de €8,000 por años de vida ganados<sup>40</sup>.

## Conclusión

La RAM es una amenaza en salud pública creciente. Los PROA constituyen una solución que busca, dentro de sus objetivos estratégicos, disminuir el surgimiento de MDR, pero esto solo se logrará conociendo la epidemiología microbiológica, sus cambios y tendencias. Para esto es necesario optimizar el diagnóstico microbiológico en el laboratorio. La inclusión de la tecnología de la información en el laboratorio de microbiología permitirá aumentar la precisión de los datos, disminuir los tiempos de espera y mejorar la integralidad de las pruebas de microbiología, garantizando un diagnóstico oportuno y temprano en el paciente, optimizando la calidad y seguridad en la atención. La gestión de datos microbiológicos para la toma de decisiones es un pilar fundamental de los PROA para luchar contra la RAM.

*Agradecimientos:* Los autores agradecen a API y bioMétrieux por su apoyo y auspicio.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Trenholme G M, Kaplan R L, Karakusis P H, Stine T, Fuhrer J, Landau W, et al. Clinical impact of rapid identification and susceptibility testing of bacterial blood culture isolates. *J Clin Microbiol.* 1989 (June); 27(6): 1342-45. doi: 10.1128/jcm.27.6.1342-1345.1989. PMID: 2473995; PMCID: PMC267554.
- 2.- Doern G V, Vautour R, Gaudet M, Levy B. Clinical impact of rapid in vitro susceptibility testing and bacterial identification. *J Clin Microbiol.* 1994 (July); 32(7): 1757-62. doi: 10.1128/jcm.32.7.1757-1762.1994. PMID: 7929770; PMCID: PMC263786.
- 3.- Barenfanger J, Drake, C, Kacich G. Clinical and financial benefits of rapid bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing. *J Clin Microbiol.* 1999 (May); 37(5): 1415-8. doi: 10.1128/JCM.37.5.1415-1418.1999. PMID: 10203497; PMCID: PMC84789.
- 4.- Thomson K S, Sanders C C, Moland E S. Use of microdilution panels with and without beta-lactamase inhibitors as a phenotypic test for beta-lactamase production among *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, and *Serratia marcescens*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 (June); 43(6): 1393-400. doi: 10.1128/AAC.43.6.1393. PMID: 10348759; PMCID: PMC89285.
- 5.- Sanders C C, Barry A L, Washington J A, Shubert C, Moland E S, Traczewski et al. Detection of extended-spectrum-beta-lactamase-producing members of the Family *Enterobacteriaceae* with Vitek ESBL test. *J Clin Microbiol.* 1996 (December); 34(12): 2997-2301. doi: 10.1128/jcm.34.12.2997-3001.1996. PMID: 8940437; PMCID: PMC229448.
- 6.- Hadziyannis E, Tuohy M, Thomas L, Procop G W, Washington J A, Hall G S. Screening and confirmatory testing for extended spectrum beta-lactamases (ESBL) in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Klebsiella oxytoca* clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2000 (February); 36(2): 113-7. doi: 10.1016/S0732-8893(99)00117-0. PMID: 10705053.
- 7.- Bax R, Bywater R, Cornaglia G, Goossens H, Hunter P, Isham V, et al. Surveillance of antimicrobial resistance: what, how and whither? *Clin Microbiol Infect.* 2001;7: 316-25. doi: 10.1046/j.1198-743x.2001.00239.x
- 8.- Critchley I A, Karlowsky J A. Optimal use of antibiotic resistance surveillance systems. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10: 502-11. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00911.x
- 9.- Comité de Microbiología, Sociedad Chilena de Infectología. Recomendaciones para el análisis de datos acumulados de susceptibilidad antimicrobiana en instituciones de salud. *Rev Chilena Infectol.*; 2010; 27(2): 126-132. http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182010000200004
- 10.- Turnridge J D, Ferraro M J, Jorgensen J H. Métodos de prueba de susceptibilidad: Consideraciones generales. Versalovic, J C K, Jorgensen, J H, Funke, G, Landry, M L y D W Warnock (ed.) *Manual de Microbiología Clínica*, vol. 2. Washington, D. C.: ASM Press, 2011, pp. 1115-21.
- 11.- Baron E, Weinstein M, Dunne M, Yagupski P, Welch D, Wilson D. *Cumulative techniques and procedures in clinical microbiology (CUMITECH) 1C: blood cultures IV.* Washington, D. C.: ASM Press, 2005.
- 12.- Guzmán A M, Sánchez T, de la Barra R. Análisis de la monitorización de cinco indicadores de calidad del hemocultivo en un hospital universitario en Chile 2009-2011. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29(4): 406-11. http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182012000400007
- 13.- Tenover F C. Using molecular diagnostics to develop therapeutic strategies for carbapenem-resistant Gram-negative infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021, (29 de septiembre); 11: 715821. doi: 10.3389/fcimb.2021.715821
- 14.- Van Belkum A, Bachmann T T, Lüdke G, Lisby J G, Kahlmeter G, Mohess A, et al. Developmental roadmap for antimicrobial susceptibility testing systems. *Nat Rev Microbiol.* 2019 (January); 17(1): 51-62. doi: 10.1038/s41579-018-0098-9.
- 15.- Klinker K P, Hidayat L K, DeRyke C

- A, DePestel D D, Motyl M, Bauer K A. Antimicrobial stewardship and antibiograms: importance of moving beyond traditional antibiograms. *Ther Adv Infect Dis.* 2021; (May) 8: 1-9. doi: 10.1177/20499361211011373.
- 16.- Hall K K and Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev.* 2016 (October); 19(4): 788-802. doi: 10.1128/CMR.00062-05.
- 17.- López-Hernández, I, López-Cerero L, Fernández-Cuenca F, Pascual Á. El papel del laboratorio de microbiología en el diagnóstico de infecciones por bacilos Gram-negativos multiresistentes. Importancia de la determinación de mecanismos de resistencias. *Med Intensiva.* 2022; 46(8): 455-64. <https://www.medintensiva.org/es-el-papel-del-laboratorio-microbiologia-articulo-S0210569122000171>.
- 18.- Kelley, P. Antimicrobial stewardship: The role of the clinical microbiology service. *Pathology.* 2014; 46 (Suppl. 1): S45. [https://www.pathologyjournal.rcpa.edu.au/article/S0031-3025\(16\)30745-0/pdf](https://www.pathologyjournal.rcpa.edu.au/article/S0031-3025(16)30745-0/pdf)
- 19.- MacVane S H, Nolte F S. Benefits of adding a rapid PCR-based blood culture identification panel to an established Antimicrobial Stewardship Program. *Eur J Clin Microbiol.* 2016; (October) 54(10): 2455-63. doi: 10.1128/JCM.00996-16.
- 20.- Banerjee R, Teng C B, Cunningham S A, Ihde S M, Steckelberg J M, Moriarty J P, et al. Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction-based blood culture identification and susceptibility testing. *Clin Infect Dis.* 2015; (October 1) 61(7): 1071-80. doi: 10.1093/cid/civ447.
- 21.- Leekha S, Terrell C L, Edson R S. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc.* 2011 (February); 86(2): 156-67. doi: 10.4065/mcp.2010.0639. PMID: 21282489; PMCID: PMC3031442.
- 22.- Elkhamissy T R. Antimicrobial stewardship and the role of microbiology, laboratory, and pharmacists. *ERURJ.* 2022; 1(1): 44-56. doi: 10.21608/ERURJ.2022.265663.
- 23.- Davey P, Marwick C A, Scott C L, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 (February 9); 2(2): CD003543. doi: 10.1002/14651858.CD003543.pub4. PMID: 28178770; PMCID: PMC6464541.
- 24.- Barlam T F, Cosgrove S E, Abbo L M, MacDougall C, Schuetz A N, Septimus E J, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016 (May 15); 62(10): e51-e77. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw118>.
- 25.- Habarugira J M V, Figueras A. Pharmacovigilance network as an additional tool for the surveillance of antimicrobial resistance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021; (August); 30: 1123-31. doi: 10.1002/pds.5249.
- 26.- Cornely O A, Cuenca-Estrella M, Meis J F, Ullmann A J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Fungal Infection Study Group (EFISG) and European Confederation of Medical Mycology (ECMM) 2013 Joint Guidelines on Diagnosis and Management of Rare and Emerging Fungal Diseases. *Clin Microbiol Infect.* 2014 (April); 20(Suppl. 3): 1-4. doi: 10.1111/1469-0691.12569. PMID: 24606200.
- 27.- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo J R, Álvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E et al; Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: Documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012 (January); 30(1): 22.e1-22.e23. Español. doi: 10.1016/j.eimc.2011.09.018. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22178010.
- 28.- Wald-Dickler N, Spellberg B. Short-course antibiotic therapy - replacing constantine units with "shorter is better". *Clin Infect Dis.* 2019; (November 1) 69(9): 1476-9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1134>
- 29.- Royer S, DeMerle K M, Dickson R P, Prescott H C. Shorter versus longer courses of antibiotics for infection in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med.* 2018 (May 1); 13(5): 336-42. doi: 10.12788/jhm.2905. Epub 25 de enero del 2018. PMID: 29370318; PMCID: PMC5945333.
- 30.- Weihs S. Antimicrobial stewardship by leveraging electronic medical records. *Mo Med.* 2020; 117(4): 338-40. PMID: 32848270.
- 31.- Wolfe J, Bryant A, Khoury J. Impact of an automated antibiotic time-out alert on the de-escalation of broad-spectrum antibiotics at a large community teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019; 40(11): 1287-9. doi:10.1017/ice.2019.197.
- 32.- Gutiérrez-Urbon J M, Gil-Navarro M V, Moreno-Ramos F, Núñez-Núñez M, Paño-Pardo J R, Perriñez-Párraga L. Indicadores del uso hospitalario de antimicrobianos basados en el consumo. *Farm Hosp [en línea].* 2019; 43: 3: 94-100. <https://dx.doi.org/10.7399/fh.11163>. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00850.
- 33.- Begg E J, Barclay, M L, Kirkpatrick J C. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol.* 1999; 47: 23-30. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00850.
- 34.- Roberts J A, Hope, W W, Lipman J. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams for critically ill patients: unwarranted or essential? *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 35: 419-20. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.01.022.
- 35.- Soto Álvarez J. Estudios de farmacoeconomía: ¿Por qué, cómo, cuándo y para qué? *Medifam* 2001; 1(3): 147-55. <https://scielo.isciii.es/pdf/medif/v11n3/hablemosde.pdf>
- 36.- Lonks J R. Infection control and antimicrobial stewardship. *RI Med J.* (2013) 2018 June 1; 101(5): 35-37. PMID: 29857604.
- 37.- Baur D, Gladstone B P, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Dobeles S, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonization with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017 Sep; 17(9): 990-1001. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30325-0.
- 38.- Dik J-W H, Poelman R, Friedrich A W, Nannan Panday P, Lo-Ten-Foe J R, van Assen S, et al. An integrated stewardship model: antimicrobial, infection prevention and diagnostic (AID Stewardship). *Future Microbiol.* 2016; 11(1): 93-102. doi: 10.2217/fmb.15.99.
- 39.- Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital Antimicrobial Stewardship Programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019; 8: 35. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0471-0>.
- 40.- Ruiz-Ramos J, Frasquet J, Romá E, Poveda-Andrés J L, Salavert-Leti M, Castellanos A, et al. Cost-effectiveness analysis of implementing an Antimicrobial Stewardship Program in Critical Care Units. *J Med Econ* 2017 (June); 20(6): 652-9. doi: 10.1080/13696998.2017.1311903. Epub 13 de abril del 2017. PMID: 28345481.