

Protocolo

Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH

J. Rodríguez-Baño^{1*}, J. R. Paño-Pardo^{2*}, L. Álvarez-Rocha³, A. Asensio⁴, E. Calbo⁵, E. Cercenado⁶, J. M. Cisneros⁷, J. Cobo⁸, O. Delgado⁹, J. Garnacho-Montero¹⁰, S. Grau¹¹, J. P. Horcajada¹², A. Hornero¹³, J. Murillas-Angoiti¹⁴, A. Oliver¹⁵, B. Padilla⁶, J. Pasquau¹⁶, M. Pujol¹³, P. Ruiz-Garbajosa¹⁷, R. San Juan¹⁸, R. Sierra¹⁹

Por orden alfabético excepto *coordinadores del documento

Afiliación: ¹Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena y Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla. ²Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Hospital Universitario La Paz-IDIPAZ, Madrid. ³Servicio de Medicina Intensiva, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. ⁴Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Puerta de Hierro, Madrid. ⁵Servicio de Medicina Interna, Hospital Mutua de Terrasa, Terrasa (Barcelona). ⁶Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁷Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla. ⁸Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal-IRYCIS, Madrid. ⁹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. ¹⁰Servicio de Cuidados Críticos, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla. ¹¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario del Mar, Barcelona. ¹²Servicio de Medicina Interna-Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario del Mar, Barcelona. ¹³Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona. ¹⁴Servicio de Medicina Interna-Infecciosas, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. ¹⁵Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. ¹⁶Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. ¹⁷Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal-IRYCIS, Madrid. ¹⁸Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ¹⁹Servicio de Cuidados Críticos, Hospital Puerta del Mar, Cádiz.

RESUMEN

Los antimicrobianos son fármacos distintos al resto. Su eficacia en términos de curación y reducción de mortalidad es muy superior a la de otros grupos de medicamentos, habiéndose demostrado que la indicación de antimicrobianos inadecuados en determinadas situaciones clínicas es un factor independiente de aumento del riesgo de mortalidad. Por otra parte, son los únicos fármacos con efectos ecológicos, de manera que su administración afecta tanto al paciente que los recibe como al resto, dado que pueden contribuir a la aparición y diseminación de resistencias microbianas. Finalmente, son utilizados por médicos de prácticamente todas las especialidades. La complejidad actual motivada por los avances en el conocimiento del manejo de las enfermedades infecciosas y del aumento de las resistencias hace imprescindible el establecimiento de programas de optimización del uso de antimicrobianos en los hospitales (PROA).

Este documento de consenso define los objetivos de los PROA (por este orden: mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos, incluyendo aquí la aparición y diseminación de resistencias, y garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces) y establece recomendaciones para su implantación en los hospitales españoles. Las líneas maestras de las recomendaciones son las siguientes: el diseño y desarrollo de los PROA debe basarse en la constitución de un equipo multidisciplinar de antibióticos, dependiente de la Comisión de Infecciones. Para posibilitar su éxito, estos programas necesitan ser considerados como parte de la propia institución sanitaria y formar parte de los objetivos de los centros donde se desarrollen. Los PROA deben incluir objetivos específicos y resultados cuantificables en base a indicadores, y basarse en la realización de

actividades que consigan mejorar el uso de antimicrobianos en los hospitales, principalmente mediante actividades formativas y medidas no impositivas de ayuda a la prescripción.

El texto completo del documento, con las tablas y referencias bibliográficas, se puede encontrar en la versión on-line de la revista. Se presentan a continuación las recomendaciones del documento, clasificadas en niveles básico, avanzado y excelente.

RECOMENDACIONES

Aspectos organizativos

Nivel básico

- Conformación y nombramiento del Equipo de Antibióticos dependiente de la Comisión de Infecciones y Política Antibiótica, formado al menos por especialistas en estas áreas: Enfermedades Infecciosas, Farmacia Hospitalaria y Microbiología, con elección de sus miembros en base al liderazgo científico y profesional en el uso de antimicrobianos y las resistencias. Considerar la inclusión de especialistas en Medicina Intensiva y Medicina Preventiva.
- Establecimiento de las funciones del Equipo de Antibióticos, que incluyen: el diseño del PROA adaptado al centro, institucionalización del programa, difusión a todos los profesionales implicados del centro, y seguimiento del mismo.

Nivel avanzado

- Normalización de las actividades del Equipo de Antibióticos, actas de reuniones, presentación de informes y evaluación periódica de objetivos.

Nivel excelente

- Diseño de mapa de competencias para los distintos miembros necesarios en el Equipo de Antibióticos y acreditación de las actividades profesionales de los integrantes del Equipo de Antibióticos en sus actividades específicas.
- Acreditación en Calidad del PROA.

Institucionalización

Nivel básico

- Aprobación del PROA por la Comisión de Infecciones y Política Antibiótica del centro, con apoyo explícito de la Dirección del Hospital.

Nivel avanzado

- Inclusión del PROA entre los objetivos estratégicos del Hospital.

Nivel excelente

- Inclusión de incentivos ligados a objetivos del PROA para los distintos servicios asistenciales y los miembros del Equipo de Antibióticos.

Recursos técnicos y humanos

Nivel básico

- Realización de un análisis detallado de las necesidades de recursos humanos en base a las actividades y objetivos planteados.
- Disponibilidad de profesionales para dedicar el tiempo de trabajo imprescindible en base al análisis realizado para las actividades básicas del PROA; en caso de que exista necesidad de ampliar los recursos humanos, establecer acuerdos con la Dirección del centro respecto a la redistribución de tareas de los profesionales de los servicios implicados y/o el aumento del número de profesionales.
- Disponibilidad de un lugar para reuniones del Equipo de Antibióticos, disponibilidad de recursos informáticos y medios para la formación, acceso a bibliografía actualizada.
- Accesibilidad a datos hospitalarios básicos necesarios para la medición de indicadores (estancias e ingresos totales y por servicios).
- Microbiología: medios necesarios para la realización de informes periódicos de resistencias.
- Farmacia: medios necesarios para el cálculo fiable de consumos de antimicrobianos y para la implantación de la prescripción electrónica generalizada.

Nivel avanzado

- Recursos humanos: disponibilidad de profesionales para dedicar el tiempo de trabajo imprescindible en base al análisis realizado para las actividades avanzadas del PROA.
- Accesibilidad a datos hospitalarios para la medición de indicadores avanzados (estancia y mortalidad por GRD).
- Microbiología: medios necesarios para la realización de informes periódicos de resistencias, incluyendo un aislamiento por paciente y diferenciado por tipos de servicios.
- Farmacia: prescripción electrónica asistida con disponibilidad de alertas informáticas para alergias medicamentosas, duración de los tratamientos, riesgos de interacciones farmacológicas y fomento de la terapia secuencial.

Nivel excelente

- Recursos humanos: disponibilidad de profesionales para dedicar el tiempo de trabajo imprescindible en base al análisis realizado para las actividades excelentes del PROA.
- Microbiología: medios necesarios para la realización de informes periódicos de incidencia de patógenos resistentes de interés en base a mecanismos de resistencia específicos y clonalidad.
- Farmacia: sistemas de prescripción asistida con consejo de ajuste de dosis según la función renal y/o hepática del paciente, el peso y parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Objetivos e indicadores de los PROA

Nivel básico

- El PROA debe especificar que sus objetivos genéricos son, por este orden: a) mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones; b) minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos

- (incluyendo aquí la aparición y diseminación de resistencias); y c) garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces.
- El PROA debe definir indicadores medibles tanto de proceso como de resultado en base a los objetivos fijados, que permitan evaluar el grado de consecución de esos objetivos.
 - En una fase inicial, el PROA debe establecer como prioridad el conocimiento de la situación basal de los indicadores y su análisis para el establecimiento y priorización de los objetivos específicos, así como la elección de estándares externos en el consumo (por ejemplo, datos del ESAC), resistencias (por ejemplo, datos del EARSS, considerando que estos datos son solo de bacteriemias), calidad de prescripción y resultados clínicos.
 - La periodicidad (mensual, trimestral, semestral, etc.) con que deben recogerse los indicadores dependerá del propio indicador, del tamaño del centro o unidad y de las intervenciones implantadas.
 - En la medida de lo posible, los distintos indicadores de consumo de antimicrobianos y de resistencias se referirán a los mismos periodos de tiempo y unidades o servicios.
 - El indicador básico de consumo de antimicrobianos recomendado es DDD/100 estancias, medido en base a antimicrobianos dispensados. Este indicador debe ofrecerse para el consumo global de antimicrobianos y para el consumo de antimicrobianos por áreas (médicas, quirúrgicas y de medicina intensiva), y por subgrupos o subfamilias de antimicrobianos en base a su utilización clínica, e incluyendo además el consumo de antimicrobianos específicos en base a su mayor consumo o relevancia en cada situación.
- Realización de informes acumulados periódicos de resistencia a antimicrobianos en base a los puntos de corte recomendados por CLSI ó EUCAST, incluyendo un aislado por paciente, y clasificando los mismos en “extrahospitalarios” y “hospitalarios”, y clasificando de manera individual los de las Unidades de Cuidados Intensivos.
 - La selección de los microorganismos y mecanismos de resistencia, y los antibióticos para estos informes se realizará de acuerdo con el equipo de control de infecciones siguiendo las recomendaciones de la Tabla I.
 - El PROA definirá al menos un indicador de resultado clínico pronóstico de la antibioterapia medibles en el centro (Tabla II).
 - Los indicadores deben remitirse regularmente a la Dirección del Centro y a la Comisión de Infecciones y Política Antibiótica, con la realización de un informe reflexivo sobre los mismos, y a todos los servicios del hospital.

Nivel avanzado

- Una vez conocido el nivel de situación de partida, el PROA debe incluir objetivos específicos dentro de los genéricos, priorizados en base al análisis de la situación local.
- De manera adicional al indicador del consumo de antimicrobianos en DDD/100 estancias se añade el de DDD/100 ingresos
- Los indicadores de consumo se deben medir adicionalmente por grupos de antimicrobianos en base a indicaciones clínicas (antipseudomónicos, fármacos frente a Gram positivos resistentes, etc.).

Tabla I. Indicadores recomendados para el seguimiento de resistencias, a adaptar a las distintas situaciones epidemiológicas

| Indicador | Microorganismos/antimicrobianos o mecanismos de resistencia |
|---|--|
| Porcentaje de resistencias de patógenos comunitarios más relevantes | <i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicilina, cefotaxima, eritromicina, levofloxacino) <i>Staphylococcus aureus</i> (oxacilina, levofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina, eritromicina, rifampicina) <i>Streptococcus pyogenes</i> (eritromicina, clindamicina) <i>Haemophilus influenzae</i> (ampicilina) <i>Escherichia coli</i> (ver abajo) <i>Salmonella spp</i> (ciprofloxacino, cefotaxima) |
| Porcentaje de resistencias de patógenos nosocomiales más relevantes | <i>Staphylococcus aureus</i> (ver arriba) <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>faecium</i> (ampicilina, alto nivel aminoglucósidos, vancomicina) <i>Escherichia coli</i> (ampicilina, amoxicilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam, cefotaxima, ceftazidima, ertapenem, imipenem o meropenem, ciprofloxacino, aminoglucósidos) <i>Klebsiella spp.</i> (similar, sin ampicilina) <i>Enterobacter spp.</i> (ceftazidima, cefepima, piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem, ciprofloxacino, aminoglucósidos) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ídem y resistentes a >3 de las familias anteriores) <i>Acinetobacter baumannii</i> (imipenem, sulbactam, aminoglucósidos, colistina, y resistentes a todos los antimicrobianos salvo colistina) |
| Incidencia nosocomial (casos nuevos por 1.000 estancias o 100 ingresos) | <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina <i>Enterococcus spp.</i> resistentes a vancomicina <i>Klebsiella</i> y <i>Enterobacter spp.</i> productor de b-lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productores de metalobetalactamasas <i>Clostridium difficile</i> |

Tabla II. Panel de indicadores de resultado clínico del uso de antimicrobianos

| Indicadores relacionados con efectos adversos de los antimicrobianos |
|--|
| <p>Incidencia de efectos adversos grado III o IV Incidencia de diarrea asociada a Clostridium difficile Incidencia de cuadros de hipersensibilidad Incidencia de neurotoxicidad</p> |
| Indicadores relacionados con el pronóstico de infecciones tratadas con antimicrobianos |
| <p>Mortalidad (precoz, global; cruda, atribuible), curación y/o estancia hospitalaria en pacientes con:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sepsis, sepsis grave, shock Neumonía comunitaria Meningitis comunitaria Bacteriemia (global o por determinados microorganismos) Neumonías asociada a ventilación mecánica Infección de localización quirúrgica profunda o de órgano/espacio Fiebre y neutropenia |

- Adicionalmente a lo referido anteriormente respecto de los informes de resistencia, se incluirá en éstos la interpretación de fenotipos asociados a mecanismos de resistencia.
- Se realizarán evaluaciones de calidad de prescripción de antimicrobianos mediante estudios transversales que permitan la identificación de áreas de intervención o el impacto de las mismas, al menos en unidades o situaciones específicas seleccionados en base a la reflexión de datos de consumo, resistencia o datos clínicos.
- Se utilizará como referencia de calidad de prescripción el protocolo o guía del centro y, en su defecto, una guía clínica externa evaluada y adaptada a la situación epidemiológica local.
- Como indicadores de resultado, se incluirán al menos un indicador relacionado con efectos adversos y uno relacionado con el pronóstico de las infecciones tratadas con antibióticos (Tabla II).

Nivel excelente

- Se realizará un análisis periódico sobre el nivel de cumplimiento de los objetivos en base a los indicadores medidos, con realización de planes de mejora y elaboración de nuevos objetivos en base a éstos.
- La medición de DDD se realizará en base a antimicrobianos administrados.
- Adicionalmente, se medirán las DDP y DDT para unidades o antimicrobianos específicos.
- Adicionalmente a lo referido anteriormente respecto de los informes de resistencia, adicionalmente se realizarán informes en base a puntos de corte epidemiológicos (ECOFF).

- Se realizarán evaluaciones de calidad de prescripción de antimicrobianos mediante estudios longitudinales que permitan la identificación de áreas de intervención o el impacto de las mismas, al menos en unidades o situaciones específicas seleccionados en base a la reflexión de datos de consumo, resistencia o datos clínicos.
- Como indicadores de resultado pronóstico, se incluirán al menos uno relacionado con efectos adversos y al menos dos relacionados con el pronóstico (Tabla II).

Intervenciones educativas

Nivel básico

- Establecimiento de un programa formativo continuo en uso de antibióticos, evaluable, dirigido al menos a los prescriptores más relevantes, incluyendo especialistas en formación.
- Priorización de actividades encaminadas a la resolución de casos prácticos y toma de decisiones.

Nivel avanzado

- Evaluación de las necesidades formativas de los prescriptores. Registro de consultas sobre antibioterapia por los consultores y miembros del Equipo de Antibióticos, y análisis de los indicadores para diseño de estrategias formativas.
- Acreditación del programa o programas formativos con obtención de créditos de formación.
- Inclusión de actividades formativas en los objetivos individuales de las unidades y los especialistas del centro.
- Inclusión del programa de antibioterapia en el plan de formación específica y obligatoria de especialistas en formación, mediante acuerdo con Comisión de Docencia.

Nivel excelente

- Uso de herramientas de e-learning.

Intervenciones restrictivas

Nivel básico

- Guía fármaco-terapéutica: existencia de un procedimiento normalizado para la inclusión/exclusión de fármacos específico para antimicrobianos, que incluya el informe del Equipo de Antibióticos.
- Cualquier medida restrictiva para la indicación de fármacos debe haber sido explicada a los prescriptores, adaptarse a las costumbres del centro, tener la menor carga burocrática posible y ser razonablemente flexibles. En ningún caso, las medidas restrictivas serán las únicas, ni serán priorizadas sobre las medidas de ayuda a la prescripción.
- Pueden considerarse medidas restrictivas para los antimicrobianos nuevos (de manera temporal), de muy alto coste o de alta toxicidad.
- Se desaconsejan las órdenes de suspensión automáticas (salvo en profilaxis quirúrgica) y la rotación cíclica de antibióticos salvo circunstancias excepcionales.

Nivel avanzado

- Evaluación periódica de los antibióticos e indicaciones incluidos en la guía fármaco-terapéutica del hospital.

- Evaluación periódica del impacto positivo y negativo de las medidas restrictivas para fármacos concretos.
- Deben considerarse medidas restrictivas temporales para determinados fármacos en determinadas situaciones epidemiológicas, que puedan ser de ayuda para el control de dicha situación.

Nivel excelente

- Disponibilidad del Equipo de Antibióticos las 24 horas del día, todos los días.

Medidas no impositivas de ayuda a la prescripción

Nivel básico

- Realización de guías o protocolos locales de profilaxis, tratamiento empírico y tratamiento dirigido, basados en adaptación de guía externas a la situación epidemiológica y costumbres locales, realizados mediante consenso de los distintos servicios implicados y aprobados por la Comisión de Infecciones.
- Revisión periódica de los mismos (al menos bienal).
- Disponibilidad de infectólogos o expertos en el manejo clínico de enfermedades infecciosas y antibioterapia para consultoría.
- Acceso informatizado a datos analíticos, microbiológicos y radiológicos de los pacientes en tiempo real.
- Antibiógramas: realización, interpretación e informe según normas estandarizadas establecidas por comités internacionales (CLSI, EUCAST) y laboratorio adscrito a programas de control de la calidad. Selección consensuada de antibióticos a estudiar e informar, con comentarios cuando proceda.
- Establecimiento de procedimientos que garanticen la administración segura de los antimicrobianos: administración inmediata de la primera dosis del antibiótico una vez prescrito, cumplimiento de la pauta y dosificación de administración, evaluación de posibles alergias, compatibilidad de infusiones, tiempo de estabilidad de los fármacos.
- Aspectos específicos de UCI: priorizar el seguimiento de protocolos y guías clínicas, campañas formativas, importancia de la toma de muestras antes de iniciar o cambiar la antibioterapia, necesidad de desescalar o ajustar el tratamiento con datos microbiológicos, normalizar la consulta a enfermedades infecciosas.

Nivel avanzado

- Evaluación sistemática (mediante AGREE) de la calidad de las guías externas y adaptación sistematizada de las mismas al entorno epidemiológico local para la elaboración de los protocolos locales.
- Programa de auditorías (audits) con objetivos prefijados en unidades prescripciones o situaciones priorizadas, o de manera rotatoria, con evaluación de la prescripción y realización de recomendaciones no impositivas en tiempo real, previo acuerdo con los prescriptores.
- Programas activos de apoyo al manejo de determinados problemas, como las bacteriemias, microorganismos de difícil tratamiento, etc.

- Sistemas de alerta ante disparidad entre sensibilidad y antibiótico prescrito, dosificaciones potencialmente inadecuadas.
- Uso de técnicas rápidas para identificación de microorganismos resistentes que permitan la optimización precoz de tratamientos, cuando sean coste-efectivas.

Nivel excelente

- Evaluación de las guías locales en cuanto a su grado de acierto en los tratamientos empíricos y sus resultados clínicos.
- Auditorías de prescripción en tiempo generalizadas en todo el hospital.
- Sistemas expertos de apoyo a la prescripción en base a datos del paciente y epidemiológicos.

NOTA. Esta es una versión resumida del documento PROA, cuya versión completa se publicará en la página web de la SEMPSPH (www.sempsph.com).

AGRADECIMIENTOS Y FINANCIACIÓN

Este documento ha sido financiado en su totalidad por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y el Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III - cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional "Una manera de hacer Europa" FEDER, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD06/0008).

Agradecemos a los miembros de las sociedades firmantes los comentarios y sugerencias realizadas.

CONFLICTOS DE INTERÉS

J. Rodríguez-Baño ha sido ponente para MSD, Pfizer, Wyeth, Astra, Novartis y Janssen; ha realizado tareas de asesoría para MSD, Pfizer, Novartis y Janssen-Cilag; y ha recibido financiación para investigación de Wyeth y Novartis. J.R. Paño ha realizado tareas de asesoría para Gilead, Merck y Wyeth y ha recibido fondos de investigación de Gilead. S. Grau ha sido ponente para Novartis, Janssen-Cilag, MSD, Pfizer, Gilead, Schering-Plough y Astellas, y ha recibido financiación para investigación de Pfizer, Novartis y Janssen. J.P. Horcajada ha sido ponente para Astellas, Novartis, Janssen-Cilag y AstraZeneca, y ha recibido financiación para la investigación de AstraZeneca. A. Oliver ha recibido fondos para investigación de Janssen-Cilag, Cubist Pharmaceuticals y Calixa Therapeutics. J. Cobo ha sido consultor para AstraZeneca, Wyeth y Novartis. recibido fondos de investigación de Pfizer y ha recibido ayudas para organización de actividades de formación de AstraZeneca. E. Cercenado ha sido ponente para Novartis. J. Pasquau ha recibido ayudas económicas por asesorías o conferencias, o para actividades de formación o investigación, de Janssen, Novartis, Wyeth, MSD, Pfizer, AstraZeneca, Gilead, BMS, Roche, GSK, Boehringer Ingelheim y Abbott. El resto de los autores no tienen conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW.** Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th Century. *JAMA*. 1999;281:61-6.
2. **Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheldt M et al.** The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:155-64.
3. **Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraseet VJ.** Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999;115:462-74.
4. **Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light BE, Parrillo JE, Sharma S.** Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589-96.
5. **Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L.** Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empirical antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4851-63.
6. **Clatworthy AE, Pierson E, Hunget DT.** Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nat Chem Biol*. 2007;3:541-8.
7. **Lipsitch M, Samore MH.** Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerging Infect Dis*. 2002;8:347-54.
8. **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(Supl. 4):4-9.
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.
10. **Vila J, Rodríguez-Baño J, Gargallo-Viola D.** Prudent use of antibacterial 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.
11. 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. Available at: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf. Last accessed November 27, 2010.
12. **Livermore DL.** Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64(Suppl 1):i29-36.
13. Infectious Diseases Society of America. The 10 x '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1081-3.
14. Center for Disease Control and Prevention. Get Smart: Know When Antibiotics Work. Available at: <http://www.cdc.gov/getsmart/> Last accessed November 27th, 2010.
15. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Campaña Uso Prudente del Antibiótico. Available at: http://www.seimc.org/noticias/index.asp?apV=noticias&apVI=noticias&apnv0=noticias_usoprudenteantimicrobianos.htm Last accessed November 27th, 2010.
16. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. *Clin Infect Dis*. 2011;52(Supplement 5):S397-S428.
17. Infome EPINE (Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España). Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. Available at: <http://www.sempsph.com>. Last accessed: March 11th 2010.
18. **Otero MJ, Alonso P, Maderuelo JA, Garrido B, Domínguez A, Sánchez A.** Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:81-7.
19. **Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS.** Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:735-43.
20. **John JF, Fishman NO.** Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis*. 1997;24:471-85.
21. **Scheckler WE, Bennett JV.** Antibiotic usage in seven community hospitals. *JAMA*. 1970; 213:264-7.
22. **Apisarnthanarak A, Danchaiwijit S, Khawcharoenporn T, Limsrivilai L, Warachan B, Bailey TC et al.** Effectiveness of Education and an Antibiotic-Control Program in a Tertiary Care Hospital in Thailand. *Clin Infect Dis* 2006;42:768-75.
23. **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.
24. **Hulscher MEJL, Grol RPTM, van der Meer JWM.** Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:167-75
25. **Powers JH.** Risk perception and inappropriate antimicrobial use: yes, it can hurt. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1350-3.
26. Wikipedia contributors. Stewardship [Internet]. Wikipedia, The Free Encyclopedia. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Stewardship> Last accessed: Nov 27th, 2010.
27. **Davey P, Brown E, Fenelon L, Roger Finch, Ian Gould, Giles Hartman et al.** Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005;19:CD003543.
28. **Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, 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.
29. **Paño-Pardo JR, Padilla B, Romero-Gómez M, Moreno-Romero F, Rico-Nieto A, Mora-Rillo M et al.** Actividades de monitorización y mejora del uso de antibióticos en hospitales españoles: resultado de una encuesta nacional. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 (1):19-25.
30. **Almirante B, Campos J, Cantón R, Gudiol F, Pachón J, Pascual A et al.** Prudent use of antimicrobials. Have we done the best we can? The SEIMC and REIPI statement. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:485-486.
31. **MacDougall C, Polk RE.** Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:638-56.
32. **MacKenzie FM, Struelens MJ, Towner KJ, Gould IM.** Report of the Consensus Conference on Antibiotic Resistance; Prevention and Control (AR-PAC). *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:937-54.
33. **Patel D, Lawson W and Guglielmo BJ.** Antimicrobial stewardship programs: interventions and associated outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6:209-22.
34. **Cisneros JM, Ortiz-Leyba C, Lepe JA, Obando I, Conde M, Cayuela A et al.** Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la medicina hospitalaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(Supl 4):28-31.
35. **Marwick C, Watts E, Evans J, Davey P.** Quality of care in sepsis management: development and testing of measures for improvement. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:694-7.
36. **Fishman N.** Antimicrobial stewardship. *Am J Med*. 2006;119 (Suppl. 1): S53-61.
37. **Sourdeau L, Struelens MJ, Peetermans WE, Costers M, Suetens C.** Hospital Care Working Group of Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). Implementation of antibiotic management teams in Belgian hospitals. *Acta Clin Belg*. 2006;61:58-63.
38. **Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saúl M, Salamone F et al.** A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis*. 2003;37:180-6.
39. **Saizy-Callaert S, Causse R, Furhman C, Le Paih MF, Thébaud A, Chouaid C et al.** Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital. *J Hosp Infect*. 2003;53:177-82.
40. **van Kasteren ME, Gyssens IE, Kullberg BJ, Bruining HA, Stobberingh EE, Goris RJ et al.** [Optimizing antibiotics policy in the Netherlands. V. SWAB guidelines for perioperative antibiotic prophylaxis. Foundation Antibiotics Policy Team]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2000;144:2049-55.
41. **Causse R, Chouaid C, Callaert S, Le Paih MF, Cohen R, Thébaud A.** [Impact of a multidisciplinary approach for monitoring prescribing of antibiotics in a hospital]. *Presse Med*. 1998;27:1371-5.
42. **Bates DW, Cullen DJ, Laird N et al.** Incidence of adverse drug events and potential drug events. Implications for prevention. *JAMA*. 1995;274:29-34.
43. **Nolan TW.** System changes to improve patient safety. *Br Med J*. 2000;320:771-3.
44. National Quality Forum. Safe Practices for Better Healthcare-2009 Update: A consensus report. Washington, DC: NQF; 2009. 2009.
45. **McGowan JE.** Minimizing Antimicrobial Resistance: The Key Role of the Infectious Diseases Physician. *Clin Infect Dis*. 2004;38:939-42.

46. McQuillen DP, Petrak RM, Wasserman RB, Nahass RG, Scull JA, Martinelli MP et al. *The value of Infectious Diseases Specialists: non-patient care activities*. Clin Infect Dis. 2008;47:1051-63.
47. Power E. *Impact of antibiotic restrictions: the pharmaceutical perspective*. Clin Microbiol Infect. 2006;12(Suppl. 5):25-34.
48. Paterson, DL. *The Role of Antimicrobial Management Programs in Optimizing Antibiotic Prescribing within Hospitals*. Clin Infect Dis. 2006;42(Suppl 2):S90-5.
49. Kollef, MH. *Broad-spectrum antimicrobials and the treatment of serious bacterial infection: getting it right up front*. Clin Infect Dis. 2008;47(Suppl 1):S3-13.
50. Deresinski S. *Principles of antibiotic therapy in severe infections: optimizing the therapeutic approach by use of laboratory and clinical data*. Clin Infect Dis. 2007;45:S177-83.
51. Delgado Sánchez O, Bautista Paloma J, Sora Ortega M, Moranta Ribas F. *Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la farmacia comunitaria y hospitalaria*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(s4):36-9.
52. Isturiz RE. *Optimizing antimicrobial prescribing*. Int J Antimicrob Agents 2010;36(suppl 3):S19-S22
53. Rattanaumpawan P, Sutha P, Thamlikitkul V. *Effectiveness of drug use evaluation and antibiotic authorization on patients' clinical outcomes, antibiotic consumption, and antibiotic expenditures*. Am J Infect Control. 2010;38:38-43.
54. Donabedian A. *Evaluating the quality of medical care*. Milbank Q 1966; 4: 155-164.
55. Ramsay C, Brown E, Hartman G, Davey P. *Room for improvement: a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing*. J Antimicrob Chemother. 2003;52:764-71.
56. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H. *European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) Project Group. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002)*. J Antimicrob Chemother. 2006;58:159-67.
57. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. *Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy*. Clin Infect Dis. 2007;44:664-70.
58. de With K, Maier L, Steib-Bauert M, Kern P, Kern WV. *Trends in antibiotic use at a university hospital: defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator?* Infection 2006;34:91-4.
59. Cantón R, Cobo J. *Consumo de antimicrobianos y resistencia en el hospital: una relación difícil de medir y compleja de interpretar*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27:437-40.
60. Baquero F. *Low-level antibacterial resistance: a gateway to clinical resistance*. Drug Resist Update. 2001;4:93-105.
61. Cohen AL, Calfee D, Fridkin SK, Huang SS, Jernigan JA, Lautenbach E, et al. *Recommendations for metrics for multidrug-resistant organisms in healthcare settings: SHEA/HICPAC Position paper*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29:901-13.
62. Cook PP, Catrou PG, Christie JD, Young PD, Polk RE. *Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in human antibiogram*. J Antimicrob Chemother. 2004;53:853-9.
63. Masterson RG. *Antibiotic policies and the role of strategic hospital leadership*. J Hosp Infect 1999;42(Suppl):261S-4.
64. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Holmes A et al. *Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals*. Emerg Infect Dis. 2006;12:211-6.
65. Bernard C, Camins Mark D, King, MD, MSc, Jane B. Wells. *The impact of an antimicrobial utilization program on antimicrobial use at a large teaching hospital: a Randomized controlled trial*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30:931-8.
66. Paul M, Andreassen S, Taconelli E, Nielsen AD, Almanasreh N, Frank U et al. *Improving empirical antibiotic treatment using TREAT, a computerized decision support system: cluster randomized trial*. J Antimicrob Chemother. 2006;58:1238-45.
67. Schwartz DN, Wu US, Lyles RD, Xiang Y, Kieszkowski P, Hota B et al. *Lost in translation? Reliability of assessing inpatient antimicrobial appropriateness with use of computerized case vignettes*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30:163-71.
68. Ho PL, Cheng JCF, Ching PTY, Kwan JKC, Lim WWL, Tong WCY et al. *Optimising antimicrobial prescription in hospitals by introducing an antimicrobial stewardship programme in Hong Kong: consensus statement*. Hong Kong Med J. 2006;12:141-8.
69. Honda H, Krauss MJ, Jones JC, Olsen MA, Warren DK. *The value of infectious diseases consultation in Staphylococcus aureus bacteremia*. Am J Med. 2010;123:631-7.
70. Lahey T, Shah R, Gittzus J, Schwartzman J, Kirkland K. *Infectious diseases consultation lowers mortality from Staphylococcus aureus bacteremia*. Medicine 2009;88:263-7.
71. Nagao M, Iinuma Y, Saito T, Matsumura Y, Shirano M, Matsushima A et al. *Close cooperation between infectious disease physicians and attending physicians can result in better management and outcome for patients with Staphylococcus aureus bacteraemia*. Clin Microbiol Infect. 2010;16:1783-8.
72. Patel M, Kunz DF, Trivedi VM, Jones MG, Moser SA, Baddley JW. *Initial management of candidemia at an academic medical center: evaluation of the IDSA guidelines*. Diagn Microbiol Infect Dis. 2005;52:29-34.
73. Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos A et al. *Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia*. Clin Infect Dis. 1999;29:60-6.
74. Girardis M, Rinaldi L, Donno L, Marietta M, Codeluppi M, Marchegiano P et al. *Effects on management and outcome of severe sepsis and septic shock in patients admitted to the intensive care unit after implementation of a sepsis program: a pilot study*. Crit Care. 2009;13:R143.
75. Nathwani D, Gray K, Borland H. *Quality indicators for antibiotic control programmes*. J Hosp Infect 2002;50:165-9.
76. WHO Global Strategy for Antimicrobial Resistance Containment. Available at URL: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf. Last accessed: Jan 7th, 2011.
77. Sbarbaro JA. *Can we influence prescribing patterns?* Clin Infect Dis. 2001;33(Suppl3):S240-4.
78. Navarro C, Rodríguez-Baño J, Cobo J, de Gea-García JH, Vaño S, Moreno-Ramos F et al. *Perceptions and knowledge about antimicrobial resistance among junior and senior residents of 5 Spanish hospitals*. 21st European Conference of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECC-MID), P1279.
79. Davis D, O'Brien MAT, Freemantle N et al. *Impact of formal continuing medical education: do conferences, workshops, rounds and other continuing education activities change physician behaviour or health outcomes*. JAMA. 1999;282:867-74.
80. Scwartzberg G, Guttman R. *Effect of training on physicians attitudes and practices in home and community care of the elderly*. Arch Fam Med. 1997;6:439-44.
81. PAUSE. Prudent Antibiotic User Web Page. Available at URL: <http://www.pause-online.org.uk/>. Last accessed: Nov 28th, 2010.
82. Pagani L, Gyssens IC, Huttner B, Nathwani D, Harbarth S. *Navigating the Web in search of resources on antimicrobial stewardship in health care institutions*. Clin Infect Dis. 2009;48:626-32.
83. McGowan JE Jr, Finland M. *Usage of antibiotics in a general hospital: effect of requiring justification*. J Infect Dis. 1974;130:165-8.
84. Woodward RS, Medoff G, Smith MD, Gray JL 3rd. *Antibiotic cost savings from formulary restrictions and physician monitoring in a medical-school-affiliated hospital*. Am J Med. 1987;83:817-23.
85. Coleman RW, Rodondi LC, Kaubisch S, Granzella NB, O'Hanley PD. *Cost-effectiveness of prospective and continuous parenteral antibiotic control: experience at the Palo Alto Veterans Affairs Medical Center from 1987 to 1989*. Am J Med. 1991;90:439-44.
86. White AC Jr, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. *Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes*. Clin Infect Dis. 1997;25:230-9.
87. Linkin DR, Paris S, Fishman NO, Metlay JP, Lautenbach E. *Inaccurate communications in telephone calls to an antimicrobial stewardship program*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006;27:688-94.
88. LaRosa LA, Fishman NO, Lautenbach E, Koppel RJ, Morales KH, Linkin DR. *Evaluation of antimicrobial therapy orders circumventing an antimicrobial stewardship program: investigating the strategy of "stealth dosing"*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007;28:551-6.
89. Pestotnik SL. *Expert clinical decision support systems to enhance antimicrobial stewardship programs: insights from the society of infectious diseases pharmacists*. Pharmacotherapy. 2005;25:1116-25.
90. Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, Black JF, Street AC, Richards MJ et al. *Electronic antibiotic stewardship--reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting*. J Antimicrob Chemother. 2008;62:608-16.

91. Agwu AL, Lee CK, Jain SK, Murray KL, Topolski J, Miller RE et al. A World Wide Web-based antimicrobial stewardship program improves efficiency, communication, and user satisfaction and reduces cost in a tertiary care pediatric medical center. *Clin Infect Dis*. 2008;47:747-53.
92. Connor DM, Binkley S, Fishman NO, Gasink LB, Linkin D, Lautenbach E. Impact of automatic orders to discontinue vancomycin therapy on vancomycin use in an antimicrobial stewardship program. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:1408-10.
93. Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, DiTore V, Patel K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis*. 1996;23:1020-5.
94. White AC Jr, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis*. 1997;25:230-9.
95. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA*. 1998;280:1233-7.
96. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Liñares J et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:53-8.
97. Burke JP. Antibiotic resistance--squeezing the balloon? *JAMA*. 1998;280:1270-71.
98. Toltzis P, Yamashita T, Vilt L, Green M, Morrissey A, Spinner-Block S et al. Antibiotic restriction does not alter endemic colonization with resistant gram-negative rods in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 1998;26:1893-9.
99. Lautenbach E, LaRosa LA, Marr AM, Nachamkin I, Bilker WB, Fishman NO. Changes in the prevalence of vancomycin-resistant enterococci in response to antimicrobial formulary interventions: impact of progressive restrictions on use of vancomycin and third-generation cephalosporins. *Clin Infect Dis*. 2003;36:440-6.
100. Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species: experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clin Infect Dis*. 2002;34:499-503.
101. Sanders WE, Sanders CC. Cycling of antibiotics: an approach to circumvent resistance in specialized units of the hospital. *Clin Microbiol Infect*. 1996;1:223-5.
102. Kollef MH. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? *Crit Care Med*. 2001;29(Suppl 4):N135-42.
103. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, Weiler M, Shanholtzer C, Peterson LR. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:1284-90.
104. Domínguez EA, Smith TL, Reed E, Sanders CC, Sanders WE Jr. A pilot study of antibiotic cycling in a hematology-oncology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21(Suppl1):S4-8.
105. Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1040-8.
106. Martínez JA, Nicolás JM, Marco F, Horcajada JP, García-Segarra G, Trilla A et al. Comparison of antimicrobial cycling and mixing strategies in two medical intensive care units. *Crit Care Med*. 2006;34:329-6.
107. Kollef MH. Is antibiotic cycling the answer to preventing the emergence of bacterial resistance in the intensive care unit? *Clin Infect Dis*. 2006;43(Suppl 2):S82-8.
108. Menéndez R, Ferrando D, Vallés JM, Vallterra J. Influence of deviation from guidelines on the outcome of community-acquired pneumonia. *Chest*. 2002;122:612-7.
109. McCabe C, Kirchner C, Zhang H, Daley J, Fisman DN. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rule. *Arch Intern Med*. 2009;169:1525-31.
110. Arnold FW, LaJoie AS, Brock GN, Peyrani P, Rello J, Menéndez R et al. Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) Investigators. Improving outcomes in elderly patients with community-acquired pneumonia by adhering to national guidelines: Community-acquired Pneumonia Organization International cohort study results. *Arch Intern Med*. 2009;169:1515-24.
111. Bodí M, Rodríguez A, Solé-Violán J, Gilavert MC, Garnacho J, Blanquer J et al. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1709-16.
112. Frei CR, Attridge RT, Mortensen EM, Restrepo MI, Yu Y, Oramasionwu CU et al. Guideline-concordant antibiotic use and survival among patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit. *Clin Ther*. 2010;32:293-9.
113. Georges H, Chiche A, Alfandari S, Devos P, Boussekey N, Leroy O. Adult community-acquired bacterial meningitis requiring ICU admission: epidemiological data, prognosis factors and adherence to IDSA guidelines. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:1317-25.
114. Kett D, Cano E, Quartín AA, Mangino JE, Zervos MJ, Peyrani P et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:181-9.
115. Ochoa C. Diseño y evaluación de protocolos clínicos. *Nuevo Hospital* 2002;2:1-21.
116. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2001;29:1109-15.
117. Dellit TH, Chan JD, Skerrett SJ, Nathens AB. Development of a guideline for the management of ventilator-associated pneumonia based on local microbiologic findings and impact of the guideline on antimicrobial use practices. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:525-33.
118. Miliani K, L'Hériteau F, Astagneau P. INCISO Network Study Group. Non-compliance with recommendations for the practice of antibiotic prophylaxis and risk of surgical site infection: results of a multilevel analysis from the INCISO Surveillance Network. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:1307-15.
119. Rioux C, Grandbastien B, Astagneau P. Impact of a six-year control programme on surgical site infections in France: results of the INCISO surveillance. *J Hosp Infect*. 2007;66:217-23.
120. Carratalá J, Navas E, San Juan R, Soriano F, Rodríguez V. Guía de recomendaciones en la terapia secuencial antibiótica (TSA). Guías clínicas SEIMC 2006. Consultado el 13 de febrero de 2011. Disponible en: http://www.seimc.org/documentos/guias/2006/Guia3_2006_TSA.pdf.
121. Cobo Reinoso J, Oliva Domínguez J, Soler Vigil M, Martínez-Beltrén J, Pedraza Cezon L, Moreno Guillén S. Evaluación de un programa de asesoramiento en tratamiento antibiótico. *Rev Clin Esp*. 2002;202:78-83.
122. López-Medrano F, San Juan R, Serrano O, Chaves F, Lumbresas C, Lizasoain M et al. PACTA: efecto de un programa no impositivo de control y asesoramiento del tratamiento antibiótico sobre la disminución de los costes y el descenso de ciertas infecciones nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:186-90.
123. Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD, Jr., Wennberg DE, Smith RP, Jr., Prato BS. Antibiotic optimization. An evaluation of patient safety and economic outcomes. *Arch Intern Med*. 1997;157:1689-94.
124. Briceland LL, Nightingale CH, Quintiliani R, Cooper BW, Smith KS. Antibiotic streamlining from combination therapy to monotherapy utilizing an interdisciplinary approach. *Arch Intern Med*. 1988;148:2019-22.
125. Rüttimann S, Keck B, Hartmeier C, Maetzel A, Bucher HC. Long-term antibiotic cost savings from a comprehensive intervention program in a medical department of a university-affiliated teaching hospital. *Clin Infect Dis*. 2004;38:348-56.
126. Fluckiger U, Zimmerli W, Sax H, Frei R, Widmer A. Clinical impact of an infectious disease service on the management of bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19:493-500.
127. Jenkins TC, Price CS, Sabel AL, Mehler PS, Burman WJ et al. Impact of routine infectious diseases service consultation on the evaluation, management, and outcomes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1000-8.
128. Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, de With K, Theilacker C, Wagner D, Hübner J et al. Mortality of *Staphylococcus aureus* bacteremia and infectious diseases specialist consultation: a study of 521 patients in Germany. *J Infect*. 2009; 59: 232-9.
129. Sutevvarnon A, Apisarnthanarak A, Camins B, Mondy K, Fraser VJ. Inappropriate use of antifungal medications in a tertiary care center in Thailand: a prospective study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:370-3.
130. Lemmen SW, Hafner H, Kotterik S, Luticken R, Topper R. Influence of an infectious disease service on antibiotic prescription behaviour and selection of multiresistant pathogens. *Infection* 2000;28:384-7.

131. Uçkay I, Vernaz-Hegi N, Harbarth S, Stern R, Legout L, Vauthey L et al. Activity and impact on antibiotic use and costs of a dedicated infectious diseases consultant on a septic orthopaedic unit. *J Infect*. 2009;58:205-12.
132. Diamantis S, Rioux C, Bonnal C, Papy E, Farfour É, Andreumont A, Yeni P et al. Evaluation of initial antibiotic therapy for bacteremia and role of an antibiotic management team for antibiotic stewardship. *Med Mal Infect* 2010;40:637-43.
133. Scheetz MH, Bolon MK, Postelnick M, Noskin GA, Lee TA. Cost-effectiveness analysis of an antimicrobial stewardship team on bloodstream infections: a probabilistic analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:816-25.
134. Rodríguez-Baño J, de Cueto M, Retamar P, Gálvez J. Current management of bloodstream infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:815-29.
135. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med*. 1998;338:232-8.
136. Burke JP, Mehta R. Role of computer assisted programs in optimizing the use of antimicrobial agents. En: Owens RC, Ambrose PG, Nightingale CH, editors. *Antibiotic optimization. Concepts and Strategies in Clinical Practice*. Editorial Marcel Dekker, New York, 2005, p: 327-352.
137. Kawamoto K, Houlihan CA, Balas EA, Lobach DF. Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *Br Med J*. 2005;330:765.
138. Thursky K. Use of computerized decision support systems to improve antibiotic prescribing. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006;4 (3): 491-507.
139. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med* 1998; 338:232-238.
140. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 21st informational supplement. M100-S20, vol. 31, no. 1. Wayne, Pa. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
141. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST Definitive Document E.DEF 2.1. August 2000: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.3, January 2011. Available at URL: <http://www.eucast.org>. Last accessed April 20th 2011.
142. Cantón R. *Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:375-85.
143. Alós JI, Rodríguez-Baño J. ¿Qué antibióticos debemos informar en el antibiograma y cómo? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:737-41.
144. Wolk DM, Picton E, Johnson D, Davis T, Pancholi P, Ginocchio CC et al. Multicenter evaluation of the Cepheid Xpert methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) test as a rapid screening method for detection of MRSA in nares. *J Clin Microbiol*. 2009;47:758-64.
145. Garnacho-Montero J, García-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jiménez-Jiménez FJ, Pérez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med*. 2003;31:2742-51.
146. Garnacho-Montero J, Ortiz Leyba C, Herrera Melero I et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU by sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:436-41.
147. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, Jones AE. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis*. 2010;50:814-20.
148. Álvarez Lerma F; Sierra Camerino R, Álvarez Rocha L, Rodríguez Colomo O. Política de antibióticos en pacientes críticos. *Med Intensiva*. 2010;34:600-8.
149. 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):1223-1230.
150. Raineri E, Pan A, Mondello P, Acquarolo A, Candiani A, Crema L. Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2008;36:283-90.
151. Pulcini C, Pradier C, Samat-Long C, Hyvernat H, Bernardin G, Ichai C et al. Factors associated with adherence to infectious diseases advice in two intensive care units. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:546-50.
152. Georges H, Chiche A, Alfandari S, Devos P, Boussekey N, Leroy O. Adult community-acquired bacterial meningitis requiring ICU admission: epidemiological data, prognosis factors and adherence to IDSA guidelines. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:1317-25.
153. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2001;29:1109-15.
154. Dellit TH, Chan JD, Skerrett SJ, Nathens AB. Development of a guideline for the management of ventilator-associated pneumonia based on local microbiologic findings and impact of the guideline on antimicrobial use practices. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:525-33.
155. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C, Murphy T, Prentice D, Ruoff BE, Kollef MH. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:2707-13.
156. Ferrer R, Artigas A, Levy M, Blanco J, González Díaz G, Garnacho-Montero J et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA*. 2008;299:2294-303.
157. Morel J, Casoetto J, Jospe R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, Mollieux S, Auboyer C. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care*. 2010;14:R225.
158. Álvarez-Lerma F, Álvarez B, Luque P, Ruiz F, Domínguez-Roldán JM, Quintana E, Sanz-Rodríguez C. ADANN Study Group. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care*. 2006;10:R78.
159. Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma*. 2009;66:1343-8.
160. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boque C et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2004;32:2183-90.
161. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bui N, Pereyre S et al. Strategy of antibiotic rotation: long-term effect on incidence and susceptibilities of Gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2003;31:1908-14.
162. Raineri E, Crema L, Dal Zoppo S, Acquarolo A, Pan A, Carnevale G et al. Rotation of antimicrobial therapy in the intensive care unit: impact on incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:1015-24.
163. Merz LR, Warren DK, Kollef MH, Fridkin SK, Fraser VJ. The impact of an antibiotic cycling program on empirical therapy for gram-negative infections. *Chest* 2006;130:1672-8.
164. Bates DW, Cullen DJ, Laird N et al. Incidence of adverse drug events and potential drug events. Implications for prevention. *JAMA*. 1995;274:29-34.
165. Nolan TW. System changes to improve patient safety. *Br Med J*. 2000;320:771-3.
166. National Quality Forum. Safe Practices for Better Healthcare-2009 Update: A consensus report. Washington, DC: NQF; 2009. 2003.
167. Baquero F, Garau J. Prudent use of antimicrobial agents: revisiting concepts and estimating perspectives in a global world. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:487-8.
168. Ansari F, Gray K, Nathwani D, Phillips G, Ogston S, Ramsay C, Davey P. Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:842-8.