



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

## Calidad de prescripción de la antibioterapia prolongada en pediatría. Impacto de las intervenciones programas PROA



Susana Melendo<sup>a,1</sup>, Aurora Fernández-Polo<sup>b,1</sup>, Ivette Castellnou Asens<sup>a</sup>, Natalia Mendoza-Palomar<sup>a</sup>, Meritxell Barnés-Mayolas<sup>a</sup>, Pere Soler-Palacín<sup>a,\*</sup> y Grupo PROA-NEN<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR), Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR). Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 20 de noviembre de 2019

Aceptado el 2 de febrero de 2020

On-line el 27 de marzo de 2020

#### Palabras clave:

Programas de optimización del uso de antibióticos  
Resistencias antibióticas  
Pediatría

### R E S U M E N

**Introducción:** Adecuar la duración del tratamiento antibiótico es uno de los puntos claves de los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) dada la relación entre el riesgo de aparición de resistencias con los días de exposición a antimicrobianos.

**Métodos:** Monitorización de tratamientos antibióticos por vía intravenosa de > 7 días de duración en el Hospital Infantil Vall d'Hebron, Barcelona, mediante cortes transversales semanales durante 24 semanas, con recomendaciones posteriores a los prescriptores para adecuar su uso.

**Resultados:** Se realizaron 190 revisiones de 146 tratamientos antibióticos prolongados, prescritos en 81 pacientes. El 78,7% de prescripciones fueron adecuadas. Se realizaron 36 intervenciones sobre las prescripciones inadecuadas, con 52,7% de adaptación a la recomendación. Se optimizaron 19 tratamientos (14 suspendidos, 5 desescalados) reduciendo su duración un 8,75%.

**Conclusiones:** La intervención activa del grupo PROA-NEN permite mejorar la adecuación antibiótica, reduciendo los tratamientos innecesariamente prolongados, especialmente en ámbitos con mayor margen de mejora.

© 2020 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

## Prescription quality of prolonged antibiotherapy in pediatrics. Impact of ASP program interventions

### A B S T R A C T

**Introduction:** the duration adequacy of antibiotic regimens is one of the key points of Antimicrobial Stewardship Programs (ASP) given the relationship between the risk of resistance and days of exposure to antimicrobials.

**Methods:** monitoring activities of intravenous antibiotics longer than 7 days at Hospital Infantil Vall d'Hebron, Barcelona, by reviewing data over a 34-weeks period from weekly cross-sectional analysis, followed by recommendations to prescribers to adapt their use.

**Results:** a total of 81 patients with 146 prolonged intravenous antibiotic treatments (78.8% of prescriptions were adequate) were reviewed. A total of 190 revisions were performed. 36 interventions on inappropriate prescriptions were carried out (52.7% of adherence to recommendation). Nineteen treatments were optimized (14 suspended, 5 de-escalated) reducing their duration by 8.75%.

#### Keywords:

Antimicrobial stewardship  
Antibiotic resistance  
Paediatrics

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [psoler@vhebron.net](mailto:psoler@vhebron.net) (P. Soler-Palacín).

<sup>1</sup> Estos 2 autores han colaborado de manera equitativa en la realización de este estudio.

<sup>◇</sup> Los nombres de los componentes del Grupo PROA-NEN están relacionados en el [anexo 1](#).

*Conclusions:* active intervention of ASP group is an effective tool to improve antibiotic optimization, reducing unnecessarily prolonged treatments, mainly on these areas with a greater range of improvement.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

## Introducción

Es bien conocido que los antimicrobianos desempeñan un importante papel en la reducción de la morbimortalidad de los pacientes con infecciones. No obstante, también se ha evidenciado que la aparición de mecanismos de resistencia va en detrimento de los resultados clínicos, siendo la exposición a antimicrobianos uno de los principales factores relacionados con este fenómeno<sup>1</sup>.

La demostración que la utilización de antimicrobianos en el ámbito hospitalario es mejorable ha conllevado al desarrollo e implantación de los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) con el objetivo de mejorar los resultados clínicos de las enfermedades infecciosas, minimizar los efectos adversos asociados al uso de antimicrobianos, incluyendo las resistencias, y optimizar el coste-efectividad de los tratamientos<sup>2</sup>. Es especialmente importante su aplicación en poblaciones especiales como el paciente pediátrico. Así, el año 2015 se constituyó formalmente el equipo pediátrico PROA-NEN en el Hospital Infantil Vall d'Hebron, Barcelona.

Los PROA, formados por un equipo multidisciplinario, se basan en una estrategia de mejora continua, verificando sus intervenciones mediante indicadores de proceso y resultado, contemplando los distintos aspectos del uso apropiado de antimicrobianos de manera global.

Actualmente, disponemos de evidencia científica que demuestra que tratamientos más cortos de los tradicionalmente establecidos son igual de efectivos y reducen los efectos adversos. A pesar de que la mayoría de los estudios pediátricos se centran en las infecciones adquiridas en la comunidad, algunos estudios avalan el uso de tratamientos antibióticos por vía intravenosa más cortos en pacientes pediátricos graves ingresados<sup>3,4</sup>.

Por este motivo, una de las estrategias de los PROA consiste en actuar sobre la duración de los tratamientos, basándose en la demostración que la eficacia de la antibioterapia se acumula en los primeros días de tratamiento, sin mejorar con su prolongación, mientras que el desarrollo de las resistencias, toxicidad y gasto se incrementan tardíamente<sup>5,6</sup>.

Este trabajo tiene como objetivo identificar todos los tratamientos antibacterianos de duración prolongada (> 7 días) administrados por vía intravenosa, para evitar tratamientos antibióticos excesivamente prolongados y minimizar los riesgos asociados, como actividad complementaria a las consultorías activas regulares del equipo PROA-NEN.

## Pacientes y métodos

El equipo PROA-NEN se constituyó en 2015 para realizar un programa PROA específico pediátrico con soporte institucional. El equipo está formado por especialistas en infectología pediátrica, microbiología, farmacia, medicina preventiva y el resto de especialidades pediátricas cuya composición está disponible aquí.

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, unicéntrico, de cortes transversales semanales. Durante 24 semanas (entre junio del 2018 y enero del 2019) se identificaron los tratamientos antibióticos por vía intravenosa prolongados (duración > 7 días) desde el Servicio de Farmacia Hospitalaria a partir de los programas

informáticos vinculados a la prescripción electrónica (BO-Silicon<sup>®</sup>, Grifols, S. A., Barcelona, España; y Centricity<sup>®</sup>, General Electric Company, Boston, Massachusetts, EE. UU.). Se incluyeron varias revisiones de un mismo tratamiento si este permanecía durante 2 o más cortes transversales. Se excluyó del análisis cualquier paciente ingresado en el Servicio de Neonatología, independientemente de su edad, por sus particularidades y dificultad técnica en la obtención de datos.

Todos los tratamientos prolongados fueron evaluados por parte del equipo PROA-NEN analizando la indicación del tratamiento (tipo de infección, características del paciente), la adecuación de la pauta, los datos microbiológicos (microorganismo, sensibilidad) y el ajuste a los protocolos vigentes en el centro o guías práctica clínica nacionales e internacionales cuando la recomendación de la duración del tratamiento no constaba en los protocolos internos, con la finalidad de categorizar cada tratamiento en adecuado o no adecuado. Así, se consideró como tratamiento prolongado adecuado aquel que se adaptaba la indicación del tratamiento (empírico, dirigido), las características del paciente y la infección (localización, gravedad, comorbilidades, coinfecciones, etc.), la dosis y la vía de administración, los resultados microbiológicos (en tratamientos dirigidos) y los protocolos internos del centro.

Los tratamientos considerados adecuados se registraron sin llevar a cabo ninguna intervención activa. En los catalogados como no adecuados se realizó una intervención consistente en una recomendación no impositiva (cambio a antibiótico de menor espectro, de vía de administración o suspensión del tratamiento), escrita o mediante contacto directo, sobre el equipo prescriptor para optimizar el tratamiento.

Para evaluar la calidad de la prescripción, se determinó la proporción de tratamientos adecuados entre los tratamientos prolongados prescritos (considerando un tratamiento como un único antibiótico durante la totalidad de su prescripción); de forma global y según las diferentes áreas de hospitalización. Para evaluar el impacto de las acciones del equipo auditor, se cuantificaron las revisiones semanales, las recomendaciones del equipo auditor y la proporción de aceptación entre los equipos prescriptores. Se calculó la aceptación de recomendaciones tanto sobre los tratamientos inadecuados, como sobre las revisiones realizadas, ya que un mismo tratamiento pudo haber sido evaluado más de una vez, con las consiguientes recomendaciones.

Los datos anuales de utilización de antibióticos se han obtenido de los sistemas de información del hospital. Los datos clínicos y microbiológicos se obtuvieron de la historia clínica informatizada de los pacientes. El análisis de datos se realizó con el programa estadístico R (R version 3.5.2 [2018-12-20]©, 2015 The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria). El Comité Ético de Investigación Clínica local autorizó la dispensa de solicitud de consentimiento informado, ya que no se recogieron datos identificativos de pacientes y las intervenciones del equipo PROA se realizaron dentro de la actividad clínica habitual del equipo.

## Resultados

Durante el período de estudio se revisaron 146 tratamientos antibióticos por vía intravenosa prolongados prescritos en 81

pacientes. La mayoría (115, 78,8%) de los tratamientos prolongados tuvieron una duración inferior a 14 días (73% de adecuación), seguidos por 18 de 14–20 días (100% de adecuación), 9 de 21–28 días (55,5% de adecuación) y 4 superior a 28 días (100% de adecuación). Para contextualizar los datos del estudio, se determinó la proporción de tratamientos antibióticos por vía intravenosa prolongados (> 7 días) durante la totalidad del año 2018, que fue del 6,8% (417/6.083).

Los antibióticos de duración prolongada más prescritos fueron piperacilina-tazobactam (38 prescripciones, 94,7% adecuadas), meropenem (26 prescripciones, 50% adecuadas), levofloxacino (9 prescripciones, 89% adecuadas) y ciprofloxacino (7 prescripciones, 71,4% adecuadas). Respecto a los antibióticos de uso prolongado, se consideraron inadecuados 31 tratamientos (21%) y de estos el 45,1% (14/31) fue un carbapenem.

Se realizaron un total de 190 revisiones, observando una prescripción adecuada en 154 casos (81%) y no adecuada en 36 (19%) sobre las que se intervino mediante contacto directo con el equipo prescriptor (97%) o mediante anotación escrita en la historia clínica pertinente (3%). En 19/36 (52,7%) de estas intervenciones el prescriptor adaptó el tratamiento a la recomendación: se suspendieron 14 tratamientos no adecuados y se cambiaron 5 a antibióticos de menor espectro.

Si realizamos el análisis de respuesta a recomendación del equipo PROA-NEN sobre el número total de tratamientos no adecuados (31), esta fue positiva en un 61,3%, mientras que en un 38,7% no se modificaron.

En la [tabla 1](#) se recogen las prescripciones prolongadas en los distintos servicios y su porcentaje de adecuación. En la [tabla 2](#) se desglosa por antibióticos la adecuación y la adherencia a las recomendaciones del equipo PROA-NEN, en los servicios con > 5 tratamientos prolongados. Así, el Servicio de Oncohematología Pediátrica presentó el mayor número absoluto de tratamientos prolongados de forma global y no adecuados (12 tratamientos), aunque presenta un porcentaje de adecuación respecto al total de prescripciones prolongadas elevado (80,7%); además se adaptaron posteriormente a las recomendaciones del equipo PROA-NEN hasta en 8 de las 12 (67%) prescripciones consideradas inadecuadas. Las siguientes unidades con mayor número absoluto de tratamientos prolongados fueron Neumología Pediátrica y la Unidad de Inmunodeficiencias Primarias, de nuevo con un porcentaje de adecuación respecto al total de tratamientos prolongados muy elevado (el 91,7 y el 100%, respectivamente). Sin embargo, la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), otra unidad con un número significativo de tratamientos prolongados, presentó un total de 6/12 tratamientos prolongados no adecuados y solamente 3 de los 6 tratamientos considerados inadecuados se modificaron posteriormente según las recomendaciones PROA.

## Discusión

En nuestro centro, la prescripción de tratamientos antibióticos por vía intravenosa de duración prolongada (> 7 días) tiene una justificación clínica y está adaptada a los protocolos locales en la gran mayoría de casos. Sin embargo, en aquellos casos de prescripción no adecuada, la respuesta de los prescriptores a las recomendaciones del equipo PROA-NEN es mejorable.

Hemos podido observar que, a pesar de que cada vez más disponemos de recomendaciones terapéuticas con pautas antibióticas más cortas, en un hospital de alta complejidad como el nuestro, son relativamente frecuentes las indicaciones de tratamientos prolongados, en 2018 el 6,8% (417/6.083) de los tratamientos antibióticos por vía intravenosa tuvieron una duración superior a los 7 días, con una frecuente implicación de los antibióticos de amplio espectro. Hay que añadir, además, que un 21% de los antibióticos de larga

duración se consideraron no adecuados y de estos un 45% eran carbapenémicos. Este hecho refuerza la necesidad de la monitorización de los tratamientos prolongados por parte de los equipos PROA<sup>7</sup>.

Respecto a la evaluación de la calidad de prescripción por servicios y unidades, cabe destacar ámbitos como el Servicio de Oncohematología Pediátrica, que presenta un elevado número de tratamientos prolongados, pero con elevada adecuación, lo cual se explica por la indicación en el protocolo interno de mantener la antibioterapia de amplio espectro en caso de neutropenia febril hasta la recuperación hematológica, como recomiendan la mayoría de guías pediátricas hasta el momento<sup>8</sup>. Del mismo modo, especialidades como Neumología Pediátrica y la Unidad de Inmunodeficiencias Primarias también poseen cifras elevadas de tratamientos > 7 días considerados la mayoría adecuados, debido a la complejidad de la enfermedad en ambos casos respecto a la duración y las recomendaciones de antibioterapia prolongada en las exacerbaciones de los pacientes con fibrosis quística<sup>9</sup> en el primer caso y por la peculiaridad de nuestro centro, en el que estas enfermedades son tratadas directamente por el equipo de infectología pediátrica respecto a la adecuación. Sin embargo, en otras unidades, como, por ejemplo, la UCIP, el 50% de sus prescripciones prolongadas durante el periodo de estudio no son adecuadas, pudiéndose justificar este hecho por la difícil diferenciación entre el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica infeccioso del no infeccioso, sumada al relativo bajo rendimiento de los cultivos en el paciente pediátrico. De todos modos, es importante recordar que un tratamiento inadecuado se asocia a una mayor estancia en la UCIP y en planta de hospitalización, con el consiguiente coste asociado y mayor aparición de efectos adversos, así como de resistencias<sup>10</sup>. Por ello es fundamental desarrollar medidas específicas para mejorar la antibioterapia del paciente crítico pediátrico.

Es difícil comparar nuestros datos con la literatura ya que disponemos de pocos estudios que evalúen globalmente o por ámbitos los datos de prescripción y adecuación a protocolos de los tratamientos antibióticos prolongados en pediatría. Además, la mayoría de los existentes se centran en el ámbito de las Urgencias, no incluido en nuestro estudio, y excluyen las áreas de hospitalización y críticos<sup>11,12</sup>.

Respecto a la respuesta por parte de los prescriptores a las recomendaciones del equipo PROA-NEN, nuestros datos muestran un importante margen de mejora, especialmente en algunas unidades. En este sentido, a pesar de obtener resultados similares a algunas publicaciones previas, otros trabajos muestran mayor aceptación de las intervenciones, hecho que demuestra la necesidad de nuevas estrategias formativas y de apoyo a la prescripción que aumenten la adherencia de los prescriptores a las recomendaciones PROA<sup>13-15</sup>.

Hay que tener presentes las limitaciones de nuestro estudio. Se trata de una muestra de pacientes relativamente pequeña y un periodo de estudio de solo 34 semanas con cortes transversales semanales que no incluye los datos de neonatología debido a sus peculiaridades. Además, la falta de recomendaciones en guías de práctica clínica sobre casos específicos muy complejos y de definiciones consensuadas (p. ej., de sepsis) genera que en algunos casos la recomendación del equipo PROA-NEN se haya basado en la experiencia de sus miembros más que en protocolos validados. No obstante, se trata del primer estudio a nivel nacional de evaluación y optimización de duración de tratamientos antibióticos por vía intravenosa prolongados en pacientes pediátricos ingresados que demuestra la utilidad de estas medidas y abre la puerta a realización de estudios multicéntricos que permitan evaluar las diferentes estrategias aplicadas para optimizar el tratamiento antibiótico en pediatría, especialmente a nivel hospitalario.

Como conclusión, una intervención activa de los equipos PROA permite mejorar la adecuación antibiótica, reduciendo, en gran medida, los tratamientos innecesariamente prolongados, especialmente en los ámbitos con mayor margen de mejora, siendo esta

**Tabla 1**

Número absoluto de tratamientos prolongados prescritos y porcentaje de adecuados y de adherencia a recomendaciones, según la unidad de tratamiento prescriptora

Unidad de tratamiento	Número de tratamientos > 7 días	Tratamientos adecuados	Adherencia a recomendaciones
Oncología	62	50/62 (80,7%)	8/12 (67%)
Neumología	24	22/24 (91,7%)	1/2 (50%)
Inmunodeficiencias	15	15/15 (100%)	NC
UCI-Pediátrica	12	6/12 (50%)	3/6 (50%)
Unidad de Trasplante Hepático	8	7/8 (87,5%)	1/1 (100%)
Medicina Pediátrica	5	4/5 (80%)	0/1 (0%)
Neurocirugía	4	1/4 (25%)	2/3 (60%)
Cardiología	3	3/3 (100%)	NC
Nefrología	3	0/3 (0%)	2/3 (67%)
Otorrinolaringología	2	2/2 (100%)	NC
Urología	2	1/1 (50%)	1/1 (100%)
Gastroenterología	2	2/2 (100%)	NC
Cirugía Maxilofacial	1	0/1 (0%)	0/1 (0%)
Cirugía Ortopédica y Traumatología	1	0/1 (0%)	1/1 (100%)
Cirugía Pediátrica	1	1/1 (100%)	NC
Cirugía Digestiva	1	1/1 (100%)	NC
Total	146	115/146 (78,7%)	19/31 (61,3%)

NC: no corresponde.

**Tabla 2**

Adecuación y respuesta a recomendación según tipo de antibiótico en las unidades con más de 5 tratamientos prolongados

	Antibiótico	Adecuación n (%)	Adherencia a recomendaciones n (%)
Oncología (n = 62)	Piperacilina-tazobactam	31/34 (91)	1/1 (100)
	Meropenem	6/12 (50)	3/6 (50)
	Quinolonas	3/4 (75)	1/1 (100)
	Glucopéptidos	0/3 (0)	2/3 (66)
	Cefalosporinas 3. <sup>a</sup> -4. <sup>a</sup> generación	3/3 (100)	NC
	Otros	5/6 (83)	1/1 (100)
Neumología (n = 24)	Aminoglucósidos	9/9 (100)	NC
	Amoxicilina-clavulánico	3/3 (100)	NC
	Quinolonas	4/6 (75)	1/2 (50)
	Cefalosporinas 3. <sup>a</sup> -4. <sup>a</sup> generación	3/3 (100)	NC
	Piperacilina-tazobactam	1/1 (100)	NC
	Otros	2/2 (100)	NC
Inmunodeficiencias (n = 15)	Quinolonas	4/4 (100)	NC
	Cefalosporinas	5/5 (100)	NC
	Cotrimoxazol	2/2 (100)	NC
	Meropenem	2/2 (100)	NC
	Otros	2/2 (100)	NC
	Unidad Cuidados Intensivos Pediátricos (n = 12)	Meropenem	1/5 (20)
Unidad Trasplante Hepático (n = 8)	Vancomicina	2/3 (60)	0/1 (0)
	Quinolonas	2/2 (100)	NC
	Piperacilina-tazobactam	1/2 (50)	1/1 (100)
	Meropenem	4/4 (100)	NC
	Teicoplanina	1/1 (100)	NC
	Piperacilina-tazobactam	1/1 (100)	NC
	Ceftazidima	1/1 (100)	NC
	Amoxicilina-clavulánico	0/1 (100)	1/1 (100)

NC: no corresponde.

una actividad recomendada como actividad rutinaria de estos equipos.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Anexo 1. Miembros del Grupo PROA-NEN

Pere Soler Palacín. Facultativo especialista. Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Susana Melendo Pérez. Facultativa especialista. Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Natalia Mendoza Palomar. Facultativa especialista. Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Aurora Fernández Polo. Farmacéutica especialista. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

M. Nieves Larrosa Escartín. Facultativa especialista. Servicio de Microbiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Montse Pujol Jover. Facultativa especialista. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Yolanda Castilla Fernández. Facultativa especialista. Servicio de Neonatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Laura Alonso García. Facultativa especialista. Servicio de Oncología y Hematología Pediátricas. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Sergio López Fernández. Facultativo especialista. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Jesús Quintero Bernabeu. Facultativo especialista. Unidad Funcional de Hepatología y Trasplante Hepático. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Núria Wörner Tomasa. Facultativa especialista. Unidad de Urgencias Pediátricas. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Ignacio Iglesias Serrano. Facultativo especialista. Unidad de Alergia, Neumología y Fibrosis Quística Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

José Ángel Rodrigo Pendas. Facultativo especialista. Servicio de Medicina Preventiva- Grupo de Control de la infección. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Elisa Navarro Royo. Enfermera. Servicio de Medicina Preventiva- Grupo de Control de la infección. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Maria Estrella Barceló. Facultativa especialista. Área del Medicamento. SAP Muntanya.

## Bibliografía

1. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial resistance. *JAMA*. 2016;316:1193–204, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.11764>.
2. Dellit T, Owens R, McGowan J, Gerding D, Weinstein R, Burke J, et al. Infectious diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44:159–77.
3. Gulani A, Sachdev HP, Qazi SA. Efficacy of short course (< 4 days) of antibiotics for treatment of acute otitis media in children: A systematic review of randomized controlled trials. *Indian Pediatr*. 2010;47:74–87.
4. Le Saux N, Howard A, Barrowman NJ, Gaboury I, Sampson M, Moher D. Shorter courses of parenteral antibiotic therapy do not appear to influence response rates for children. *BMC Infect Dis*. 2002;2:16.
5. You J. Antimicrobial stewardship programs –cost-minimizing or cost-effective? *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:155–7.
6. Nicolle LE. Antimicrobial stewardship in long-term care facilities: What is effective? *Antimicrob Resist Infect Control*. 2014;3:6.
7. Ugalde-Espiñeira J, Bilbao-Aguirregomezorta J, Sanjuan-López A, Floristán-Imízcoz C, Elorduy-Otazua L, Viciola-García M. Programa de optimización del uso de antimicrobianos (PROA). Experiencia en un hospital secundario. *Rev Esp Quimioter*. 2016;29:183–9.
8. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol*. 2017;35:2082–94.
9. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: The 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17:153–78.
10. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabó-Pallás T, Cayuela-Domínguez A, Márquez-Vacaro JA, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: A matched cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:436–41.
11. Croche B, Campos E, Sánchez A, Marcos L, Díaz I, Vargas JC, et al. Adecuación de la prescripción de antimicrobianos en población pediátrica en un servicio de urgencias hospitalario. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88:259–65.
12. Durán C, Márques S, Hernández-Bou S, Trenchs V, García JJ, Luaces C. Calidad de la prescripción antibiótica en un servicio de urgencias pediátrico hospitalario. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73:113–58.
13. Ugalde-Espiñeira J, Bilbao-Aguirregomezorta J, Sanjuan-López A, Floristán-Imízcoz C, Elorduy-Otazua L, Viciola-García M. Programa de optimización del uso de antimicrobianos (PROA). Experiencia en un hospital secundario. *Rev Esp Quimioter*. 2016;29:183–9.
14. Newland JG, Stach LM, de Lurgio SA, Hedican E, Yu D, Prasad PA, et al. Impact of a prospective-audit-with-feedback antimicrobial stewardship program at a children's hospital. 2012;1:179–86.
15. Melendo-Pérez S, Fenoy-Alejandre M, Morey-Olivé M, Soler-Palacín P. Evaluación de la calidad percibida en las intervenciones restrictivas dentro de un programa pediátrico de optimización de antimicrobianos (PROA-NEN). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;37:215–7.