

# Principios generales sobre el uso de antibióticos. PROA en Pediatría

María Ríos-Barnés<sup>(1,2)</sup>, Susana Melendo<sup>(3)</sup>, Eneritz Velasco-Arnaiz<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Unidad de Infectología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Sant Joan de Déu. Barcelona

<sup>(2)</sup>Instituto de Investigación Sant Joan de Déu. Barcelona

<sup>(3)</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunodeficiencias Pediátricas. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Instituto de Investigación Vall d'Hebron. Barcelona

Ríos-Barnés M, Melendo S, Velasco-Arnaiz E. Principios generales sobre el uso de antibióticos. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:1-11.



## RESUMEN

El uso adecuado de los antibióticos, y de los antimicrobianos en general, es un objetivo prioritario en el ámbito sanitario para garantizar los mejores resultados clínicos y evitar o disminuir la emergencia de microorganismos multirresistentes, que constituye a día de hoy una seria amenaza para la salud global.

Los principios generales para un uso óptimo de estos fármacos incluyen la valoración adecuada de la indicación de acuerdo con la clínica y las características del paciente, la toma de muestras para estudios microbiológicos, la selección de la posología idónea, la monitorización de niveles plasmáticos, las medidas de control del foco y de prevención de la transmisión, el desescalado, el tratamiento secuencial y la duración mínima eficaz.

Los programas de optimización de uso de los antibióticos (PROA) son herramientas clave para velar por el buen uso de los antimicrobianos. Los principios generales de los PROA son comunes a las diferentes poblaciones y ámbitos, pero la población pediátrica requiere consideraciones e indicadores específicos que atiendan a sus características diferenciales en cuanto a las infecciones más prevalentes, la epidemiología microbiológica o las peculiaridades de la prescripción de antimicrobianos.

**Palabras clave:** antimicrobiano; antibiótico; antifúngico; antiviral; antiparasitario; resistencia microbiana; multirresistente; programa de optimización de uso de los antibióticos (PROA).

## GENERAL PRINCIPLES OF ANTIBIOTIC USE. PEDIATRIC ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP

### ABSTRACT

Appropriate antimicrobial use is a priority objective in the healthcare field to guarantee the best clinical results and to prevent the emergence of multiresistant microorganisms, one of the biggest threats to global health.

The general principles for the optimal use of antimicrobials include appropriate evaluation of the indication according to the clinical presentation and characteristics of the patient, obtaining samples for microbiological studies, selecting the optimal dosage, monitoring plasma concentrations, assuring adequate source control and prevention of transmission, de-escalation based on the microbiological results and clinical course, parenteral-oral sequential treatment and the minimum effective duration of the antimicrobial course.

Antimicrobial Stewardship Programs (ASP) are key tools to ensure the judicious use of antimicrobials. The general principles of the PROA are common to different populations and settings, but the pediatric population requires specific considerations and indicators based on their differential characteristics in terms of the most prevalent infections, microbiological epidemiology or the peculiarities of antimicrobial prescription.

**Key words:** antimicrobial; antibiotic; antifungal; antiviral; antiparasitic; microbial resistance; multiresistant; antimicrobial stewardship program (ASP).

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Relevancia y uso de los antimicrobianos

Los antimicrobianos (en particular, los antibióticos, los antivíricos, los antifúngicos y los antiparasitarios) son agentes con actividad frente a los microorganismos (bacterias, virus, hongos o parásitos), causando su destrucción y/o inhibiendo su crecimiento, que se utilizan para prevenir y para tratar infecciones en los seres humanos, los animales y las plantas.

Desde su descubrimiento hace más de 80 años, los antimicrobianos han permitido el desarrollo de avances médicos como los trasplantes de

órganos, intervenciones quirúrgicas complicadas o tratamientos inmunosupresores, como la quimioterapia, frente al cáncer y han contribuido a aumentar la supervivencia de forma significativa<sup>1</sup>. Se trata de medicamentos con impacto ecológico a través de sus efectos en la microbiota, por lo que su uso no solo afecta a la evolución de la persona que los recibe, sino potencialmente a toda la población. Sin embargo, cualquier especialista médico o quirúrgico puede prescribirlos, sin que sea necesaria una formación específica.

El uso de los antimicrobianos varía tanto cuantitativa como cualitativamente entre regiones geográficas, centros y facultativos<sup>2,3</sup>.

Los factores que influyen en la utilización de los antimicrobianos son múltiples y variados: desde la epidemiología microbiológica local, el grado de formación y la actualización de los prescriptores en el manejo de los diferentes síndromes infecciosos o la rapidez de procesamiento y la disponibilidad de resultados microbiológicos, hasta factores culturales y comportamentales. La amplia variabilidad observada probablemente refleja que la utilización de estos fármacos es mejorable. En distintos ámbitos geográficos se ha descrito que la utilización de antimicrobianos tanto a nivel hospitalario como en Atención Primaria es inadecuada hasta en el 30-50% de los casos<sup>4,5</sup>.

## 1.2. Resistencia a los antimicrobianos

Desde la introducción de los antibióticos, se ha visto cómo los microorganismos pierden su sensibilidad natural a los mismos con el tiempo, que varía según el fármaco, y su uso inadecuado acelera el proceso. La resistencia a los antimicrobianos (RAM) surge cuando los microorganismos dejan de responder a los medicamentos que previamente sí eran eficaces para su erradicación, porque son capaces de crecer o sobrevivir en presencia de concentraciones de un antimicrobiano originalmente suficientes para destruir o inhibir el crecimiento de microorganismos de la misma especie. La RAM dificulta el tratamiento y la curación de las infecciones, con el consecuente incremento de la morbimortalidad y del riesgo de propagación de las mismas, además de amenazar otros avances médicos y la sostenibilidad de los sistemas sanitarios en relación con costes directos e indirectos, constituyendo así una amenaza para la salud pública a nivel mundial<sup>6</sup>.

## 2. PRINCIPIOS GENERALES SOBRE EL USO ADECUADO DE LOS ANTIMICROBIANOS

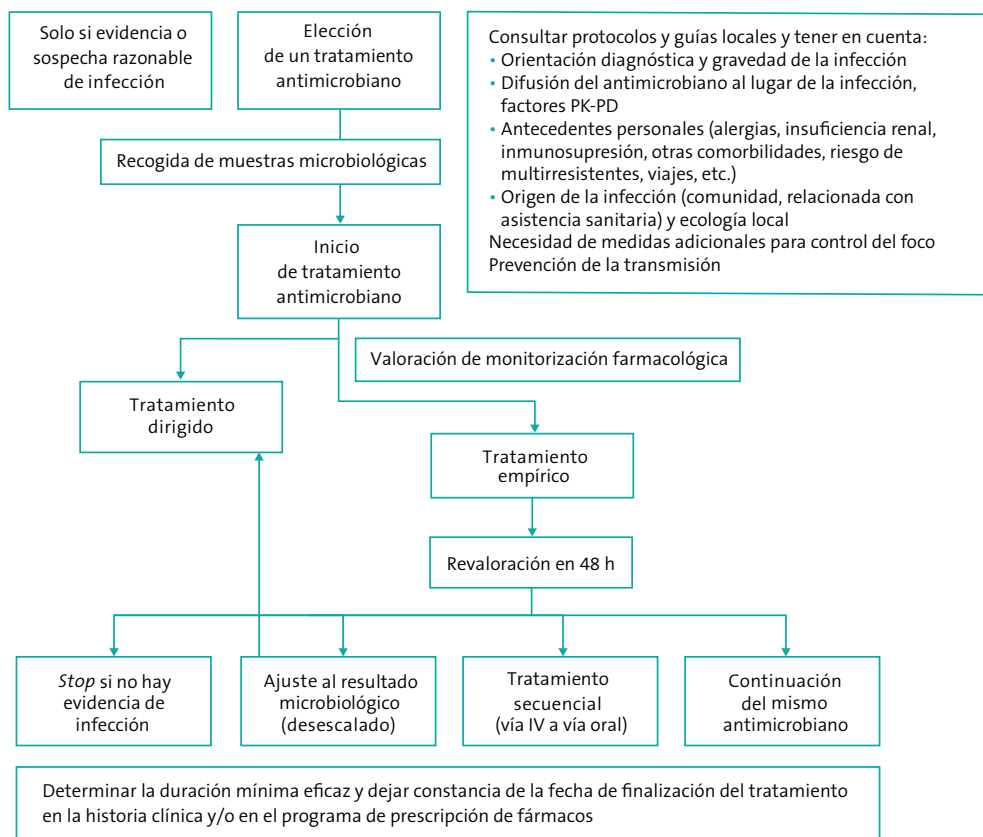
El uso adecuado de los antimicrobianos es aquel que permite prevenir o curar infecciones de una manera **eficaz**, proporcionando el mejor resultado clínico posible y de una forma **segura**, con la mínima toxicidad directa para el paciente y el mínimo impacto en la selección y diseminación de resistencias. Se basa en utilizar los antimicrobianos solo cuando son necesarios y en seleccionar el fármaco más adecuado, en el momento apropiado, con una posología y vía de administración que garanticen concentraciones adecuadas en el foco de infección durante el tiempo mínimo necesario<sup>7</sup>.

A continuación, se describen los principios generales para un **uso óptimo de los antimicrobianos de una manera sistematizada** y la **Figura 1** muestra el algoritmo resumen del proceso de prescripción de los antimicrobianos.

- La prescripción antimicrobiana con intención terapéutica ha de estar fundamentada en una **sospecha razonable o evidencia de infección que se beneficia de tratamiento antimicrobiano**.

Esta valoración se basa en la anamnesis, es decir, la evaluación clínica, y se apoya en las pruebas complementarias, cuando sean necesarias. El uso de antibióticos en la mayoría de las infecciones respiratorias de vías altas inespecíficas, en la bronquiolitis o en broncoespasmos, por ejemplo, de etiología vírica es inadecuado por no ser necesario. Algunos ejemplos en los que sí está indicado el inicio de antibioterapia empírica son la sospecha de meningitis bacteriana, la infección del tracto

Figura 1. Algoritmo resumen del proceso de prescripción de los antimicrobianos



urinario febril o la infección intraabdominal de origen apendicular.

La **profilaxis** con antimicrobianos debe prescribirse siempre y cuando el beneficio esperable en cuanto a disminución del riesgo de infección sea superior al riesgo de efectos adversos relacionados con la administración del fármaco, por toxicidad o por riesgo de desarrollo y diseminación de resistencias. Por ejemplo, la profilaxis antibiótica preoperatoria está indicada en procedimientos de cirugía limpia-contaminada, como la cirugía urológica, porque disminuye las tasas de in-

fección posquirúrgica, y la profilaxis frente a la infección por *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) está indicada en situaciones de linfopenia grave.

- Antes de la administración del antimicrobiano, se procederá a la **recogida de muestras microbiológicas**, siempre que sea posible. La recogida y el procesamiento de las muestras deben ser adecuados para poder llegar al diagnóstico etiológico de la infección y disminuir la probabilidad de identificar microorganismos sin significado patológico (contaminantes). Se deben **obtener del**

**foco de infección, en el momento de máxima rentabilidad, en suficiente cantidad y en los recipientes adecuados** en cada caso.

La obtención de muestras de sangre para hemocultivo está indicada, por ejemplo, en la sospecha de infección bacteriana potencialmente grave, en la meningitis, en la infección osteoarticular aguda, en la sospecha de infección asociada a catéter vascular o en la sospecha de endocarditis, entre otras situaciones. El principal factor determinante del rendimiento de los hemocultivos es el volumen (mayor rentabilidad a mayor volumen), por lo que es fundamental obtener el máximo posible de acuerdo con la edad y características del paciente, y teniendo en cuenta la dilución respecto al medio de cultivo<sup>8</sup>. En el caso de las muestras de orina, el método de recogida varía en función de si el paciente es continente (chorro medio) o no (bolsa colectora, sondaje, punción suprapúbica) y de la gravedad y urgencia de disponer de la muestra. En general, las muestras de otros líquidos orgánicos (por ejemplo, líquido cefalorraquídeo [LCR]; lavado broncoalveolar; líquido pleural, pericárdico o ascítico; o muestras de biopsia, pus, abscesos o empiemas) se deben obtener por punción previa desinfección de la piel, si es por vía percutánea, y depositar en un frasco estéril. En heridas con exudado muy escaso y/o si es imposible obtener la muestra aspirando con jeringa, se puede realizar un frotis de la parte más profunda con torunda con medio de transporte.

Las muestras para estudios microbiológicos deben ser transportadas al Laboratorio de Microbiología **correctamente identificadas** y en el **menor tiempo posible** para garan-

tizar la viabilidad de algunos patógenos y **conservadas** en condiciones adecuadas. Salvo algunas excepciones, en general, si el transporte no es inmediato, las muestras para estudios de microbiología molecular, virus o micobacterias se deberían mantener refrigeradas, así como las muestras de orina, de heces, las de origen respiratorio y algunos tipos de exudados y líquidos biológicos, mientras que las muestras de hemocultivos, LCR, exudados y otros líquidos biológicos se conservarán a temperatura ambiente<sup>9</sup>.

- **El inicio del antimicrobiano no debe demorarse nunca en situaciones de gravedad clínica en la que se ha identificado una sospecha razonable o evidencia de infección.** Si existen criterios de gravedad, el tratamiento empírico se debe iniciar de forma inmediata (por ejemplo, en situaciones de **shock séptico** o sospecha de sepsis, en pacientes con **fiebre y neutropenia** o en **meningitis**, entre otros casos), ya que el retraso del tratamiento antimicrobiano asocia un peor pronóstico. El inicio precoz de la antibioterapia adecuada es una de las intervenciones más efectivas para reducir la mortalidad de los pacientes con **shock séptico**. La guía más reciente de la Surviving Sepsis Campaign recomienda el inicio de la antibioterapia dentro de la primera hora desde la identificación de la sospecha de sepsis o **shock séptico**<sup>10</sup>.
- La **elección del antimicrobiano, de la vía de administración y de la posología** se realizará teniendo en cuenta:
  - La **orientación diagnóstica y gravedad** del síndrome infeccioso. El tratamiento antimicrobiano inicial, antes de disponer de información completa y/o definitiva de

la infección a tratar, es **empírico**. Se trata de un tratamiento basado en la probabilidad, en un juicio clínico razonable sobre el foco de la infección y en los microorganismos causales más probables.

- Las **concentraciones** y los **efectos** esperables del antimicrobiano en el lugar de la infección. Depende de **parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos**. La absorción, distribución y penetración tisular, el metabolismo y la eliminación de los fármacos pueden verse afectados, por ejemplo, en pacientes críticos. En el caso de las infecciones del sistema nervioso central (SNC), se debe tener en cuenta la necesidad de penetración de los antimicrobianos a través de la barrera hematoencefálica (BHE) para alcanzar concentraciones adecuadas en LCR. En algunos fármacos, el paso a través de la BHE es mínimo y otros requieren ser administrados a dosis máximas. En las infecciones óseas, la selección de fármacos que penetren de forma adecuada al tejido óseo también es esencial.
- La **edad** del paciente. En Pediatría, la edad constituye un factor limitante para la utilización de algunos antimicrobianos, debido a que la aprobación de fármacos, en general, es más tardía para población pediátrica que adulta y a que la experiencia y la evidencia son menores cuanto menor es la edad, especialmente en neonatos y prematuros.

La edad condiciona también la necesidad de seleccionar una forma farmacéutica adecuada y palatable, especialmente en los tratamientos por vía oral (suspensio-

siones, jarabes, comprimidos divisibles, etc.) que facilite la adherencia y el cumplimiento del tratamiento.

Asimismo, la posología de la mayoría de los antimicrobianos debe ajustarse teniendo en cuenta el **peso** y la edad, atendiendo, por ejemplo, a la inmadurez renal del periodo neonatal o a la mayor eliminación de algunos fármacos, como la vancomicina, en la edad pediátrica en comparación con los adultos.

- Los **antecedentes personales**:
  - **Alergias**: en los pacientes con sospecha de alergia o alergia confirmada a antimicrobianos se deben utilizar alternativas eficaces. Son fundamentales una historia clínica detallada y la valoración por parte de Alergología para confirmar o descartar la alergia.
  - **Patología de base o comorbilidades**, incluidas la **inmunosupresión primaria y secundaria a tratamientos farmacológicos y las cirugías previas**. En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la dosificación de los antimicrobianos se debe adaptar a la situación individual.

La presencia de patología de base puede condicionar un mayor riesgo de determinadas infecciones. Para citar algunos ejemplos, la patología urológica comporta un mayor riesgo de infecciones del tracto urinario, algunas cardiopatías congénitas complejas aumentan el riesgo de endocarditis, la asplenia incrementa el riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas y el tratamiento

con fármacos anti-TNF asocia un mayor riesgo de infección por *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*).

- **Historia de viajes.** En pacientes procedentes de determinadas áreas geográficas se deben considerar agentes etiológicos poco habituales en nuestro medio como, por ejemplo, *Salmonella typhi* (*S. typhi*).

- **Infecciones previas, colonizaciones o riesgo de infección por microorganismos multirresistentes, ingresos o contacto habitual con el medio hospitalario.** La historia de brotes de abscesos cutáneos en un núcleo familiar, por ejemplo, puede hacer sospechar la infección por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) resistente a meticilina. Los factores de riesgo de colonización por microorganismos multirresistentes en población pediátrica han sido estudiados menos que en población adulta. Se debe considerar la posibilidad de infección por un microorganismo multirresistente en aquellos pacientes con historia previa de infección o colonización conocida por uno o varios microorganismos multirresistentes y en pacientes que han recibido antibioterapia los últimos tres meses, especialmente de forma repetida. La exposición a antipseudomónicos se ha asociado también con un riesgo incrementado de colonización por enterobacterias productoras de carbapenemasas en población pediátrica<sup>11</sup>.

- La **ecología local.** En la selección del tratamiento empírico, se deben tener en cuenta los microorganismos causales

más probables y su perfil de sensibilidad presumible, de acuerdo con el lugar de adquisición de la infección (**comunidad, medio hospitalario**) y la **epidemiología microbiológica local**. En este sentido, son fundamentales los sistemas de vigilancia y monitorización de patógenos y resistencias, que permiten identificar variaciones que condicionen el tratamiento empírico adecuado en un área determinada.

- Para la elección del antimicrobiano se deberán seguir las recomendaciones actualizadas de los **protocolos y guías locales**, que permiten sintetizar la información y evidencia disponibles adaptadas a la ecología y el contexto específico para el cual se elaboran. Los antibióticos son los únicos fármacos con impacto ecológico y cuya utilidad depende de la situación epidemiológica local, por lo que deberán ser escogidos por expertos en enfermedades infecciosas y microbiología y reflejados en guías locales. Las guías, idealmente, deben proporcionar pautas alternativas para pacientes con sospecha de alergia a penicilina o betalactámicos.
- Paralelamente a la administración del antimicrobiano, se llevarán a cabo todas las demás estrategias con demostrada eficacia para la curación, como el adecuado **control del foco de la infección** y la **prevención de la transmisión de la infección**. El control del foco de la infección consiste, por ejemplo, en el drenaje quirúrgico de un absceso o una peritonitis o en la retirada de un catéter vascular o de derivación urinaria o de un dispositivo de derivación de LCR infectado.

La prevención de la transmisión de las infecciones incluye las **precauciones estándar y**

**las medidas de aislamiento o precauciones basadas en la transmisión.** El uso de mascarilla quirúrgica durante las primeras 24 horas del tratamiento de un paciente con meningococcemia, por ejemplo, constituye una medida de precaución por transmisión por gotas. Asimismo, la **declaración obligatoria** individualizada y la microbiológica de algunas enfermedades y la **profilaxis de contactos** (por ejemplo, en la enfermedad meningocócica) forman también parte de las medidas para la prevención de diseminación de microorganismos.

- Tras la instauración de cualquier antimicrobiano, se valorará la necesidad de monitorización de **concentraciones plasmáticas**. La monitorización de concentraciones plasmáticas (Cp) es un instrumento adicional en el uso racionalizado de muchos fármacos y resulta una herramienta crucial en el programa del buen uso de antimicrobianos. Un margen terapéutico limitado, una importante variabilidad en las características farmacocinéticas, la potencial toxicidad de concentraciones elevadas de determinados fármacos y otras circunstancias del fármaco o de la situación clínica del paciente pueden determinar que, a menudo, ciertos fármacos se administren en condiciones de seguridad y eficacia no verificadas. En estas circunstancias puede ser útil la monitorización de sus Cp.

El objetivo de la monitorización es individualizar la dosis del fármaco a partir de la interpretación de sus Cp. Se pretende así aumentar la probabilidad de una respuesta terapéutica correcta y reducir el riesgo de una reacción tóxica, ajustando la dosis de tal manera que las Cp del fármaco queden

dentro de los márgenes de seguridad, lo que permitirá controlar el tratamiento de acuerdo con los criterios clínicos de eficacia y seguridad. La monitorización de las Cp es una herramienta que se debe utilizar de manera individualizada, ya que no está indicada en todos los antimicrobianos o no lo está en todas las circunstancias en las que es administrado. Además, cada centro ha de conocer su disponibilidad para obtenerlas.

En cuanto a la técnica, hay una serie de recomendaciones que son aplicables con el objetivo de realizar una adecuada valoración de las Cp. El momento de la extracción es fundamental, ya que las Cp se han de realizar en estado estacionario, es decir, cuando la administración del fármaco está en equilibrio con su eliminación y, por lo tanto, las Cp son estables. Las más usadas son la predosis, la posdosis y una tercera a las 8-12 horas de la administración, que se ha demostrado muy útil en los fármacos que se administran una vez al día (aminoglucósidos). Se deben obtener de una venopunción o por un catéter por el que no se administre el fármaco en estudio. El volumen también es un factor que determinará los resultados de las Cp, pero dependerá de los equipos de análisis bioquímico<sup>12,13</sup>.

- **Tras el inicio de un tratamiento empírico** se deberá realizar una orientación diagnóstica del cuadro clínico del paciente (infección respiratoria, infección urinaria, meningitis, sepsis, etc.) y adecuar el tratamiento de acuerdo con el curso clínico del paciente y los resultados microbiológicos. **A las 48 horas desde el inicio del antimicrobiano habitualmente se dispone de información clínica**



### y microbiológica que permite revalorar la necesidad del tratamiento y, en algunos casos, optimizarlo:

- Si no hay evidencia de infección pasado este tiempo, tanto por los resultados microbiológicos negativos como por la evolución clínica del paciente, estará indicado **suspender** el antimicrobiano.
- Si se obtienen resultados microbiológicos, se escogerá un tratamiento **dirigido**, es decir, se procederá a **ajustar** a la terapia más eficaz de menor espectro (**adecuar** siempre que sea posible).
- Valorar el tratamiento **secuencial** (paso a vía oral) siempre que sea posible (buena difusión del antimicrobiano oral, buena tolerancia y absorción digestiva, ausencia de gravedad clínica).
- Tras la elección de un **tratamiento dirigido**, se determinarán la posología y la vía de administración, así como la duración total del tratamiento y la fecha de fin prevista del antimicrobiano. De acuerdo con las guías de calidad en la prescripción, estos datos deben constar siempre en la historia clínica del paciente. En cuanto a la duración del antimicrobiano, se escogerá la mínima duración eficaz para la curación de la infección. En los últimos años, múltiples estudios han demostrado que los tratamientos cortos son eficaces, con menos efectos adversos y riesgo de selección de resistencias, además de ser menos costosos y mejorar la adherencia al tratamiento<sup>14</sup>. Así, la disminución de la duración del tratamiento antibiótico es una de las estrategias clave de los programas de optimización del uso de antibióticos.

### 3. PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS

Los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) forman parte de las líneas estratégicas para hacer frente a la emergencia de microorganismos multirresistentes en salud humana, junto con la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos y las medidas de control de las infecciones<sup>15</sup>.

Los PROA son un conjunto de intervenciones coordinadas para monitorizar y promover el uso adecuado, responsable y seguro de los antimicrobianos en el ámbito sanitario. Se trata de programas desarrollados por equipos multidisciplinares en los diferentes niveles asistenciales, tanto en Atención Primaria y hospitalaria como en centros de larga estancia, que elaboran intervenciones estratégicas adaptadas a cada centro o área. El equipo *core* mínimo lo conforman un infectólogo clínico experto, un farmacéutico y un microbiólogo. Los objetivos principales comunes a todos los PROA son: a) garantizar el mejor resultado clínico posible de los pacientes con infecciones; b) disminuir los efectos adversos relacionados con el uso de los antimicrobianos (entre los que se incluyen la toxicidad relacionada con estos fármacos, la infección por *Clostridium difficile* y el desarrollo y la diseminación de resistencias); y c) promover el uso de tratamientos coste-eficaces<sup>16</sup>. Las recomendaciones del equipo PROA incluyen optimizar el tratamiento antimicrobiano y aplicar paquetes de medidas seleccionadas que mejoran la calidad asistencial y la seguridad asistencial.

Si bien los principios generales de los PROA son comunes a las diferentes poblaciones y ámbitos, la población pediátrica requiere consideraciones específicas atendiendo a sus caracterís-

ticas diferenciales en cuanto a las infecciones más prevalentes, la epidemiología microbiológica y los patrones de resistencias o las peculiaridades de la prescripción de antimicrobianos, con perfiles de utilización diferentes a los de población adulta<sup>17</sup>. Todo ello condiciona la necesidad de indicadores específicos para la monitorización de la evolución de las resistencias y del uso de antimicrobianos, así como las prioridades de investigación en el ámbito de los PROA pediátricos, como el uso adecuado de la antibioterapia preoperatoria, la secuenciación del tratamiento parenteral a oral o la reducción de la duración de la antibioterapia en algunas infecciones bacterianas comunes, entre otros<sup>5</sup>.

En los últimos años, la experiencia y la evidencia de la efectividad de los PROA en Pediatría han ido en aumento. Se han descrito el aumento de adherencia a las guías de referencia, la reducción del uso innecesario de antibióticos y del uso de antibióticos de amplio espectro, el acortamiento de estancias hospitalarias y la disminución de errores de prescripción y del gasto, todo ello sin un impacto negativo en la seguridad de los pacientes y sin un incremento de la mortalidad ni de la tasa de reingresos<sup>18-23</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20<sup>th</sup> century. *JAMA*. 1999;281:61-6.
2. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ES-AC-Net)-Annual Epidemiological Report 2020. En: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Estocolmo; 2021 [en línea] [consultado el 25/10/2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2020>
3. Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H, ARPEC Project Group. The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:1106-17.
4. Tribble AC, Lee BR, Flett KB, Handy LK, Gerber JS, Hersh AL, *et al*. Appropriateness of antibiotic prescribing in United States children's hospitals: a national point prevalence survey. *Clin Infect Dis*. 2020;71(8):e226-34.
5. Coffin SE, Abanyie F, Bryant K, Cantey J, Fiore A, Fritz S, *et al*. Pediatric research priorities in healthcare-associated infections and antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(5):519-22.
6. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial resistance: a one health perspective. *Microbiol Spectr*. 2018;6(2).
7. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C; ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardship). What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(11):793-8.
8. Hernández-Bou S, Álvarez-Álvarez C, Campo-Fernández MN, García Herrero MA, Gené Giralt A, Giménez Pérez M, *et al*. Blood cultures in the Paediatric Emergency Department. Guidelines and recommendations on their indications, collection, processing and interpretation. *An Pediatr (Barc)*. 2016;84(5):294.e1-9.
9. García-Lechuz Moya JM, González López JJ, Orta Mira N, Sánchez Romero MI. Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el Laboratorio de Microbiología. 2017. En: Sánchez Romero MI (coordinadora), Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Sociedad Española de

- Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2017.
10. Evans L, Rhodes A, Waleed A, Antonelli M, Cooper-smith CM, French C, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021;49(11):e1063-e143.
  11. Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, Naumann M, Karandikar MV, Bilker WB, *et al.* Multicenter study of the risk factors for colonization or infection with carbapenem-resistant enterobacteriaceae in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(12):e01440-17.
  12. Mendoza-Palomar N, Vima J, Soler-Palacin P, Castillo-Salinas F. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in a high-complexity neonatal intensive care unit within a paediatric antibiotic stewardship program. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2022.
  13. Document sobre la monitorització d'antimicrobians. En: Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría (UPIIP); 2022 [en línea] [consultado el 25/10/2022]. Disponible en: [www.upiip.com](http://www.upiip.com)
  14. McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, Avent ML, Bowen AC, Britton PN, *et al.* Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(8):e139-52.
  15. Antimicrobial Resistance in the EU/EEA-A One Health Response. En: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE); 2022 [en línea] [consultado el 25/10/2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/antimicrobial-resistance-policy-brief-2022.pdf>
  16. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, *et al.* Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:22.e1-22.e23.
  17. Aguilera-Alonso D. It is time for pediatric antimicrobial stewardship programs. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2021;39(3):113-4.
  18. Velasco-Arnaiz E, Simó-Nebot S, Ríos-Barnés M, López Ramos MG, Monsonís M, Urrea-Ayala M, *et al.* Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program in antimicrobial use and quality of prescriptions in a referral children's hospital. *J Pediatr.* 2020;225:222-30.e1.
  19. Melendo S, Fernández-Polo A, Castellnou Asens I, Mendoza-Palomar N, Barnés-Mayolas M, Soler-Palacín P; Grupo PROA-NEN. Prescription quality of prolonged antibiotherapy in pediatrics. Impact of ASP program interventions. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2021;39(3):134-8.
  20. Simó S, Velasco-Arnaiz E, Ríos-Barnés M, López-Ramos MG, Monsonís M, Urrea-Ayala M, *et al.* Effects of a paediatric antimicrobial stewardship program on antimicrobial use and quality of prescriptions in patients with appendix-related intraabdominal infections. *Antibiotics (Basel).* 2020;10(1):5.
  21. Araujo da Silva AR, Albernaz de Almeida Dias DC, Marques AF, Biscaia di Biase C, Murni IK, Dramowski A, *et al.* Role of antimicrobial stewardship programmes in children: a systematic review. *J Hosp Infect.* 2018;99(2):117-23.
  22. Patel SV, Vergnano S. The impact of paediatric antimicrobial stewardship programmes on patient outcomes. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31(3):216-23.
  23. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, *et al.* Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD003543.