



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Principales variables que determinan el coste económico en el tratamiento de una infección

Santiago Grau

Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:
Farmacoeconomía
Estancia hospitalaria
Terapia secuencial

El coste económico del tratamiento de una infección puede estar condicionado por múltiples factores relacionados con las características del paciente, el tipo de infección, el aislamiento de determinados microorganismos y la presencia de algunos mecanismos de resistencia. De todos ellos, la resistencia bacteriana es la que ha dado lugar a un mayor número de estudios, si bien muchos de ellos no exentos de importantes limitaciones. Se ha propuesto que los programas de optimización de antimicrobianos pueden tener un impacto positivo en el control de los costes hospitalarios del tratamiento de las infecciones. Sin embargo existe la necesidad de efectuar evaluaciones de estos programas que analicen tanto su impacto clínico como en costes, con el fin de identificar qué acciones son las más coste-efectivas. Los análisis de coste-efectividad se consideran, en un número elevado de países, como una buena fuente de información sobre la relación entre el coste de adquisición del fármaco y su reembolso. El resultado terapéutico basado en una correcta elección del antibiótico empírico, y no en el coste de adquisición del fármaco, parece ser el condicionante más importante del impacto en los costes del tratamiento de las infecciones. La estancia hospitalaria suele ser la variable más sensible cuando se efectúan estudios farmacoeconómicos. De entre el resto de variables, la que más se ha estudiado y relacionado con una disminución en los costes del tratamiento de las infecciones es la instauración de estrategias que promuevan la terapia secuencial, desde la administración del antimicrobiano por vía intravenosa a la vía oral.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Main variables in the economic cost of treating an infection

ABSTRACT

Keywords:
Pharmacoeconomics
Length of stay
Switch therapy

The economic cost of treating an infection can be influenced by multiple factors related to patient characteristics, the type of infection, the isolated microorganism and some mechanisms of bacterial resistance. Of these, the factor generating the largest number of studies is bacterial resistance but many of these studies show major limitations. Antimicrobial stewardship has been proposed as a means to reduce the economic cost of treating infections. However, the strategies included in antibiotic stewardship should be assessed to identify both their clinical impact and their cost-effectiveness. In many countries, cost-effectiveness analysis is considered a good source of information on the relationship between drug acquisition cost and its reimbursement. The therapeutic result based on a correct choice of empirical antimicrobial therapy rather than on drug acquisition cost may be the most important factor determining the cost of treating infections. Length of hospital stay is usually the most sensitive variable in pharmacoeconomics studies. Among the remaining variables, the most widely studied is the implementation of strategies promoting intravenous-to-oral switch therapy, which has been related to a decrease in infection treatment costs.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La información disponible sobre el coste global derivado de las infecciones es limitada. Se considera que 1 de cada 10 pacientes adquiere una infección después del ingreso hospitalario¹. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estimaron que el coste de las infecciones, expresado en dólares de 2002, alcanzaba 6.700 millones de dólares en Estados Unidos y 1.700 en Reino Unido. En el año 2013, el coste de las 5 infecciones nosocomiales más relevantes en Cataluña superó los 30 millones de euros².

El coste económico en el tratamiento de una infección está condicionado por múltiples factores relacionados con las características del paciente, el tipo de infección, el aislamiento de determinados microorganismos y la presencia de algunos mecanismos de resistencia. De todos ellos, la resistencia bacteriana es la que últimamente ha dado lugar a un mayor número de estudios, si bien muchos de ellos no exentos de importantes limitaciones³. Aunque alguna de ellas podría considerarse como cuestionable, se han propuesto múltiples estrategias para la contención de los costes derivados del uso de antimicrobianos, que incluyen la promoción de equivalentes terapéuticos, la monoterapia, el uso de dosis estándar, la disminución de la duración del tratamiento, el uso de la vía oral y/o de antibióticos con semivida biológica prolongada, la implantación precoz del tratamiento empírico, la aplicación de terapia secuencial desde la vía intravenosa a la oral y la utilización de la hospitalización domiciliaria para finalizar el tratamiento antimicrobiano⁴. La presente revisión tiene como objetivo analizar las variables que pueden tener una mayor implicación en el coste del tratamiento de las infecciones.

Programas de optimización de antimicrobianos

En general, la utilización de antibióticos en los hospitales puede considerarse como una práctica clínica optimizable. Aspectos como la duración de la terapia, el espectro del antimicrobiano utilizado, las dosis utilizadas y las relaciones farmacocinéticas-farmacodinámicas son con frecuencia mejorables⁵. En la actualidad es muy complicado efectuar una evaluación farmacoeconómica sobre este tipo de estrategias debido a la gran diversidad de diseños utilizados en los distintos estudios que las han incluido, situación que impide extraer conclusiones sobre su potencial beneficio económico⁶. Una revisión sistemática de la bibliografía incluyó 36 estudios sobre el impacto económico derivado de programas de optimización de antimicrobianos⁷. Un total de 9 (25%), únicamente analizó los costes, pero no el impacto clínico de las intervenciones, y todos ellos observaron un beneficio económico de estos programas, mientras que 5 (13,9%) analizaron el ahorro en costes derivado de la reducción en la estancia hospitalaria y 24 (66,7%) reportaron una disminución de los costes asociados a una disminución en el uso de antimicrobianos. Existe la necesidad de efectuar evaluaciones de estos programas que comparen tanto el impacto clínico como en costes, con el fin de identificar qué acciones son las más coste-efectivas.

Modelos económicos sobre el coste de los antibióticos

En un momento extremadamente preocupante en cuanto a la disponibilidad real de recursos económicos, los análisis de coste-efectividad se consideran, en un número elevado de países, como una fuente de información sobre cuál es la relación entre el coste de adquisición del fármaco y su reembolso. Así, diversos países disponen de organizaciones específicas para efectuar este tipo de valoraciones (tabla 1)^{8,9}. Las variables que afectan a los resultados de los estudios de coste-efectividad de los antibióticos incluyen las características y el uso de los antibióticos analizados, la indicación para la que se prescriben, los costes y efectividad comparados, las resistencias, el cumplimiento terapéutico por parte del paciente y los fallos terapéuticos. Como factores externos que pueden afectar a los resultados de

Tabla 1

Organizaciones evaluadoras de nuevos medicamentos en diversos países europeos

País	Organización
Alemania	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
Bélgica	Medicine Reimbursement Committee
Dinamarca	Danish Center for Health Technology Assessment
Escocia	Scottish Medicines Consortium
Francia	High Health Authority
España	Centros de documentación y evaluación de medicamentos en las comunidades autónomas Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Comités de evaluación de nuevos medicamentos
Países Bajos	Health Care Insurance Board Royal Dutch Academy of Sciences
Inglaterra y Gales	National Institute for Health and Clinical Excellence
Suecia	Dental and Pharmaceutical Benefits Agency

estos estudios se han de considerar la fuente de ingresos analizada, la aplicación de criterios clínicos por parte de los farmacéuticos y la aplicación de guías de terapéutica antimicrobiana.

Como limitaciones principales para la correcta interpretación de los modelos económicos podrían considerarse las derivadas de la construcción del propio modelo económico, del ámbito de referencia y la disparidad de los resultados de estudios clínicos similares. Así, un ensayo clínico demostró que linezolid era superior a vancomicina en el tratamiento de la neumonía nosocomial o asociada a cuidados sanitarios producida por SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina)¹⁰. Diversos modelos farmacoeconómicos basados en este estudio han demostrado que linezolid podría considerarse como la alternativa más coste-efectiva en el tratamiento de estas infecciones, y la estancia hospitalaria es la variable que suele presentar una mayor influencia en los resultados de estos análisis¹¹. Sin embargo, un estudio caso-control efectuado en 120 pacientes mostró resultados clínicos similares para vancomicina y linezolid, mientras que el glucopéptido se relacionó con un menor impacto en los costes incluidos en el análisis económico¹². Los resultados de este último estudio han sido cuestionados posteriormente debido a diversas limitaciones en su diseño¹³.

Impacto de la eficacia del antibiótico en los costes

El aumento en la incidencia de las resistencias bacterianas se ha relacionado con una reducción en la curación clínica y bacteriológica de las infecciones. El resultado terapéutico basado en una correcta elección del antibiótico empírico y no en el coste de adquisición del fármaco parece ser el condicionante más importante del impacto en los costes del tratamiento de las infecciones. Un estudio analizó el coste del tratamiento de las infecciones intraabdominales extrahospitalarias que presentaron complicaciones clínicas¹⁴. El factor que más condicionó el incremento en los costes fue el fallo terapéutico, ya que los pacientes que no respondieron correctamente al tratamiento tuvieron una prolongación de la estancia hospitalaria de 11 días y una duración del tratamiento antibiótico 8,2 días mayor que los respondedores. Diversos modelos han propuesto que la concentración mínima inhibidora (CMI) de un antibiótico frente a una bacteria determinada podría utilizarse como modelo predictivo del resultado clínico en el tratamiento de determinadas infecciones. Valores elevados de CMI se han relacionado con peores resultados en el tratamiento de la neumonía comunitaria y en el de infecciones óticas¹⁵. En esta revisión se destaca que, a pesar de que los costes directos del tratamiento de las exacerbaciones bacterianas en pacientes con bronquitis crónica son muy

elevados, los antibióticos que permiten la curación clínica de los pacientes de forma ambulatoria se asocian con importantes beneficios económicos. De esta forma se ha constatado que los costes de adquisición representan tan solo una pequeña proporción del coste total de estas infecciones¹⁶. Otro estudio se basó en un modelo dinámico de evolución de las resistencias en el análisis de coste-efectividad de piperacilina/tazobactam frente a ertapenem en el tratamiento de infecciones intraabdominales comunitarias en España¹⁷. El resultado del análisis demostró que, a pesar de que piperacilina/tazobactam representaba unos costes de adquisición inferiores a ertapenem, la dinámica de la evolución de las resistencias a ambos antibióticos convertía a ertapenem en la alternativa relacionada con un mayor ahorro de recursos. Asimismo, cuando la población estudiada está estratificada en subgrupos concretos, en ocasiones puede observarse que algunas alternativas con mayor coste de adquisición pueden transformarse en las más coste-efectivas. Una experiencia con ertapenem comparado frente a ceftriaxona en el tratamiento de la neumonía comunitaria en España demostró que el carbapenémico se mostraba, en general, como la opción menos coste-efectiva¹⁸. Sin embargo, cuando se efectuó el estudio estratificado por grupos concretos de población, ertapenem se mostró más coste-efectivo que ceftriaxona en pacientes mayores de 65 años y en los que presentaban una puntuación del Pneumonia Severity Index (PSI) > 3. Un estudio aplicó una intervención multifacética que incluyó una mayor formación en el tratamiento de las infecciones, el desarrollo de guías terapéuticas, un formulario de restricción de antibióticos, la necesidad de una aprobación especial para moléculas restringidas y la aplicación temprana de terapia secuencial desde la vía intravenosa a la oral, todas ellas como medidas de contención de los costes globales de los antimicrobianos¹⁹. El resultado de esta estrategia múltiple se tradujo en una disminución de más del 53% en los costes derivados del uso de antimicrobianos. Se observó una disminución del 35% en la prescripción de estos fármacos, especialmente en los de mayor espectro (imipenem, piperacilina/tazobactam, ceftazidima, ciprofloxacino y ceftriaxona). No se observaron diferencias en la mortalidad cruda tras la introducción de estas medidas, mientras que la relacionada con la infección disminuyó del 4 al 2,4%.

Resistencias bacterianas

Se estima que cada año se producen 25.000 muertes en Europa debido a las resistencias bacterianas a los antibióticos²⁰. El CDC estima que en Estados Unidos se produjeron, como mínimo, 2 millones de infecciones y 23.000 muertes relacionadas con las resistencias bacterianas. A pesar de que el impacto económico de las resistencias aún no se ha podido cuantificar correctamente, podría englobarse en 3 categorías: la prolongación de la duración de la infección y una mayor mortalidad en pacientes con infecciones por microorganismos resistentes; un aumento en los costes del tratamiento de estas infecciones, y la imposibilidad de utilizar antibióticos en determinados procedimientos en los que estos fármacos podrían ser tanto efectivos como preventivos. Se ha propuesto que el impacto económico anual derivado del tratamiento de las infecciones por microorganismos resistentes oscila entre 21.000 y 34.000 millones de dólares en Estados Unidos y de 1.500 millones de euros en Europa, cifras que incluyen el impacto asociado a la pérdida de días de productividad, estimados en 450 millones de euros en Europa²¹. En una revisión de la bibliografía, que incluyó 24 estudios, se observó que en 17 (70,8%) los costes fueron superiores en las infecciones producidas por cepas de microorganismos resistentes²². Esta revisión mostró un rango de costes muy amplio para cada uno de los microorganismos estudiados, situación que podría explicarse por la presencia de limitaciones en el diseño de alguno de los análisis incluidos. El impacto económico de las resistencias puede analizarse desde perspectivas distintas²³ (tabla 2).

Un estudio tuvo como objetivo evaluar el impacto de las resistencias bacterianas en los costes hospitalarios y sociales derivados de las infecciones producidas por microorganismos resistentes²⁴. Los costes

Tabla 2

Perspectivas desde las que puede analizarse el impacto económico de las resistencias bacterianas

Colectivo implicado	Implicación	Limitaciones
Médicos	Motivación profesional	Implicación en disminución de costes si hay disponibilidad de otras alternativas
Farmacéuticos hospitalarios	En aumento con la creación de equipos multidisciplinarios	Elevada presión por los gestores de recursos para que introduzcan medidas de contención del gasto
Pacientes*	Relativa, a no ser que se vean implicados en los costes del tratamiento	En el caso de que tengan que abonar el tratamiento, la información se diluye con el pago de otros fármacos
Gestor de recursos	Búsqueda de la máxima eficiencia en los procesos sanitarios	Suele haber un desconocimiento de la problemática de las resistencias bacterianas
Industria farmacéutica	El conocimiento de la situación podría ser el impulsor de la investigación de nuevas moléculas	Rentabilización de las moléculas que han introducido en el mercado. Campo de investigación de menor rentabilidad que la obtenida en otros campos
Sociedad	El uso de antibióticos no se restringe al ámbito del tratamiento de las infecciones	Desconocimiento del importante impacto derivado de la sobreutilización o mala utilización de los antibióticos

*Difícilmente aplicable a un sistema de sanidad pública.

hospitalarios atribuibles a las resistencias oscilaron entre 18.588 y 29.069 dólares de Estados Unidos, y se observó una prolongación de la estancia hospitalaria de entre 6,4 y 12,7 días. El impacto de los costes en la sociedad se situó en el rango entre 10,7 y 15,0 millones de dólares de Estados Unidos. Curiosamente, el análisis introdujo una variante respecto a otros estudios similares, que consistió en evaluar el impacto en los costes derivado de la reducción de las resistencias, observándose que cuando disminuía del 13,5 al 10% se obtenía un ahorro de 2,7 millones de dólares de Estados Unidos en un modelo basado en 1.391 pacientes.

En la tabla 3 se describen las principales limitaciones de los estudios sobre el impacto económico de las resistencias²⁵.

Tabla 3

Razones para la variabilidad en los resultados de estudios sobre el impacto económico de las resistencias bacterianas

Causas de la omisión de ajustes

- Estancia hospitalaria previa a la infección
- Gravedad de la enfermedad de base
- Comorbilidad
- Adecuación del tratamiento antibiótico
- Momento preciso en el que se produce la infección por microorganismos resistentes

Análisis de variables

- Heterogeneidad de la muestra
- Tamaño de la muestra inadecuado
- Estudio de distintos microorganismos resistentes en una misma infección
- Definición de resistencia
- Tiempo de seguimiento

Limitaciones en el diseño del estudio

- Utilización de múltiples perspectivas
- Omisión del coste procedente de pacientes que fallecen
- Omisión de análisis de costes a largo plazo
- Omisión de aplicación de la inflación o ajuste de los costes a un año determinado

Estancia hospitalaria

En múltiples ocasiones, la detección de los motivos concretos del incremento en los costes del tratamiento de las infecciones es muy compleja. La estancia hospitalaria suele ser la variable más sensible cuando se efectúan estudios farmacoeconómicos. De esta forma, el incremento de la estancia hospitalaria suele ser el causante de que una alternativa pueda considerarse más coste-efectiva o que una estrategia determinada en política de antibióticos se relacione con menores costes debido a una hipotética reducción de la estancia hospitalaria. Una experiencia basada en el estudio de los grupos relacionados con el diagnóstico (GRD) utilizados en el sistema de pago para los hospitales demostró que la detección de GRD relacionados con procesos infecciosos podría servir de ayuda para determinar qué pacientes se alejan de la estancia hospitalaria considerada como ideal para un GRD determinado²⁶. La información obtenida de este análisis permitió observar el tipo de antibioticoterapia que recibían los pacientes más complejos y aplicar los cambios que se consideraron oportunos. La medida aplicada en este estudio podría considerarse como ideal, pero lamentablemente es difícil de extender a la mayoría de hospitales de nuestro entorno debido a que precisa de una codificación específica en los campos de información que contienen los GRD y la disponibilidad de medios suficientes para efectuar un análisis pormenorizado de cuál es la situación real de cada centro.

Tal como se ha comentado previamente, la estancia hospitalaria suele ser la variable que más penaliza en los estudios económicos sobre antimicrobianos, más aún en los que tienen como objetivo el análisis del impacto de las resistencias bacterianas. Un aspecto muy importante que debe considerarse previamente a la elaboración de un estudio sobre el impacto de las resistencias bacterianas es efectuar un ajuste adecuado de la estancia hospitalaria previa a la aparición del proceso infeccioso objeto del estudio. Este ajuste puede efectuarse mediante la elección de controles con una estancia hospitalaria previa a la infección similar o incluyendo esta variable en el análisis multivariado²⁷. Cuando no se realizan correctamente estos ajustes de la estancia hospitalaria previa a la infección, el resultado de los estudios suele sobreestimar los costes derivados de las resistencias bacterianas²⁸. Otra variable esencial por la que deberían ajustarse estos estudios es la gravedad de la enfermedad, el momento de inicio de la infección y el momento correcto para evaluar la gravedad de la enfermedad de base, ya que esta puede estar afectada por la presencia o no de una infección.

Otras variables que pueden influir en el coste económico del tratamiento de las infecciones

Una de las variables que más se ha estudiado y que ha demostrado una disminución en los costes del tratamiento de las infecciones es la instauración de estrategias que promuevan la terapia secuencial, desde la terapia intravenosa a la vía oral²⁹.

El impacto de la hospitalización domiciliaria ha sido también objeto de diversos estudios económicos en los que se ha considerado, dependiendo del sistema de salud, una práctica que suele traducirse en un ahorro de los costes³⁰.

Aunque la mayoría de estudios sobre costes del tratamiento antimicrobiano se han diseñado en el medio hospitalario, es destacable el impacto económico derivado de estos tratamientos cuando se prescriben en otros medios. Así, un estudio de 8 años analizó la práctica de la prescripción antibiótica en una población atendida en servicios de urgencias y de atención primaria del *Veterans Affairs health care system*³¹. Se observó una prescripción indiscriminada de antibióticos en pacientes afectados por infecciones respiratorias agudas, con un aumento en el uso de macrólidos y una amplia variabilidad en la prescripción de otros antibióticos frecuentemente innecesaria, con un importante impacto económico³¹.

La complejidad de los pacientes ingresados en un hospital es un factor que se ha relacionado con un incremento en los costes del tratamiento con antimicrobianos. En un estudio efectuado en 323 hospitales se observó que los que atendían a poblaciones de varones de menores recursos económicos, con mayor comorbilidad y duración de la estancia hospitalaria tenían una mayor proporción de reingresos relacionados con la infección, representando casi un 30% del total³². A pesar de que no se evaluaron los costes económicos, la variable reingreso se relacionó con una mayor necesidad de recursos económicos.

La introducción de técnicas rápidas de diagnóstico molecular se ha relacionado con la posibilidad de una instauración precoz del tratamiento antibiótico adecuado y de una reducción en los costes^{33,34}. Asimismo, la participación de un microbiólogo en el equipo multidisciplinario de control de infecciones se ha relacionado con un ahorro en los costes del tratamiento de las infecciones, principalmente las bacteriemias³⁵.

Una variable frecuente en pacientes con infección tratados con antimicrobianos y que puede ocasionar un impacto importante en los costes es el desarrollo de insuficiencia renal. Así, se ha propuesto que cada caso de insuficiencia renal grave puede ocasionar un incremento en los costes de 9.000 dólares, mientras que una insuficiencia renal considerada como no grave puede producir un aumento de 2.600 dólares³⁶.

Finalmente, un factor a considerar y que está fuera del control de los facultativos dedicados al tratamiento de las infecciones es el elevado desabastecimiento de diversos antibióticos por parte de la industria farmacéutica. Esta circunstancia, cada vez más frecuente en el campo de la antibioticoterapia, adquiere especial relevancia cuando no se dispone de moléculas de difícil sustitución, con independencia del impacto que puede ocasionar en los costes, tanto del tratamiento antimicrobiano como globales en pacientes con infecciones³⁷.

Conflicto de intereses

S.G. declara haber actuado como ponente para Laboratorios Pfizer, Astellas y MSD.

Bibliografía

1. Graves N. Economics and preventing hospital-acquired infection. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:561-6.
2. Gudiol F, Limón E, Pujol M, Almirante B, Freixas N, Vallés J, et al. Central de resultats. Estimació econòmica dels costos derivats de les infeccions nosocomials a Catalunya (Programa VINCat). Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2015.
3. Maragakis LL, Perencevich EN, Cosgrove SE. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6:751-3.
4. Eandi M, Zara GP, Della Pepa C. Application of pharmacoeconomics to the use of antibiotics. *Clin Microbiol Infect.* 2000;6 Suppl 3:90-2.
5. Dik JW, Vemer P, Friedrich AW, Hendrix R, Lo-Ten-Foe JR, Sinha B, et al. Financial evaluations of antibiotic stewardship programs – a systematic review. *Front Microbiol.* 2015;6:317.
6. You J. Antimicrobial stewardship programs – cost minimizing or cost-effective? *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16:155-7.
7. Coulter S, Merollini K, Roberts JA, Graves N, Halton K. The need for cost-effectiveness analyses of antimicrobial stewardship programmes: a structured review. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46:140-9.
8. Simoens S. Factors affecting the cost effectiveness of antibiotics. *Chemother Res Pract.* 2011;2011:249867.
9. Puigvertós F, Calvo C, Do Pazo F. Organismos que producen información de medicamentos [consultado 12-2015]. Disponible en: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/Alquimia.htm>
10. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis.* 2012;54:621-9.
11. Patel DA, Michel A, Stephens J, Weber B, Petrik C, Charbonneau C. An economic model to compare linezolid and vancomycin for the treatment of confirmed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in Germany. *Infec Drug Resist.* 2014;7:273-80.
12. Song Y, Yang Y, Chen W, Liu W, Wang K, Li X, et al. Clinical response and hospital costs associated with the empirical use of vancomycin and linezolid for hospital-acquired pneumonia in a Chinese tertiary care hospital: a retrospective cohort study. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2014;6:451-61.

13. Lesher BA, Liu Chen Y, Gao X. Linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia in a Chinese tertiary hospital. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015;7:521-6.
14. Dalfino L, Bruno F, Colizza S, Concia E, Novelli A, Rebecchi F, et al. Cost of care and antibiotic prescribing attitudes for community-acquired complicated intra-abdominal infections in Italy: a retrospective study. *World J Emerg Surg.* 2014;9:39.
15. Pechère JC, Lacey L. Optimizing economic outcomes in antibiotic therapy of patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:19-24.
16. Van Barlingen HJJ, Nuijten M, Volmer T, Sanderson DJ, Lacey L. Model to evaluate the cost-effectiveness of different antibiotics in the management of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis in Germany. *J Drug Assess.* 1998;1:695-711.
17. Grau S, Lozano V, Valladares A, Cavanillas R, Xie Y, Nocea G. Impact of a dynamic microbiological environment on the clinical efficacy of ertapenem and piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated community-acquired intra-abdominal infection in Spain: a cost-consequence analysis. *Appl Health Econ Health Policy.* 2015;13:369-79.
18. Grau S, Lozano V, Valladares A, Cavanillas R, Xie Y, Nocea G. Antibiotic expected effectiveness and cost under real life microbiology: evaluation of ertapenem and ceftriaxone in the treatment of community-acquired pneumonia for elderly patients in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2014;6:83-92.
19. Rüttimann S, Keck B, Hartmeier C, Maetzel, Bucher HC. Long-term antibiotic cost savings from comprehensive intervention program in a medical department of a university-affiliated teaching hospital. *Clin Infect Dis.* 2004;38:348-56.
20. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:1057-98.
21. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavalieri M, Coenen S, et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.* 2015;6:22-9.
22. Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Falagas ME. Impact of antimicrobial multidrug resistance on inpatient care cost: an evaluation of the evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11:321-31.
23. McGowan JE Jr. Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:286-92.
24. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD 2nd, Foster SD, Abbasi F, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1175-84.
25. Gandra S, Barter DM, Laxminarayan R. Economic burden of antibiotic resistance: how much do we really know? *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:973-80.
26. Wilke MH, Grube R. Pharmacoeconomic evaluation of antibiotic therapy strategies in DRG-based healthcare systems – a new approach. *Eur J Med Res.* 2010;15:564-70.
27. Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1433-7.
28. Blot S, Vandijcic D, Lizy C, Annemans L, Vogelaers D. Estimating the length of hospitalization attributable to multidrug antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:4046-7.
29. Sallach-Ruma R, Phan C, Sankaranarayanan J. Evaluation of outcomes of intravenous to oral antimicrobial conversion initiatives: a literature review. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013;6:703-29.
30. Chapman AL. Outpatient parenteral antimicrobial therapy. *BMJ.* 2013;346:f1585.
31. Jones BE, Sauer B, Jones MM, Campo J, Damal K, He T, et al. Variation in outpatient antibiotic prescribing for acute respiratory infections in the veteran population. *Ann Intern Med.* 2015;163:73-80.
32. Gohil SK, Datta R, Cao C, Phelan MJ, Nguyen V, Rowther AA, et al. Impact of hospital population case-mix including poverty, on hospital all-cause and infection-related 30-day readmission rates. *Clin Infect Dis.* 2015;61:1235-43.
33. Evans SR, Hujer AM, Jiang H, Hujer KM, Hall T, Marzan C, et al. Rapid molecular diagnostics, antibiotic treatment decisions, and developing approaches for inform empiric therapy: PRIMERS I and II. *Clin Infect Dis.* 2016;62:181-9.
34. Caliendo AM. Rapid blood culture identification: the value of a randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2015;61:1081-3.
35. Huang RSP, Guervil DJ, Hunter RL, Wanger A. Lower antibiotic costs attributable to clinical microbiology rounds. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;83:68-73.
36. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:193-207.
37. Quadri F, Mazer-Amirshahi, Fox ER, Hawley KL, Pines JM, Zocchi MS, et al. Antibacterial drug shortages from 2001 to 2013: implications for clinical practice. *Clin Infect Dis.* 2015;60:1737-42.