



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina

**PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE  
ANTIBIÓTICOS (PROA): EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE  
USO DE ANTIMICROBIANOS E IMPACTO DE LA  
AUDITORIA EN DOS PASOS DESDE LA FARMACIA  
HOSPITALARIA**

Trabajo realizado para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Sevilla por

**María Núñez-Núñez**

Programa de Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica

Departamento de Medicina

Directores: Dra. Pilar Retamar Gentil y Dr. Jesús Rodríguez Baño

Tutor: Dr. Jesús Rodríguez Baño

Sevilla, 2022



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina

Dr. D. Jesús Rodríguez Baño, Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla y Dra. Dña. Pilar Retamar Gentil, Profesora Asociada del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla

CERTIFICAN:

Que la tesis para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla que lleva por título “PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS (PROA): EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE USO DE ANTIMICROBIANOS E IMPACTO DE LA AUDITORIA EN DOS PASOS DESDE LA FARMACIA HOSPITALARIA” ha sido realizada por Dña. María Núñez Núñez bajo nuestra supervisión, considerando que reúne los requisitos necesarios para su presentación.

Y para que conste donde proceda firmamos el presente certificado en Sevilla a 07 de Julio de 2022.

**Fdo. Dr. D. Jesús Rodríguez Baño**

**Fdo. Dr. Dña. Pilar Retamar Gentil**

# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	v
RESUMEN .....	vii
ABREVIATURAS.....	ix
INTRODUCCIÓN .....	1
1. IMPORTANCIA DEL USO APROPIADO DE LOS ANTIMICROBIANOS.....	2
1.1 Emergencia de resistencias antimicrobianas y uso de antibióticos .....	2
1.2 Impacto de la resistencia a los antibióticos .....	4
2. PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS.....	6
2.1 Concepto y objetivo de los Programas de optimización de antimicrobianos (PROA) ....	6
2.2 Marco institucional de los PROA en los hospitales .....	8
2.3 Estructura y organización de los PROA en los hospitales. Papel del farmacéutico hospitalario en los PROA.....	8
2.4 Actividades de los PROA.....	12
2.5 Indicadores PROA en hospitales.....	14
2.6 PROA del Hospital Universitario Virgen Macarena .....	16
3. EVALUACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS.....	17
3.1 Evaluación cuantitativa: estudios de consumo .....	18
3.2 Evaluación cualitativa: estudios de la calidad de la prescripción de antimicrobianos .	25
HIPOTESIS Y OBJETIVOS GENERALES.....	36
1. HIPÓTESIS .....	37
2. OBJETIVOS GENERALES .....	37
3. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO .....	37
PARTE 1. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE USO DE ANTIMICROBIANOS Y DEFINICIÓN DE PREDICTORES DE USO INAPROPIADO MEDIANTE ESTUDIOS DE PREVALENCIA ANUALES EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.....	38
1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	39
2. MATERIAL Y MÉTODOS .....	39

2.1	Ámbito del estudio .....	39
2.2	Diseño y periodo de estudio .....	39
2.3	Población de estudio. Criterios inclusión y exclusión .....	40
2.4	Servicios o unidades clínicas implicadas .....	40
2.5	Equipo de evaluadores y <i>gold</i> standar .....	41
2.6	Fuentes de información y hoja de recogida de datos .....	42
2.7	Variables recogidas .....	43
2.8	Análisis estadístico .....	47
2.9	Aspectos éticos.....	47
3.	RESULTADOS .....	48
3.1	Análisis descriptivo de la muestra.....	48
3.2.	Valoración de la calidad de las prescripciones de antimicrobianos.....	56
3.3	Indicadores de calidad de prescripción.....	65
PARTE 2. ANALISIS DEL IMPACTO DE LA EVALUACIÓN E INTERVENCIÓN DEL FARMACEUTICO Y DEL MEDICO EXPERTO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL EQUIPO PROA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN ANTIMICROBIANA HOSPITALARIA.....		
69		
1.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	70
2.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	70
2.1	Ámbito del estudio .....	70
2.2	Diseño y periodo de estudio .....	71
2.3	Población de estudio. Criterios inclusión y exclusión .....	71
2.4	Intervención PROA: procedimientos, fuentes de información y recogida de datos.....	71
2.5	Variables recogidas .....	77
2.6	Análisis estadístico .....	80
2.7	Aspectos éticos.....	81
3.	RESULTADOS .....	81

3.1 Fase de selección: características de los pacientes y sus prescripciones antimicrobianas.....	82
3.2 Fase de intervención: características de los pacientes, sus prescripciones antimicrobianas y la intervención.....	86
3.3 Mortalidad, reingreso hospitalario, aislamiento de patógenos multirresistentes e infección por resistentes <i>C.difficile</i> .....	90
DISCUSIÓN .....	96
Parte 1. Evaluación de la calidad de uso de antimicrobianos y definición de predictores de uso inapropiado mediante estudios de prevalencia anuales en un hospital de tercer nivel .	97
Parte 2. Análisis del impacto de la evaluación e intervención del farmacéutico y del médico experto en enfermedades infecciosas del equipo proa sobre la prescripción antimicrobiana hospitalaria .....	105
CONCLUSIONES .....	111
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA.....	114
Comunicaciones a Congresos.....	115
BIBLIOGRAFÍA.....	116
ANEXOS.....	131
Anexo 1. Hoja de recogida de datos de pacientes de la “European Prevalence Survey of Healthcare-associated infections and Antimicrobial Use” (Fuente ECDC) .....	132
Anexo 2. Hoja de recogida de datos a nivel de hospital de las encuestas de punto de prevalencia del GLOBAL-PPS (Fuente: GLOBAL-PPS) .....	133
Anexo 3. Hoja de recogida de datos a nivel de sala de hospitalización de las encuestas de punto de prevalencia del GLOBAL-PPS (Fuente: GLOBAL-PPS).....	134
Anexo 4. Hoja de recogida de datos a nivel de paciente de las encuestas de punto de prevalencia del GLOBAL-PPS (Fuente: GLOBAL-PPS) .....	135
Anexo 5. Hoja de recogida por paciente de la encuesta de punto de prevalencia del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. ....	136
Anexo 6. Certificado comité de ética (Parte 1) .....	138
Anexo 7. Certificado comité de ética (Parte 2) .....	139

## AGRADECIMIENTOS

Si algo he aprendido en estos años es que la clave de un viaje maravilloso es viajar acompañado. Esta tesis doctoral no hubiera sido posible sin el apoyo incondicional de tantos buenos amigos y compañeros que, desde el primer momento, han luchado y compartido mi pasión por este proyecto. Es por ello que quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todas estas personas, en especial:

A mis directores de tesis y maestros, el Dr. Jesús Rodríguez Baño y la Dra. Pilar Retamar Gentil. A Jesús por mostrarme la investigación como un modo de vida apasionante, curioso y generoso y por ser referente mundial y, aun así, estar siempre presente cuando te hemos necesitado, o incluso antes. Diez años hace desde esa rotación en Enfermedades Infecciosas que cambió mi vida, y que a día de hoy me sigue haciendo sumamente feliz. Gracias. A Pilar, mi torbellino, mi fuerza de la naturaleza, mi amiga, mi mentora de los PROA y de la vida. Eres única, eres especial, eres una mujer tremendamente fuerte y bonita. Tu “caos” genuino nos enamora y nos arrastra hasta sitios maravillosos. Según Ortega y Gasset, «de lo que pasa entre toro y torero solo se entiende fácilmente la cogida. Todo lo demás es de arcana y sutilísima geometría». Tu forma única de hacer PROA es el arte puro de reducir la fiereza del “toro” hasta su sometimiento y entrega, a base de evidencia, rigor y risas, sobre todo muchas risas. Trabajar contigo y junto a ti es un auténtico privilegio. Gracias por luchar por esta tesis y por mí siempre.

A Aurora, otra de mis mujeres favoritas, a quien estaré siempre agradecida por encenderme las luces del camino y subirme en su “camello” para recorrer este maravilloso y loco mundo. Contigo, con Khalid y con una sakara en mano nada parece imposible. Gracias de corazón.

A Santi, mi Tansi, con sus goyures y bu...tifarras. La latita presumida, el pisto, los montaditos de palometa, el salmorejo y los kilos y kilos de papel de regalo.... Gracias por alimentarme la barriga, pero sobre todo el alma y el corazón en este proceso. Eres una de las personas más buenas y entrañables que conozco y, sin duda alguna, mi referente y el de muchos en la profesión. De no haber rotado en tu confesionario muchos no estaríamos donde estamos. PROA sin ti no es PROA y la FH sin ti, no es FH. Gracias también por Luis, por Mónica, por Vicenta y por tantos pacientes que han tenido la suerte de conocerte y a los que hiciste su vida un poquito mejor. Eres la humanización del PROA en estado puro.

A mi PROA Macareno, a way of life, a todos y cada uno de ellos por llenar mi mochila de fantásticos recuerdos y conocimientos, por las innumerables horas de Colmao, de despachito y de caracola. En especial a mis amigos del alma Edi y Macías y a mi Ángel y sus tuberculosos. Mi Belén, María Dolores, Juan, Muniaín, Sojo, Bravo, Elena, Zaira, Virginia, Isa, Fernando, Marina, Lorena, Álvaro, Anabel, Mercedes, Margarita, nuevamente a Santi, todos los residentes y otros muchos profesionales que han trabajado directa o indirectamente cada día para implantar con éxito el PROA y estar siempre disponibles para mis infinitas consultas.

A mi PROA Granaíno, por amortiguar el salto del nido. A David, Paco, Andrés, Leo, Emilio, Naya, Peregrina, Gonzalo, Valme, Clara, Marisol, Carmen y por supuesto a mis queridos José Hernández-Quero y Federico García, que me cogieron al vuelo y me abrieron las puertas de mi nueva casa con una ternura infinita. Admiración y cariño máximo. Gracias por confiar en mí. Mi PROA-UCI, mi PROA de mujeres bonitas, Yuste, Natalia y Violeta, veros es uno de mis ratitos favoritos de la semana, con vosotras todo es fácil y divertido, sois increíbles. Javier y su HPLC al que torturo casi a diario con pacientes extremos, Paco y sus niños, Jesús y sus covid... gracias a todos por hacer del PROA una realidad. Y por supuesto, mis compañeros de Farmacia, que sin ellos no llegaríamos a ni a la mitad de los pacientes y de los que aprendo cada día. Todos y cada uno de los que participan en el cuidado del enfermo de infecciosas, desde ingresados a externos y ahora covid, sois muchos los que mimáis de su tratamiento (y de mí). Especial mención a mis Inmas, Patris, Celia y Rocío y por supuesto a José Cabeza por creer y apostar por el PROA.

A todos mis amigos, en especial a mis hermanas, mis rubias, a Maria del Mar y ahora Ona, Sara, Nuria, María, Rocío y Vicky por todo el apoyo, cariño, ánimo y risas compartidas. A Paloma y Juan, sois increíbles. Sin nuestras tostadas en el Vitango, los menús del CIBM o las copas de vino rotas no hubiera sobrevivido estos años.

Y por último, agradecer a mi familia. A Alma y Chema por el tiempo que os he robado; gracias por vuestra paciencia infinita y apoyo incondicional. A Carlos, mi hermano y compañero de vida. A mi madre bonita y a José Luis, un padre para mí, a Luis, Marisa, Julia, Ramón, Pili, Enrique y a los que nos cuidáis desde arriba, por ser nuestra red y modelo a seguir.

Gracias a todos.

## RESUMEN

### INTRODUCCIÓN

Los Programas de Optimización del uso de Antimicrobianos (PROA) tienen como objetivo principal mejorar los resultados en salud y minimizar los efectos adversos, incluido el desarrollo de resistencias antimicrobianas.

Para un diseño eficiente, es prioritario identificar áreas y necesidades de intervención. Las auditorías post-prescripción y *feedback* se han propuesto como intervenciones PROA clave aunque no existe armonización en cuanto su grado de implementación y desarrollo.

### OBJETIVOS Y MÉTODOS

Este trabajo se divide en dos partes:

Parte 1. Objetivo: analizar los determinantes de prescripción antibiótica inapropiada mediante encuestas de punto de prevalencia seriadas anuales (PPS) realizadas entre 2012 y 2019.

Parte 2. Objetivo: evaluar el impacto clínico de una metodología de auditorías en dos pasos (el farmacéutico selecciona los pacientes con prescripción inapropiada y el infectólogo realiza una recomendación no impositiva al prescriptor) mediante un estudio de intervención cuasiexperimental realizado entre 2014 y 2016.

El trabajo se desarrolla en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, considerando como “prescripción apropiada” aquella que se adecua a la guía local de referencia en indicación, espectro, dosis, vía de administración y duración.

### RESULTADOS

Parte 1: N=1600. Se identifican como factores independientes de prescripción inapropiada la edad (OR 1.01; 95% CI: 1.01-1.02), el foco desconocido (OR 1.95; 95% CI: 1.22-3.12) o genitourinario OR 1.48; 95% CI: 1.06-2.07) y los tratamientos empíricos (OR 1.86; 95% CI: 1.34-2.58).

Parte 2: N=658. No hubo diferencias significativas entre la cohorte de prescripciones apropiadas (no intervenidas) y la de inapropiadas (intervenidas) respecto a la mortalidad o reingreso hospitalario pero sí en la duración de antibióticos.

## CONCLUSIONES

Los PPS proporcionaron información eficiente para el diseño de intervenciones PROA. Nuestro modelo de auditoría, incluida la evaluación y selección de pacientes por parte del farmacéutico, es seguro con un impacto positivo en la duración de la prescripción de antimicrobianos de alto impacto.

## ABREVIATURAS

<b>ACSA</b>	Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía
<b>ATC</b>	Del inglés Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system
<b>AVAD</b>	Años equivalentes de vida perdidos por discapacidad
<b>CDC</b>	Centro para la Prevención y el Control de las Enfermedades
<b>ICD</b>	Infección por <i>Clostridioides difficile</i>
<b>CMBD</b>	Conjunto Mínimo Básico de Datos
<b>DDD</b>	Dosis Diaria Definida
<b>DDP</b>	Dosis diaria prescrita
<b>DDT</b>	Días de tratamiento
<b>EARS-Net</b>	Del inglés European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
<b>ECDC</b>	Del inglés European Centre for Disease Prevention and Control
<b>ESAC-Net</b>	Del inglés European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network
<b>ESCMID</b>	Del inglés European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
<b>ETC</b>	Empleados a tiempo completo
<b>EUCAST</b>	Del inglés European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
<b>HUVM</b>	Hospital Universitario Virgen Macarena
<b>IDSA</b>	Del inglés Infectious Diseases Society of America
<b>IRAS</b>	Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria
<b>ISC</b>	Del inglés International Society of Chemotherapy
<b>MDR</b>	Multiresistentes
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PD</b>	Farmacodinamia
<b>PIRASOA</b>	Programa integral de prevención, control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y uso apropiado de los antimicrobianos
<b>PK</b>	Farmacocinética
<b>PPS</b>	Del inglés Point Prevalence Survey
<b>PRAN</b>	Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos
<b>PROA</b>	Programas de optimización de antimicrobianos
<b>PVCIN</b>	Plan de Vigilancia y Control de las Infecciones Nosocomiales
<b>SARM</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente e a meticilina
<b>SAS</b>	Servicio Andaluz de Salud
<b>SASM</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> susceptible a meticilina
<b>SEFH</b>	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
<b>SEIMC</b>	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica
<b>SEMPSPH</b>	Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene
<b>SHEA</b>	Del inglés Society for Healthcare Epidemiology of America
<b>SSPA</b>	Sistema Sanitario Público de Andalucía
<b>SVEA</b>	Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía

# INTRODUCCIÓN

## 1. IMPORTANCIA DEL USO APROPIADO DE LOS ANTIMICROBIANOS

### 1.1 Emergencia de resistencias antimicrobianas y uso de antibióticos

Los antimicrobianos son los fármacos más utilizados en el ámbito hospitalario y prácticamente todas las especialidades médicas y quirúrgicas los prescriben. Se estima que entorno al 30% de los pacientes hospitalizados reciben tratamiento antibiótico y más de la mitad recibirán al menos una dosis (1).

Pese a ser considerados fármacos seguros, no están exentos de producir eventos adversos. Son muchos los estudios que posicionan sus efectos negativos (toxicidad farmacológica, hipersensibilidad, entre otros) como unas de las principales causas de las visitas a los servicios de urgencias, fundamentalmente en niños (2–5). Entre estos eventos adversos, destaca la capacidad de estos agentes terapéuticos de inducir la aparición de resistencias antimicrobianas y de seleccionar microorganismos resistentes. A diferencia del resto de fármacos, el impacto ecológico derivado de su uso afecta tanto a nivel individual como al resto de la sociedad por facilitar la capacidad de diseminación de los microorganismos resistentes (6,7) y de ahí la importancia del especial control y seguimiento sobre su uso.

La adquisición y diseminación de resistencias microbianas son procesos evolutivos naturales de selección darwiniana, pero determinados entornos epidemiológicos pueden favorecerlos e incluso acelerarlos. El exceso de presión selectiva que produce la exposición a antimicrobianos ofrece a las bacterias resistentes una amplia ventaja para su diseminación en el medio al eliminar la competencia de aislados con concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) más bajas, aumentando la probabilidad de supervivencia y multiplicación de éstas sobre el resto de bacterias sensibles al antibiótico al que han sido expuestas. (8–10) Además, durante el desarrollo de las resistencias se pueden producir fenómenos de co-selección o co-resistencia adquirida pudiendo inducirse y seleccionarse resistencias a antibióticos no expuestos, dando lugar a bacterias multirresistentes (11).

La pérdida de sensibilidad a los antibióticos y su relación con el uso de antibióticos se ha descrito en numerosos estudios, tanto a nivel individual como poblacional (12–14). Sin embargo, esta asociación no es siempre directa ni fácil de interpretar, ni todos los

antibióticos producen el mismo impacto ecológico. Se trata de un proceso complejo y multifactorial entre los que destacan: el espectro del antimicrobiano (por ejemplo, las cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generación, las carbapenemas y las quinolonas se consideran fármacos de importante impacto ecológico (15)); la condición clínico-epidemiológica del paciente y del entorno; la presencia del antibiótico a concentraciones subinhibitorias en el foco de la infección; el desequilibrio producido en flora comensal por la presencia de antimicrobianos (disbiosis); la presencia de mayores inóculos bacterianos; y la duración excesiva del uso de antibióticos (15,16).

Por todo ello, aunque parece plausible que la disminución de la presión antibiótica pudiera favorecer la reducción de la incidencia de las resistencias, no se conocen en detalle los mecanismos moleculares implicados y son pocos los estudios que han podido demostrar el impacto directo. De hecho, cuando las bacterias resistentes no presentan problemas relacionados con su capacidad de colonización y replicación (*fitness*), la reversión de la resistencia es más complicada.

Se comentan ahora algunos ejemplos de trabajos que han mostrado una asociación entre una reducción en el consumo de antimicrobianos y de las resistencias. López-Viñau *et al.* observaron que tras la implantación de un paquete de medidas para optimizar el uso específico de carbapenémicos, la incidencia de infecciones por bacterias gram-negativas productoras de carbapenemasas se reducía considerablemente al disminuir el consumo de dichos fármacos, aunque de forma no significativa [-0.915 casos por cada 1000 estancias (95% CI -1.74 - 0.09)]. En este mismo estudio se observó un cambio de tendencia a una menor incidencia de estas infecciones que era observable hasta dos años tras el inicio de la intervención: -91.15% (95% CI -105.53 -76.76) y -89.93% (95% CI -107.03 -72.83) para *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* resistentes a carbapenemas respectivamente (17).

Gou W *et al.* analizaron en China la evolución de sus datos de resistencia durante seis años, tras implantar unas medidas de control restrictivas del uso de antimicrobianos de manera general y, como resultado se observó que el porcentaje de aislados de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a ciprofloxacino, y de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* resistentes a ceftazidima se redujo significativamente (18). Los autores sugieren que este hallazgo podría explicarse en parte por el efecto de “umbral” que

sugiere que la resistencia se produce una vez que el antibiótico correspondiente o el consumo de la clase de antibiótico supere un umbral específico, y que se necesitaría una reducción importante en el uso para alcanzar niveles por debajo del umbral para revertir la tendencia en los entornos hospitalarios (19,20).

Aldeyab *et al.* en un estudio realizado en Irlanda del Norte en 2012 observaron un impacto significativo sobre la sensibilidad de *E. coli* así como en la incidencia de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) al restringir el uso de fluorquinolonas, fundamentalmente ciprofloxacino (21). Un efecto similar fue obtenido en Israel por Gottesman *et al.* en 2009; sin embargo, observaron que al finalizar la intervención restrictiva, el uso de fluorquinolonas volvió a las tasas iniciales con el consiguiente aumento de las resistencias (22).

No hay que olvidar que el problema de la restricción de una determinada clase de antimicrobianos puede conllevar como efecto colateral el aumento de consumo de otros fármacos y la consiguiente selección de resistencias a estos otros agentes, el llamado efecto “*squeezing the antibiotic balloon*” (23,24).

Es ampliamente conocido que el uso inapropiado de antimicrobianos (por indicación, selección de principio activo, dosis o duración del tratamiento) afecta negativamente a la generación y diseminación de las resistencias microbianas (25). Por esta razón, las estrategias dirigidas al control de las mismas deben incluir tanto intervenciones dirigidas a controlar tanto la cantidad como la calidad de las prescripciones (26).

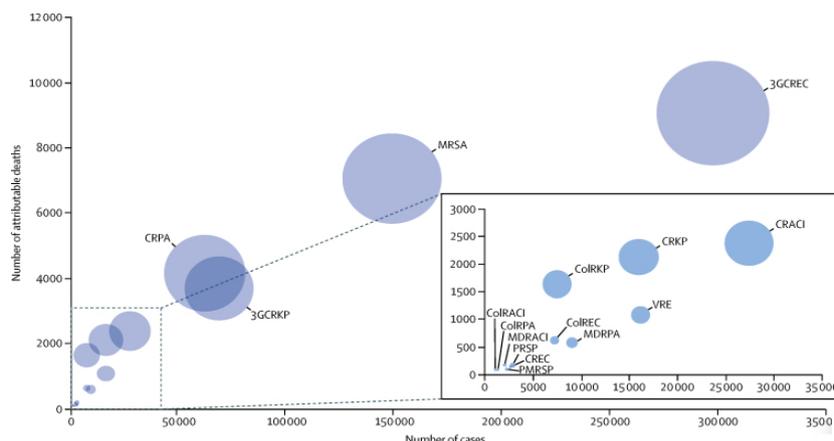
## 1.2 Impacto de la resistencia a los antibióticos

Se ha planteado que, en la actualidad, nos encontramos en el inicio de la llamada “era postantibiótica” donde son frecuentes las infecciones bacterianas producidas por determinados microorganismos multirresistentes. Debido a ello, y a la lenta generación de nuevos antibióticos son cada vez más frecuentes los escenarios donde las opciones terapéuticas son limitadas, hasta tal punto de carecer por completo de tratamientos disponibles en algunas ocasiones (27).

En Europa, la morbilidad de las infecciones producidas por bacterias resistentes ha ido creciendo exponencialmente en la última década. El Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) estimaba cifras de mortalidad de 25.000 pacientes al año en 2007, incrementándose un 32%, 33.000 pacientes, en 2015 y causando una tasa de años equivalentes de vida perdidos por discapacidad por cada 100.000 habitantes (AVAD) similar a la agregada por la gripe, tuberculosis y VIH (170 AVADs/100.000 habitantes). La figura 1 muestra la asociación entre el número de casos, el número de muertes atribuibles y los AVAD para cada combinación de resistencia a antibióticos en 2015 en Europa (28,29).

**Figura 1. Infecciones por bacterias resistentes a antibióticos en Europa, mortalidad atribuible y años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en 2015.**

Tomado de A. Cassini *et al.*



ColRACI=colistin-resistant *Acinetobacter* spp. CRACI=carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. MDRACI=multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. VRE=vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. ColREC=colistin-resistant *Escherichia coli*. CREC=carbapenem-resistant *E. coli*. 3GREC=third-generation cephalosporin-resistant *E. coli*. ColRKP=colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. CRKP=carbapenem-resistant *K. pneumoniae*. 3GCRKP=third-generation cephalosporin-resistant *K. pneumoniae*. ColRPA=colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. CRPA=carbapenem-resistant *P. aeruginosa*. MDRPA=multidrug-resistant *P. aeruginosa*. MRSA=meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. PRSP=penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. PMRSP=penicillin-resistant and macrolide-resistant *S. pneumoniae*.  
 Tomado de Cassini *et al.* Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis (29)

En España, de acuerdo con los datos del Registro del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), en el año 2016 murieron 3.000 personas como consecuencia de las infecciones hospitalarias causadas por bacterias resistentes y se estima que de seguir la tendencias actual, en 35 años, el número de muertes atribuibles a las infecciones multirresistentes

alcanzará las 390.000 al año en toda Europa, unas 40.000 muertes anuales en España, y la resistencia desbancará al cáncer como primera causa de muerte (30).

Los daños económicos derivados también nos posicionan en un escenario catastrófico. En su informe de 2019 Naciones Unidas estimó que para 2030, la resistencia a los antimicrobianos podría llevar a 24 millones de personas a la pobreza extrema (31).

Esta “crisis antibiótica” es por tanto una de las mayores amenazas reales para la salud mundial, la seguridad alimentaria y el desarrollo y son muchas las instituciones científicas, sanitarias y políticas que intentan abordar el problema (32–36).

La optimización del uso de los antibióticos es una de las grandes líneas estratégicas en la lucha contra las resistencias a antimicrobianos. Otras líneas que deben implantarse en paralelo son la promoción y la facilitación del desarrollo y comercialización de nuevos agentes terapéuticos, así como el fortalecimiento de los mecanismos de control de la infección en los centros sanitarios (32–36).

## 2. PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS

### 2.1 Concepto y objetivo de los Programas de optimización de antimicrobianos (PROA)

Los “Programas de Optimización del uso de antimicrobianos” (PROA), denominados en inglés “*antimicrobial stewardship programs*” (ASP), surgen en la década de los setenta (37,38) con el objetivo final de mejorar la calidad de uso de los antimicrobianos para alargar su vida útil y mejorar los resultados clínicos. Concretamente persiguen maximizar su eficacia clínica, reducir los efectos adversos (incluyendo la aparición y diseminación de resistencias microbianas), minimizar las infecciones por *Clostridioides difficile* y garantizar una terapia coste-efectiva sostenible para los sistemas sanitarios (39). Así, la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), la Infectious Diseases Society of America (IDSA), la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), la International Society of Chemotherapy (ISC,) entre otras sociedades científicas, respaldan

este tipo de programas por haber demostrado ser elementos clave para promover el uso prudente de antibióticos (39–41).

La estructura y el marco de actuación de los PROA y sus actividades e indicadores clave de rendimiento se han ido perfilando desde las pioneras guías americanas de la IDSA publicadas en 2007 por Dellit *et al.* y actualizadas posteriormente por Barlam *et al.* o su homólogo en España, el documento PROA, una guía de consenso liderado en 2012 por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC) y auspiciados por resto de sociedades científicas implicadas como la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH), así como numerosos estudios clave sobre el uso prudente de antibióticos (39,40,42).

En esta línea, el 17 de noviembre de 2011, la Comisión Europea solicitó a los Estados miembros el diseño y desarrollo de un Plan de Acción sobre Resistencias Antimicrobianas en cada país. En España ya se venían realizando diferentes acciones de vigilancia y control de la infección nosocomial, concretamente en Andalucía las enmarcadas dentro del Plan de Vigilancia y Control de las Infecciones Nosocomiales (PVCIN) y del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía (SVEA). En este marco, en 2013, la Consejería de Salud y Bienestar Social y el Servicio Andaluz de Salud (SAS), a través de la Secretaría General de Salud Pública, Inclusión Social y Calidad de Vida, la Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud y la Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación crearon el “Programa integral de prevención, control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y uso apropiado de los antimicrobianos (PIRASOA)”. En Andalucía, además, el SAS había incluido indicadores de consumo de antimicrobianos en su contrato programa con los centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA). En 2014, en respuesta a la solicitud de la Comisión Europea, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud aprobó el primer “Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN)” (30,43).

Una de las grandes limitaciones de estos programas a la hora de medir su impacto global es la enorme variabilidad geográfica en grado de implementación, metodología, especialización de sus profesionales y disponibilidad de recursos (39,40,42). En 2015,

Howard *et al.* realizaron una encuesta internacional en la que participaron 667 hospitales de 67 países, de los cuales 361 hospitales eran europeos. Los autores observaron que sólo el 52% de los países contaban con una estrategia PROA (44). En el caso de España, se realizó en 2009 una encuesta similar entre los miembros de diferentes grupos de trabajo de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y detectaron que únicamente el 40% de los 78 centros consultados realizaban actividades dirigidas a la mejora del uso de antimicrobianos. En el caso de Andalucía no se llegaba al 28% (45).

En un intento de mejorar estas proporciones, distintas agencias de calidad como la *Joint Commission* (46) en EEUU, o la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía (ACSA) (47) exigen la existencia de un PROA entre sus estándares de calidad para obtener la acreditación en calidad. Algunos países han optado por implantar medidas regulatorias para que los PROA sean programas obligatorios en los centros hospitalarios aunque no siempre se aplican en la práctica o su grado de implantación es muy heterogéneo (48).

## **2.2 Marco institucional de los PROA en los hospitales**

Los programas PROA en los hospitales se encuentran bajo el amparo de la Comisión de Infecciones y Política de Antibióticos que tiene la competencia de dirigir la política de antimicrobianos del centro. Además, deben ser programas estratégicos de las comisiones de Calidad y Seguridad del paciente, así como para la Dirección Médica, para garantizar la calidad asistencial de los hospitales.

## **2.3 Estructura y organización de los PROA en los hospitales. Papel del farmacéutico hospitalario en los PROA.**

Para la realización de las actividades específicas PROA y dada la complejidad del manejo de los enfermos con infecciones y la optimización de antimicrobianos, se precisa de programas liderados por equipos multidisciplinares que incluyan profesionales con conocimiento técnico-científico en el uso de antibióticos adaptados a los recursos técnicos y humanos disponibles (42,49–52)

Son muchos los trabajos que coinciden en que el núcleo (*core*) del equipo PROA debe incluir un infectólogo o clínico experto en enfermedades infecciosas (que frecuentemente será el líder del equipo), un farmacéutico clínico experto en antimicrobianos y un microbiólogo clínico experto en resistencia en antimicrobianos. A este núcleo se añadirán profesionales de las disciplinas que se estimen necesarios según las características del centro favoreciendo el trabajo en red y colaborativo en especial con el equipo multidisciplinar de control de infecciones (42,53–55).

La planificación del tiempo dedicado a las actividades de los PROA es esencial. Dado que son muchos los factores que influyen en la necesidad de recursos humanos (la estructura, el tamaño del centro, los recursos técnicos, el entorno en el que se realiza la intervención y las etapas de la propia intervención), no se han logrado estandarizar los estándares mínimos ni óptimos respecto a la cantidad total de equivalentes a tiempo completos (ETC) por número de camas de hospital (48,49). Algunos países incluyen recomendaciones en sus planes nacionales de uso prudente de antibióticos sobre los ETC y su distribución entre el número y tipo de especialistas destinados al PROA. Francia estima que son necesarios 6.7 ETC, de los que 2.5 ETC corresponderían a farmacéuticos hospitalarios; Canadá, 4.9 ETC; y Australia, 4 ETC. En estos dos últimos, de los ETC asignados al equipo PROA, 3 irían destinados a personal farmacéutico especialista (48). Estas recomendaciones difieren diametralmente con la realidad española donde según el informe EPINE (Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales) publicado en 2019, la mediana de ETC destinadas por cada 1000 camas hospitalización era de 1.36 (rango intercuartílico 0.4-2.6) para todo el equipo PROA (Estudio EPINE-EPPS nº 29: 2018) (56).

Como parte esencial de los programas PROA, y objeto de esta tesis, los farmacéuticos clínicos juegan un papel clave como parte de los equipos multidisciplinarios (39,40,46). Entre sus responsabilidades dentro de los PROA destacan la participación en comisiones de política de antibióticos, evaluación de nuevos antimicrobianos para la incorporación en la guía farmacoterapéutica del centro, elaboración de guías de tratamiento empírico y profilaxis antimicrobiana, sesiones de formación y divulgación, asistencia a pases de sala, monitorización de antimicrobianos en función de perfil farmacocinético-farmacodinámico, ajustes de dosis en poblaciones especiales o situaciones especiales (ej, pacientes sometidos a técnicas de eliminación extracorpórea, pacientes críticos o

neutropénicos), desescalada de tratamientos empíricos una vez que los informes de microbiología están disponibles, paso de vía intravenosa a vía oral, monitorización de duración de prescripciones y la vigilancia de incompatibilidades o interacciones entre los antimicrobianos y resto de medicación (57). En algunos países como USA, donde la farmacia clínica está más desarrollada, para optar a puestos en hospital como farmacéutico experto en enfermedades infecciosas, la Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP) y la Infectious Diseases Practice Research Network of the American College of Clinical Pharmacy (ACCP) recomiendan completar al menos dos años de residencia específica en enfermedades infecciosas (58). Sólo en USA hay más de 100 hospitales que ofertan estos programas (59), para completarlos posteriormente con otros dos años de especialización mediante los llamados “fellowships”, más centrados en investigación y ámbito académico. Además, existe el BPS (Board of Pharmacy Specialties), una agencia estadounidense no gubernamental que se creó en 1976 dentro de la American Pharmacists Association (APhA) que concede una certificación que es considerada como el *gold standard* para reconocer la cualificación y las capacidades de un farmacéutico dentro de un área de especialidad de la Farmacia. Es decir, reconoce los conocimientos clínicos sobre un área concreta. Desde 2018 está disponible la certificación en enfermedades infecciosas para farmacéuticos (BPS: Board Certified Infectious Diseases Pharmacist) y disponer de este certificado es ya requisito para optar a algunos puestos de trabajo y tiene repercusiones económicas para los profesionales acreditados. Por ello, cada vez son más los profesionales nacionales e internacionales, incluidos farmacéuticos hospitalarios españoles, que se certifican siguiendo el BPS (59). En Europa, la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas acaba de lanzar una iniciativa de especialización similar para todos los PROA incluidos, además de los farmacéuticos, infectólogos y microbiólogos (59).

En algunos países referentes, tal es el grado de especialización, que los sistemas de acreditación de hospitales especifican tanto la dotación de farmacéuticos hospitalarios a los PROA como sus roles (46) diferenciando los farmacéuticos clínicos de infecciosas, PROA o de planta, incluso de los farmacéuticos centrados en control de infecciones (60).

En España, como en muchos otros países, la situación es muy diferente. Los hospitales y agencias de calidad exigen que los farmacéuticos hospitalarios participen en los equipos

PROA, sin embargo, no existe especialidad en infecciosas o PROA como tal. Los farmacéuticos hospitalarios realizan un programa transversal ofertado por el Ministerio de Sanidad de 4 años previo examen FIR de capacitación por distintas áreas hospitalarias incluidas: farmacotecnia, nutrición, oncología, pediatría, cuidados intensivos, enfermedades infecciosas y medicina interna entre otras. Permitiendo, en algunos centros como el nuestro, la sub-especialización no reglada de residentes según perfil de preferencias individuales. Sin opción de elección o consolidación de puestos acordes a la formación posterior salvo en algunas comunidades autónomas. En HUVM, el servicio de Enfermedades Infecciosas es referente internacional en programas PROA, recibiendo numerosas solicitudes de facultativos nacionales y extranjeros para realización de estancias como centro colaborador del programa de *Observerships* de la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Su visión de trabajo multidisciplinar y colaborativo en red para llegar a más pacientes con un abordaje integral, ha facilitado que los farmacéuticos participen desde los inicios de residencia en estos programas y adquieran las competencias específicas. Esto no es lo habitual y a la hora de comparar el impacto de las intervenciones entre centros, además de la dotación asignada en recursos humanos, debería poder tenerse en cuenta la cualificación de los miembros del PROA aunque son datos que apenas se registran. Aun cuando existe evidencia de mayor grado de cumplimentación de las recomendaciones PROA cuando las realiza un farmacéutico especializado en enfermedades infecciosas respecto a un farmacéutico de sala (61). En países vecinos, como Inglaterra, el número de farmacéuticos especialistas en PROA y/o enfermedades infecciosas ha aumentado notablemente en los últimos años en los hospitales (62) y cada vez es más visible su participación junto a microbiólogos e infectólogos en los programas PROA (63,64).

La implicación de los farmacéuticos en los PROA parece clave y así lo han demostrado numerosos estudios cuantitativos sobre su impacto en el consumo de antimicrobianos sin embargo, en intervenciones más clínicas, como la evaluación de la prescripción antimicrobiana de pacientes concretos, la evidencia es más limitada. Uno de los objetivos de esta tesis es describir cómo el farmacéutico hospitalario puede contribuir a la optimización cualitativa del uso de antimicrobianos de forma segura.

## 2.4 Actividades de los PROA

Hay múltiples tipos de intervenciones dirigidas a mejorar el uso de antimicrobianos y se suelen clasificar en función de su naturaleza en (39,42):

### a. Intervenciones educativas

Destinadas a la formación de los prescriptores. Son una de las principales áreas de actuación propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su estrategia global (65).

Las actividades formativas que involucran activamente al clínico en la toma de decisiones en escenarios clínicos concretos se han mostrado mucho más eficaces que los tradicionales seminarios (66,67).

### b. Intervenciones restrictivas

Las estrategias restrictivas se basan en limitar el uso de determinados antimicrobianos a unas indicaciones específicas mediante la necesidad de obtener la aprobación en tiempo real o diferida por infectólogos o farmacéuticos.

En el primer escenario es crucial el papel de los PROA en la actualización continua de la guía farmacoterapéutica de los hospitales donde se deciden las indicaciones y condiciones de uso de determinados fármacos. En el caso de la aprobación diferida, se suelen facilitar las primeras dosis y se evalúa la idoneidad de la prescripción posteriormente (por ejemplo, al día siguiente) para no demorar el inicio del tratamiento. En general, las intervenciones restrictivas han mostrado conseguir una reducción substancial del consumo de determinados antimicrobianos y de costes asociados a dichos fármacos (68). Sin embargo, salvo si se dispone de sistemas automatizados de soporte a la prescripción, estas restricciones requieren una gran cantidad de recursos para asegurar la disponibilidad en tiempo real de los equipos evaluadores y evitar problemas de dispensación y seguridad; además sólo se interviene sobre fármacos seleccionados dejando libertad de prescripción sobre otros, lo que puede incluso derivar la prescripción a antibióticos menos indicados para evitar el trámite de la solicitud en determinados escenarios. Así mismo, este tipo de estrategias estáticas no tienen en cuenta la evolución en los datos clínicos que pudieran

afectar a la toma de decisión de los prescriptores en cuanto a la reducción de espectro, duración o interrupción del tratamiento (69–71).

### c. Medidas no impositivas

Son intervenciones destinadas a la ayuda a la prescripción y son las que han demostrado mejor aceptación por parte de los profesionales y eficacia a largo plazo (72).

Las auditorías no impositivas post-prescripción y posterior retroalimentación (*feedback*) a los prescriptores para la optimización del uso de antimicrobianos se realizan sobre una muestra de prescripciones, bien aleatorias o bien dirigida por otros indicadores y se posicionaron ya en 2016 como una intervención con recomendación “fuerte” por parte del panel de expertos de las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (42). Este tipo de intervenciones permite a los médicos prescribir cualquier régimen antibiótico empírico, pero, en las siguientes 24-48 horas, el equipo PROA evalúa la prescripción en función de las pruebas de diagnóstico disponibles y el curso clínico y recomienda, si procede, optimización de la terapia al prescriptor.

El diálogo abierto con los prescriptores sobre casos clínicos específicos permite, además, una oportunidad docente sobre el prescriptor, independientemente de que acepte o no la intervención por parte del equipo PROA de optimización sobre la prescripción concreta. Esto supone destinar mayor tiempo y recursos humanos a cada intervención, pero el impacto de estas estrategias es muy favorable. En este sentido y en un intento de comparar el impacto de este tipo de estrategias en comparación con las restrictivas, Tamma *et al.* diseñaron un estudio prospectivo cuasiexperimental llevado a cabo en pacientes adultos hospitalizados durante cuatro meses y tomando como referencia de la adecuación de la prescripción la guía de referencia local. Los autores observaron un mayor impacto en la reducción de días de antibioterapia en la cohorte de pacientes cuyos prescriptores fueron auditados que en la cohorte donde se aplicaron medidas restrictivas de forma significativa (73).

Las auditorías no impositivas post-prescripción y *feedback* se suelen hacer en uno o dos pasos. En el primer escenario, un médico experto en enfermedades infecciosas o un farmacéutico clínico evalúa directamente la prescripción y hace la recomendación directa

al prescriptor (74). Cuando se realiza en dos pasos, el farmacéutico revisa cada caso y selecciona, en base a unos criterios predefinidos, los pacientes candidatos a una intervención por parte del médico experto en enfermedades infecciosas (75–79).

#### **d. Otros**

Los integrantes del equipo PROA participan además en la elaboración de guías clínicas, protocolos y guías locales de tratamiento empírico y dirigido y profilaxis antibiótica, y en programas de consultoría y de apoyo a apoyo al manejo de determinados problemas infectológicos como bacteriemias o relacionados con la seguridad del paciente.

## **2.5 Indicadores PROA en hospitales**

Los indicadores son los parámetros que van a medir las diferencias entre los valores observados y la referencia, ya sean datos propios previos o un patrón externo. Por ello, es fundamental que los indicadores respondan al acrónimo “SMART” (eSpecíficos, Medibles, reAlizables, Relevantes y precisos en el Tiempo) (39) y a los objetivos específicos clínicos, microbiológicos y económicos preestablecidos (80,81).

Al igual que ocurre con los datos de vigilancia epidemiológica, una de las grandes limitaciones que nos encontramos a la hora de analizar y comparar resultados en las diferentes localizaciones y estudios es la falta de armonización en la selección y denominación de los indicadores, así como en la metodología en la obtención de los mismos (82–84).

Las recomendaciones actuales apoyan el uso de indicadores de proceso junto con indicadores de resultados. Los primeros han sido validados para evaluar la calidad de la atención, pero no describen adecuadamente el impacto clínico a nivel del paciente y los resultados clínicos crudos que miden la seguridad del paciente no son una medida directa de la calidad de la atención (79,85–88). Los indicadores de resultado son obviamente los más relevantes; sin embargo, se pueden ver significativamente afectados por otros factores que hay que considerar en su interpretación. En este sentido, los indicadores de proceso aportan información muy útil sobre el funcionamiento de los programas, calidad

de los datos y si es posible o no establecer comparaciones entre diferentes programas (39).

Los indicadores de resultado más habituales son los de presión antibiótica y gasto económico (consumo de antimicrobianos) e incidencia de bacterias multirresistentes. Sin embargo cada vez son más los trabajos que destacan la necesidad e incorporar indicadores clínicos para evaluar el impacto de los programas PROA para dar respuesta a los objetivos de los mismos (42,89). De hecho, una de las máximas preocupaciones de los médicos prescriptores es la seguridad de las intervenciones PROA (90) en especial aquellas relacionadas con la desescalada de espectro antimicrobiano y suspensión de tratamientos. Con esta tesis, pretendemos generar evidencia sobre el impacto de un modelo de intervención PROA basado en auditorías en dos pasos, incluyendo la valoración previa de la prescripción por parte del farmacéutico clínico, con especial atención a su seguridad, eficacia y nivel de aceptación.

Entre los indicadores resultados propuestos, variables robustas como mortalidad o tasas de reingreso hospitalario van dirigidos a demostrar que este tipo de intervenciones son seguras. En la mayoría de los estudios, pese a no incluir la mortalidad como un resultado primario, no se encontraron cambios significativos en la mortalidad bruta en los pacientes intervenido por los PROA respecto los grupos control (72,91–93), efecto que se mantiene en las revisiones sistemáticas y meta-análisis que exploran la mortalidad tras intervenciones de auditoría post-prescripción y *feedback* a prescriptores tanto en pacientes críticos (91,94) como no críticos (72,94).

Con respecto al riesgo de reingreso hospitalario, Liew *et al.* compararon, en una cohorte retrospectiva de 1256 pacientes auditados en un hospital terciario en Singapur entre 2008 y 2010, el número de reingresos entre los pacientes según el grado de aceptación de las recomendaciones PROA por parte de los médicos prescriptores tras las auditorías post-prescripción. En el grupo cuya intervención fue rechazada, 18 (85,7%) de 21 pacientes fueron reingresados por infección mientras que 53 (43,4%) de 122 pacientes lo fueron en el grupo aceptado ( $p < 0,001$ ) (93).

Una de las asociaciones más obvias entre los PROA y la seguridad del paciente es la potencial reducción de las infecciones por *C. difficile* (ICD) al disminuir la exposición

innecesaria a los antimicrobianos (56). Sin embargo, la magnitud de su efecto puede verse muy influida por las características de los pacientes (*case-mix*), y se conoce que no todos los antimicrobianos producen el mismo impacto sobre su incidencia, siendo consideradas de alto riesgo las cefalosporinas y clindamicina (95). En este sentido, Valiquette *et al.* observaron que sólo al añadir a los esfuerzos de control de infecciones medidas de disminución del uso de los antibióticos más comúnmente asociados con la ICD (reforzada por auditoría prospectiva y retroalimentación a prescriptores) lograron controlar un brote de una cepa toxigénica de *C. difficile* en Canadá (96). Otro estudio retrospectivo realizado en Irlanda del Norte analizó el impacto de un paquete de medidas de restricción y monitorización de antibióticos de alto riesgo (cefalosporinas de segunda generación, cefalosporinas de tercera generación, fluorquinolonas y clindamicina) y medio riesgo (amoxicilina/ácido clavulánico y macrólidos), observando un cambio significativo en la tendencia de incidencia de ICD ( $p = 0,008$ ), con una disminución de la incidencia en 0,0047/100 días-cama por mes (97).

En Andalucía, los indicadores PROA de obligado cumplimiento en el programa PIRASOA por parte de los hospitales incluyen indicadores de proceso, como la tasa de auditorías post-prescripción de antimicrobianos; e indicadores de resultado, como la mortalidad cruda por determinados patógenos y síndromes clínicos (bacteriemia y neumonía comunitaria), datos de consumo y gasto además de incluir indicadores de vigilancia de microorganismos de interés (como bacterias multirresistentes y *C. difficile*) en el programa de vigilancia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (43).

## 2.6 PROA del Hospital Universitario Virgen Macarena

El Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVVM) de Sevilla es un hospital terciario de 900 camas que atiende a una población de referencia de 481.296 habitantes.

El HUVVM cuenta con una larga tradición en la promoción del uso apropiado de los antibióticos y desde 1997 se vienen realizando actividades educativas, desarrollo de guías locales de tratamiento antimicrobiano empírico, monitorización del consumo de antibióticos.

Algunas de las actividades prioritarias incluyen el asesoramiento en el manejo clínico-terapéutico de pacientes con bacteriemia desde el día en que los hemocultivos son positivos, incluida la desescalada y la duración del tratamiento antibiótico y seguimiento prospectivo de pacientes con infecciones osteoarticulares, pero no es hasta 2013 es cuando se constituye de forma estructurada el programa PROA en el centro.

El equipo PROA del HUV Macarena, es un equipo multidisciplinar que incluye Facultativos Especialistas de Farmacia, Urgencias y Cuidados Críticos, Pediatría, Cirugía General, Microbiología y Enfermería implicados en el uso de antibióticos. Todos los miembros participan en el diseño y desarrollo de todas las actividades del PROA en consonancia con el equipo de control de infecciones, programa de bacteriemias y opera bajo el amparo de las Comisiones de Infecciones y Política Antibiótica del centro.

A destacar un grupo de trabajo dentro de los PROA constituido por un médico experto enfermedades infecciosas (1 ETC) y el equivalente a un farmacéutico clínico con formación específica en antimicrobianos (1 ETC) con el imprescindible apoyo del servicio de microbiología clínica. Este grupo es el encargado de monitorizar e intervenir a diario las prescripciones de antimicrobianos mediante auditorías post-prescripción con recomendaciones no-impositivas de optimización del manejo terapéutico. Las prescripciones diana son aquellas potenciales de sufrir una duración excesiva, utilizando como punto de corte 7 días para la revisión y la de antimicrobianos de gran valor estratégico por su alto impacto, ecológico o económico, como carbapenémicos, tigeciclina, linezolid, daptomicina y equinocandinas entre otros.

### 3. EVALUACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS

Los estudios de utilización de medicamentos son, usando la definición de la OMS, los que tiene como objeto de estudio la *“comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en la sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas”* (98) y tienen como objetivo último conseguir una práctica

terapéutica óptima. En el caso de los antimicrobianos, una aproximación hacia la evaluación del uso de antibióticos se realiza mediante estudios cuantitativos y cualitativos.

### 3.1 Evaluación cuantitativa: estudios de consumo

#### 3.1.1 Sistema de clasificación de antimicrobianos

Para garantizar la calidad y comparabilidad de los datos obtenidos en los estudios de consumo de medicamentos es necesario clasificar de forma adecuada los medicamentos o las especialidades farmacéuticas, así como unos parámetros de medida cuantitativos adecuados. Para ello, a nivel internacional se adopta el Sistema ATC/DDD de la Organización Mundial de la Salud (99) para posibilitar los análisis cualitativos-cuantitativos del consumo de medicamentos. Este sistema conecta la composición cualitativa (principio/s activo/s) de cada especialidad farmacéutica comercial mediante la asignación de un código alfanumérico predefinido (sistema de clasificación anatómica, terapéutica, química (habitualmente conocido como ATC, acrónimo de *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*) y el valor de dosis diaria definida (DDD) para esa composición (dosis media de mantenimiento diaria de un fármaco utilizado para su principal indicación en adultos, definida por la OMS), lo que permite cuantificar el consumo por principios activos y su comparación (100).

La codificación ATC de los principios activos se hace mediante 7 dígitos alfanuméricos que incluyen información en 5 niveles sobre el grupo anatómico al que pertenece, subgrupo terapéutico hasta llegar al principio activo. A modo de ejemplo, en la tabla 1 vemos la codificación ATC para el principio activo “meropenem” donde su código ATC será J01DH02.

**Tabla 1. Codificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system) para meropenem (J01DH02)**

<b>1º Nivel</b>	<b>J</b>	Antiinfecciosos en general para uso sistémico	Grupo anatómico
<b>2º Nivel</b>	<b>J01</b>	Antibacterianos para uso sistémico.	Subgrupo terapéutico/farmacológico
<b>3º Nivel</b>	<b>J01D</b>	Otros antibacterianos betalactámicos	Subgrupo terapéutico/farmacológico
<b>4º Nivel</b>	<b>J01DH</b>	Derivados del carbapenem	Subgrupo terapéutico/farmacológico
<b>5º nivel</b>	<b>J01DH02</b>	meropenem	Principio activo

Para los equipos PROA, los principios activos con los que trabajamos son los englobados en el Grupo “**J: ANTIINFECCIOSOS EN GENERAL PARA USO SISTÉMICO**” que incluyen:

- J01 Antibacterianos para uso sistémico.
- J02 Antimicóticos para uso sistémico.
- J04 Drogas antimicobacterias.
- J05 Antivirales de uso sistémico.
- J06 Sueros inmunes e inmunoglobulinas.
- J07 Vacunas.

Y más específicamente, para este tipo de análisis de indicadores de consumo, los principios que suelen incluirse en el análisis son los incluidos en los subgrupos terapéuticos J01 y J02 como es el caso de PIRASOA como se mencionó anteriormente.

### **3.1.2 Parámetros de medida cuantitativos: indicadores de consumo**

La medición del consumo utilizando datos agregados permite monitorizar la evolución del consumo de antimicrobianos en el hospital de forma global o por áreas o estratificados por tipos de servicios (cuidados críticos, servicios médicos y servicios quirúrgicos) y grupos de fármacos, así como establecer, teóricamente, comparaciones con otros centros.

La periodicidad con la que se obtienen los datos (trimestral, semestral, anual) depende de los objetivos, medidas implantadas y recursos disponibles para su obtención. Para su cálculo, se emplean, fundamentalmente 3 unidades de medida:

- **Dosis diaria definida (DDD):** Dosis media de mantenimiento diaria de un fármaco utilizado para su principal indicación en adultos. Definido por la Organización Mundial de la Salud (99). Su cálculo es el más estandarizado y se realiza aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{Número de DDD de principio activo} = \frac{\text{Cantidad de principio activo en unidades físicas (mg,)} }{\text{DDD del principio activo}}$$

- **Dosis diaria prescrita (DDP):** Dosis habitualmente prescrita de un determinado antibiótico. Con frecuencia se utilizan las dosis recomendadas en protocolos locales
- **Días de tratamiento (DDT):** Número de días que un paciente recibe un determinado antibiótico, independientemente de la cantidad y dosis utilizadas.

En la tabla 2 se detallan los ventajas e inconvenientes de las diferentes unidades de medida de consumo de antimicrobianos.

**Tabla 2. Comparativa de ventajas e inconvenientes de las diferentes unidades de medida de consumo de antimicrobianos.** Tomado de Rodríguez-Baño *et al.*

	CÁLCULO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
<b>DDD</b>	Sencillo	Sencillez de cálculo. Uso muy extendido que facilita comparaciones evolutivas en una unidad o centro y con otros centros (estándar).	No útil para poblaciones con dosificaciones especiales (p.ej. niños, insuficiencia renal, etc.). Las dosis reales con frecuencia difieren de las DDD (sobreestima dosis mayores e infraestima dosis bajas).
<b>DDP</b>	No estandarizado	Mayor aproximación a las dosis empleadas. Utilidad para comparación entre unidades de la misma especialidad en centros distintos.	Cálculo no estandarizado. Pueden existir variaciones para la DDP dentro de un mismo hospital y entre indicaciones. Dificultad para establecer comparaciones entre centros.
<b>DDT</b>	Complejidad variable	Minimiza el impacto de la variabilidad de dosis empleadas (discrepancia DDD/DDP). Útil para medir consumo en pacientes pediátricos o insuficiencia renal	No considera las dosis empleadas. Precisa de una mayor inversión de tiempo para su cálculo que las DDDs y DDPs

DDD=Dosis diaria definida; DDP=Dosis diaria prescrita; DDT=Días de tratamiento  
 Tomado de Rodríguez-Baño *et al.* Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH(39).

La DDD es, sin duda, la unidad más empleada ya que permite establecer comparaciones de una forma más generalizada aunque no está exenta de importantes limitaciones, entre las que cabe destacar la imposibilidad de comparar áreas como pediatría o nefrología (en las que las dosis utilizadas discrepan significativamente de la DDD) y, sobre todo, el hecho de que una misma DDD puede expresar exposiciones a los antibióticos muy diferentes en distintas áreas en función del tipo de dosificación empleada y su duración. Además, en muchas ocasiones la DDD no concuerda con la DDP de cada centro (101).

Por todo ello, es difícil inferir datos reales de uso de antibióticos, más allá de la propia definición de la DDD y la evolución del consumo de forma agregada. Además, es importante a la hora de monitorizar el consumo hospitalario incluir todos los antimicrobianos ya que la reducción en el consumo de determinados antibióticos suele verse acompañada del aumento de consumo de otros (efecto “*squeezing the antibiotic balloon*”), que incluso pueden tener mayor repercusión ecológica o suponer cambios en la eficacia clínica (102).

Estas unidades de medida deben de complementarse con un denominador que suelen ser las estancias o los ingresos que pretenden mostrar la población potencialmente expuesta. Los resultados obtenidos en ambos casos no son excluyentes sino más bien son complementarios, dando una visión en distintas dimensiones de un mismo valor.

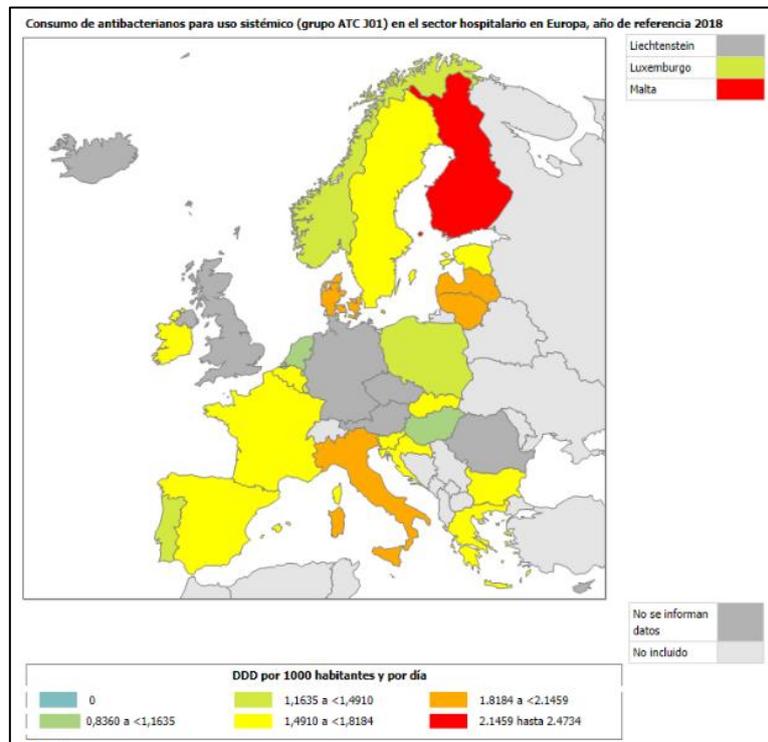
Los datos de consumo de antimicrobianos aportan cierta información en cuanto a potenciales desviaciones de práctica clínica y nos ayudan a posicionarnos y compararnos con hospitales de nuestro nivel con datos cuantitativos objetivos (103,104). En este sentido y como un paso más, en 2019, Gutiérrez-Urbón *et al.* presentaron un paquete de indicadores basados en el cálculo de consumo que se relacionaran de manera más directa con los objetivos deseados por los PROA en cuanto a preferencias de fármacos en función de la efectividad clínica, la seguridad y el coste. Para la descripción de estos indicadores se constituyó un panel de expertos constituido por médicos expertos en enfermedades infecciosas, microbiólogos clínicos y farmacéuticos hospitalarios y desarrolló una encuesta de indicadores y posterior proceso de consenso mediante metodología Delphi. Los autores proponen además de los indicadores clásicos (por ejemplo, DDD/100 estancias de fármacos seleccionados por su impacto ecológico como son las fluorquinolonas),

indicadores basado en ratios (como la ratio de fármacos frente a *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM) y resistente meticilina (SARM); ratio metronidazol y piperacilina-tazobactam más carbapenemas), indicadores de terapia secuencial (como la ratio de determinados fármacos intravenosos y orales) o indicadores representativos de la diversificación de agentes antipseudomónicos (por ejemplo, un índice de heterogeneidad de DDD/100 estancias de carbapenémicos anti-pseudomónicos, piperacilinatazobactam, cefalosporinas anti-pseudomónicas y aztreonam) (105). Sin embargo, establecer la inferencia sobre la calidad del uso hospitalario partiendo exclusivamente de datos de consumo sin asociarlos a otros indicadores clínico-microbiológicos es dudosa y los propios autores de este trabajo lo cuestionan (105,106).

Existe en la literatura un amplio número de estudios transversales de prevalencia de consumo de antimicrobianos, pero cabe destacar una exitosa iniciativa internacional establecida en el año 2000 para estandarizar la evaluación de prescripciones en los estados miembros de la Unión Europea y el Espacio Económico Europeo. Así, surgió la Red de Vigilancia Europea del Consumo de Antimicrobianos (ESAC-Net) alojada en la web del ECDC REF16. Esta red de sistemas nacionales de vigilancia proporciona datos de referencia independientes sobre consumo de antimicrobianos tanto en la comunidad como en el sector hospitalario de más de 30 países. Los estados miembros vuelcan la información requerida desde el Ministerio de Sanidad al Sistema Europeo de Vigilancia (TESSy). Este sistema online facilita el análisis y la interpretación de los datos y proporciona información mucho más completa y actualizada que los estudios europeos previamente reportados (107).

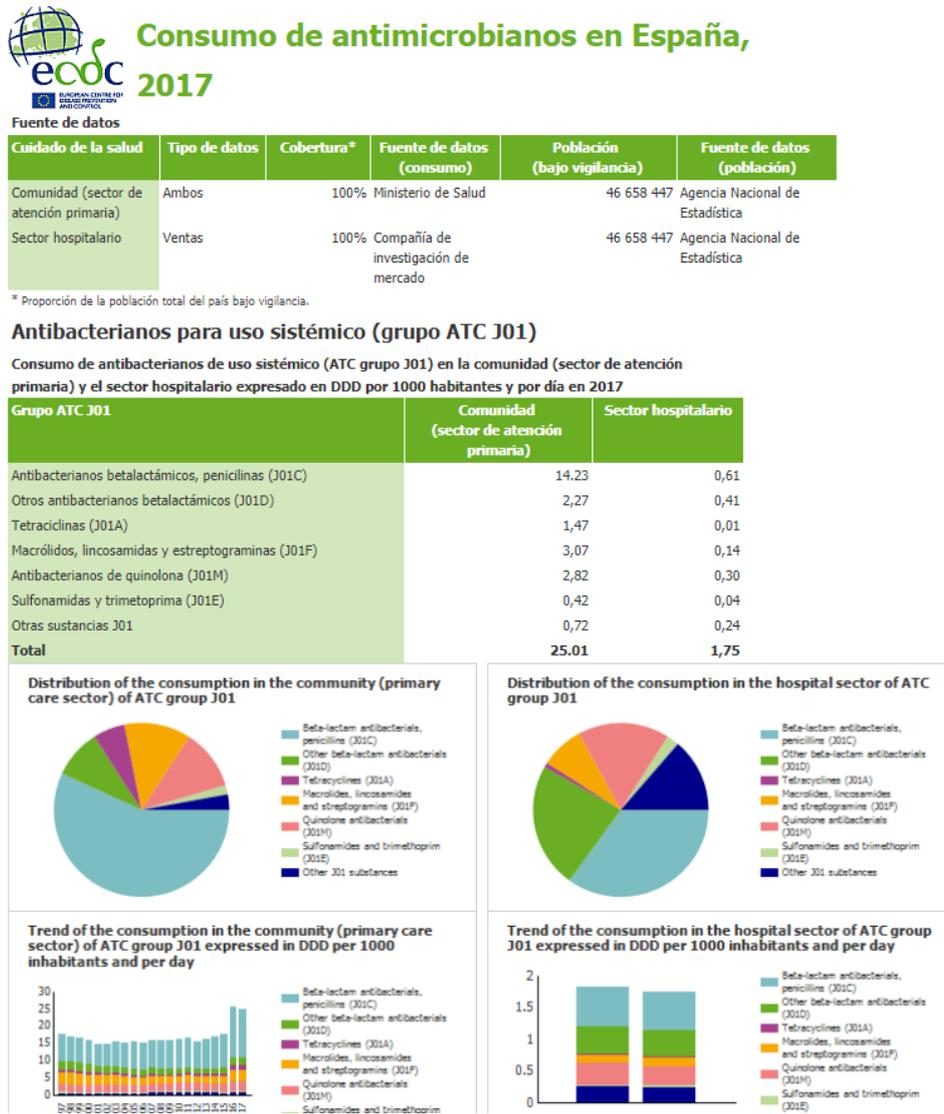
Los informes generados por ESAC-Net anualmente contienen datos segregados por países de acceso libre. En las figuras 2 y 3 podemos observar dos modelos de presentación de los datos de consumo españoles de esta plataforma (108).

**Figura 2. Distribución geográfica del consumo de antibacterianos para uso sistémico (grupo ATC J01) en el sector hospitalario en Europa**



Tomado de Base de datos de consumo de antimicrobianos (ESAC-Net)[107]

Figura 3. Consumo agregado de antimicrobianos en España



Tomado de Base de datos de consumo de antimicrobianos (ESAC-Net)(108)

## 3.2 Evaluación cualitativa: estudios de la calidad de la prescripción de antimicrobianos

El uso inapropiado de agentes antimicrobianos además de tener un impacto negativo sobre los resultados clínicos es un punto clave para fomentar la selección, amplificación y diseminación de bacterias resistentes a fármacos. En caso de la antibioterapia, la calidad de la prescripción se refiere a la mejor forma de usar antibióticos en relación con su beneficio y seguridad, tanto individual como colectiva en términos de toxicidad e impacto ecológico (80,82). Por tanto, mejorar la calidad de la prescripción de antimicrobianos (no solo su reducción) es un objetivo prioritario para los PROA (40,52,82,109,110).

Las guías de referencia de los PROA recomiendan hacer una evaluación de la calidad de la prescripción de antimicrobianos como primer paso en la constitución de estos programas (39,40). La determinación de la situación basal trata de identificar áreas en las que se deben priorizar y enfocar las intervenciones de los PROA. Así mismo, identificar y definir los objetivos específicos de mejora también facilita y optimiza los recursos que deben invertirse en los PROA (81,111,112). Entre los objetivos principales de esta tesis, destaca el análisis de las características y de la calidad de las prescripciones antimicrobianas y la identificación de factores susceptibles de optimización por parte del PROA relacionados con el tratamiento. A continuación, describimos elementos importantes relacionados con la evaluación de la calidad del uso de antibióticos.

### 3.2.1 “Gold-standard” o “patrón de oro”

Para poder llevar a cabo estos análisis cualitativos es necesario comparar las características observadas de la utilización de antimicrobianos con un patrón de referencia considerado como el óptimo, el denominado “gold-standard” o “patrón de oro”. La referencia más extendida en la literatura para evaluar la calidad de las prescripciones son las guías y protocolos de tratamiento antimicrobiano de cada hospital, para evitar sesgos en el criterio de los propios evaluadores. En su defecto se podrían aplicar las guías y

recomendaciones externas (guías clínicas de sociedades científicas, etc.) siempre y cuando se tengan en cuenta las circunstancias epidemiológicas locales.

La adherencia a guías ha demostrado ser clave en el proceso de optimización del uso de antimicrobianos, mostrando un impacto favorable en variables tan relevantes como la indicación y duración de uso de antibióticos, reduciendo su consumo innecesario de (113–115), reducción de la estancia hospitalaria o incluso reducción de la mortalidad (116–120). Por todo ello, la adherencia a guías locales se incluye como un indicador *per se* de calidad de uso de antimicrobianos (121,122).

Para este proyecto de tesis, utilizamos como referencia la Guía de tratamiento antimicrobiano del HUVVM (123). Su desarrollo ha sido posible gracias a la coordinación e implicación de un equipo multidisciplinar de expertos en epidemiología hospitalaria, control de infecciones y medicamentos (médicos expertos en enfermedades infecciosas, preventivistas, microbiólogos clínicos y farmacéuticos hospitalarios) así como representantes del equipo directivo y de la comisión de calidad y de servicios clínicos implicados como son medicina intensiva, áreas quirúrgicas (traumatología, urología, cirugía general, etc.), áreas médicas (medicina interna, digestivo, hematología, etc.), pediatría o urgencias incluyendo tanto facultativos especialistas de área como personal de enfermería de servicios clave. En la última edición han participado: 6 editores, 31 autores y 48 revisores.

Este documento se actualiza anualmente y para ello se tienen en cuenta: (a) La evidencia científica; (b) las características epidemiológicas del área sanitaria y del hospital; (b) la epidemiología local de resistencias antimicrobianas; (c) consideraciones de la política local de antibióticos; (d) evaluación del grado de acierto de la edición anterior en pacientes con bacteriemia.

La guía contiene información estructurada respecto a etiología más probable y tratamientos de elección de primera línea y alternativas situaciones particulares de los síndromes infecciosos más frecuentes tanto para tratamiento empírico como dirigido.

Además, en la guía podemos encontrar recomendaciones de manejo clínico de la sepsis y de situaciones seleccionados como bacteriemias y candidemias (entre otros) por su

elevada mortalidad, e información sobre uso y ajuste posológico de antimicrobianos en poblaciones especiales (pacientes pediátricos, embarazadas, alérgicos a determinados principios activos, insuficiencia renal o hepática, pacientes obesos, etc.), interacciones medicamentosas, efectos adversos habituales y recomendaciones de monitorización de niveles plasmáticos de los antibióticos.

Para la difusión de la guía se usan tanto los formatos digitales como edición en libro de bolsillo para su distribución por todos los servicios clínicos del centro.

### ***3.2.2 Ámbito, evaluadores y fuentes de datos***

Tanto la periodicidad como el alcance de los estudios varía en función de los objetivos y recursos disponibles en cada momento, Por ello pueden realizarse en ámbitos comunitarios u hospitalarios y dentro de estos últimos, dentro todo el centro o en áreas o unidades concretas o aplicados a la prescripción de antimicrobianos específicos.

La evaluación de la calidad de la prescripción debe hacerse por personal previamente entrenado y es importante que no hayan participado en el proceso de prescripción de los casos evaluados.

Para la evaluación de indicadores, se utilizan como fuentes de datos la historia clínica del paciente, incluyendo los datos microbiológicos, analíticos y resto de pruebas complementarias relevantes y la prescripción antimicrobiana. Los programas de gestión de stock hospitalario permiten hacer seguimiento de los indicadores de consumo de antimicrobianos.

### ***3.2.3 Definición de la calidad de uso referida al tratamiento antibiótico***

La definición de la calidad del uso de antimicrobianos es discutida y existen diferentes aproximaciones a la misma. Una clasificación de uso frecuente para evaluar la calidad de las prescripciones es la publicada por Kunin *et al* (124) y posteriormente adaptado por

Gyssens *et al.* (125) y Apisarnthanarak *et al.* (126). Estas aproximaciones pretenden proporcionar un método de evaluación de la calidad cuantificable y reproducible para reducir la subjetividad innata a la evaluación. Para ello se han hecho varios intentos de establecer una sistemática de evaluación más detallada (ver Tabla 3 y Figura 4).

**Tabla 3. Clasificación de la calidad de uso de antimicrobianos.**

Categoría	Significado
I	De acuerdo con la indicación de uso de antimicrobianos (profiláctico/terapéutico) y la prescripción es adecuada
II	De acuerdo con la indicación de uso de antimicrobianos (profiláctico/terapéutico): - No se puede descartar una infección bacteriana grave - Probablemente exista indicación de profilaxis, pero es discutible
III	De acuerdo con la indicación de uso de antimicrobianos (profiláctico/terapéutico) pero se debería utilizar un <b>fármaco distinto</b>
IV	De acuerdo con la indicación de uso de antimicrobianos (profiláctico/terapéutico) pero se debería utilizar <b>otra dosis/intervalo</b>
V	En <b>desacuerdo con la indicación de tratamiento antimicrobiano</b> : no se puede justificar su administración

Adaptado de Apisarnthanarak *et al.* Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand (126)

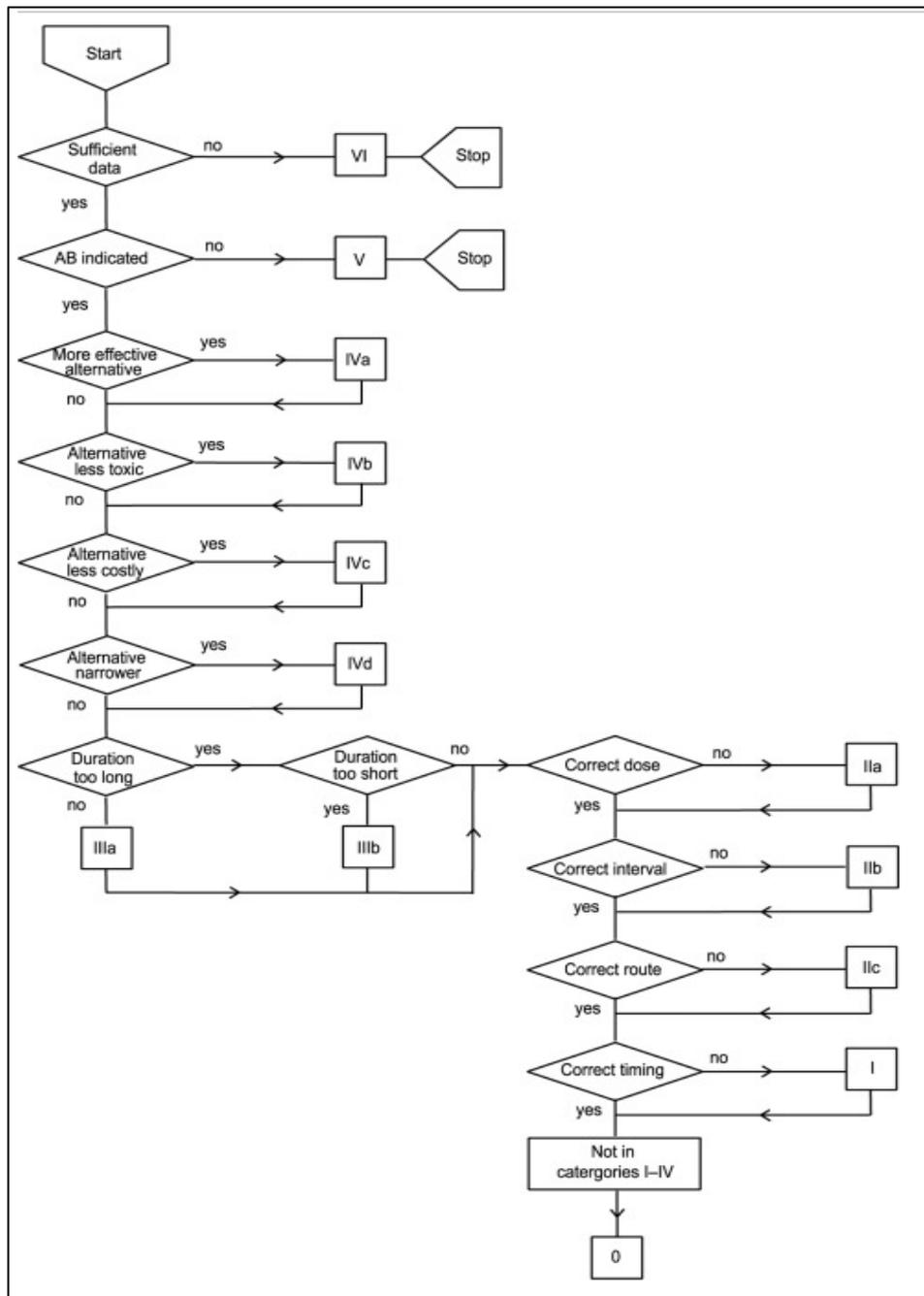
La idoneidad de acuerdo con estas clasificaciones incluye que la prescripción se considere apropiada o probablemente apropiada cuando se excluye que se prefiere otro medicamento, que no hay deficiencias en la elección de la dosis o duración de los antibióticos y que el antibiótico es necesario. De forma general, el término “**adecuado**” o “**activo**” se suele utilizar para hacer referencia a la selección de los principios activos que muestran actividad adecuada *in vitro* frente al patógeno causante de la infección (espectro antimicrobiano). Se trata de un indicador objetivo y de gran relevancia al ser capaz de identificar pacientes con alto riesgo de fracaso del tratamiento (109,127–129).

El término “**apropiado**” se suele utilizar para englobar, además del espectro, más dimensiones del tratamiento como pueden ser la dosificación, duración y vía de administración (39,82,84,130). En ocasiones encontramos este término como “subóptimo” por presentar áreas de mejora de la calidad de la prescripción en alguno de estos aspectos (131).

Sin embargo, existen importantes inconsistencias en la literatura sobre la definición de la idoneidad de las prescripciones de antimicrobianos, extracción de los datos y los evaluadores lo que dificulta enormemente la comparativa entre los trabajos (82,125,131).

DePestel *et al.* en un estudio de cohortes retrospectivo llevado a cabo en cuatro centros hospitalarios de Estados Unidos compararon cuatro criterios diferentes para evaluar la calidad de la prescripción en 262 pacientes. Los criterios utilizados fueron: 1) definiciones locales predefinidas; 2) resultados de microbiología; 3) registros en la historia clínica de los pacientes; y 4) evaluación de la prescripción por parte del infectólogo basándose en los criterios de Kunin (124). Este estudio mostró que al estratificar por indicación o antimicrobiano, la valoración de la calidad de la prescripción por parte del médico experto en enfermedades infecciosas variaba significativamente de los otros criterios (132).

**Figura 4. Algoritmo de evaluación de la calidad de la prescripción de antimicrobianos.**



Tomado de Gyssen *et al.* Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug use evaluation (125)

### 3.2.4 Variables a considerar en la evaluación de uso de antimicrobianos

Para poder evaluar la calidad de la prescripción antimicrobiana hay que tener presente de que se trata de un proceso dinámico y complejo y tener en cuenta los siguientes aspectos en el momento en el que se está evaluando la prescripción (39):

- a) **INDICACIÓN:** es importante distinguir entre indicación **profiláctica** cuando la intención de uso es prevenir una potencial infección y **terapéutica**, y dentro de esta última, puede ser **empírica** (utilización antes de conocer la etiología y sensibilidad del patógeno causante) o **dirigida** (utilización una vez conocidas éstas, se hayan tenido o no en cuenta). Dado que es frecuente encontrarnos con prescripciones sin que exista evidencia de infección, se debe evaluar en cualquier caso si existe indicación de utilización de antimicrobianos o por el contrario son innecesarios.
- b) **TIPO DE ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN:** comunitaria estricta, relacionada con cuidados sanitarios o nosocomial; este es un aspecto importante que nos condicionará la ecología probable a tratar en caso de tratamientos empíricos.
- c) **FACTORES INTRÍNSECOS DEL PACIENTE** como la presencia y gravedad de patologías de base. Para ello, la mayoría de los trabajos utilizan índices pronósticos como índice de McCabe (133) o el índice de Charlson (134) que estiman de manera agregada la probabilidad de muerte del paciente en base a sus comorbilidades.
- d) **VARIABLES CLINICAS** como la gravedad del cuadro clínico al inicio de la infección y el foco y síndrome clínico.
- e) **RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS:** representatividad de los aislados, tipo de muestras, microorganismos y mecanismos de resistencia implicados.
- f) **PRESCRIPCIÓN ANTIMICROBIANA**, en la que se debe considerar todos y cada uno de los siguientes aspectos:
  - **Principio activo:** Se deberá valorar si el principio activo prescrito es el de menor impacto ecológico y máxima eficiencia teniendo en cuenta el foco clínico, la etiología microbiológica y perfil de resistencias (probable o documentada), y las particularidades del paciente. Idealmente la elección del

agente, tanto para tratamientos dirigidos como empíricos se realizan en base a las guías locales de tratamiento (42).

- **Posología:** Se evalúa que la dosis sea adecuada, al igual que intervalo posológico y forma de administración a las condiciones en tiempo real del paciente (insuficiencia hepática o renal, gran quemado, inmunodeprimido), tipo de infección y perfil farmacocinético-farmacodinámico del antibiótico (135).
- **Vía de administración:** Siempre que la biodisponibilidad del fármaco lo permita (buena biodisponibilidad oral) y la condición clínica del paciente lo permita, la vía oral se considerará en la evaluación como de elección para minimizar potenciales efectos adversos (136), permitir el alta precoz y reducir el coste.
- **Duración:** La duración del tratamiento antibiótico deberá ajustarse según síndrome clínico conforme las guías de locales de referencia teniendo en cuenta la evolución clínica del paciente y el éxito en el control del foco infeccioso. Sabemos que la duración innecesariamente prolongada de la antibioterapia tiene un gran impacto en el desarrollo de resistencias (137). Teshome *et al.* analizaron una cohorte retrospectiva de 7118 pacientes con diagnóstico al alta de sepsis/shock séptico en tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro como cefepime, piperacilina/tazobactam o meropenem y observaron que por cada día de tratamiento adicional con un agente antipseudomónico aumentaba el riesgo de forma significativa de desarrollar una infección por patógenos resistentes, con un hazard ratio ajustado de 1.04 (IC 95%: 1.04–1.05) (138). La tendencia actual de los PROA es la de promover cursos de antibióticos lo más cortos posibles como indicaba el nuevo dogma propuesto en el editorial de Spelberg “*shorter is better*” (139).

### 3.5.5 Indicadores de proceso de la calidad de uso de antimicrobianos

Para evaluar la calidad de la prescripción y ayudar a monitorizar las intervenciones de los PROA, en 2009, Zarb *et al.* realizaron una encuesta de punto de prevalencia bajo el amparo de ESAC-Net con más de 150 hospitales para corroborar los objetivos de mejora de la calidad de la prescripción antimicrobiana respecto encuestas previas de menor

envergadura. Los autores sugieren una serie indicadores de proceso específicos como el cumplimiento de la guía de referencia, la toma de muestras previa a la prescripción o el registro en la historia clínica por parte del médico prescriptor de información clave como la indicación de la antibioterapia que han sido utilizados y validados posteriormente por otros autores (84,85,131,140,141).

### 3.5.6 Tipos de estudios de la calidad

En función de la temporalidad, los estudios de la calidad de uso se dividen en longitudinales o transversales:

- **Estudios longitudinales:** analizan los días de tratamiento inapropiado y/o innecesario a lo largo de toda la prescripción. Son más complejos de analizar y requieren más recursos, pero permiten identificar con mayor precisión puntos de intervención en distintos momentos de la prescripción. Un ejemplo de este tipo de estudios son los que evalúan los días de tratamiento innecesario o inadecuado (142).

- **Estudios transversales:** evalúan el porcentaje de prescripciones inapropiadas en base a criterios predefinidos en un día concreto; estos estudios son más sencillos de realizar y analizar, requieren menos recursos y pueden realizarse de manera repetida.

Hay poca información acerca de la asociación entre los resultados obtenidos de los estudios transversales seriados y los estudios longitudinales en la prescripción cuando se utilizan para evaluar la prescripción antimicrobiana (131).

Como ejemplo de estudios transversales destacan las encuestas de punto de prevalencia, en inglés "*point prevalence survey*" (PPS) que se realizan en un momento concreto, en un solo lugar y se repiten periódicamente (por ejemplo, una vez al semestre o una vez al año). Estas PPS se han empleado en los últimos años en los estudios de consumo de antimicrobianos (107,140,143) cuando no es posible una vigilancia continua y se han propuesto como potenciales herramientas para monitorizar el impacto de las intervenciones PROA y observar los cambios en las tendencias de prescripción a lo largo del tiempo (39,82,107,140,143–148).

Sin embargo, esta metodología PPS, objeto de esta tesis, no se ha explorado en profundidad como herramienta útil para identificar de áreas prioritarias de intervención por parte de los equipos PROA así como para la identificación de factores predictores modificables relacionados con el uso inapropiado de antimicrobianos. Con esta metodología se han publicado algunas experiencias en los últimos años que van desde encuestas locales a internacionales. Cabe destacar la encuesta piloto combinada de prevalencia de infecciones asociadas a la atención sanitaria y uso de antimicrobianos del ECDC. En enero de 2010, el ECDC invitó a representantes nacionales a participar aportando datos de al menos un hospital de agudos. En total, 23 países (22 Estados miembros de la UE y un país de la ampliación de la UE) participaron en la encuesta con 66 hospitales y se incluyeron 19888 pacientes (149). En estas encuestas, además de los datos del hospital, se pueden introducir variables de tipo demográfico, microbiológico, de prescripción antibiótica y clínicas, incluyendo foco y factores intrínsecos como el índice McCabe, marcador de la gravedad de la enfermedad de base. La hoja de recogida de datos con todas las variables se incluye en el Anexo 1 (133). Otra de las grandes iniciativas internacionales en esta área es la encuesta mundial de prevalencia de consumo y resistencia antimicrobiana (Global-PPS) coordinada por la Universidad de Antwerp (150). Se trata de una red en la que hospitales de todo el planeta comparten de forma voluntaria datos relativos a la prescripción de antibióticos y la resistencia antimicrobiana mediante PPS predefinidas para la monitorización y comparación de datos relativos a la prescripción de antibióticos y la resistencia antimicrobiana. Los PPS se realizan en el mismo periodo del año e incluyen información detallada sobre todos los pacientes que están recibiendo tratamiento antimicrobiano a las 8 de la mañana el día de la encuesta. Los datos son recopilados en formularios de papel, y son subsecuentemente registrados y validados en una base de datos online simple de acceso libre y gratuito proporcionada por Global-PPS que permite la explotación individual y agregada de otros centros. Las variables recogidas incluyen datos relativos al hospital participante (Anexo 2), la sala de hospitalización donde está ingresado el paciente (Anexo 3) y datos del propio paciente (Anexo 4), incluyendo información microbiológica y biomarcadores (procalcitonina, proteína C reactiva), de la prescripción antimicrobiana (indicación, principio activo, dosis, ajustado a guía de referencia) y si el médico prescriptor documenta en la historia clínica indicación y duración prevista de tratamiento. Global-PPS y su propuesta de indicadores cuantificables ha

servido como base para evaluar y comparar la cantidad y calidad de la prescripción de antibióticos, así como la resistencia antimicrobiana, en pacientes hospitalarios en todo el mundo (121), siendo su metodología ya un referente en este tipo de estudios a nivel global (151–155).

Estas dos experiencias internacionales apoyan el uso y selección de variables a evaluar en los PPS y nos permitirán compararnos con otros centros, sin embargo, para un análisis más pormenorizado y específico del centro, como es el caso de esta tesis doctoral, se utilizó la encuesta local de punto de prevalencia vigente en HUVM.

# **HIPOTESIS Y OBJETIVOS GENERALES**

## 1. HIPÓTESIS

- La realización de encuestas de prevalencia (PPS) anuales sobre las prescripciones permite conocer las características de las prescripciones de antimicrobianos para identificar áreas prioritarias de intervención y pueden ayudar a seleccionar variables predictoras de uso inapropiado de antimicrobianos.
- La implicación de un farmacéutico clínico en los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) mediante la evaluación y preselección de prescripciones a auditar es segura y puede contribuir a la optimización cualitativa y cuantitativa del uso de antimicrobianos.

## 2. OBJETIVOS GENERALES

- Analizar las características y la calidad de las prescripciones antibióticas e identificar factores susceptibles de intervención relacionados con el tratamiento antimicrobiano inapropiado mediante encuestas de prevalencia anuales en un centro terciario.
- Describir una metodología de intervención en dos pasos por parte del equipo PROA sobre la prescripción antimicrobiana hospitalaria, con intervención del farmacéutico hospitalario.
- Evaluar la eficacia, seguridad y nivel de aceptación de la intervención sobre el uso inapropiado de antimicrobianos.

## 3. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

Para responder a los objetivos planteados, se divide el trabajo en dos partes, una primera centrada en la evaluación de los determinantes de la prescripción antibiótica inapropiada basado en el análisis de la prescripción antimicrobiana del hospital HUVM mediante encuestas de prevalencia seriadas anuales (realizadas entre 2012 y 2019) y una segunda parte donde se describe el impacto de un estudio de intervención cuasiexperimental de optimización de la prescripción antimicrobiana con especial atención a la participación del servicio de Farmacia del mismo hospital de febrero de 2014 a marzo de 2016.

# PARTE 1.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE USO DE ANTIMICROBIANOS Y  
DEFINICIÓN DE PREDICTORES DE USO INAPROPIADO MEDIANTE  
ESTUDIOS DE PREVALENCIA ANUALES EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

## 1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Los objetivos específicos de la Parte 1 “EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE USO DE ANTIMICROBIANOS DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL” son:

1. Describir las características de la prescripción de antimicrobianos respecto a:
  - ✓ Variables demográficas: género y edad
  - ✓ Unidad clínica del prescriptor
  - ✓ Focos de infección y gravedad en la presentación clínica
  - ✓ Etiología de las infecciones
  - ✓ Tipo de antimicrobianos prescritos
2. Identificación de factores de la prescripción relacionados con el tratamiento antimicrobiano inapropiado en base a la guía antimicrobiana de referencia.
3. Análisis de la evolución de indicadores de calidad a lo largo del periodo de estudio.

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.1 Ámbito del estudio

El Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVVM) es un centro del Sistema Sanitario Público de Andalucía catalogados como de tercer nivel. Su área de influencia es Andalucía Occidental, Sevilla y Huelva. Acoge a una población básica cercana al medio millón de habitantes y con una dotación de 900 camas, siendo referencia para determinadas patologías para una población mayor.

### 2.2 Diseño y periodo de estudio

Estudios transversales, de prevalencia (PPS) sobre la calidad de uso de antimicrobianos realizadas anualmente la última semana del mes de mayo desde 2012 a 2019.

### 2.3 Población de estudio. Criterios inclusión y exclusión

La población de estudio incluye a todos los pacientes del HUVM que presentaran una prescripción de antibiótico activa a las 8:00 am en los días en los que se realizaban las encuestas. Se excluyeron aquellos pacientes con prescripción antimicrobiana exclusivamente con indicación de profilaxis tanto médica como quirúrgica, así como los pacientes con dispensación ambulatoria.

Durante la última semana del mes de mayo de cada año se incluyeron todos los pacientes con prescripción activa a las 8:00 am del día de la encuesta. La encuesta se realizaba en todo el hospital a lo largo de una semana debiéndose completar cada unidad funcional en su totalidad en un mismo día. Si un paciente presentaba varias prescripciones de antibióticos se evaluaba cada indicación por separado (en función de si el antibiótico era indicado como tratamiento empírico o tratamiento dirigido).

En caso de tratamientos combinados para una misma indicación se evaluaba cada antibiótico individualmente y posteriormente se evaluaba el tratamiento de forma global. Si los pacientes tuvieran prescrito un antimicrobiano con administración de intervalo cada 48 horas o más, aunque no le correspondiera administración el día de la encuesta se incluía por ser tratamiento activo.

### 2.5 Servicios o unidades clínicas implicadas

Se incluyeron todas las unidades clínicas del hospital incluyendo las áreas de adultos y pediatría con la distribución mostrada en tabla 4.

**Tabla 4. Distribución de los servicios clínicos del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla**

<b>ADULTOS</b>				
<b>MÉDICAS</b>	Neumología	Hematología	Oftalmología	Digestivo
	Cardiología	Oncología	Neurología	Anestesia
	Medicina interna	Reumatología	Psiquiatría	Urgencias
	Enf. infecciosas	Paliativos	Nefrología	Medicina Intensiva
<b>QUIRÚRGICAS</b>	Cirugía Torácica	Cirugía general	Cirugía cardiovascular	Otorrino-laringología
	Urología	Ginecología y Obstetricia	Cirugía Maxilofacial	Cirugía plástica
<b>PEDIATRIA</b>				
<b>MÉDICAS</b>	Pediatría general	Neonatos	Oncología Hematología	Medicina Intensiva
<b>QUIRÚRGICAS</b>	Cirugía pediátrica			

## 2.6 Equipo de evaluadores y *gold standar*

Las evaluaciones de las prescripciones se llevaron a cabo por equipos multidisciplinares constituidos por miembros del equipo PROA con capacidad clínica y experiencia para la auditoría de prescripciones. Los evaluadores podían ser especialistas en medicina interna expertos en enfermedades infecciosas, medicina intensiva, pediatría, microbiología clínica o farmacia hospitalaria. Así mismo, previa a la realización de las PPS se realizó una formación previa específica a los evaluadores en los aspectos específicos del estudio.

La evaluación se realizaba teniendo en cuenta la guía de referencia, considerando los epígrafes e indicaciones de "*Tratamiento dirigido*" o de "*Tratamiento empírico*" en base a los resultados microbiológicos, foco y gravedad clínica. Esta guía, disponible en la intranet del hospital, es un documento de referencia elaborado por expertos en el área de enfermedades infecciosa y consensuado con los distintos especialistas referentes del resto de los servicios médicos/quirúrgicos del hospital, revisada y aprobada por el grupo PROA y la Comisión de Infecciones y Política Antibiótica (123). La guía se actualiza cada dos años (o antes si es preciso) en base a la evidencia generada y se hace una adaptación local en base a la información epidemiológica local actualizada y las consideraciones consensuadas sobre política local de antibióticos.

Los cambios más relevantes acontecidos en esta guía hacen referencia a los cambios de puntos de corte de sensibilidad EUCAST (2016) y al desabastecimiento mundial de piperacilina-tazobactam (2017).

## 2.7 Fuentes de información y hoja de recogida de datos

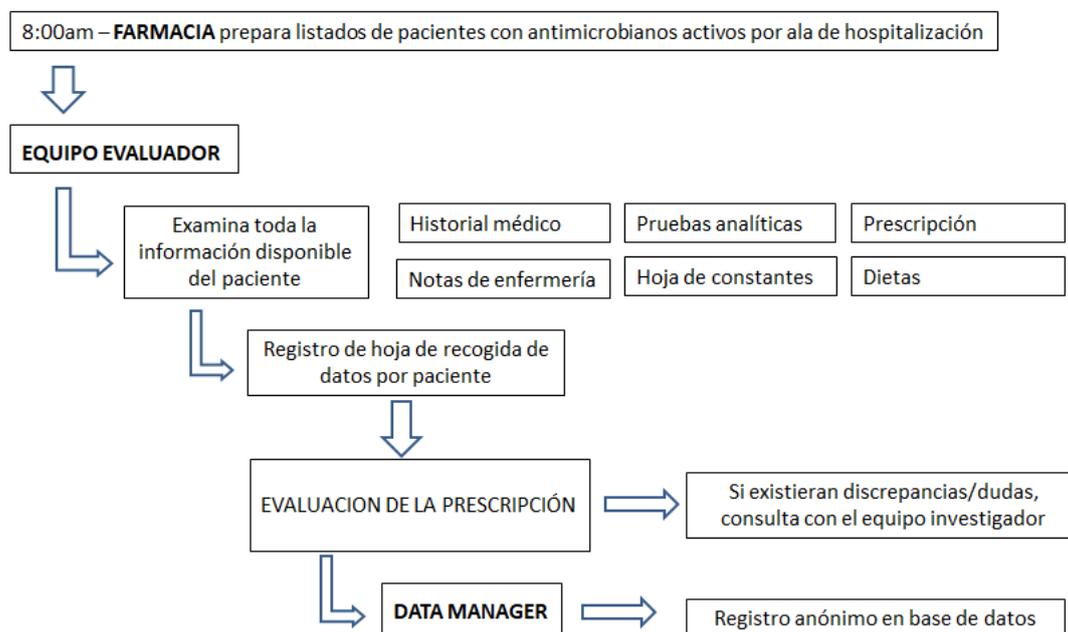
Para la localización de los pacientes a auditar, el servicio de Farmacia identificaba a los pacientes con antimicrobianos activos por ala de hospitalización utilizando la herramienta de gestión integral para la prescripción electrónica es el módulo FarmaTools® desarrollada por la empresa Dominion.

En la figura 5 se muestra el flujo de trabajo para la recogida de datos. Los equipos evaluadores accedían a la información clínica de los pacientes mediante la revisión detallada de historias clínicas, datos de laboratorio de análisis clínico y microbiología y los datos de prescripción antibioterapia en el módulo de prescripción electrónica. El sistema informático que se utiliza en el Sistema Andaluz de Salud como soporte de la Historia clínica electrónica y que integra los resultados de los laboratorios es Diraya©.

Para la extracción y síntesis de la información se diseñó una hoja de recogida de datos por paciente junto a una hoja de información (Anexo 5) que fue la misma en todos los PPS anuales. En caso de dudas o discrepancias en la extracción de la información, el equipo evaluador podía contactar con el equipo investigador para su resolución.

Una vez recogida la información objetiva se procedía a realizar un juicio sobre la apropiación de la prescripción en base a la guía de referencia. Esta evaluación se realizaba siguiendo una metodología de evaluación por pares y tomando siempre de referencia la guía local previamente citada. Cuando no se llegaba a un consenso sobre la evaluación de la prescripción se elevaba la misma al equipo investigador-coordinador del estudio conformado por especialistas en enfermedades infecciosas, microbiología y farmacia del equipo PROA. Las variables consideradas para dicha evaluación y la terminología utilizada en el proceso evaluador se especifican en el apartado de variables. El resultado de la evaluación también se registraba en la hoja de recogida de datos y posteriormente la información era transferida a una base de datos anonimizada.

**Figura 5. Algoritmo de trabajo para la recogida de datos para la encuesta de punto de prevalencia del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.**



## 2.8 Variables recogidas

### 2.8.1 Variables demográficas, gravedad de enfermedad crónica de base y fechas:

- **Edad.** La unidad de medida para los análisis agregados fue años cumplidos; para los análisis específicos en el área de pediatría se desglosó la edad en meses para menores de dos años, en días en menores de un mes y en años en el resto.
- **Sexo:** sexo del paciente categorizado como hombre o mujer.
- **Servicio o unidad clínica a la que pertenece el paciente.**
- **Clasificación de McCabe,** score que estima la gravedad de la enfermedad de base y clasifica al paciente en función de la supervivencia esperada en base a la situación de las enfermedades crónicas de base en tres categorías: no fatal (supervivencia esperada > a 5 años), últimamente fatal (de 3 meses a 5 años) y rápidamente fatal (inferior a 3 meses)(133). Se trata de una clasificación validada en numerosos estudios realizados en pacientes ingresados con patología infecciosa.
- **Fecha de ingreso y de realización de la encuesta**

### 2.8.2 Adquisición de la infección

La adquisición de la infección se clasificó según la definición clásica del CDC (156):

- **Infecciones nosocomiales**, se consideraron como tales aquellas que acontecían después de 48 horas de ingreso hospitalario, o antes de 7 días tras el alta hospitalaria.
- **Infecciones relacionadas con la atención sanitaria**, se incluyeron aquellas no nosocomiales pero que ocurrieron en pacientes sometidos a terapia intravenosa domiciliaria; o a un procedimiento diagnóstico o terapéutico hospitalario realizado de forma ambulatoria en los 30 días previos al episodio; en pacientes en hemodiálisis crónica, diálisis peritoneal o que habían recibido quimioterapia intravenosa ambulatoria en los 30 días previos; o en pacientes procedentes de residencias de ancianos y centros sociosanitarios de larga estancia.
- **Infecciones comunitarias**, cuando no se cumplía ninguna de las condiciones previas.

### 2.8.3. Variables clínicas

**a) Gravedad el cuadro clínico al inicio de la infección.** Para ello se recoge la presencia y gravedad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica según definiciones vigentes en el momento del inicio del proyecto (157):

- **Sepsis:** presencia de al menos dos de los siguientes: fiebre ( $T^a \geq 38^{\circ}\text{C}$ ) o hipotermia ( $\leq 36^{\circ}\text{C}$ ), taquicardia  $> 90$  sístoles/minuto, taquipnea  $> 20$  respiraciones/minuto o  $\text{Pa CO}_2 < 32$  mmHg, y leucocitosis ( $> 12.000/\text{mm}^3$ ) o leucopenia ( $< 4.000/\text{mm}^3$ ).
- **Sepsis grave:** presencia además de hipotensión o hipoperfusión que no cede con aporte de fluidos.
- **Shock séptico:** hipotensión o hipoperfusión que no cede con aporte de fluidos y que precisa de la administración de aminas vasoactivas (dopamina, etc).

**b) Foco de la infección, pudiendo ser:**

- Respiratorio: incluyendo neumonía, neumonía asociada a ventilación mecánica y descompensación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Infección de respiratoria de vías altas
- Abdominal: incluyendo peritonitis, absceso intraabdominal, infecciones de la vía biliar y gastroenteritis
- Sistema Nervioso Central
- Endocarditis o vascular no relacionadas con catéter
- Infecciones relacionadas con catéter vascular
- Urinario
- Osteoarticular
- Piel y partes blandas
- Sin foco o foco desconocido
- Otros focos

**2.8.4. Variables microbiológicas**

- **Toma de muestras microbiológicas:** No/Si
- **Resultados microbiológicos:** etiología y resistencias a antibióticos de los aislados más significativas.

**2.8.5. Variables relativas a prescripción antimicrobiana**

**a) Motivo de la prescripción:**

- **Tratamiento empírico:** considerado aquel que se indicó antes de conocer la sensibilidad del microorganismo causante
- **Tratamiento dirigido:** referido al indicado una vez conocida la sensibilidad del microorganismo causante

**b) Antibióticos prescritos, especificando:**

- Principio activo, indicando si es considerado por la guía del centro como antibiótico de alto impacto por su espectro ampliado o por su valor estratégico como los de elevado coste.
- Dosis
- Intervalo
- Vía de administración

### c) Monoterapia/terapia combinada

#### 2.8.6. Variables resultado de la calidad de la prescripción

##### a) Valoración global de la prescripción antibiótica: Apropiaada NO/SI

- **Prescripción apropiada:** aquella que en el momento de prescripción se adecuaba a la guía de referencia en indicación, espectro, dosis y vía de administración.
- **Prescripción inapropiada:** cuando alguno de los elementos anteriores no se ajustaba al indicado a la guía de referencia.

##### b) Motivos de prescripción inapropiada, agrupados en:

- **Antibiótico innecesario,** cuando el síndrome clínico del paciente no precisaba el uso de antibioterapia.
- **Antibiótico inadecuado o no activo,** cuando los fármacos no presentaban actividad frente a los patógenos aislados o esperados en base al síndrome clínico y tipo de adquisición.
- **Antibiótico adecuado pero no recomendado** por la guía de referencia cuando el fármaco elegido presenta cobertura microbiológica suficiente pero no es el fármaco recomendado por la guía de centro (podía deberse a un espectro excesivo, mejor evidencia de eficacia y seguridad de otro fármaco, aspectos farmacodinámicos, etc...).
- **Dosis inadecuada.**
- **Vía de administración inadecuada.**
- **Duración excesiva.**

**c) Número de motivos de prescripción inapropiada por paciente**

**d) Registro en la historia clínica por parte del prescriptor de gravedad, foco de la infección y toma de muestras** o si, por el contrario, no estaban especificados y se determinan el día de las encuestas por el equipo evaluador.

## 2.9 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características de las prescripciones observadas. Para las variables cualitativas se utilizó la frecuencia absoluta y relativa de cada uno de los valores de las variables, y para las variables cuantitativas, la mediana y rango intercuartílico (RIQ).

La magnitud de la asociación entre la exposición a diferentes variables y la valoración de la prescripción como inapropiada se estimó calculando las odds ratio (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Para los análisis bivariados se utilizó el test de chi cuadrado para la comparación de variables cualitativas o el de Fisher cuando fue necesario, y para la comparación de variables cuantitativas, el test de la T de Student o de la U de Mann-Whitney cuando las distribuciones no eran normales. Para los análisis multivariantes se utilizó la regresión logística múltiple. Todas las pruebas se realizaron con STATA 15.0. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de p era inferior a 0,05.

## 2.10 Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío (código 1580-N-21), con validez para toda la Comunidad Autónoma de Andalucía, y no se requirió consentimiento informado de los pacientes dado el carácter observacional, de programa de mejora de calidad asistencial y el uso de datos anonimizado (Anexo 6).

### 3. RESULTADOS

#### 3.1 Análisis descriptivo de la muestra

Se incluyeron un total de 1600 pacientes con prescripciones activas de antimicrobianos identificadas en los distintos PPS realizados durante el periodo de estudio (2012-2019), con la anual recogida en la tabla 5.

**Tabla 5. Distribución del número de pacientes auditados en los PPS anuales.**

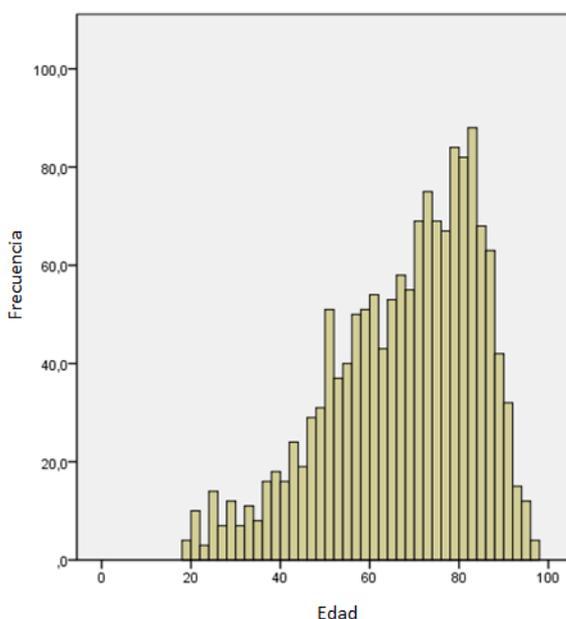
Año PPS	Pacientes evaluados N (%)
2012	199 (12.44%)
2013	232 (14.50%)
2014	204 (12.75%)
2015	224 (14.00%)
2016	221 (13.81%)
2017	185 (11.56%)
2018	182 (11.38%)
2019	153 (9.56%)

##### 3.1.1 Variables demográficas

###### a) Género y edad

La mayoría de los pacientes incluidos eran hombres, en 912 casos (57.18%). Respecto a la edad, la mediana de la muestra analizada es de 69 años, con un RIQ entre 52 y 80. La distribución por edad en años de los casos adultos auditados se pueden observar en la Figura 6.

**Figura 6. Distribución de casos adultos auditados por edad en años**



Los pacientes en edad pediátrica representan el 6.81% de la muestra con 104 casos. En la Tabla 6 se describen los casos incluidos en pediatría y áreas específicas categorizadas por rango de edad. Se observa una distribución homogénea en todas las categorías siendo el minoritario el constituido por el grupo de escolares con edades comprendidas entre 7 y 11 años (N=14, 13.46%) aunque sin diferencias significativas entre ellos.

**Tabla 6. Distribución de casos pediátricos auditados por rangos de edad y unidad funcional.**

Edad		Total N(%)	Planta	Cirugía	Oncología - Hematología	Cuidados intensivos
Neonatos	< 28 días	18 (17.31%)	16 (88.89%)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (11.11%)
Lactantes	28días-2 años	23 (22.12%)	20 (86.96%)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (13.04%)
Pre-escolares	3-6 años	25 (24.04%)	19 (76.00%)	1 (4.00%)	2 (8.00%)	3 (12.00%)
Escolares	7-11 años	14 (13.46%)	7 (50.00%)	2 (14.29%)	3 (21.43%)	2 (14.29%)
Adolescente	12-18años	24 (23.08%)	20 (83.33%)	1 (4.17%)	1 (4.17%)	2 (8.33%)
<b>Total pediatría</b>	<b>0-18 años</b>	<b>104 (100%)</b>	<b>82 (78.85%)</b>	<b>4 (3.85%)</b>	<b>6 (5.77%)</b>	<b>12 (11.54%)</b>

b) Gravedad de los pacientes y adquisición de la infección

La gravedad de la enfermedad de base medida por el índice de McCabe en 1399 casos muestra que la mayoría de los pacientes se incluyen en la categoría *no fatal* (N=855; 61.12%) seguido de *últimamente fatal* (N=454; 32.45%) y *rápidamente fatal* (N=90; 6.43%).

Las infecciones relacionadas con una intervención quirúrgica, ya sea en el propio lecho quirúrgico o en su proximidad se identificaron en 96 episodios (6.00%) mientras que las asociadas a un dispositivo en 46 pacientes (2.88%).

Respecto al global de la cohorte, la adquisición de la infección fue mayoritariamente comunitaria (N=830/1464, 53.07%) y más de la mitad de los pacientes no presentaron cuadro séptico al inicio del cuadro clínico (N=884/1486, 59.49%) y sólo un 11.04% (N=164/1486) debutaron con shock séptico o sepsis grave.

c) Unidades/servicios clínicos de ingreso en el momento de la evaluación

Las Unidades clínicas en las que estaba ingresado el paciente en el momento de los PPS se describen en la tabla 7; se agrupan en unidades médicas, quirúrgicas, cuidados críticos, urgencias y pediatría. El mayor volumen de pacientes con prescripción antimicrobiana se recoge en las unidades médicas (N=941, 58.81%), observando que corresponde a medicina interna la prescripción de casi un tercio de las mismas (N=493, 30.81%). En el caso de las unidades quirúrgicas (N=302, 18.88%), son Traumatología (N=46, 2.88%) y Cirugía General (N=131, 8.19%) las que presentan mayor número de prescripciones.

**Tabla 7. Distribución de pacientes por unidad clínica.**

Tipo de Servicio clínico	Unidad/Servicio	Pacientes N (%)
<b>Urgencias</b>	<b>Total unidad de observación</b>	149 (9.31%)
<b>Médico</b>	Psiquiatría	5 (0.31%)
	Neumología	74 (4.63%)
	Cardiología	28 (1.75%)
	Cirugía Cardiovascular*	19 (1.19%)
	Medicina Interna	493 (30.81%)
	Enfermedades infecciosas	52 (3.25%)
	Dermatología	1 (0.06%)
	Oftalmología	2 (0.13%)

Tipo de Servicio clínico	Unidad/Servicio	Pacientes N (%)
	Neurología	24 (1.50%)
	Nefrología	35 (2.19%)
	Digestivo	76 (4.75%)
	Hematología	32 (2.00%)
	Oncología	66 (4.13%)
	Reumatología	3 (0.19%)
	Cuidados paliativos	25 (1.56%)
	Unidad de estancia media	6 (0.38%)
	<b>Total unidades médicas</b>	<b>941 (58.81%)</b>
<b>Quirúrgico</b>	Cirugía torácica	5 (0.31%)
	Urología	28 (1.75%)
	Traumatología y ortopedia	46 (2.88%)
	Cirugía general	131 (8.19%)
	Obstetricia y Ginecología	22 (1.38%)
	Cirugía maxilofacial	5 (0.31%)
	Cirugía plástica	7 (0.44%)
	Neurocirugía	5 (0.31%)
	Otorrinolaringología	12 (0.75%)
	Unidad de isquemia crónica	38 (2.38%)
	Anestesia	3 (0.19%)
	<b>Total unidades quirúrgicas</b>	<b>302 (18.88%)</b>
<b>Cuidados críticos</b>	<b>Total unidad de críticos</b>	<b>104 (6.50%)</b>
<b>Pediatría</b>	Pediatría	64 (4.00%)
	Neonatos	18 (1.13%)
	Cuidados intensivos pediátricos	12 (0.75%)
	Oncología y hematología ped.	6 (0.38%)
	Cirugía pediátrica	4 (0.25%)
	<b>Total unidades pediatría</b>	<b>104 (6.50%)</b>

### 3.1.2 Foco de la infección

En cuanto al foco de la infección, casi un tercio fueron de origen respiratorio (N=498, 31.13%) donde las neumonías suponen el 60.84% de los episodios de foco respiratorio (N=303) y el 18.94% de todas las prescripciones auditadas siendo en su mayoría de origen comunitario (N=174, 57.43%). Tras el foco respiratorio, los focos más prevalentes fueron el

intrabdominal (19.88%) y el genitourinario (16.81%), y más concretamente el urinario (16.19%). En 7.13% de los casos el foco fue de origen desconocido e indeterminado por el evaluador. La distribución de focos se detalla en la tabla 8.

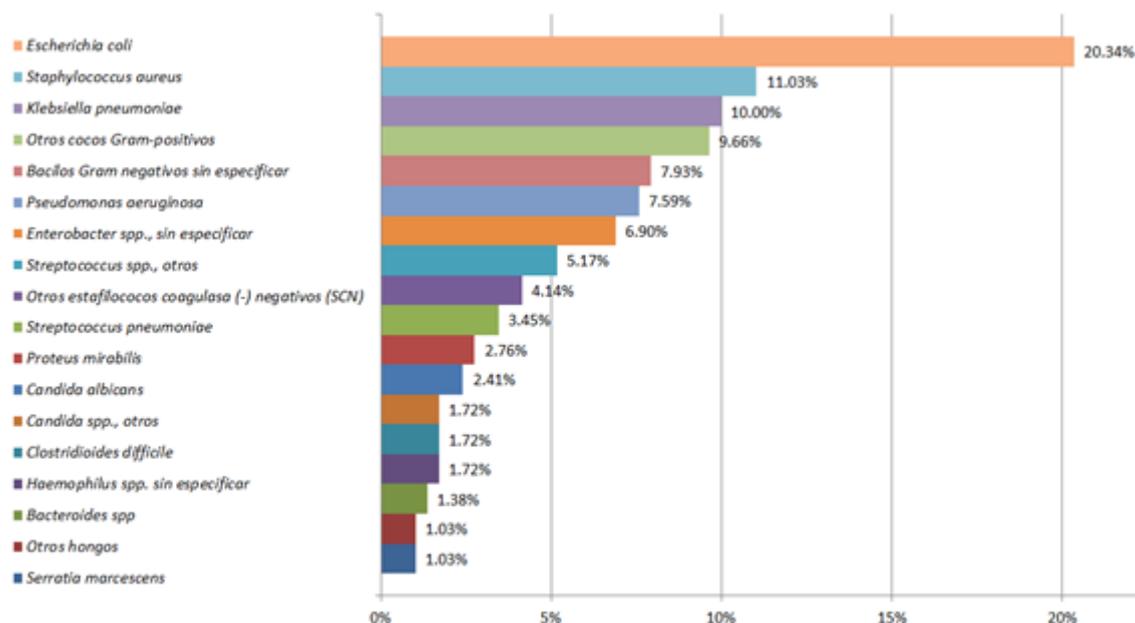
**Tabla 8. Distribución de casos según el foco de la infección**

Foco de la infección		Pacientes N (%)
<b>Respiratorio</b>	Tracto respiratorio superior	64 (4.00%)
	Neumonía	303 (18.94%)
	Neumonía asociada a ventilación mecánica	10 (0.63%)
	Otros focos respiratorios	121 (7.56%)
	<b>Total respiratorio</b>	498 (31.13%)
<b>Genitourinario</b>	Urinario	259 (16.19%)
	Genital	10 (0.63%)
	<b>Total genitourinario</b>	269 (16.81%)
<b>Intra-abdominal</b>	Intra-abdominal no biliar	212 (13.25%)
	Biliar	84 (5.25%)
	Gastroenteritis	22 (1.38%)
	<b>Total intra-abdominal</b>	318 (19.88%)
<b>Piel y partes blandas</b>	<b>Total piel y partes blandas</b>	171 (10.69%)
<b>Osteoarticular</b>	<b>Total osteoarticular</b>	51 (3.19%)
<b>Endovascular/catéter</b>	Endovascular	18 (1.13%)
	Relacionado con catéter	37 (2.31%)
	<b>Total endovascular/cateter</b>	55 (3.44%)
<b>Sistema nervioso central</b>	<b>Total sistema nervioso central</b>	12 (0.75%)
<b>Otros/desconocido</b>	Foco desconocido	114 (7.13%)
	Otros focos	112 (7.00%)
	<b>Total otros/desconocido</b>	226 (14.13%)

### 3.1.3 Etiología de las infecciones

El tratamiento fue dirigido en 288 prescripciones (18.00%) en las que se identificaron 290 microorganismos, siendo *E. coli* el agente etiológico más frecuente (N=59, 20.34%) seguido de *S. aureus* (N=32, 11.03%) y *Klebsiella pneumoniae* (N=29, 10%) (Figura 7).

Figura 7. Distribución de los microorganismos aislados (N=290)



Entre los agentes etiológicos por grupos destacan el papel de las enterobacterias entre los Gram negativos (N=173, 59.65%): *E. coli* (N=59, 20.34%), *K. pneumoniae* (N=29, 10.0%) y *Enterobacter spp.* (N=20; 6.90%); y *P. aeruginosa* (N=22; 7.59%) como bacilo Gram negativo no-fermentador. Respecto al grupo de Gram positivos (N=102, 35.17%) fueron *S. aureus* (31.37%) y el grupo de los *Streptococcus spp., otros* (N=32, 11.03%) los más prevalentes. *C. difficile* solo se ha identificado en cinco casos, representando el 1.72% respecto al total de los aislamientos.

En 103 (6.44%) de los episodios evaluados se había registrado bacteriemia asociada al cuadro clínico siendo *E. coli* (N=20; 19.42%), *K. pneumoniae* (N=7, 6.80%) y *S. aureus* (N=10, 71%) los agentes etiológicos más prevalentes.

### 3.1.4 Prescripción de antimicrobianos

En las 1600 prescripciones antimicrobianas se han identificado 1932 antimicrobianos. En la tabla 9 se detallan los principios activos y grupos terapéuticos según la clasificación ATC/DDD. Amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam y ceftriaxona fueron, con diferencia, los agentes más utilizados (21.84%, 15.79% y 12.73% respectivamente). En

cuanto a carbapenémicos antipseudomónicos el mayoritario fue meropenem frente a imipenem (4.19% vs 0.88%), siendo el uso superior de aquel mayor que el de ertapenem (1.09%).

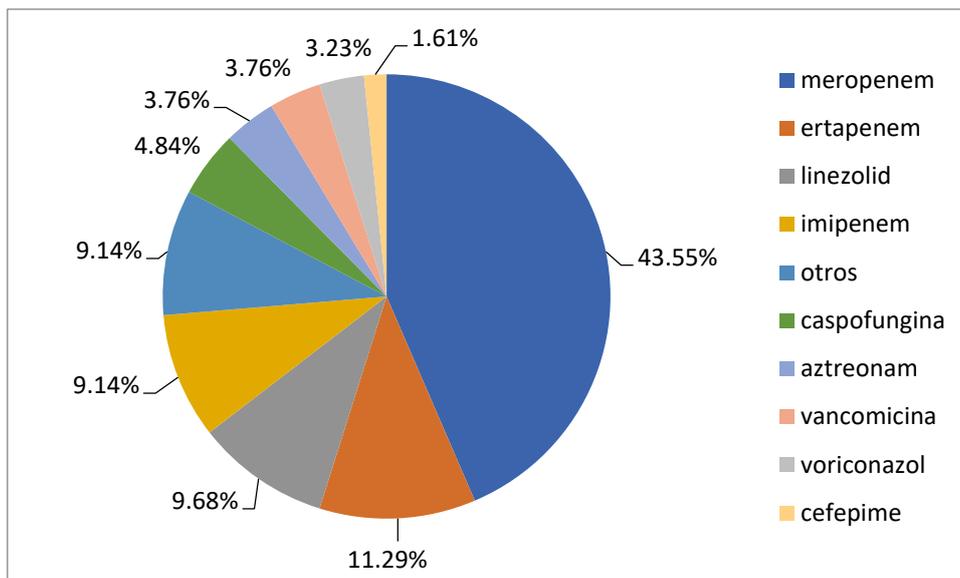
**Tabla 9. Principios activos y grupos terapéuticos de la cohorte general (N=1932)**

Grupo terapéutico – Clasificación ATC		Principio activo	Total 1932 N (%)
J01CA	Penicilinas con espectro amplio	ampicilina	50 (2.59%)
		amoxicilina	7 (0.36%)
J01CF	Penicilinas resistentes a betalactamasa	cloxacilina	34 (1.76%)
J01CR	Combinaciones de penicilinas, incluyendo inhibidores de la betalactamasa	amoxicilina-clavulánico	422 (21.84%)
		piperacilina-tazobactam	305 (15.79%)
J01DB	Cefalosporina de primera generación	cefazolina	9 (0.47%)
J01DC	Cefalosporina de segunda generación	cefuroxima	14 (0.72%)
J01DD	Cefalosporina de tercera generación	ceftriaxona	246 (12.73%)
		cefotaxima	45 (2.33%)
		ceftazidima	25 (1.29%)
J01DE	Cefalosporinas de cuarta generación	cefepime*	3 (0.16%)
J01DF	Monobactámicos	aztreonam*	7 (0.36%)
J01DH	Derivados de carbapenem	meropenem*	81 (4.19%)
		ertapenem*	21 (1.09%)
		imipenem*	17 (0.88%)
J01EE	Sulfonamidas y trimetoprima	cotrimoxazol	11 (0.57%)
J01FF	Lincosamidas	clindamicina	31 (1.60%)
J01GB	Otros aminoglucósidos	gentamicina	24 (1.24%)
		tobramicina	4 (0.21%)
J01MA	Fluorquinolonas	levofloxacino	170 (8.80%)
		ciprofloxacino	89 (4.61%)
		norfloxacino	1 (0.05%)
J01XA	Glicopéptidos antibacterianos	vancomicina*	61 (3.16%)
J01XD	Derivados imidazólicos	metronidazol	48 (2.48%)
J01XX	Otros antibacterianos	linezolid*	18 (0.93%)
J02AC	Derivados triazólicos	fluconazol	53 (2.74%)
		voriconazol*	6 (0.31%)
J02AX	Otros antimicóticos para uso sistémico	casposungina*	9 (0.47%)
J04AB	Antibióticos	rifampicina	12 (0.62%)
Otros	Otros	Otros	109 (5.64%)

\*Antimicrobianos clasificados como antimicrobianos de “alto impacto”.

De las 1600 prescripciones, 135 (8.43%) prescripciones incluían al menos un fármaco de los considerados de alto impacto. De los 1932 antibióticos auditados el 9.63% (N=186) se incluyen en esta categoría siendo los carbapenémicos a expensas de meropenem (N=81, 43.55%) seguido de ertapenem (N=21, 11.29%) e imipenem (N=17, 9.14%) y linezolid (N=18, 9.68%) los más frecuentes (Figura 8).

**Figura 8. Antimicrobianos de alto impacto prescritos con más frecuencia (N=186)**



Casi un 20% de las prescripciones fueron en tratamiento combinado (N=311, 19.44%) siendo en su mayoría utilizadas en las unidades de cuidados intensivos y pediatría (tabla 10). Ceftriaxona y levofloxacino junto con ampicilina y gentamicina son las combinaciones más frecuentes (N=49, 15.76% y N=19, 6.11% respectivamente). Los focos en los que se usó con mayor frecuencia más de un antimicrobiano fueron el sistema nervioso central (N=7/12, 58.33%) seguido del osteoarticular (N=16/51, 31.37%), endovascular-catéter (N=17/55, 30.91%), respiratorio (N=109/498, 21.89%) y abdominal incluido foco biliar (N=68/318, 21.38%).

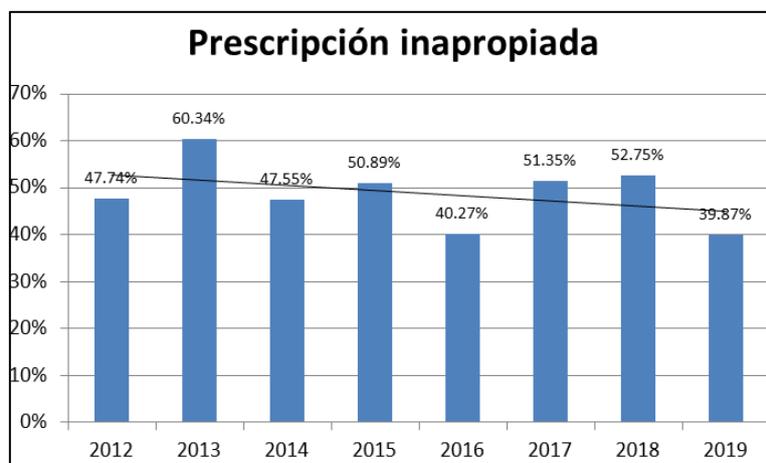
**Tabla 10. Frecuencia de tratamiento combinado por servicios clínicos**

		N total	Pacientes con tratamiento combinado N (%)
<b>Tipo de Servicio clínico</b>	Urgencias	149	14 (9.40%)
	Médico	941	152 (16.15%)
	Quirúrgico	302	58 (19.21%)
	Cuidados críticos	104	41 (39.42%)
	Pediatría	104	46 (44.23%)
<b>Total</b>		1600	311 (19.44%)

### 3.2. Valoración de la calidad de las prescripciones de antimicrobianos

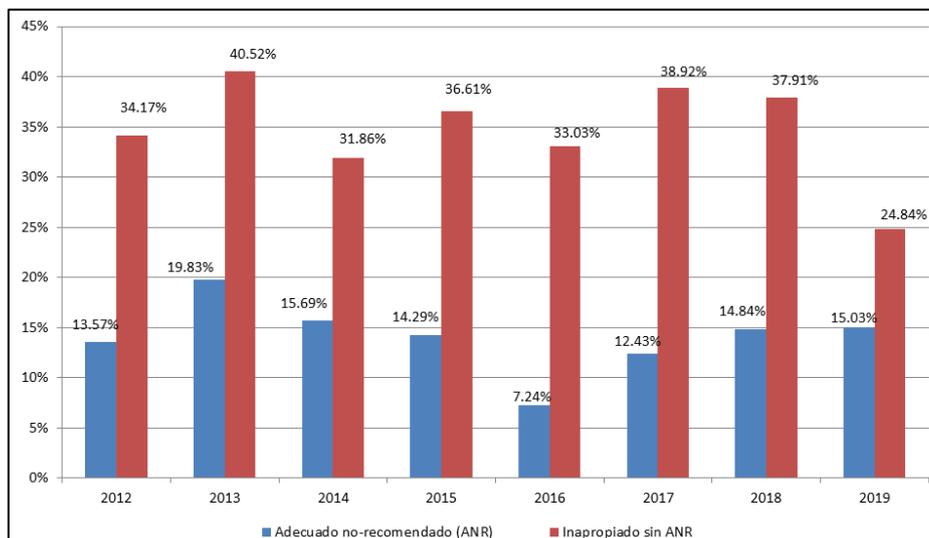
De las 1600 prescripciones analizadas, prácticamente la mitad fueron valoradas como inapropiadas (N=787, 49.19%) variando dicha tasa a lo largo de los años (figura 9).

**Figura 9. Valoración global de la calidad de la prescripción antimicrobiana por años**



Excluyendo de las prescripciones inapropiadas aquellas consideradas adecuadas pero con fármaco no recomendado (ANR) (N=226, 14.13%) por nuestra guía local de referencia, el porcentaje global de prescripciones inapropiadas desciende al 35.06 % (N=561). El año con peor tasa de tratamientos inapropiados (N=94/232, 40.52%, 60.34% si incluimos las prescripciones ANR) fue 2013. En 2016 la tasa de tratamientos inapropiados fue especialmente baja (40.27%), destacando la baja tasa de tratamientos adecuados pero no recomendados (N=15, 6.79%). Ver Figura 10.

**Figura 10. Valoración global de la calidad de la prescripción antimicrobiana por años segregando prescripciones evaluadas como adecuadas pero no recomendadas por guía de referencia de inapropiados.**



Aunque lo más frecuente fue que en una prescripción existiera un solo motivo de para valorarla de forma global como no apropiada (N= 637, 80.94%), pudimos encontrar más de un motivo en algunos casos: dos causas, N=115, 14.61%; 3 causas, N=15, 1.90%; y hasta 4 causas, N=3, 0.51%. Las causas de valoración de prescripción antimicrobiana como inapropiada en función del año del estudio se detallan en la tabla 11.

**Tabla 11. Causas de valoración de prescripción antimicrobiana como inapropiada**

Años	N total	Innecesario N (%)	Inadecuado N (%)	Adecuado no-recomendado N (%)	Dosis inadecuada N (%)	Duración inadecuada N (%)	Vía administración inadecuada N (%)
2012	199	35 (17.59%)	16 (8.04%)	27 (13.57%)	10 (5.03%)	18 (9.05%)	5 (2.51%)
2013	232	44 (18.97%)	20 (8.62%)	46 (19.83%)	22 (9.48%)	23 (9.91%)	9 (3.88%)
2014	204	23 (11.27%)	13 (6.37%)	32 (15.69%)	18 (8.82%)	14 (6.86%)	11 (5.39%)
2015	224	29 (12.95%)	30 (13.39%)	32 (14.29%)	21 (9.38%)	10 (4.46%)	4 (1.79%)
2016	221	27 (12.22%)	21 (9.50%)	16 (7.24%)	14 (6.33%)	14 (6.33%)	5 (2.26%)
2017	185	32 (17.30%)	20 (10.81%)	23 (12.43%)	15 (8.11%)	9 (4.86%)	3 (1.62%)
2018	182	27 (14.84%)	19 (10.44%)	27 (14.84%)	9 (4.95%)	10 (5.49%)	8 (4.40%)
2019	153	20 (13.07%)	5 (3.27%)	23 (15.03%)	12 (7.84%)	6 (3.92%)	2 (1.31%)
<b>Total</b>	1600	237 (14.81%)	144 (9.00%)	226 (14.13%)	121 (7.56%)	104 (6.50%)	47 (2.94%)

### 3.2.1 Factores asociados con la prescripción inapropiada de forma global

De las 1600 prescripciones, 787 (49.19%) fueron evaluadas como inapropiadas. La asociación de las distintas variables estudiadas con la prescripción inapropiada de forma global se muestra en la tabla 12.

Como puede observarse, se identificaron como factores asociados con prescripción inapropiada la edad, el foco desconocido o genitourinario y los tratamientos empíricos mientras que la sepsis, ingreso en unidad de cuidados críticos o la toma de muestras se identificaron como factores protectores de prescripción inapropiada de forma independiente.

**Tabla 12. Factores asociados con prescripción inapropiada**

Variables		OR cruda (95%IC) <sup>(1)</sup>	ORa (95%IC) <sup>(2)</sup>
Sexo	Hombre	ref.	
	Mujer	<b>1.26 (1.03-1.53)</b>	
Edad	Años	<b>1.05 (1.01-1.02)</b>	<b>1.01 (1.01-1.02)</b>
McCabe	No fatal	ref.	
	Últimamente fatal	1.22 (0.97-1.53)	
	Rápidamente fatal	0.77 (0.50-1.20)	
Tipo de servicio clínico	Urgencias	ref.	ref.
	Médico	1.11 (0.78-1.57)	1.22 (0.84-1.76)
	Quirúrgico	1.08 (0.73-1.60)	1.28 (0.82-1.98)
	Cuidados críticos	<b>0.26 (0.15-0.46)</b>	<b>0.48 (0.25-0.92)</b>
	Pediatría	<b>0.30 (0.17-0.53)</b>	0.82 (0.40-1.71)
IRAS*	No	ref.	
	Si	0.84 (0.69 - 1.02)	
Foco de la infección	Respiratorio	ref.	ref.
	Genitourinario	1.20 (0.89-1.62)	<b>1.48 (1.06-2.07)</b>
	Intra-abdominal	1.05 (0.80-1.39)	1.21 (0.89-1.65)
	Piel partes blandas y osteoarticular	0.83 (0.61-1.14)	0.89 (0.61-1.27)
	Endovascular/catéter	<b>0.34 (0.18-0.64)</b>	0.81 (0.40-1.66)
	Sistema nervioso central	<b>0.22 (0.05-0.99)</b>	0.55 (0.11-2.75)
	Desconocido	1.45 (0.97-2.19)	<b>1.95 (1.22-3.12)</b>
	Otros	2.42 (0.78-1.10)	<b>2.56 (1.39-4.71)</b>
Gravedad	No	ref.	ref.
	Sepsis	<b>0.55 (0.43-0.69)</b>	<b>0.68 (0.53-0.88)</b>

Variables		OR cruda (95%IC) <sup>(1)</sup>	ORa (95%IC) <sup>(2)</sup>
	Sepsis grave/shock	<b>0.48 (0.34-0.68)</b>	0.77 (0.52-1.15)
Valoración de foco	No	ref.	ref.
	Si	<b>0.59 (0.47-0.74)</b>	0.82 (0.63-1.07)
Valoración gravedad	No	ref.	ref.
	Si	<b>0.71 (0.58-0.87)</b>	0.92 (0.73-1.16)
Toma de muestras	No	ref.	ref.
	Si	<b>0.41 (0.33-0.50)</b>	<b>0.57 (0.45-0.73)</b>
Tratamiento empírico	No	ref.	ref.
	Si	<b>2.80 (2.13-3.70)</b>	<b>1.86 (1.34-2.58)</b>
Tratamiento restringido	No	ref.	
	Si	0.73 (0.51-1.05)	
Tratamiento combinado	No	ref.	
	Si	0.88 (0.69-1.13)	
Duración del tratamiento	≤ 7 días	ref.	
	8-14 días	1.88 (0.69-1.13)	
	> 14 días	1.34 (0.79-2.27)	
Año PPS	Año	0.96(0.91-1.00)	

(1) OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza; (2) ORa: Odds ratio ajustada por edad, tipo de servicio clínico, foco de la infección, gravedad al inicio, valoración del foco y de la gravedad, toma de muestras y tratamiento empírico. \*IRAS: Infección relacionada con la asistencia sanitaria.

### 3.2.2 Factores asociados con prescripción innecesaria

De las 1600 prescripciones, 237 fueron evaluadas como innecesarias lo que supone el 14.81% del global de las prescripciones y el 30.11% de las evaluadas como inapropiadas. Se identificó el foco desconocido como factor de riesgo de recibir una prescripción innecesaria, mientras que el foco osteoarticular incluídas las infecciones de piel y partes blandas, la sepsis, incluída la sepsis grave y/o shock séptico, la toma de muestras y la valoración y registro en la historia clínica del paciente del foco por parte del prescriptor fueron factores protectores de recibir una prescripción innecesaria. Tabla 13.

**Tabla 13. Factores asociados con prescripción innecesaria**

Variables		OR cruda (95%IC) <sup>(1)</sup>	ORa (95%IC) <sup>(2)</sup>
Sexo	Hombre	ref.	
	Mujer	1.27 (0.96-1.68)	
Edad	Años	<b>1.00 (1.00-1.01)</b>	1.00 (0.99-1.01)
McCabe	No fatal	ref.	
	Últimamente fatal	0.94 (0.69-1.29)	
	Rápidamente fatal	0.71 (0.37-1.37)	
Tipo de servicio clínico	Urgencias	ref.	ref.
	Médico	0.74 (0.51-1.08)	1.05 (0.62-1.78)
	Quirúrgico	<b>0.15 (0.05-0.46)</b>	0.70 (0.36-1.35)
	Cuidados críticos	0.94 (0.59-1.50)	0.63 (0.16-2.40)
	Pediatría	<b>0.21 (0.17-0.24)</b>	0.85 (0.30-2.41)
IRAS*	No	ref.	ref.
	Si	<b>0.69 (0.51-0.92)</b>	1.00 (0.70-1.44)
Foco de la infección	Respiratorio	ref.	ref.
	Genitourinario	1.65 (0.21-12.98)	1.29 (0.77-2.17)
	Intra-abdominal	1.81 (0.23-14.33)	1.37 (0.86-2.18)
	Piel partes blandas y osteoarticular	0.42 (0.04-4.99)	<b>0.37 (0.18-0.76)</b>
	Endovascular/catéter	1.49 (0.19-11.93)	0.81 (0.18-3.68)
	Sistema nervioso central	0.55 (0.06-4.63)	2.27 (0.24-21.48)
	Desconocido	5.64 (0.70-45.33)	<b>4.22 (2.31-7.71)</b>
	Otros	8.68 (1.06-71.08)	<b>3.35 (1.73-6.51)</b>
Gravedad	No	ref.	ref.
	Sepsis	<b>0.18 (0.11-0.29)</b>	<b>0.24 (0.15-0.41)</b>
	Sepsis grave/shock	<b>0.14 (0.06-0.31)</b>	<b>0.19 (0.08-0.46)</b>
Valoración de foco	No	ref.	ref.
	Si	<b>0.31 (0.23-0.42)</b>	<b>0.44 (0.31-0.63)</b>
Valoración gravedad	No	ref.	ref.
	Si	<b>0.52 (0.38-0.68)</b>	0.77 (0.55-1.09)
Toma de muestras	No	ref.	ref.
	Si	<b>0.25 (0.19-0.34)</b>	<b>0.38 (0.26-0.55)</b>
Tratamiento empírico	No	ref.	ref.
	Si	<b>5.24 (2.82-9.74)</b>	1.76 (0.85-3.64)
Tratamiento restringido	No	ref.	
	Si	<b>0.43 (0.23-0.84)</b>	
Tratamiento combinado	No	ref.	
	Si	1.63 (1.18-2.25)	
Duración del	≤ 7 días	ref.	

Variables		OR cruda (95%IC) <sup>(1)</sup>	ORa (95%IC) <sup>(2)</sup>
<b>tratamiento</b>	8-14 días	<b>0.45 (0.29-0.73)</b>	
	> 14 días	<b>0.18 (0.04-0.74)</b>	
<b>Año PPS</b>	Año	0.97(0.91-1.03)	

(1) OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza; (2) ORa: Odds ratio ajustada por edad, tipo de servicio clínico, adquisición, foco de la infección, gravedad al inicio, valoración del foco y de la gravedad, toma de muestras y tratamiento empírico. \*IRAS: Infección relacionada con la asistencia sanitaria.

### 3.2.3 Factores asociados con prescripción adecuada pero no recomendada por guía de referencia

Los pacientes con una prescripción evaluada como adecuada no recomendada por la guía de referencia fueron 226, lo que supone el 14.13% del global de las prescripciones y el 28.72% de las evaluadas como inapropiadas. Tanto la edad como la sepsis no grave y los focos genitourinarios y abdominales se asociaron de forma independiente con una prescripción adecuada pero no recomendada por la guía de referencia del centro siendo la adquisición relacionada con la asistencia sanitaria que recordemos, incluye la adquisición nosocomial y la relacionada con los cuidados sanitarios fue identificada como factor protector. Tabla 14.

**Tabla 14. Factores asociados con prescripción adecuada no recomendada**

Variables		OR cruda (95%IC) <sup>(1)</sup>	ORa (95%IC) <sup>(2)</sup>
<b>Sexo</b>	Hombre	ref.	
	Mujer	1.11 (0.85-1.48)	
<b>Edad</b>	Años	<b>1.01 (1.00-1.02)</b>	<b>1.00 (1.00-1.02)</b>
<b>McCabe</b>	No fatal	ref.	
	Últimamente fatal	0.85 (0.62-1.18)	
	Rápidamente fatal	0.53 (0.25-1.11)	
<b>Tipo de servicio clínico</b>	Urgencias	ref.	ref.
	Médico	1.02 (0.71-1.47)	0.94 (0.58-1.54)
	Quirúrgico	<b>0.42 (0.19-0.92)</b>	1.08 (0.60-1.96)
	Cuidados críticos	0.62 (0.32-1.22)	0.39 (0.14-1.05)
	Pediatría	1.23 (0.78-1.95)	1.12 (0.41-3.03)
<b>IRAS*</b>	No	ref.	ref.
	Si	<b>0.65 (0.48-0.86)</b>	<b>0.65 (0.47-0.92)</b>

	<b>Variables</b>	<b>OR cruda (95%IC)<sup>(1)</sup></b>	<b>ORa (95%IC)<sup>(2)</sup></b>
<b>Foco de la infección</b>	Respiratorio	ref.	ref.
	Genitourinario	1.65 (0.21-12.98)	<b>2.27 (1.46-3.54)</b>
	Intra-abdominal	1.81 (0.23-14.33)	<b>1.79 (1.16-2.77)</b>
	Piel partes blandas y osteoarticular	0.42 (0.04-4.99)	1.36 (0.79-2.34)
	Endovascular/catéter	1.49 (0.19-11.93)	0.76 (0.22-2.66)
	Sistema nervioso central	0.55 (0.06-4.63)	-
	Desconocido	5.64 (0.70-45.33)	0.13 (0.54-2.38)
	Otros	8.68 (1.06-71.08)	0.72 (0.25-2.09)
<b>Gravedad</b>	No	ref.	ref.
	Sepsis	<b>1.45 (1.05-1.99)</b>	<b>1.60 (1.13-2.24)</b>
	Sepsis grave/shock	0.96 (0.58-1.59)	1.34 (0.76-2.36)
<b>Valoración de foco</b>	No	ref.	ref.
	Si	<b>1.60 (1.11-2.28)</b>	1.52 (0.99-2.32)
<b>Valoración gravedad</b>	No	ref.	ref.
	Si	1.22 (0.90-1.65)	1.17 (0.84-1.63)
<b>Toma de muestras</b>	No	ref.	ref.
	Si	1.02 (0.76-1.35)	0.96 (0.68-1.36)
<b>Tratamiento empírico</b>	No	ref.	ref.
	Si	1.23 (0.84-1.81)	1.26 (0.78-2.00)
<b>Tratamiento restringido</b>	No	ref.	
	Si	1.75 (1.13-2.71)	
<b>Tratamiento combinado</b>	No	ref.	
	Si	0.90 (0.62-1.30)	
<b>Duración del tratamiento</b>	≤ 7 días	ref.	
	8-14 días	1.07 (0.73-1.56)	
	> 14 días	<b>0.44 (0.16-1.24)</b>	
<b>Año PPS</b>	Año	0.96(0.90-1.02)	

(1) OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza; (2) ORa: Odds ratio ajustada por edad, tipo de servicio clínico, adquisición, foco de la infección, gravedad al inicio, valoración del foco y de la gravedad, toma de muestras y tratamiento empírico. \*IRAS: Infección relacionada con la asistencia sanitaria.

### **3.2.4 Factores asociados con prescripción inapropiada por duración.**

De las 1600 prescripciones evaluadas se identificaron como inapropiadas debido a la duración el 6.50% (N=104) de los pacientes, identificándose la prescripción empírica como factor de riesgo asociado de forma independiente a la duración inapropiada además de la exposición prolongada a antibióticos (duración de más de 8 días) Tabla 15.

**Tabla 15. Factores asociados con prescripción de duración inapropiada**

Variables		OR cruda (95%IC) <sup>(1)</sup>	ORa (95%IC) <sup>(2)</sup>
Sexo	Hombre	ref.	
	Mujer	1.42 (0.95-2.12)	
Edad	Años	<b>1.01 (1.00-1.02)</b>	1.01 (0.99-1.02)
Tipo de servicio clínico	Urgencias	ref.	ref.
	Médico	1.74 (1.16-2.71)	2.20 (0.48-10.00)
	Quirúrgico	0.89 (0.37-2.06)	3.11 (0.64-14.96)
	Cuidados críticos	0.14 (0.02-1.00)	2.67 (0.43-16.72)
	Pediatría	1.19 (0.05-0.80)	0.97 (0.64-14.72)
IRAS*	No	ref.	ref.
	Si	1.36 (0.90-2.05)	1.04 (0.62-1.72)
Gravedad	No	ref.	ref.
	Sepsis	1.01 (0.64-1.59)	0.77 (0.44-1.35)
	Sepsis grave/shock	0.62 (0.28-1.36)	0.42 (0.16-1.10)
Valoración de foco	No	ref.	ref.
	Si	0.95 (0.60-1.49)	1.15 (0.65-2.04)
Valoración gravedad	No	ref.	ref.
	Si	0.74 (0.49-1.11)	0.78 (0.47-1.30)
Toma de muestras	No	ref.	ref.
	Si	0.77 (0.52-1.15)	0.81 (0.47-1.40)
Tratamiento empírico	No	ref.	ref.
	Si	1.33 (0.76-2.32)	<b>2.47 (1.23-4.98)</b>
Duración del tratamiento	≤ 7 días	ref.	ref.
	8-14 días	<b>22.48 (13.32-37.94)</b>	<b>28.00 (15.53-50.48)</b>
	> 14 días	<b>26.12 (12.74-53.53)</b>	<b>36.77 (16.30-82.94)</b>
Tratamiento restringido	No	ref.	
	Si	1.03 (0.51-2.08)	
Tratamiento combinado	No	ref.	
	Si	0.64 (0.36-1.15)	
Año PPS	Año	0.96 (0.90-1.02)	

(1) OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza; (2) ORa: Odds ratio ajustada por edad, tipo de servicio clínico, adquisición, gravedad al inicio, valoración del foco y de la gravedad, toma de muestras, tratamiento empírico y duración global del tratamiento. \*IRAS: Infección relacionada con la asistencia sanitaria.

En la tabla 16 se resumen los factores asociados de forma independiente para recibir una prescripción valorada como inapropiada, innecesaria o adecuada pero no recomendada.

**Tabla 16. Tabla resumen de los factores asociados de forma independiente en los modelos ajustados con prescripción inapropiada, innecesaria, adecuada pero no recomendada y duración inapropiada.**

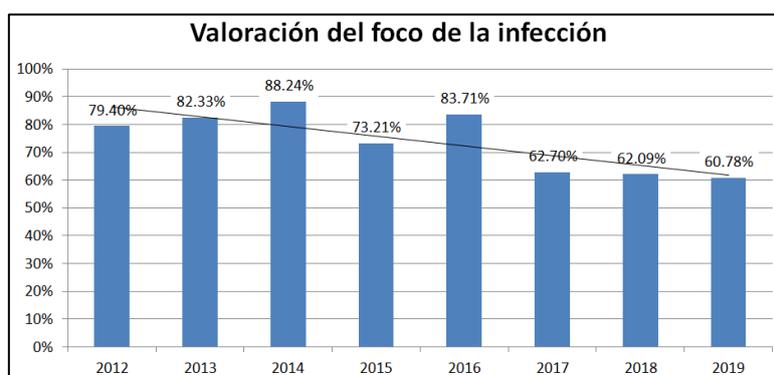
PRESCRIPCIÓN ANTIMICROBIANA				
Factores	INAPROPIADA	INNECESARIA	ADECUADA NO RECOMENDADA	DURACION INAPROPIADA
<b>Factores de riesgo</b>	<b>Edad</b> (ORa 1.01; 95% CI: 1.01-1.02)		<b>Edad</b> (ORa 1.01; 95% CI: 1.01-1.02)	
	<b>Foco: Genitourinario</b> (ORa 1.48; 95% CI: 1.06-2.07)		<b>Foco: Genitourinario</b> (ORa 2.27; 95% CI: 1.46-3.54)	
			<b>Foco: Intraabdominal</b> (ORa 1.70; 95% CI: 1.16-2.77)	
	<b>Foco: desconocido</b> (ORa 1.95; 95% CI: 1.22-3.12)	<b>Foco: desconocido</b> (ORa 4.22; 95% CI: 2.31-7.71)		
			<b>Gravedad: Sepsis</b> (ORa 1.60; 95% CI: 1.13-2.24)	
	<b>Tratamiento empírico</b> (ORa 1.86; 95% CI: 1.34-2.58)			<b>Tratamiento empírico</b> (ORa 2.47; 95% CI: 1.23-4.98)
<b>Factores protectores</b>	<b>Cuidados críticos</b> (ORa 0.48; 95% CI: 0.25-0.92)			
			<b>Infección relacionada atención sanitaria</b> (ORa 0.65; 95% CI: 0.47-0.92)	
		<b>Foco: Piel y partes blandas- osteoarticular</b> (ORa 0.37; 95% CI: 0.18-0.76)		
	<b>Gravedad: Sepsis</b> (ORa 0.68; 95% CI: 0.53-0.88)	<b>Gravedad: Sepsis</b> (ORa 0.24; 95% CI: 0.15-0.41)		
		<b>Gravedad: Sepsis grave/shock</b> (ORa 0.19; 95% CI: 0.08-0.46)		
		<b>Valoración foco</b> (ORa 0.44; 95% CI: 0.31-0.63)		
<b>Toma de muestras</b> (ORa 0.57; 95% CI: 0.45-0.73)	<b>Toma de muestras</b> (ORa 0.38; 95% CI: 0.26-0.55)			

### 3.3 Indicadores de calidad de prescripción

#### 3.3.1 Valoración del Foco de la Infección

La tasa global de valoración del foco de la infección por parte del médico prescriptor es del 75% (N=1200) sin embargo, se observa una disminución en este indicador de calidad a lo largo de los años (Figura 11).

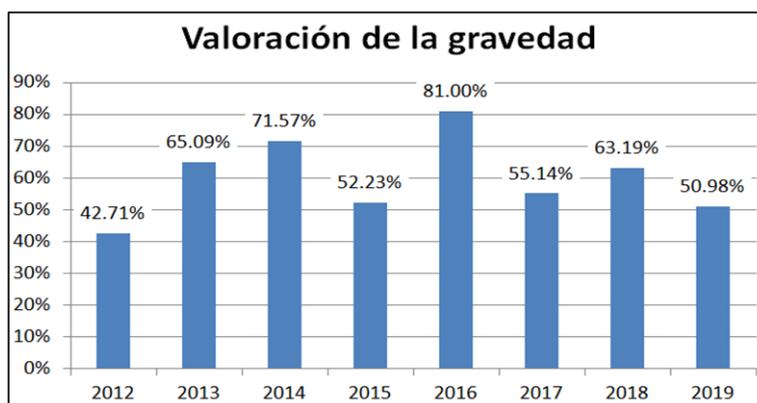
**Figura 11. Porcentaje de valoración del foco de la infección por parte del médico prescriptor**



#### 3.3.2 Valoración de la Gravedad de la Infección

La tasa global de valoración de la gravedad del cuadro infeccioso en la historia clínica por parte del médico prescriptor es oscilante sin una clara tendencia (Figura 12).

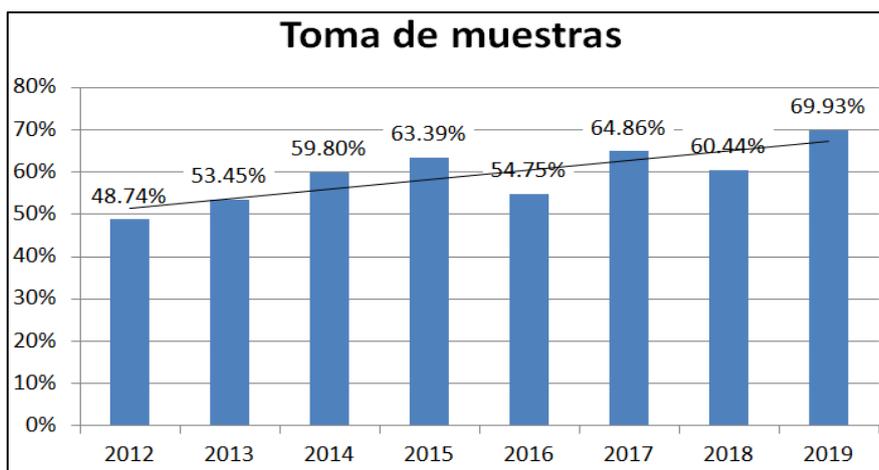
**Figura 12. Porcentaje de valoración de la gravedad de la infección por parte del médico prescriptor**



### 3.3.3 Toma de Muestras Previa a la Prescripción de Antibioterapia

En más de la mitad de los pacientes evaluados se indicó la toma de muestras previa a la prescripción de antibioterapia (N=943, 58.94%) observándose una tendencia favorable en este indicador de calidad clave a lo largo de los años (Figura 13).

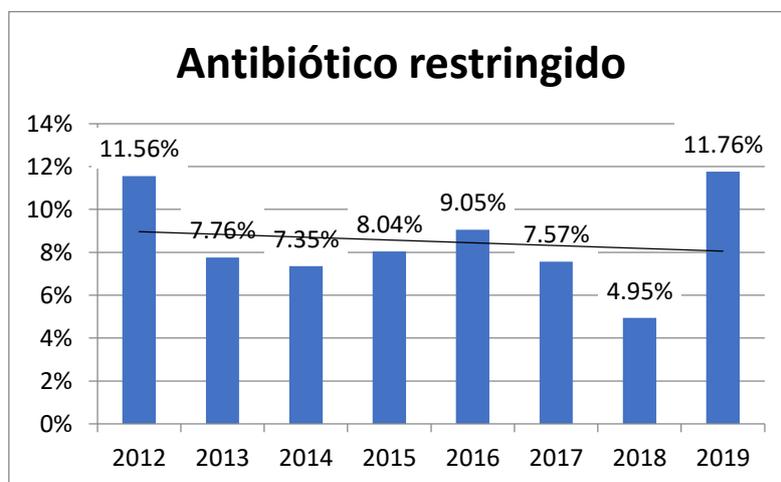
Figura 13. Porcentaje de toma de muestras previa a la prescripción de antibioterapia



### 3.3.3 Uso de Antimicrobianos de Alto Impacto

La indicación de algún fármaco incluido en la lista de alto impacto afecta de forma global a un 8.47% (N=132) de las prescripciones evaluadas de forma estable (Figura 14).

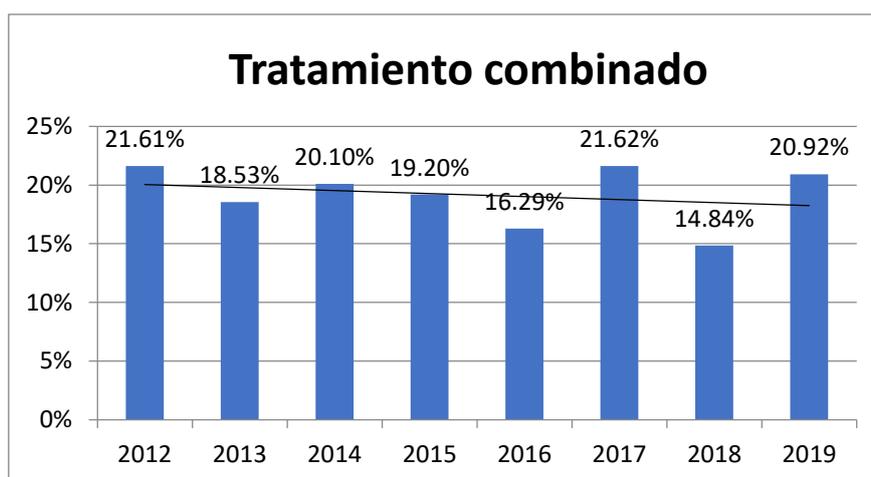
Figura 14. Porcentaje de uso de antimicrobianos de alto impacto



### 3.3.4 Uso de Tratamiento Combinado Antimicrobiano

El tratamiento combinado se indicó en casi un 20% de las prescripciones evaluadas (N=305, 19.44%) manteniéndose dicha tasa de forma homogénea a lo largo de los años (Figura 15).

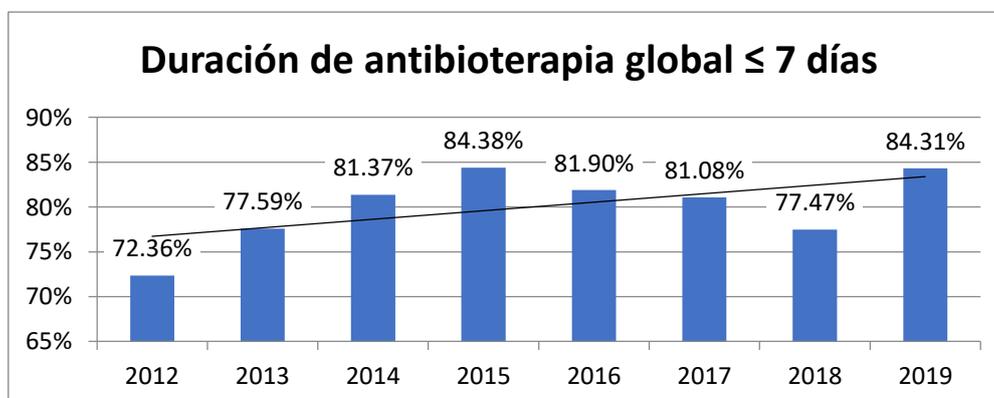
Figura 15. Porcentaje de uso de tratamiento combinado



### 3.3.5 Duración de Antibioterapia Menor o Igual a 7 Días

La tasa de prescripción de antibióticos con duración menor o igual a 7 días parece aumentar en la primera parte del periodo estabilizándose en los últimos años (Figura 16).

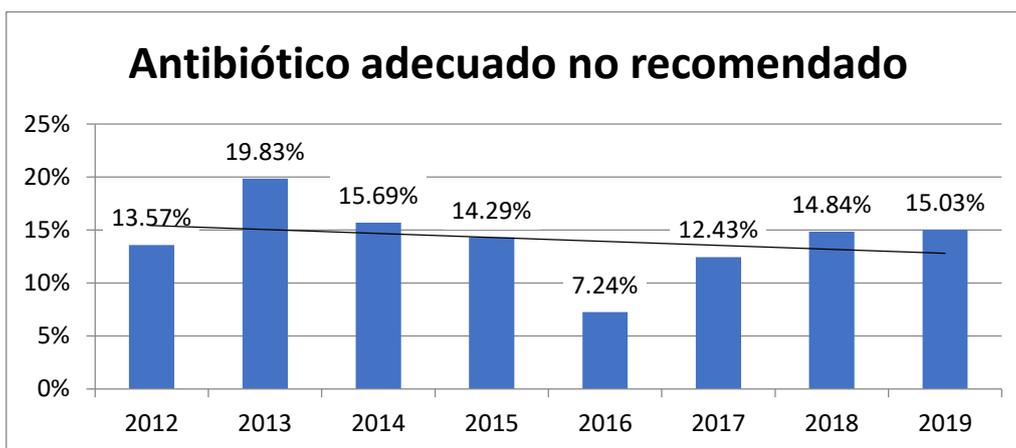
Figura 16. Porcentaje de tratamiento antimicrobiano con una duración global  $\leq 7$  días



### 3.3.6 Prescripción De Tratamiento Adecuado Pero No Recomendado Por Guía De Referencia

La tasa global de prescripciones valoradas como adecuadas pero no recomendadas por guía de referencia es del 14.13% (N=226) sin cambios destacables a lo largo del periodo de estudio (Figura 17).

**Figura 17. Porcentaje de tratamientos adecuados pero no recomendados por guía de referencia**



## PARTE 2.

### ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA EVALUACIÓN E INTERVENCIÓN DEL FARMACEUTICO Y DEL MEDICO EXPERTO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL EQUIPO PROA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN ANTIMICROBIANA HOSPITALARIA

## 1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Los objetivos específicos de la Parte 2 “ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA EVALUACIÓN E INTERVENCIÓN DEL FARMACEUTICO Y DEL MEDICO EXPERTO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL EQUIPO PROA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN ANTIMICROBIANA HOSPITALARIA” son:

1. Descripción de la metodología de intervención PROA por el farmacéutico hospitalario (primer paso): evaluación de la calidad de las prescripciones y selección de candidatos para optimización de antibioterapia.
2. Demostrar que la selección de candidatos por parte del farmacéutico hospitalario para la optimización de tratamiento antimicrobiano es adecuada y segura.
3. Descripción de la intervención PROA por el médico experto en enfermedades infecciosas (segundo paso): recomendación a prescriptor clínico sobre optimización de prescripción.
4. Impacto de la intervención en dos pasos en duración de tratamiento antimicrobiano y seguridad de los pacientes.

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.1 Ámbito del estudio

El Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVVM) es un centro del Sistema Sanitario Público de Andalucía de tercer nivel y ámbito regional. Su área de influencia es Andalucía Occidental, en concreto área norte de Sevilla y Huelva. Acoge a una población básica cercana al medio millón de habitantes y con una dotación de 900 camas.

## 2.2 Diseño y periodo de estudio

Estudio de cohortes prospectivo de pacientes adultos con prescripción antimicrobiana activa durante el ingreso hospitalario entre febrero de 2014 y marzo 2016.

## 2.3 Población de estudio. Criterios inclusión y exclusión

La población de estudio incluye a todos los pacientes hospitalizados del HUVM que presentaran una prescripción de antibiótico activa de algún antibiótico considerado de alto impacto ecológico o económico en la guía de referencia del centro: carbapenémicos (meropenem, Imipenem, ertapenem), piperacilina-tazobactam, cefepime, aztreonam, vancomicina, teicoplanina, daptomicina, linezolid, tigeciclina, colistina, fosfomicina, voriconazol, anfotericina B y equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina)

Se excluyeron aquellos pacientes pertenecientes al área pediátrica o de cuidados intensivos de adultos en el momento de la intervención por disponer de programas de uso apropiado de antimicrobianos específicos e independientes al general el resto del centro. En estas unidades, además de seguir una sistemática de trabajo diferente, durante el periodo de estudio, no disponían de prescripción electrónica lo que anula la posibilidad de identificar a los potenciales candidatos a incluir. Para este trabajo, se excluyen las prescripciones con intención profiláctica.

## 2.4 Intervención PROA: procedimientos, fuentes de información y recogida de datos.

La intervención consistía en la implantación y desarrollo de un programa estructurado de asesorías no impositivas post-prescripción y *feedback* a prescriptores para la optimización del uso de antimicrobianos de alto impacto (ecológico y/o económico) llevadas a cabo por un equipo multidisciplinar. El diseño y objetivos de este programa se realizaba bajo el amparo de la Comisión de Infecciones y Política antibiótica del HUVM y como parte de los subprogramas PROA del Programa Integral de Prevención y Control de las infecciones

relacionadas con la asistencia sanitaria y uso apropiado de los antimicrobianos (PIRASOA)(43) de la Consejería de Salud y Bienestar Social de la Junta de Andalucía.

El modelo de intervención propuesto se basaba en una intervención en dos pasos siguiendo la recomendación de las guías de referencia para las auditorias post-prescripción de optimización de antimicrobianos (39,42) y consistió en:

### **1) Evaluación preliminar y selección de pacientes con tratamiento antibiótico inapropiado realizada por el farmacéutico hospitalario**

El farmacéutico hospitalario del equipo PROA identificaba a diario los pacientes con al menos, una prescripción de antibiótico de alto impacto utilizando el programa de prescripción electrónica del centro (Farmatools®) y sintetizaba toda la información relevante procedente de la historia clínica (Diraya®) sobre el diagnóstico sindrómico y etiológico de la infección, así como de la situación clínica del paciente. Para facilitar la evaluación de la prescripción, el farmacéutico clínico seguía un patrón de recogida de datos estructurado previamente definido (Figura 18).

Entre la información que se recogía se incluían datos relativos a:

- a) Foco infeccioso o síndrome descrito por el médico prescriptor.
- b) Adquisición de la infección que pudiera condicionar los patógenos a cubrir.
- c) Gravedad al inicio de la infección.
- d) Factores de riesgo para microorganismos multirresistentes: factores intrínsecos como el *score* de Charlson para evaluar comorbilidad de base del paciente, presencia de dispositivos, inmunosupresión, presencia de dispositivos, que condicionara la respuesta inmunológica del paciente o cirugías cercanas.
- e) Historial de resultados microbiológico tanto en muestras clínicas como de colonización.
- f) Resultados analíticos: fundamentalmente se valoraba la evolución de los biomarcadores clásicos de inflamación e infección: leucocitos, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT). También se valoraban marcadores indirectos de

- función renal (creatinina y urea sérica) y hepática (albúmina, transaminasas y bilirrubina) así como marcadores de potencial toxicidad asociada a fármacos como hemoglobina y las plaquetas en caso de linezolid por riesgo de anemia y trombopenia inducida o creatinina-quinasa en el caso de daptomicina por aumentar el riesgo de rabdomiólisis.
- g) Resultados de otras pruebas complementarias como imágenes radiológicas: el farmacéutico revisaba los informes por parte del radiólogo (o cardiólogo en caso de ecocardiografías), para detectar colecciones o cualquier tipo de orientación diagnóstica que pudiera ser de utilidad para la posterior valoración por parte del médico experto en enfermedades infecciosas.
- h) Registros de enfermería relativa a constantes (fiebre, tensión arterial) y tipo de dieta que nos pudieran condicionar la vía de administración una vez alcanzada la estabilidad clínica.
- i) Medicación concomitante para la identificación de potenciales interacciones medicamentosas (por ejemplo, meropenem y ácido valproico) o con la nutrición tanto parenteral como enteral (por ejemplo, posaconazol y alimentos grasos; ciprofloxacino y cationes de calcio por formación de complejos por quelación) o para detectar incompatibilidad de administración endovenosa conjunta (por ejemplo, meropenem y pantoprazol por riesgo de precipitación).
- j) Alergias documentadas en el paciente que pudieran condicionar primera línea de tratamiento recomendado por las guías (ej. alergia a penicilinas).
- k) Datos de la prescripción, tanto antibióticos activos como usados previamente por el riesgo incrementado de desarrollo de resistencias antimicrobianas. Se recogieron datos de los principios activos, dosis, vía de administración (oral o endovenosa) así como los días de tratamiento.
- l) Evaluación preliminar del tratamiento según la guía de referencia del HUVM (*gold standard*)(123). En función de la evaluación de la prescripción antimicrobiana, el farmacéutico clasificaba los pacientes en 2 grupos:
- **Prescripción apropiada** que no serían intervenidas por el equipo PROA por estar clínicamente indicada (CI),
  - **Prescripción inapropiada** con posibilidad de algún tipo de optimización. Estos pacientes eran seleccionados para una potencial intervención por parte del

médico experto en enfermedades infecciosas. El motivo de prescripción inapropiada se agrupaba en:

- **Antibiótico innecesario**, cuando el síndrome clínico del paciente no precisaba el uso de antibioterapia
- **Antibiótico inadecuado o no activo** a los patógenos aislados o esperados
- **Antibiótico adecuado pero no recomendado** por guía de referencia. Esto ocurría cuando el fármaco elegido presentaba cobertura microbiológica suficiente pero no estaba entre las opciones recomendadas de la guía para el síndrome tratado.
- **Dosis inapropiada.**
- **Vía de administración inapropiada.**
- **Duración inapropiada.**

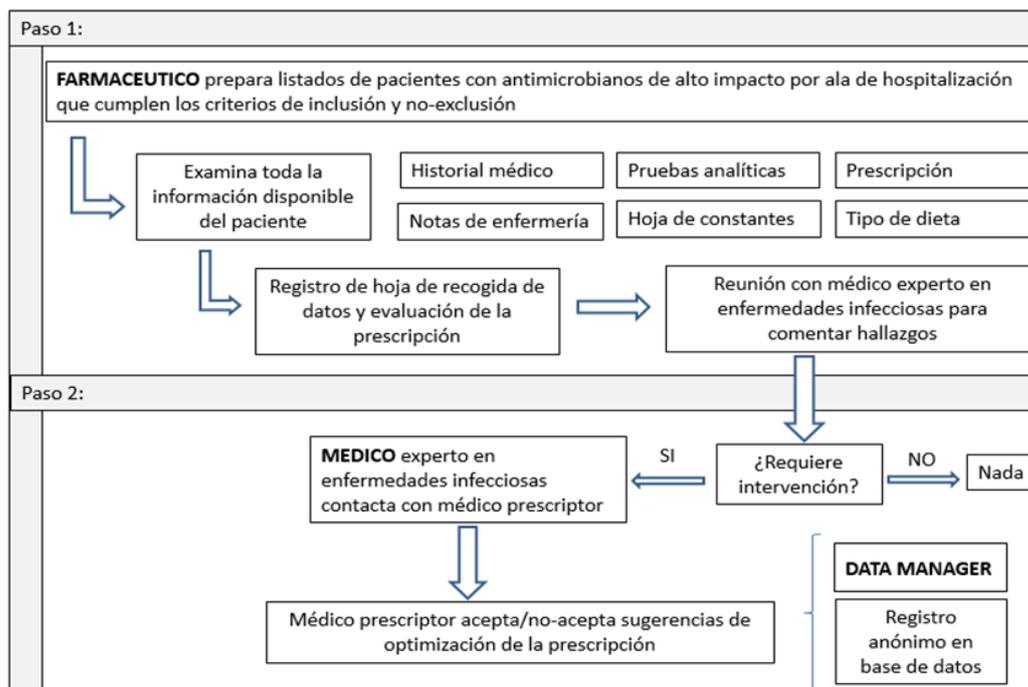
**Figura 18. Guión para la síntesis de información relevante del paciente para la evaluación de la prescripción antimicrobiana y selección preliminar para intervención del farmacéutico PROA.**

Fecha _____ Habitación _____ Servicio _____
<b>TIPO DE INFECCIÓN:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gravedad al inicio: No-sepsis / sepsis / sepsis grave-shock séptico</li> <li>- Adquisición comunitaria: si /no</li> <li>- Foco de la infección y síndrome clínico: _____/_____</li> <li>- Control del foco (ej. drenaje): _____</li> </ul>
<b>FACTORES DE RIESGO PARA MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comorbilidad:</li> <li>- Inmunosupresión</li> <li>- Intervencionismos recientes/dispositivos</li> <li>- Antibioterapia previa</li> </ul>
<b>RESULTADOS DE MICROBIOLOGÍA:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tipo de muestra/s: _____</li> <li>- Microorganismo/s aislado/s y patrón de susceptibilidad: _____</li> <li>- Estudio/s de colonización: _____</li> <li>- Historial microbiológico relevante: _____</li> </ul>
<b>RESULTADOS ANALÍTICOS y RADIOLÓGICOS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evolución de los biomarcadores:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- PCR: fecha _____ valor _____; Previas: fecha _____ valor _____;</li> <li>- PCT: fecha _____ valor _____; Previas: fecha _____ valor _____;</li> <li>- Leucocitos (recuento): fecha _____ valor _____; Previas: fecha _____ valor _____;</li> </ul> </li> <li>- Otras pruebas de laboratorio alteradas (creatinina sérica, alanina transaminasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP), albúmina, bilirrubina, hemoglobina, recuento de plaquetas) _____</li> <li>- Resultados relevantes de imágenes radiológicas _____</li> </ul>
<b>MEDICACIÓN CONCOMITANTE RELEVANTES</b> (interacciones medicamentosas, compatibilidad de administración, etc.):
<b>REGISTROS DE ENFERMERÍA:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Constantes:</li> <li>- Tipo de dieta (absoluta, blanda, otras...) _____</li> </ul>
<b>ALERGIAS DOCUMENTADAS A ANTIBIÓTICOS:</b> _____
<b>PRESCRIPCIÓN ANTIMICROBIANA:</b> Tipo de tratamiento Dirigido /empírico Antibióticos activos: principio activo / dosis /vía de administración / fecha de inicio
<b>EVALUACIÓN PRELIMINAR DEL TRATAMIENTO:</b>

**2) Intervención PROA por el médico experto en enfermedades infecciosas: auditorías no impositivas de pacientes preseleccionados y *feedback* a prescriptores (Fase de intervención)**

Los pacientes con una prescripción seleccionada como inapropiada, así como aquellas dudosas, eran comentados cada mañana en una reunión presencial breve (unos 15 minutos) entre el farmacéutico y el médico experto en enfermedades infecciosas para decidir las prescripciones con posibilidad de ser optimizadas. La intervención definitiva consistía en una auditoría no impositiva dirigida al médico prescriptor con recomendaciones específicas para optimizar el tratamiento antimicrobiano del paciente. Dichas asesorías podían realizarse de forma verbal, escrita o ambas, pudiendo el receptor aceptar o no las sugerencias de optimización. Finalmente, y de cara al posterior análisis de datos, la información derivada de la intervención se registraba en una base de datos anonimizada por una data manager del servicio de Enfermedades Infecciosas. La figura 19 muestra el circuito de trabajo para la realización de las auditorías post-prescripción y *feedback* a prescriptores en dos pasos.

**Figura 19. Algoritmo de trabajo para la realización de las auditorías post-prescripción**



## 2.5 Variables

### 2.5.1 Variables Explicativas

- **VARIABLES DEMOGRÁFICAS:**

- **Edad:** años
- **Sexo:** género del paciente categorizado como hombre o mujer
- **Servicio o unidad clínica a la que pertenece el paciente**
- **Fecha de ingreso**

- **ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN:**

Por la cronología de la recogida de datos, la adquisición de la infección se clasificaba según la definición clásica del CDC (156):

- **Infecciones nosocomiales**, se consideran aquellas que acontecían después de 48 horas de ingreso hospitalario, y cuyos síntomas no estaban presentes al ingreso o en las primeras 48 horas; o aquellas que ocurrían antes de 7 días tras el alta hospitalaria.
- **Infecciones relacionadas con la atención sanitaria**, se incluyen aquellas secundarias a terapia intravenosa domiciliaria; a un procedimiento diagnóstico o terapéutico realizado de forma ambulatoria en los 30 días previos al episodio; en pacientes en hemodiálisis crónica, diálisis peritoneal o que reciban quimioterapia intravenosa ambulatoria en los 30 días previos o infecciones en pacientes con ingresos prolongados o procedentes de residencias de ancianos y en centros de larga estancia.

A efectos de análisis de datos, las infecciones nosocomiales clásicas y las infecciones adquiridas por pacientes de la comunidad en contacto con la asistencia sanitaria se agruparon en una la categoría **infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS)**.

- **Infecciones comunitarias**, cuando no cumple ninguna de las condiciones previas.

- **VARIABLES DEMOGRÁFICAS: FACTORES INTRÍNSECOS:**

Para estimar la gravedad de la enfermedad de base se utilizó el **Índice de Charlson**, score que predice la probabilidad de muerte durante el ingreso hospitalario en base a la patología de base (134). El índice de Charlson se construye mediante la suma de puntos en función de las patologías del paciente.

- **VARIABLES CLÍNICAS:**

a) **Gravedad el cuadro clínico al inicio de la infección.** Para ello se recogió la presencia y gravedad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica según las definiciones vigentes en el momento de recogida de datos del estudio (157):

- **Sepsis:** presencia de al menos dos de los siguientes: fiebre ( $T^a \geq 38^{\circ}\text{C}$ ) o hipotermia ( $\leq 36^{\circ}\text{C}$ ), taquicardia  $> 90$  síntoles/minuto, taquipnea  $> 20$  respiraciones/minuto o  $\text{Pa CO}_2 < 32\text{mmHg}$ , y leucocitosis ( $> 12.000/\text{mm}^3$ ) o leucopenia ( $< 4.000 \text{ mm}^3$ ).
- **Sepsis grave:** presencia además de hipotensión o hipoperfusión que no cede con aporte de fluidos.
- **Shock séptico:** hipotensión o hipoperfusión que no cede con aporte de fluidos y que precisa de la administración de aminas vasoactivas (dopamina, etc).

A efectos de análisis de datos, se agruparon las dos últimas categorías en una única variable **sepsis grave/ shock séptico**.

b) **Foco de la infección**, pudiendo ser:

- Respiratorio: incluyendo neumonía, neumonía asociada a ventilación mecánica y otros a excepción de infecciones respiratorias de vías altas.
- Abdominal: Intraabdominal/vía biliar/gastroenteritis
- Urinario
- Piel y partes blandas y osteoarticular
- Endovasculares: incluyendo bacteriemias, endocarditis
- Otros

- **VARIABLES MICROBIOLÓGICAS:**
  - **Tipo de muestras y resultados microbiológicos** (etiología y resistencias a antibióticos de los aislados) más significativos.
- **PRESCRIPCIÓN ANTIMICROBIANA:**
  - a) **Motivo de la prescripción:**
    - **Tratamiento empírico:** será considerado aquel que se indicó antes de conocer la sensibilidad del microorganismo causante
    - **Tratamiento dirigido:** cuando la indicación se produce una vez conocida la sensibilidad del microorganismo causante
  - b) **Indicación de monoterapia/terapia combinada**
  - c) **Antibióticos prescritos, especificando:**
    - Principio activo
    - Dosis
    - Intervalo
    - Vía de administración
    - Duración
  - d) **Calidad de la prescripción antimicrobiana y motivos de prescripción inapropiada,** concretando, como ya se ha explicado previamente, si el tratamiento era apropiado y en su defecto se registraba el motivo de prescripción inapropiada como: antibiótico innecesario; inadecuado o no activo; adecuado pero no recomendado por guía de referencia; dosis inapropiada; vía de administración inapropiada o duración inapropiada.
- **PRESCRIPCIÓN ANTIMICROBIANA VARIABLES RELACIONADAS CON LA INTERVENCIÓN DEL MÉDICO EXPERTO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS:**
  - a) **Modo de intervención:** oral/ escrita/ ambas
  - b) **Tipo de intervención:** desescalada (cambio de agente terapéutico hacia uno de menos espectro microbiológico) o finalización del tratamiento antibiótico.
  - c) **Duración de la prescripción hasta la intervención** en días

### 2.5.2 Variables Resultado

- a) **Mortalidad cruda a 30 días** desde la evaluación de la prescripción.
- b) **Reingreso hospitalario a 90 días** desde el alta hospitalaria.
- c) **Infección o colonización con aislamiento de patógenos multirresistentes en 90 días** posteriores al alta (se definen como organismos multirresistentes (MDR) aquellos resistentes in vitro a más de dos agentes antimicrobianos) (158).
- d) **Desarrollo de infección por *C. difficile* a 90 días** desde alta.
- e) **Duración del tratamiento antimicrobiano de alto impacto** expresado en días.

### 2.6 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características de las prescripciones observadas. Para las variables cualitativas se utilizó la frecuencia absoluta y relativa de cada uno de los valores de las variables, y para las variables cuantitativas la mediana y rango intercuartílico. La magnitud de la asociación entre la exposición a diferentes variables y la valoración de las variables resultado se estimó calculando los odds ratio con intervalos de confianza del 95%. Para los análisis bivariados se utilizó el test de chi cuadrado para la comparación de variables cualitativas o el de Fisher en caso necesario, y el de la T de Student para comparar medias en las variables cuantitativas. Como prueba no paramétrica para análisis de variables continuas se empleó la prueba de Kruskal-Wallis. Para los análisis multivariantes, se hizo uso de la regresión logística múltiple para variables resultado categóricas y un modelo lineal generalizado para las variables resultado continuas. Todas las pruebas se realizaron con STATA 15.0. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de p era inferior a 0,05 o en el caso del intervalo de confianza del 95% cuando el intervalo cruza el valor cero por representar el punto en que el evento es igualmente probable en ambos grupos.

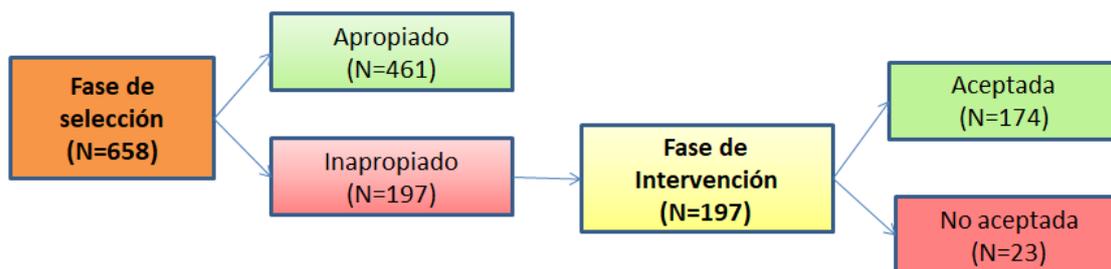
## 2.7 Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío (Código 0278-N-22), con validez para toda la Comunidad Autónoma de Andalucía, y no se requirió consentimiento informado de los pacientes (Anexo 7).

## 3. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron un total de 658 pacientes con prescripción activa de al menos uno de los antimicrobianos de alto impacto. El farmacéutico hospitalario, tras la evaluación preliminar de la prescripción, clasificó 461 (70.1%) prescripciones como “apropiadas” por estar clínicamente indicadas en el momento del *screening*, mientras que 197 (29.9%) fueron seleccionados como candidatas para intervención de optimización por parte del médico experto en enfermedades infecciosas (Figura 20).

**Figura 20. Clasificación de las prescripciones antimicrobianas según la fase de la auditoría post-prescripción y *feedback* (selección o intervención).**



### 3.1 Fase de selección: características de los pacientes y sus prescripciones antimicrobianas.

En la tabla 17 podemos observar las características demográficas, clínicas, epidemiológicas y de prescripción según los pacientes fueron seleccionados por el farmacéutico PROA hospitalario para intervención o no en función de la valoración de la prescripción como apropiada o inapropiada. Como diferencias podemos observar que en el grupo clasificado como inapropiado hay mayor volumen de pacientes de servicios médicos. Sin embargo, proporcionalmente, en los pacientes a cargo de servicios quirúrgicos, fundamentalmente a cargo de cirugía general, la prevalencia de prescripción inapropiada fue mayor que en los servicios médicos. El 65.65% de las prescripciones fueron empíricas, que tuvieron una mayor tasa de prescripciones inapropiadas de forma significativa, al igual que si no se produjo la toma de muestras previa a la prescripción.

**Tabla 17. Análisis descriptivo de las características de los pacientes en función de ser sus prescripciones antimicrobianas seleccionadas por el farmacéutico del equipo PROA como apropiadas o no.**

		TOTAL (N=658)	Apropiado (N=461)	Inapropiado (N=197)	p
		N (%)	N (%)	N (%)	
<b>Variables demográficas</b>					
<b>Edad</b>	Edad (mediana, IQR)	69 (57-80)	69 (57-80)	71 (58-80)	0.744
	Edad 15-64	249 (37.84%)	179 (38.83%)	70 (35.53%)	0.425
	Edad >65	409 (62.16%)	282 (61.17%)	127 (64.47%)	
<b>Sexo</b>	Hombre	406 (61.70%)	287 (62.26%)	119 (60.41%)	0.655
	Mujer	252 (38.30%)	174 (37.74%)	78 (39.59%)	
<b>Charlson</b>	Charlson (mediana, IQR)	3 (1-4)	3 (2-4)	2 (1-4)	0.139
	Score < 2	315 (47.87%)	209 (45.34%)	106 (53.81%)	0.060
	Score ≥ 2	328 (49.85%)	240 (52.06%)	88 (44.67%)	
<b>Año</b>	2014	273 (41.49%)	204 (44.25%)	69 (35.03%)	<b>0.012</b>
	2015	283 (43.01%)	181 (39.26%)	102 (51.78%)	
	2016	102 (15.50%)	76 (16.49%)	26 (13.20%)	

<b>Tipo de ingreso hospitalario</b>					
<b>Tipo de servicio</b>	Quirúrgico	196 (29.79%)	124 (26.90%)	72 (36.55%)	<b>0.013</b>
	Médico	462 (70.21%)	337 (73.10%)	125 (63.45%)	
<b>Servicio clínico</b>	Medicina interna	204 (31.00%)	138 (29.93%)	66 (33.50%)	<b>&lt;0.001</b>
	Cirugía general	135 (20.52%)	74 (16.05%)	61 (30.96%)	
	Enf. Infecciosas	63 (9.57%)	58 (12.58%)	5 (2.54%)	
	Digestivo	50 (7.60%)	41 (8.89%)	9 (4.57%)	
	Hematología	39 (5.93%)	36 (7.81%)	3 (1.52%)	
	Oncología	33 (5.02%)	21 (4.56%)	12 (6.09%)	
	Otros	134 (20.36%)	93 (20.17%)	41 (20.81%)	
<b>Tipo de infección y tratamiento</b>					
<b>Gravedad</b>	No	246 (37.39%)	175 (37.96%)	71 (36.04%)	0.630
	Sepsis	268 (40.73%)	188 (40.78%)	80 (40.61%)	
	Sepsis grave/shock	128 (19.45%)	85 (18.44%)	43 (21.83%)	
<b>Adquisición</b>	Comunitaria	270 (41.03%)	182 (39.48%)	88 (44.67%)	0.215
	IRAS	388 (58.97%)	279 (60.52%)	109 (55.33%)	
<b>Foco de la infección</b>	<b>Respiratorio</b>	129 (19.60%)	92 (19.96%)	37 (18.78%)	0.339
	- Neumonía	97 (14.74%)	69 (14.97%)	28 (14.21%)	
	<b>Abdominal</b>	179 (27.20%)	120 (26.03%)	59 (29.95%)	
	- Abdominal	120 (18.24%)	81 (17.57%)	39 (19.80%)	
	- Biliar	59 (8.97%)	39 (8.46%)	20 (10.15%)	
	<b>Urinario</b>	151 (22.95%)	101 (21.91%)	50 (25.38%)	
	<b>Endovascular</b>	58 (8.82%)	42 (9.12%)	16 (8.12%)	
	- Endocarditis	7 (1.06%)	7 (1.52%)	0 (0.00%)	
	<b>Piel y partes blandas</b>	75 (11.40%)	52 (11.28%)	23 (11.68%)	
	<b>Osteoarticular</b>	12 (1.82%)	9 (1.95%)	3 (1.52%)	
	<b>Otros</b>	54 (8.21%)	45 (9.76%)	4 (2.03%)	
<b>Tipo de tratamiento</b>	Dirigido	226 (34.35%)	188 (40.78%)	38 (19.29%)	<b>&lt;0.001</b>
	Empírico	432 (65.65%)	273 (59.22%)	159 (80.71%)	
<b>Toma de muestras</b>	No	122 (18.54%)	72 (15.62%)	50 (25.38%)	<b>0.003</b>
	Sí	536 (81.46%)	389 (84.38%)	147 (74.62%)	
<b>Agente etiológico identificado</b>	No	165 (25.08%)	120 (26.03%)	45 (22.84%)	<b>0.013</b>
	Sí	371 (56.38%)	269 (58.35%)	102 (51.78%)	

	Sin muestras	122 (18.54%)	72 (15.62%)	50 (25.38%)	
<b>Infección polimicrobiana</b>	No	294 (44.68%)	214 (46.42%)	80 (40.61%)	0.289
	Sí	77 (11.70%)	55 (11.93%)	22 (11.17%)	
	Sin muestras	287 (43.62%)	192 (41.65%)	95 (48.22%)	

Los antimicrobianos de alto impacto prescritos con mayor frecuencia frente a bacterias Gram negativas fueron los carbapenémicos (N = 462, 70.21%), principalmente ertapenem (N = 229, 34.80%), mientras que linezolid y vancomicina lo son fueron para infecciones por Gram positivos (N = 40, 6.08% y N = 36, 5.47% respectivamente). La Tabla 18 muestra los antibióticos y aislados microbiológicos más frecuentes respecto a haber sido seleccionado o no para intervención. Se prescribió terapia combinada con al menos un antibiótico de alto impacto en 162 pacientes (24.96%), en su mayoría meropenem con vancomicina o linezolid. Aztreonam se indicó en 48 pacientes (7.30%), aunque la alergia a betalactámicos se documentó sólo en 26 casos (3.95%). La prescripción de antifúngicos de alto impacto supuso 69 de las prescripciones evaluadas (10.49%).

**Tabla 18. Antimicrobianos y microorganismos identificados con mayor frecuencia según el grupo seleccionado para intervención PROA.**

		<b>TOTAL (N=658)</b>	<b>Apropiado (N=461)</b>	<b>Inapropiado (N=197)</b>
		<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
<b>Antimicrobiano prescrito</b>				
<b>Anti-Gram Negativo</b>	<	229 (34.80%)	153 (33.19%)	76 (38.58%)
	Meropenem	198 (30.09%)	142 (30.80%)	56 (28.43%)
	Imipenem	35 (5.32%)	19 (4.12%)	16 (8.12%)
	Aztreonam	48 (7.29%)	30 (6.51%)	18 (9.14%)
<b>Anti- <i>S. aureus</i> resistente a meticilina (MRSA)</b>	Vancomicina	36 (5.47%)	26 (5.64%)	10 (5.08%)
	Daptomicina	26 (3.95%)	20 (4.34%)	6 (3.05%)
	Linezolid	40 (6.08%)	31 (6.72%)	9 (4.57%)
	Teicoplanina	12 (1.82%)	8 (1.74%)	4 (2.03%)
<b>Antifúngicos de alto impacto</b>	No	589 (89.51%)	407 (88.29%)	182 (92.39%)
	Sí	69 (10.49%)	54 (11.71%)	15 (7.61%)
<b>Terapia combinada con antibióticos de alto impacto</b>	No	595 (90.43%)	415 (90.02%)	180 (91.37%)
	Sí	63 (9.57%)	46 (9.98%)	17 (8.63%)
<b>Terapia combinada</b>	No	496 (75.38%)	345 (74.84%)	151 (76.65%)

	Sí	162 (24.62%)	116 (25.16%)	46 (23.35%)
<b>Alergia a betalactámicos</b>	No	615 (93.47%)	424 (91.97%)	191 (96.95%)
	Sí	26 (3.95%)	20 (4.34%)	6 (3.05%)
	Desconocido	17 (2.58%)	17 (3.69%)	0 (0.00%)
<b>Microbiología</b>				
<b>Bacilos Gram negativos identificados</b>		262 (39.82%)	185 (40.13%)	77 (39.09%)
<i>Escherichia coli</i>		110 (16.72%)	74 (16.05%)	36 (18.27%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		49 (7.45%)	40 (8.68%)	9 (4.57%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		41 (6.23%)	28 (6.07%)	13 (6.60%)
<i>Enterobacter cloacae</i>		17 (2.58%)	12 (2.60%)	5 (2.54%)
<i>Enterobacteriaceae</i> resistente a cefalosporinas		81 (12.31%)	71 (15.40%)	10 (5.08%)
Resistencia a carbapenémicos		6 (0.91%)	2 (0.43%)	4 (2.03%)
<b>Cocos Gram positivos identificados</b>		104 (15.81%)	72 (15.62%)	32 (16.24%)
<i>Staphylococcus aureus</i>		31 (4.71%)	26 (5.64%)	5 (2.54%)
MRSA		16 (2.43%)	14 (3.04%)	2 (1.02%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		20 (3.04%)	18 (3.90%)	3 (1.52%)
<i>Enterococcus faecalis</i>		16 (2.43%)	12 (2.60%)	4 (2.03%)
<i>Enterococcus faecium</i>		16 (2.43%)	10 (2.17%)	7 (3.55%)
<b>Anaerobios identificados</b>		7 (1.06%)	5 (1.08%)	2 (1.02%)
<i>Bacteroides fragilis</i>		5 (0.76%)	5 (1.08%)	0 (0.00%)
<b>Hongos identificados</b>		43 (6.53%)	35 (7.59%)	8 (4.06%)
<i>Aspergillus fumigatus</i>		13 (1.98%)	12 (2.60%)	1 (0.51%)
<i>Candida albicans</i>		19 (2.89%)	15 (3.25%)	4 (2.03%)
<i>Candida no-albicans</i>		9 (1.37%)	8 (1.74%)	1 (0.51%)
Resistentes a fluconazol		8 (1.22%)	8 (1.74%)	0 (0.00%)
<b>Otras etiologías identificadas</b>		10 (1.52%)	9 (1.95%)	1 (0.51%)
<i>Leishmania</i> spp.		4 (0.61%)	3 (0.65%)	1 (0.51%)
<i>Nocardia</i> spp.		1 (0.15%)	1 (0.22%)	0 (0.00%)
<i>Rhizopus</i> spp.		2 (0.30%)	2 (0.43%)	0 (0.00%)
<i>Rhodotorula</i> spp.		1 (0.15%)	1 (0.22%)	0 (0.00%)
<i>Mycobacterium</i> spp.		2 (0.30%)	2 (0.43%)	0 (0.00%)

### 3.2 Fase de intervención: características de los pacientes, sus prescripciones antimicrobianas y la intervención.

De los 197 pacientes candidatos a una intervención dirigida al médico prescriptor en un segundo tiempo, la adherencia a las recomendaciones no impositivas por parte del médico experto en enfermedades infecciosas fue del 88.33% (N=174 pacientes).

La tabla 19 muestra las características demográficas y clínicas de los pacientes según la aceptación a las recomendaciones de optimización de tratamiento realizadas al médico prescriptor por parte del médico experto en enfermedades infecciosas.

**Tabla 19. Análisis descriptivo del grupo de intervención según la aceptación de las recomendaciones de optimización de tratamiento realizadas al médico prescriptor por parte del médico experto en enfermedades infecciosas.**

		Intervención			p
		TOTAL (N=197)	Aceptada (N=174)	No aceptada (N=23)	
		N (%)	N (%)	N (%)	
<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</b>					
<b>Edad</b>	Edad (mediana, IQR)	69 (56-80)	71 (56-80)	72 (60-78)	0.738
	Edad 15-64	70 (35.53%)	62 (35.63%)	8 (34.78%)	0.936
	Edad >65	127 (64.47%)	112 (64.37%)	15 (65.22%)	
<b>Sexo</b>	Hombre	119 (60.41%)	107 (61.49%)	12 (52.17%)	0.390
	Mujer	78 (39.59%)	67 (38.51%)	11 (47.83%)	
<b>Año</b>	2014	69 (35.03%)	61 (35.06%)	8 (34.78%)	0.999
	2015	102 (51.78%)	90 (51.72%)	12 (52.17%)	
	2016	26 (13.20%)	23 (13.22%)	3 (13.04%)	
<b>Charlson</b>	Charlson (mediana, IQR)	3 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-3)	0.086
	Score < 2	106 (53.81%)	92 (52.87%)	14 (60.87%)	0.368
	Score ≥ 2	88 (44.67%)	80 (45.98%)	8 (34.78%)	
<b>Tipo de ingreso hospitalario</b>					
<b>Tipo de servicio</b>	Quirúrgico	72 (36.55%)	66 (37.93%)	6 (26.09%)	0.268
	Médico	125 (63.45%)	108 (62.07%)	17 (73.91%)	
<b>Servicio clínico</b>	Medicina interna	66 (33.50%)	59 (33.91%)	7 (30.43%)	0.252
	Cirugía general	61 (30.96%)	56 (32.18%)	5 (21.74%)	
	Enf. infecciosas	5 (2.54%)	5 (2.87%)	0 (0.00%)	
	Digestivo	9 (4.57%)	7 (4.02%)	2 (8.70%)	

	Hematología	3 (1.52%)	2 (1.15%)	1 (4.35%)	
	Oncología	12 (6.09%)	12 (6.90%)	0 (0.00%)	
	Otros	41 (20.81%)	33 (18.97%)	8 (34.78%)	
<b>Tipo de infección y tratamiento</b>					
<b>Gravedad</b>	No	71 (36.04%)	65 (37.36%)	6 (26.09%)	0.590
	Sepsis	80 (40.61%)	69 (39.66%)	11 (47.83%)	
	Sepsis grave/shock	43 (21.83%)	38 (21.84%)	5 (21.74%)	
<b>Adquisición</b>	Comunitaria	88 (44.67%)	76 (43.68%)	12 (52.17%)	0.441
	IRAS	109 (55.33%)	98 (56.32%)	11 (47.83%)	
<b>Foco de la infección</b>	Respiratorio	37 (18.78%)	30 (17.24%)	7 (30.43%)	0.314
	Abdominal (includ. Biliar)	59 (29.95%)	52 (29.89%)	7 (30.43%)	
	Urinario	50 (25.38%)	44 (25.29%)	6 (26.09%)	
	Otros	51 (25.89%)	48 (27.59%)	3 (13.04%)	
<b>Tipo de tratamiento</b>	Dirigido	38 (19.29%)	36 (20.69%)	2 (8.70%)	0.171
	Empírico	159 (80.71%)	138 (79.31%)	21 (91.30%)	
<b>Toma de muestras</b>	No	50 (25.38%)	42 (24.14%)	8 (34.78%)	0.270
	Sí	147 (74.62%)	132 (75.86%)	15 (65.22%)	
<b>Agente etiológico identificado</b>	No	45 (22.84%)	37 (21.26%)	8 (34.78%)	0.090
	Sí	102 (51.78%)	95 (54.60%)	7 (30.43%)	
	Sin muestras	50 (25.38%)	42 (24.14%)	8 (34.78%)	
<b>Infección polimicrobiana</b>	No	80 (40.61%)	74 (42.53%)	6 (26.09%)	0.086
	Sí	22 (11.17%)	21 (12.07%)	1 (4.35%)	
	Sin muestras	95 (48.22%)	79 (45.40%)	16 (69.57%)	

Los principales motivos por la que las prescripciones fueron evaluadas como inapropiadas se detallan en la tabla 20. Destacan los tratamientos “adecuados pero no recomendados por la guía local de referencia del centro” (N = 113, 57.36%) seguido de una “duración inadecuada” del tratamiento (N = 42, 21.32%) con unas tasas de aceptación del 88.50% y 85.71% respectivamente. Concretamente, el cambio a un antibiótico de menor espectro (desescalada) representó el 73.60% (N = 145) de las intervenciones y la discontinuación del tratamiento fue del 26.40% (N = 52) con tasas de aceptación de 88.97% y 86.53% respectivamente. El modo de intervención más utilizado y con mayor grado de aceptación de la recomendación fue la oral directamente con el médico prescriptor: oral exclusivamente en 53 casos, 26.90% (88.68% aceptación) y oral acompañado de recomendación escrita en la historia del paciente en 65, 32.99% (95.39% aceptación). En

caso de 79 prescripciones en los que la recomendación de optimización se hizo exclusivamente con una anotación escrita en la historia clínica, la aceptación fue del 82.27%.

**Tabla 20. Razones por las que la prescripción es evaluada como inapropiada, modo y tipo de intervención del médico especialista en enfermedades infecciosas.**

	Intervención		
	TOTAL (N=197)	Aceptada (N=174)	No aceptada (N=23)
	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Motivos de prescripción inapropiada</b>			
Adecuado pero no recomendado	113 (57.36%)	100 (57.47%)	13 (56.52%)
Duración inadecuada	42 (21.32%)	36 (20.69%)	6 (26.09%)
Inadecuado por espectro	21 (10.66%)	19 (10.92%)	2 (8.70%)
Innecesario	18 (9.14%)	16 (9.20%)	2 (8.70%)
Dosis inapropiada	2 (1.02%)	2 (1.15%)	0 (0.00%)
Vía de administración inapropiada	1 (0.51%)	1 (0.57%)	0 (0.00%)
<b>Modo de intervención</b>			
Escrita	79 (40.10%)	65 (37.36%)	14 (60.87%)
Escrita y oral	65 (32.99%)	62 (35.63%)	3 (13.04%)
Oral	53 (26.90%)	47 (27.01%)	6 (26.09%)
<b>Tipo de intervención</b>			
Desescalada	145 (73.60%)	129 (74.14%)	16 (69.57%)
Discontinuación	52 (26.40%)	45 (25.86%)	7 (30.43%)

Entre los pacientes no intervenidos y aquellos en los que se produjo la intervención y aceptaron la recomendación por parte del médico experto en enfermedades infecciosas, quisimos analizar las diferencias en cuanto a las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes observándose que se mantenían las diferencias obtenidas en la fase de selección de pacientes candidatos de intervención en cuanto al año, el tipo de servicio clínico, el tipo de tratamiento, la toma de muestras y la identificación del patógeno (tabla 21).

**Tabla 21. Análisis descriptivo de las características de los pacientes en función de ser sus prescripciones antimicrobianas seleccionadas por el farmacéutico del equipo PROA como apropiadas o candidatas para intervención y aceptación de la recomendación.**

		No intervención (N=461)	Intervención aceptada (N=174)	P
		N (%)	N (%)	
<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</b>				
<b>Edad</b>	Edad (mediana, IQR)	69 (57-80)	71 (56-80)	0.828
	Edad 15-64	179 (38.83%)	62 (35.63%)	0.459
	Edad >65	282 (61.17%)	112 (64.37%)	
<b>Sexo</b>	Hombre	287 (62.26%)	107 (61.49%)	0.860
	Mujer	174 (37.74%)	67 (38.51%)	
<b>Charlson</b>	Charlson (mediana, IQR)	3 (2-4)	2 (1-4)	0.365
	Score < 2	209 (45.34%)	92 (52.87%)	0.121
	Score ≥ 2	240 (52.06%)	80 (45.98%)	
<b>Año</b>	2014	204 (44.25%)	61 (35.06%)	<b>0.018</b>
	2015	181 (39.26%)	90 (51.72%)	
	2016	76 (16.49%)	23 (13.22%)	
<b>Tipo de ingreso hospitalario</b>				
<b>Tipo de servicio</b>	Quirúrgico	124 (26.90%)	66 (37.93%)	<b>0.007</b>
	Médico	337 (73.10%)	108 (62.07%)	
<b>Servicio clínico</b>	Medicina interna	138 (29.93%)	59 (33.91%)	<b>&lt;0.001</b>
	Cirugía general	74 (16.05%)	56 (32.18%)	
	Enf. infecciosas	58 (12.58%)	5 (2.87%)	
	Digestivo	41 (8.89%)	7 (4.02%)	
	Hematología	36 (7.81%)	2 (1.15%)	
	Oncología	21 (4.56%)	12 (6.90%)	
	Otros	93 (20.17%)	33 (18.97%)	
<b>Tipo de infección y tratamiento</b>				
<b>Gravedad</b>	No	175 (37.96%)	65 (37.36%)	0.682
	Sepsis	188 (40.78%)	69 (39.66%)	
	Sepsis grave/shock	85 (18.44%)	38 (21.84%)	
<b>Adquisición</b>	Comunitaria	182 (39.48%)	76 (43.68%)	0.337
	IRAS	279 (60.52%)	98 (56.32%)	
<b>Foco de la infección</b>	Respiratorio	92 (19.96%)	30 (17.24%)	0.450
	Abdominal incluído biliar	120 (26.03%)	52 (29.89%)	
	Urinario	101 (21.91%)	44 (25.29%)	
	Otros	148 (32.10%)	48 (27.59%)	
<b>Tipo de tratamiento</b>	Dirigido	188 (40.78%)	36 (20.69%)	<b>&lt;0.001</b>
	Empírico	273 (59.22%)	138 (79.31%)	
<b>Toma de muestras</b>	No	72 (15.62%)	42 (24.14%)	<b>0.013</b>
	Sí	389 (84.38%)	132 (75.86%)	

<b>Agente etiológico identificado</b>	No	120 (26.03%)	37 (21.26%)	<b>0.037</b>
	Sí	269 (58.35%)	95 (54.60%)	
	Sin muestras	72 (15.62%)	42 (24.14%)	
<b>Infección polimicrobiana</b>	No	214 (46.42%)	74 (42.53%)	0.657
	Sí	55 (11.93%)	21 (12.07%)	
	Sin muestras	192 (41.65%)	174 (100.00%)	

### 3.3 Mortalidad, reingreso hospitalario, aislamiento de patógenos multirresistentes e infección por resistentes *C.difficile*

- **MORTALIDAD CRUDA 30 DÍAS:**

#### **A. FASE DE SELECCIÓN (FARMACÉUTICO HOSPITALARIO):**

Al analizar la mortalidad cruda a 30 días entre los grupos que pasan o no a ser intervenidos tras la selección del farmacéutico PROA hospitalario, encontramos que dicha selección parece no asociarse de forma independiente ni en el modelo univariante ni en el multivariante ajustando por otras variables clave como sí ocurre con la edad, el índice de Charlson, presencia de sepsis grave o shock séptico, adquisición relacionada con la atención sanitaria (IRAS) o pertenecer a un servicio médico.

En el caso de IRAS probablemente influenciado por la mayor prevalencia de patógenos resistentes como el caso de SAMR donde de los 16 aislados, 14 (3.6%) se relacionaron con la asistencia sanitaria y 2 (0.74%) con la adquisición comunitaria ( $p=0.019$ ). En el caso de unidades médicas, la mediana de edad de los pacientes es significativamente superior a las unidades quirúrgicas [71 (59-81) vs 66 (53-78),  $p<0.001$ ]. Ver Tabla 22.

**Tabla 22. Factores asociados a mortalidad cruda a 30 días en fase de selección de prescripciones candidatas a optimización de tratamiento antibiótico.**

		Mortalidad a 30 días			
		OR cruda	IC95%	OR ajustada	IC95%
<b>Edad</b>		<b>1.04</b>	<b>1.02 - 1.05</b>	<b>1.03</b>	<b>1.01 - 1.05</b>
<b>Sexo</b>	Hombre	1	ref	1	ref
	Mujer	0.97	0.65 - 1.46	1.07	0.68 - 1.67
<b>Año</b>		1.13	0.85 - 1.49	1.07	0.77 - 1.47
<b>Tipo de servicio</b>	Quirúrgico	1	ref	1	ref
	Médico	<b>3.42</b>	<b>1.96 - 5.98</b>	<b>2.30</b>	<b>1.23 - 4.29</b>
<b>Charlson score</b>		<b>1.27</b>	<b>1.15 - 1.4</b>	<b>1.18</b>	<b>1.06 - 1.32</b>
<b>Gravedad</b>	No	1	ref	1	ref
	Sepsis	0.96	0.6 - 1.55	1	0.6 - 1.65
	<b>Sepsis grave/shock</b>	<b>2.23</b>	<b>1.34 - 3.71</b>	<b>1.98</b>	<b>1.13 - 3.44</b>
<b>IRAS</b>	No	1	ref	1	ref
	Sí	<b>1.56</b>	<b>1.03 - 2.37</b>	<b>1.70</b>	<b>1.07 - 2.73</b>
<b>Tipo de tratamiento</b>	Dirigido	1	ref	1	ref
	Empírico	1.22	0.8 - 1.87	1.18	0.72 - 1.93
<b>Foco de la infección</b>	Otros focos	1	ref	1	ref
	Abdominal includ. biliar	0.79	0.44 - 1.44	0.96	0.49 - 1.86
	Urinario	1.76	1.02 - 3.03	0.90	0.49 - 1.67
	Respiratorio	2.41	1.38 - 4.2	1.67	0.89 - 3.13
<b>Selección de pacientes para intervención</b>	No	1	ref	1	ref
	Sí	0.94	0.61 - 1.46	1.01	0.63 - 1.63

\*IRAS: infección relacionada con la asistencia sanitaria. Incluye infección nosocomial y relacionada con la atención sanitaria

Durante el periodo de estudio, 123 fallecieron a los 30 días de seguimiento, lo que supone una tasa de mortalidad del 19.77%. Sin embargo, de los 658 pacientes, sólo disponemos de este dato de mortalidad de 622, por ello realizamos un análisis de sensibilidad considerando dos escenarios extremos: (1) Si incluíamos como “exitus” todos los datos faltantes (1.03; IC95%, 0.64-1.64); y (2) si los incluíamos todos como “supervivientes” (0.99; IC95%, 0.65-1.53) siendo en ambos casos la diferencias en mortalidad respecto a la selección de pacientes para intervención no significativa.

**B. FASE DE INTERVENCIÓN (MÉDICO EXPERTO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS):**

Al analizar la mortalidad cruda a 30 días entre los pacientes no intervenidos por el médico experto en enfermedades infecciosas y los que sí fueron intervenidos y sus médicos aceptaron la recomendación realizada, al igual que en la fase de selección, el seguir a recomendación de optimización del tratamiento no se asoció de forma independiente con la mortalidad en el multivariante ajustando por otras variables clave (1.05; IC 95%, 0.64-1.72) contrariamente a lo que sí ocurre con la edad; pertenecer a un servicio médico; Charlson score; presencia de sepsis grave o shock séptico o adquisición relacionada con la atención sanitaria que recordemos que incluye la infección nosocomial y la relacionada con cuidados sanitarios. . Al comparar estos dos grupos, el foco urinario se asoció de forma independiente como factor protector de mortalidad cruda a 30 días. Ver tabla 23.

**Tabla 23. Factores asociados a mortalidad cruda a 30 días al comparar los pacientes seleccionados como clínicamente indicados y aquellos cuya intervención de optimización fue aceptada.**

		Mortalidad a 30 días			
		OR cruda	IC95%	OR ajustada	IC95%
<b>Edad</b>		<b>1.04</b>	<b>1.02 - 1.05</b>	<b>1.03</b>	<b>1.01 - 1.05</b>
<b>Sexo</b>	Hombre			1	ref
	Mujer	0.97	0.65 - 1.46	1.09	0.68 - 1.72
<b>Año</b>		1.13	0.85 - 1.49	1.06	0.77 - 1.47
<b>Tipo de servicio</b>	Quirúrgico	1	ref	1	ref
	<b>Médico</b>	<b>3.42</b>	<b>1.96 - 5.98</b>	<b>2.41</b>	<b>1.27 - 4.59</b>
<b>Charlson score</b>		<b>1.27</b>	<b>1.15 - 1.40</b>	<b>1.18</b>	<b>1.06 - 1.33</b>
<b>Gravedad</b>	No	1	ref	1	ref
	Sepsis	0.96	0.60 - 1.55	1.11	0.66 - 1.85
	<b>Sepsis grave/shock</b>	<b>2.23</b>	<b>1.34 - 3.71</b>	<b>2.07</b>	<b>1.18 - 3.64</b>
<b>IRAS*</b>	No	1	ref	1	ref
	<b>Sí</b>	<b>1.56</b>	<b>1.03 - 2.37</b>	<b>1.67</b>	<b>1.04 - 2.69</b>
<b>Tipo de tratamiento</b>	Dirigido	1	ref	1	ref
	Empírico	1.22	0.80 - 1.87	1.18	0.72 - 1.93
<b>Foco de la infección</b>	Otros focos	1	ref	1	ref
	Abdominal includ. biliar	0.79	0.44 - 1.44	0.54	0.27 - 1.08
	<b>Urinario</b>	<b>1.76</b>	<b>1.02 - 3.03</b>	<b>0.53</b>	<b>0.29 - 0.97</b>
	Respiratorio	2.41	1.38 - 4.2	0.59	0.31 - 1.10
<b>Selección de pacientes para intervención</b>	No	1	ref	1	ref
	<b>Sí</b>	<b>1.39</b>	<b>0.38 - 5.01</b>	<b>1.05</b>	<b>0.64 - 1.72</b>

---

\*IRAS: infección relacionada con la asistencia sanitaria. Incluye infección nosocomial y relacionada con la atención sanitaria

Al igual que en el análisis de la mortalidad sobre los pacientes seleccionados, para comparar la mortalidad entre los pacientes no intervenidos (N=461) y los intervenidos que aceptaron la recomendación (N=174) teniendo en cuenta que sólo teníamos acceso a datos de mortalidad a 30 días en 602 casos en lugar de 635, realizamos un análisis de sensibilidad considerando nuevamente los dos escenarios extremos: (1) Si incluíamos como “exitus” todos los datos faltantes, a OR ajustada fue de 1.08 para la intervención (IC 95%, 0.66-1.75); y (2) si los incluíamos como “supervivientes”, la OR ajustada fue de 0.96 (IC 95%, 0.61-1.52), siendo en ambos casos la diferencias en mortalidad respecto a la selección de pacientes no significativa.

- **MORTALIDAD DURANTE EL INGRESO, REINGRESO HOSPITALARIO, AISLAMIENTO PATÓGENOS MULTIRRESISTENTES E INFECCIÓN POR RESISTENTES *CLOSTRIDIODES DIFFICILE* A LOS 90 DÍAS:**

#### **A. FASE DE SELECCIÓN (FARMACÉUTICO HOSPITALARIO):**

Tras la selección de pacientes, tampoco hubo diferencias significativas entre los pacientes con prescripciones consideradas por el farmacéutico como apropiadas o inapropiadas en cuanto a la mortalidad en el ingreso (77/461 [16.7%] vs 30/197 [15.2%];  $p=0.639$ ); tasa de reingreso hospitalario en 90 días (136/461 [29.5%] vs 57/197 [28.9%];  $p=0.858$ ); o el aislamiento de patógenos multirresistentes en siguientes reingresos a 90 días (15/461 [3.25%] vs 6/197 [3.0%];  $p=0.472$ ).

Por el contrario, cabe destacar que se identificaron 14 pacientes con episodios de infección por *C. difficile* en los siguientes 90 días y todos pertenecieron al grupo seleccionado con tratamiento aparentemente apropiado ( $p=0.013$ ).

#### **B. FASE DE INTERVENCIÓN (MÉDICO EXPERTO EN ENF. INFECCIOSAS):**

Tras la selección de pacientes, tampoco hubo diferencias significativas entre los pacientes con prescripciones consideradas por el farmacéutico como apropiadas o inapropiadas con

intervención aceptada en cuanto a la mortalidad en el ingreso (77/461 [16.7%] vs 27/174 [15.5%];  $p=0.719$ ); tasa de reingreso hospitalario en 90 días (136/461 [29.5%] vs 57/174 [29.3%];  $p=0.926$ ); o el aislamiento de patógenos multirresistentes en siguientes reingresos a 90 días (15/461 [3.3%] vs 6/174 [3.5%];  $p=0.443$ ). Por el contrario, en referencia a los episodios de infección por *C. difficile* en los siguientes 90 días se mantiene la diferencia significativa al identificarse los 14 pacientes en el grupo seleccionado con tratamiento aparentemente apropiado ( $p=0.020$ ).

- **DURACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS DE ALTO IMPACTO:**

Respecto a la mediana de duración de la terapia con antimicrobianos de alto impacto, se encontraron diferencias significativas según si el paciente se había intervenido o no (3 días [RIQ, 2-7] vs 8 [RIQ, 5-12],  $p<0.001$ ). Entre los intervenidos, estas diferencias se mantienen significativas dependiendo de que el médico prescriptor acepte o no la recomendación (3 días [RIQ, 2-6] vs 5 [RIQ, 3-12],  $p<0.010$ ). También parecen prolongarse más en infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria respecto a la comunitaria, en hombre respecto a mujeres y en tratamientos dirigidos. Ver Tabla 24.

**Tabla 24. Duración global de la prescripción con antimicrobianos de alto impacto.**

		Mediana, IQR	p
<b>Todos</b>	N=592	6.5 (3-10.5)	
<b>Selección</b>	Apropiados (N=400)	8 (5-12)	<b>&lt;0.001</b>
	Inapropiados (N=192)	3 (2-7)	
<b>Selección e intervención</b>	Apropiados (N=400)	8 (5-12)	<b>&lt;0.001</b>
	Inapropiados con recomendación aceptada (N=170)	3 (2-6)	
<b>Intervención</b>	No aceptada (N=22)	5 (3-12)	<b>0.010</b>
	Aceptada (N=170)	3 (2-6)	
<b>Edad</b>	Edad 15-64 (N=221)	7 (4-11)	0.048
	Edad>65 (N=371)	6 (3-10)	
<b>Sexo</b>	Hombre (N=359)	7 (4-11)	<b>0.001</b>
	Mujer (N=233)	5 (3-9)	
<b>Tipo de servicio</b>	Médico (N=410)	6 (3-10)	0.450
	Quirúrgico (N=182)	7 (3-11)	
<b>Charlson</b>	Score < 2 (N=287)	6 (3-11)	0.972
	Score ≥ 2 (N=296)	7 (3-10)	
<b>Gravedad</b>	No (N=226)	6 (3-10)	0.428
	Sepsis grave/shock (N=356)	7 (3-11)	
<b>Adquisición</b>	Comunitaria (N=249)	5 (3-10)	<b>0.006</b>
	Relacionada con la asistencia sanitaria (N=343)	7 (4-11)	

<b>Tipo de tratamiento</b>	Dirigido (N=197)	7 (4-14)	<b>&lt;0.001</b>
	Empírico (N=395)	6 (3-9)	

El impacto en la duración total de la terapia con antimicrobianos de alto impacto según la adherencia a las recomendaciones se muestra en la tabla 25 donde tanto en el análisis lineal crudo como en el multivariante ajustado por edad, sexo y otras variables que pudieran afectar a la duración del tratamiento, el coeficiente fue negativo de forma significativa, sugiriendo una disminución en la duración de la terapia con antimicrobianos de alto impacto explicada por la intervención y el sexo. Las mujeres tienen una mediana de duración de tratamiento con antimicrobianos de alto impacto inferior a los hombres (7 [RIQ, 3-9] vs 9 [RIQ, 4-11] días respectivamente,  $p = 0.001$ ) al igual que los pacientes intervenidos y cuyos prescriptores aceptaron la recomendación respecto a los no intervenidos (3 [RIQ, 2-6] vs 8 [RIQ, 5-12] días,  $p < 0.001$ ).

**Tabla 25. Impacto en la duración total de la terapia con antimicrobianos de alto impacto según la adherencia a las recomendaciones.**

	<b>Coefficiente</b>	<b>IC</b>
<b>Intervención</b>	<b>-4.53</b>	<b>(-5.77, -3.29)</b>
Edad	0.01	(-0.02, 0.05)
<b>Sexo</b>	<b>-1.88</b>	<b>(-3.06, -0.71)</b>
Servicio médico	-1.02	(-2.32, 0.28)
Charlson	-0.20	(-0.50, 0.10)
Gravedad	0.25	(-0.52, 0.98)
IRAS	1.02	(-0.15, 2.18)
Foco	0.42	(-0.11, 0.94)
Año estudio	-0.48	(-1.26, 0.31)

La mediana de días de tratamiento con antimicrobiano de alto impacto hasta la intervención fue de 2 días (RIQ, 1-4) en los aceptados, similar a los no aceptados, 2 días (RIQ, 1-3).

# DISCUSIÓN

## **Parte 1. Evaluación de la calidad de uso de antimicrobianos y definición de predictores de uso inapropiado mediante estudios de prevalencia anuales en un hospital de tercer nivel**

En este estudio presentamos la experiencia en nuestro centro realizando PPS anuales a lo largo de 8 años para evaluar la calidad de las prescripciones antimicrobianas. Utilizando criterios muy exigentes que incluyen aspectos en diferentes dominios, casi la mitad de las prescripciones fueron clasificadas como inapropiadas, y se identificaron varias variables asociadas a las mismas.

Los PPS, como todos los estudios de prevalencia, tienen ventajas e inconvenientes. Nuestra experiencia muestra que los PPS puede proporcionar de forma eficiente información relevante sobre las tendencias en prescripción y adecuación, útiles para la monitorización y desarrollo de intervenciones específicas en nuestros PROA, cuando se realizan de forma repetida. Aunque en la literatura se han reportado varias experiencias en el uso de PPS para evaluar la calidad de la prescripción de antimicrobianos, la información detallada sobre la metodología específica utilizada, más allá de los protocolos de ESAC (107,140,143), es escasa.

Para este trabajo, se diseñó un formulario de recogida de datos dirigido a identificar las salas, el perfil de las prescripciones y de los pacientes, y los indicadores básicos de calidad para ayudar a conocer los ámbitos en los que era necesario mejorar y las áreas prioritarias a intervenir. Además, la recogida de datos se diseñó intentando preservar la simplicidad tratando de evitar la subjetividad de los evaluadores. Este enfoque nos permitió evaluar no sólo la frecuencia de prescripciones inapropiadas de forma global, sino también los motivos de inadecuación, la prevalencia de algunos indicadores de calidad y los factores asociados a las prescripciones inapropiadas.

En la situación actual, consideramos que los PROA debe ser muy exigentes a la hora de evaluar la prescripción de antimicrobianos. Mientras que en el pasado algunos aspectos como la dosificación, la selección de los fármacos o la duración del tratamiento eran menos específicos, hemos decidido ser muy estrictos a la hora de evaluar el cumplimiento de las directrices locales. Evidentemente, no todos los motivos relacionados con la

prescripción inapropiada de antibióticos son igual de importantes; y nuestras directrices (entendiendo por directrices las recomendaciones incluidas en la guía local) son más "permisivas" para el uso de fármacos de alto impacto en pacientes con infecciones graves o ingresados en la UCI. Por el contrario, lo son mucho menos para las infecciones en las que se priorizaron las intervenciones de optimización específicas, como las infecciones del tracto urinario o la neumonía adquirida en la comunidad. Nuestras directrices también son muy estrictas a la hora de evitar la terapia combinada salvo en situaciones específicas. Por lo tanto, como ya destacan otros autores, la comparación de nuestros resultados con los de otros estudios es difícil y hay que tomarla con cautela al haberse empleado diferentes enfoques metodológicos en la recogida de datos y diferentes definiciones de prescripción inapropiada de antimicrobianos en la evaluación (84,159–161).

A pesar de las limitaciones descritas, el método de evaluación utilizado es muy útil para tomar decisiones sobre las intervenciones. Algunos estudios sólo consideraron la sensibilidad microbiológica para evaluar la prescripción apropiada (162), si bien en estos casos el término habitualmente utilizado en la literatura es el de prescripción adecuada; y otros consideraron la adherencia a guías de referencia (107,140,141,143,146–148) Sin embargo, cuando se evalúa la adherencia, las directrices de las guías consideradas pueden ser más o menos estrictas y por tanto dificultar la comparación. Estas diferencias deben además tenerse en cuenta para la generalización de las intervenciones publicadas que consideran la calidad de la prescripción como variable resultado (82,84,131).

Hay que tener en cuenta las limitaciones intrínsecas de los PPS. La información recogida en unos días concretos puede no ser representativa de todas las prescripciones, y no se tiene en cuenta la estacionalidad. Sin embargo, al repetirse anualmente en el mismo periodo, podemos observar las tendencias. Además, las prescripciones más prolongadas, que probablemente sean con más frecuencia inapropiadas, están sobrerrepresentadas con los diseños de prevalencia. Para evitar el conocido problema de los PPS sobre si la exposición precede o no al efecto, tuvimos cuidado de evaluar que las exposiciones a los predictores de prescripción inapropiada se produjeran antes, no después de la prescripción. Además, se tuvieron en cuenta las posibles fuentes de sesgo específicas en nuestras evaluaciones como la variabilidad en la evaluación. Para reducir la variabilidad entre evaluadores, todos ellos eran miembros del equipo PROA y estaban formados en la interpretación de los

criterios; los casos dudosos se discutieron abiertamente para llegar a un acuerdo de grupo, y se revisaba un subconjunto de casos para analizar la concordancia inter evaluador.

En cuanto a los criterios utilizados para evaluar las prescripciones, Kunin *et al.*(124) desarrollaron una definición para clasificar las prescripciones como apropiadas, que se ha utilizado posteriormente en otros estudios (125,126). Esta clasificación incluía diferentes escenarios: necesidad de antibiótico, selección del agente antimicrobiano, su dosis y duración. Idea reforzada por varios trabajos a destacar el meta-análisis de las intervenciones de los PROA de Davey *et al.* en el que sugieren que la indicación, la elección del fármaco, la vía, la dosis, la frecuencia y la duración de la administración deben determinarse adecuadamente para realizar una evaluación (80).

En nuestro centro se decidió adaptar los criterios de Kunin *et al.* tomando de referencia nuestra guía local; también añadimos el criterio "adecuado, no recomendado" cuando el uso de un fármaco era adecuado según espectro pero no era la primera opción recomendada en la guía, siendo el incumplimiento de este criterio, la segunda causa de prescripción inapropiada en nuestro trabajo. Esto nos permitió evaluar la adherencia las recomendaciones de la guía local y definirlo como un criterio de calidad. Magill *et al.* siguieron un enfoque similar en su estudio transversal en 192 hospitales de EE.UU. Su definición de "antimicrobiano no recomendado" incluía antimicrobianos innecesarios, desviaciones de las recomendaciones recomendadas o una duración excesiva. También descubrieron que la mitad de los pacientes auditados tenían una prescripción de antimicrobianos evaluada como "no recomendada" (84).

## **1. Características de los pacientes y de la prescripción de antimicrobianos**

### **1.1 Sexo y edad**

Los factores determinantes de las diferencias de género en cuanto a la prescripción antimicrobiana comienzan a evaluarse en la literatura, aunque con resultados no concluyentes. Las diferencias socioculturales y de comportamiento entre los sexos, tanto de pacientes como de prescriptores desempeñan un papel destacado en la exposición a microorganismos patógenos pero también a la mayor o menor laxitud en cuanto a las

prescripción (163). Además de estos factores, cada vez hay más datos que demuestran que las mujeres y los hombres también difieren en sus respuestas inmunitarias a las infecciones, pudiendo estar relacionados con los antecedentes genéticos entre otros (164).

La probabilidad de recibir antimicrobianos respecto al género está ampliamente descrita en entornos comunitarios como en el meta-análisis de Schröder *et al.* donde incluyeron once estudios y encontraron que la dicha probabilidad era significativamente superior en las mujeres respecto a los hombres y en especial en estratos etarios más bajos (164). En nuestra cohorte, sin embargo, la mayoría de los pacientes auditados fueron hombres (57%) coincidiendo con otros estudios de prevalencia llevados a cabo en entornos hospitalarios (165).

Respecto a la calidad de prescripción, al igual que en otras series (166), en nuestros pacientes encontramos una asociación independiente al género, siendo las tasas de prescripción inapropiadas mayores en mujeres que hombres (52% vs 47%,  $p=0.024$ ) sin embargo, estas diferencias no fueron significativas al ajustar por otras variables como foco o gravedad. Esto podría explicarse por la mayor frecuencia de infecciones del tracto urinario (ITUs) detectadas en mujeres (68/252, 26.98%) que en hombres (83/406, 20.44%). De forma general las ITUs tratadas con ciprofloxacino o amoxicilina-clavulánico son inapropiadas de acuerdo a nuestra guía lo que podría sugerir la necesidad de intervenciones dirigidas sobre el manejo farmacológico de las ITUs en mujeres.

En referencia a la edad, encontramos que es un factor de riesgo independiente para recibir una prescripción inapropiada (aOR=1.01; 95% CI: 1.01-1.02) coincidiendo con otros estudios como el del grupo danés liderado por Veimer-Jensen *et al.* en el que evaluaron la asociación de la edad en una cohorte retrospectiva de más de cinco millones de prescripciones, siendo más frecuente en pacientes mayores de 80 años (167). En nuestra cohorte, más del 57% de las prescripciones en este grupo eran optimizables. Son muchos los factores que dificultan el diagnóstico preciso y la selección de tratamiento individualizado óptimo en pacientes de edad avanzada. Factores como la alteración de la conciencia o de la deglución aumentan el riesgo de aspiración, la mala calidad de vida, postración, actividad física disminuida, ausencia de fiebre o cuadro atenuado al ingreso dificultan la exploración y la mayor probabilidad de haber recibido tratamientos

antibióticos previos junto a la desnutrición y otras comorbilidad como hipertensión, cardiopatía, diabetes mellitus, inmunosupresión hacen que se vean afectados los parámetros farmacocinéticos-farmacodinámicos en esta población y sufran mayor riesgo de recibir tratamientos optimizables.

### **1.2 El tipo de servicio clínico**

Una de las variables que tuvimos en cuenta fue la evaluación en función del servicio clínico del médico prescriptor para poder planificar y coordinar las intervenciones PROA con cada unidad funcional. Esto permitiría enfocar las diferentes intervenciones según los objetivos específicos de cada área. En este sentido, reconocimos a Medicina Interna, Cirugía General, Unidad de Cuidados Intensivos y Urgencias como los principales prescriptores en nuestro centro. De forma general, más de la mitad de las prescripciones en urgencias y servicios médico-quirúrgicos de adultos fueron inapropiadas, mientras que esta tasa disminuía tanto en pediatría como en cuidados intensivos. El uso de antibióticos en pediatría es menos frecuente que en adultos y en su mayoría se realiza por prescriptores de intensivos o especialistas expertos en enfermedades infecciosas. En este sentido hay menos tratamientos innecesarios y suelen adherirse a las recomendaciones. La casuística del paciente pediátrico también favorece un manejo más minucioso, el riesgo de multiresistencia es mucho menor y por tanto el tratamiento menos veces inadecuado. En el caso de las unidades de cuidados intensivos, la presentación de mayor severidad, como ya se ha comentado previamente, hace que la guía sea más permisiva en espectro y se admitan como válidos tratamientos más agresivos. Además, es más frecuente la toma de muestras y el tratamiento dirigido así como una ratio médico-paciente mucho inferior a la de otras áreas y eso permite realizar un estudio y prescripción más minuciosa.

### **1.3 La gravedad, adquisición y foco de la infección**

La mayoría de los pacientes ingresados tenían una enfermedad subyacente no mortal (61%) sin embargo, la gravedad de su patología de base no se asoció como factor pronóstico de peor calidad de la prescripción. Por otra parte, en los pacientes que debutaron con un cuadro séptico infeccioso más grave, sin llegar a fallo orgánico, si se correlacionó con un efecto protector de recibir una prescripción inapropiada (ORa=0.68; 95% CI: 0.53-0.88) o prescripción innecesaria (ORa 0.24; 95% CI: 0.15-0.41). Esto podría

estar influenciado por la mayor atención a los pacientes graves y su tratamiento más agresivo y meditado frente al manejo de pacientes con cuadros clínicos menos graves; sin embargo, la elección del agente parece verse comprometida, apareciendo la gravedad como factor de riesgo de recibir una prescripción adecuada en espectro, pero no recomendada por nuestras guías de referencia (ORa 1.60; 95% CI: 1.13-2.24) probablemente por la tendencia a mantener o incluso ampliar el tratamiento antibiótico en los pacientes con infecciones más graves a pesar de un diagnóstico microbiológico. Este mismo efecto de la gravedad fue destacado por Cressman *et al.* en su encuesta a 238 internistas canadienses sobre tratamientos empíricos (168). La complejidad de los pacientes en estos escenarios a nivel farmacocinético y de control e identificación de focos de infección además de la potencial presencia de patógenos resistentes a antibióticos habituales, hace que las oportunidades de prescripción de tratamientos apropiados se vean comprometidas si la experiencia y formación del prescriptor no es la adecuada. Además de la gravedad, como está ampliamente descrito en la literatura, en el caso de la adquisición comunitaria de la infección, las tasas de prescripción inapropiada son mayores (51% vs 47% en otras adquisiciones). En nuestro estudio, esta diferencia fue estadísticamente significativa en los modelos ajustados para tratamientos adecuados pero no recomendados (Infección asociada con la asistencia sanitaria: 0.65 (0.47-0.92; p=0.003). Es decir, la adherencia a la guía era mayor cuando la adquisición de la infección era nosocomial o relacionada con la asistencia sanitaria.

El foco de la infección es otro factor que nos puede condicionar el resultado clínico y por eso en la mayoría de los hospitales hay programas específicos de seguimiento de infecciones de especial interés como son las bacteriemias, infecciones del sistema nervioso central u infecciones osteoarticulares. En nuestra cohorte, pacientes con estas últimas infecciones se asociaban a mejor calidad de la prescripción probablemente influenciada por la participación conjunta de estos programas. Por otra parte, el 54% de nuestras infecciones urinarias recibieron un tratamiento inapropiado, coincidiendo con la encuesta de prevalencia realizado por Magill *et al.* en diez hospitales norteamericanos. Dichos autores incluyeron 452 pacientes con infecciones urinarias donde el 76.8% fueron tratados con antimicrobianos clasificados de “uso no justificado” en su mayoría por la falta de signos o síntomas documentados de infección urinaria (50%) o duración excesiva de

antibioterapia (21%) (84). En nuestra cohorte los motivos que se relacionaron con prescripciones inapropiadas de tratamiento con ITUs fueron en su mayoría por tratamientos adecuados pero no recomendados por nuestra guía (26%) seguidos de vías de administración no óptimas (23%) ya que la mayoría de las ITUs permiten un tratamiento precoz por vía oral.

#### 1.4 Características de la prescripción

En nuestro estudio, amoxicilina-clavulánico fue el fármaco más utilizado y se consideró su uso frecuentemente inapropiado. Esto también se observó en otros estudios de PPS (107,140,143,148,169). En versiones previas de nuestra guía de tratamiento empírico, amoxicilina-clavulánico era el agente de elección de primera línea para tratar muchos síndromes empíricos (infecciones urinarias, respiratorias, intraabdominales y piel y partes blandas). Sin embargo, en respuesta a resultados de PPS previas y al hecho de que la sensibilidad a este antibiótico de *E. coli* estaba disminuyendo en España (170), (171) probablemente influenciado por el cambio en los puntos de corte de EUCAST y el impacto del cambio de metodología CLSI a EUCAST (172), hubo cambios en la recomendación de su uso como tratamiento de elección en algunos síndromes. Un fenómeno similar se observa respecto a la sensibilidad de *P. aeruginosa* a piperacilina-tazobactam, el segundo antimicrobiano más prescrito. Cabe destacar la baja prevalencia (8.43%) de prescripciones que incluían al menos un fármaco de los considerados de alto impacto, probablemente como consecuencia de la larga tradición de actividades de PROA en nuestro hospital. Igualmente, la tasa de tratamientos empíricos, 40%, es muy inferior a la reportada por otras experiencias como la publicada en 2018 por German *et al.* realizada en 47 hospitales canadienses con un 60.6% de tratamientos empíricos de los 4832 pacientes incluidos (173). El mismo efecto se observó en el estudio de Vandael *et al.* realizado en 110 unidades de cuidados intensivos belgas en 2017 donde incluyeron a 28,007 pacientes de los cuales el 62.1% de los tratamientos auditados eran empíricos (151).

Hay una fuerte evidencia sobre el impacto positivo de los PROA sobre la duración de los tratamientos (63,92,174). Por ello, el centro dispone de un programa PROA específico de control de duraciones mayores de 7 días, duración estándar de la mayoría de los síndromes clínicos. La duración inapropiada fue uno de los motivos que menos

frecuentemente se relacionó con una prescripción inapropiada en nuestros PPS (6.50%). Los pacientes con prescripciones con duración más prolongada pertenecieron fundamentalmente a servicios quirúrgicos, probablemente influenciado por la alta rotación de facultativos a cargo de estos pacientes en sala.

## **2. Indicadores de calidad de la prescripción**

Como indicadores de calidad de prescripción se seleccionan la adherencia a recomendaciones de la guía local, en nuestro caso del 85.7%, superior a las descritas en otras áreas con programas PROA institucionales como son Bélgica o Canadá, ambos en torno a un 77% de cumplimentación (151), (173). De igual modo, otros indicadores de calidad como son la toma de muestras previo al inicio de la instauración de tratamiento, la baja tasa de uso de antimicrobianos de alto impacto o duraciones de tratamiento menor o igual a 7 días respecto a otros estudios reflejan el trabajo mantenido de los programas PROA de formación y auditorias post-prescripción. Sin embargo, la tasa de documentación del foco infeccioso por parte del médico prescriptor en la historia clínica comienza a descender desde 2016. Este aspecto es importante porque facilita la consulta las recomendaciones de tratamiento empírico en las guías de referencia. La tasa de reconocimiento del foco descrito en nuestro estudio es inferior a las reportadas por otras experiencias PPS (173), indicando que debe ser una de las actividades a intensificar por el PROA.

## Parte 2.

### **Análisis del impacto de la evaluación e intervención del farmacéutico y del médico experto en enfermedades infecciosas del equipo proa sobre la prescripción antimicrobiana hospitalaria**

En este trabajo describimos la metodología de auditoria post-prescripción y *feedback* en dos pasos empleada por el equipo PROA en nuestro centro poniendo el foco en la intervención del farmacéutico PROA hospitalario. El análisis del impacto de la intervención muestra que tanto la selección de candidatos a ser intervenidos como la intervención PROA, es segura en términos de mortalidad, reingreso hospitalario y desarrollo de infecciones por patógenos multirresistentes con un impacto positivo en la duración de la prescripción de antimicrobianos.

El objetivo de los programas PROA es garantizar que los antimicrobianos se utilicen adecuadamente para mejorar los resultados en salud de los pacientes y minimizar el desarrollo de efectos adversos, incluido el desarrollo de resistencias antimicrobianas (40). Los PROA son una práctica esencial para el sistema sanitario (37,38) sin embargo, el grado de implementación en los distintos centros y áreas clínicas es muy heterogéneo debido en gran medida a la falta de recursos. En ese sentido la figura del farmacéutico como figura vehicular de la intervención parece clave.

Como vimos con anterioridad, son muchos los tipos de intervenciones que pueden realizar los equipos PROA y su combinación maximiza las probabilidades de éxito (72). Sin embargo, la evidencia disponible respecto al impacto individual de los distintos tipos de intervenciones es muy limitada, existiendo números factores confusores que dificultan su comparación directa (94), (175). En nuestro centro, todas las actividades PROA junto a los programas específicos del servicio de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (programa de seguimiento de pacientes con bacteriemias, interconsultas, etc..) y actividades derivadas de programa para el control de infecciones se entrelazan siendo complejo medir su impacto individual sin tener en cuenta este contexto. A pesar de todas estas limitaciones, las auditorias post-prescripción y *feedback* se han propuesto en los últimos años como una de las intervenciones más eficaces y duraderas para modificar

hábitos de prescripción (176) y mejorar la prescripción de antimicrobianos (72), sobre todo cuando dicho *feedback* a prescriptores se proporciona como educación basada en casos concretos (42), (177).

En este proyecto hemos querido describir y validar la implantación de un modelo de intervención de auditoría *feedback* a prescriptores en dos pasos poniendo el foco en el papel del farmacéutico hospitalario y la seguridad de las intervenciones.

Uno de los hallazgos significativos de este estudio fue la reducción significativa en la utilización de antibióticos considerados de alto impacto que por su espectro ampliado o alto valor estratégico fueron objeto de seguimiento. Esto se debe probablemente a la reducción de la prescripción innecesaria y al aumento del cumplimiento de la duración del uso de estos antimicrobianos. Esta observación coincide con la de otros estudios realizados en entornos hospitalarios. Un ejemplo de esto es el meta-análisis de Lee *et al.* en el que identificaron 77 estudios que evaluaban la intervención PROA. En seis de los siete estudios incluidos que evaluaron la duración de la prescripción, la intervención PROA se asoció con una reducción de entre 0.6 y 3.3 días (178). Entre los estudios que incluyen la participación explícita y descripción de las funciones del farmacéutico en los PROA, destaca la revisión sistemática de Lee SY. *et al.* sobre la implementación de un PROA en unidades neonatales de críticos. En este trabajo, la reducción en la tasa global de uso de antibióticos observada fue del 23% (relación de medias: 0,77, intervalo de confianza del 95%: 0,69-0,87,  $p < 0,001$ ) sin afectar a la mortalidad (odds ratio [OR]: 0.83, 95% CI: 0.53–1.32,  $p = 0.44$ ) (64). Muchos son los trabajos que muestran un impacto favorable muy significativo en la reducción de días de tratamiento en las prescripciones con intención profiláctica como son el estudio de Abubakar *et al.* en obstétricas y ginecológicas o el de XU *et al.* llevado a cabo los departamentos de cirugía vascular y radiología intervencionista (179) sin embargo, en nuestro estudio, estas prescripciones se excluyeron. Para que la idiosincrasia de estas prescripciones (duraciones por lo general más cortas, fármacos de menor espectro) no desvirtuaran los resultados del global de la cohorte en el caso de tener que dar datos agregados.

Además del efecto sobre la duración del uso de antibióticos, se han propuesto números indicadores para evaluar el impacto de los PROA. Existe sólida evidencia de su impacto positivo sobre indicadores de proceso como en la tasa de adherencia a guías de tratamiento (94) o en el consumo de antibióticos (64,175). Sin embargo, en los últimos años, la selección de indicadores se está focalizando en dar respuesta a los objetivos clave de los PROA: mejorar resultados clínicos y seguridad de los pacientes.

En la mayoría de los estudios PROA no se analizan resultados clínicos lo que se suma a la preocupación de que las intervenciones de PROA puedan limitar o retrasar la terapia antimicrobiana y, por tanto, puedan afectar a la seguridad de los pacientes (90). La preocupación de que esto impida la adopción de estrategias de reducción de antimicrobianos en la práctica ha llevado a algunos autores a pedir el uso rutinario de resultados clínicos co-primarios en las evaluaciones de los PROA (89). A la fecha de la finalización de esta tesis, no existe una armonización en cuanto cuál es el mejor indicador de resultado PROA y cómo medirlo (73,85), pero recientes iniciativas están trabajando en esta línea. Así por ejemplo, en 2020, el Grupo de trabajo multidisciplinar de la Iniciativa de Programación Conjunta sobre la Resistencia a los Antimicrobianos (JPIAMR) sobre el diseño de las evaluaciones de los programas de uso de antimicrobianos. En este trabajo, los autores proponen un marco teórico de partida basado en recomendaciones de expertos apoyado por la evidencia disponible y agrupado en tres dominios: resultados, objetivos y diseño de los estudios. La finalidad de este trabajo era ayudar a las partes implicadas (investigadores, financiadores, profesionales sanitarios entre otros) a evaluar de forma más eficiente las intervenciones de PROA. Entre los indicadores de resultado propuestos, incluyen el análisis de la mortalidad, reingresos hospitalarios y datos microbiológicos entre otros (180). Estos indicadores fueron los elegidos en esta tesis doctoral para evaluar el impacto, tanto de la selección del fármaco como de la intervención mediante auditorías postprescripción, de nuestra intervención PROA.

Para comparar las variables de resultado clínico, en nuestro modelo de intervención en dos pasos realizamos un análisis multivariante en cada fase. Primero, comparamos los dos grupos de pacientes generados por la selección del fármaco en función de si su prescripción de antimicrobianos era apropiada o no conforme a la guía de referencia. En esta selección, la mortalidad no se asoció de forma independiente con dicha intervención

farmacéutica. Segundo, repetimos el análisis comparando esta vez, aquellos pacientes cuya prescripción había sido evaluada como apropiada por el farmacéutico con aquellos con una prescripción que tras haber sido evaluada como inapropiada, su médico prescriptor recibió una recomendación no impositiva por parte del médico experto en enfermedades infecciosas y decidió aceptarla. En este segundo análisis, la mortalidad nuevamente no se asoció con la intervención. Esto indica probablemente que este modelo de intervención, incluida la selección de pacientes candidatos de optimización de tratamiento es segura. Este resultado es consistente con los observados en múltiples estudios.

Entre algunos de los ejemplos recientes donde no hay diferencias en mortalidad o las diferencias no son significativas cabe destacar la revisión sistemática publicada en 2021 por Monmaturapoj et al. (94) Los autores identificaron 52 estudios donde se ponía de manifiesto la implicación y participación en primera línea de los farmacéuticos hospitalarios. La mayoría de los estudios fueron llevados a cabo en hospitales universitarios (N=45) y en su mayoría realizados en Norteamérica (N=27). En general, las intervenciones duraron entre uno y seis meses y evaluaron intervenciones mixtas incluyendo actividades educativas. 17 de los 19 estudios que evaluaron el impacto de la intervención sobre la mortalidad no observaron diferencias significativas en la mortalidad y sólo en tres de ellos, todos estudios no randomizados, reportaron reducciones en mortalidad en los grupos intervenidos por el PROA (181,182). Cabe destacar, que estos últimos estudios son trabajos sobre indicaciones concretas (por ejemplo, bacteriemia por MRSA (181)), antimicrobianos concretos (por ejemplo, carbapenémicos (183)) o áreas específicas (por ejemplo, cuidados intensivos (184)). En las revisiones sistemáticas publicadas por Lee SY. *et al.* (64) y Khanina A. *et al.* (185) obtuvieron resultados similares al comparar la mortalidad entre los grupos intervenidos y no intervenidos por el PROA. La población en estas revisiones fue más específica que las de Monmaturapoj et al. (94), dirigiéndose sus intervenciones PROA a la UCI neonatal en el caso de Lee SY. *et al.* y a pacientes con antifúngicos prescritos tanto fuera como dentro de UCI en el caso de la revisión de Khanina A. *et al.* pero en todas ellas, destaca la participación activa de farmacéuticos en la toma de decisión.

Evaluar el impacto de los PROA sobre los patrones de resistencia es complicado de medir y comparar debido a la falta de estandarización en la obtención y cálculo de estos

indicadores en las diferentes estructuras de los sistemas sanitarios. Cambios en las tasas de resistencia requieren tiempo para poder detectarse y pueden verse afectados por numerosos factores como la heterogeneidad en los programas de control de infecciones, la disponibilidad de datos y recursos de vigilancia epidemiológica o las modificaciones de los puntos de corte de sensibilidad en el tiempo. Tampoco se disponen de directrices metodológicas concretas de cómo deben integrarse los datos de vigilancia epidemiológica con las intervenciones PROA (186) y aunque algunos estudios defienden su efecto favorable (40,187–189) la realidad es que la mayoría de los estudios, tanto los estudios no aleatorizados como los ensayos clínicos, no suelen aportar datos concluyentes [187]-[193].

Con el desarrollo de infecciones por *C. difficile* (ICD) ocurre algo similar. Varios estudios observacionales han mostrado reducción en la incidencia de ICD tras la restricción de la exposición a ciertos antibióticos, mientras que otros autores no han podido demostrar ningún efecto. El metanálisis de Feazel *et al.* incluyó 16 estudios que evaluaron el efecto de las intervenciones PROA en el riesgo de infección por *C. difficile* en pacientes adultos hospitalizados mostrando un efecto significativo global protector de los PROA (RR: 0,48; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,38-0,62). Los autores destacan la inconsistencia de resultados entre los estudios incluidos y lo atribuyen a las potenciales diferencias entre las poblaciones de pacientes incluidos, los métodos de intervención de la PROA o las clases de fármacos restringidos (197). *C. difficile* es un patógeno entérico que puede colonizar de forma oportunista el intestino humano tras ser expuesto a antibióticos (198) pero no todos los antimicrobianos afectan de la misma forma siendo las cefalosporinas de tercera generación, fluorquinolonas y la clindamicina las implicadas con mayor frecuencia (199). En nuestra cohorte de pacientes, los 14 pacientes que desarrollaron una ICD pertenecían al grupo de pacientes seleccionado por el farmacéutico con prescripción apropiada. Estos pacientes era pacientes en su mayoría pertenecientes a las unidades de onco-hematología (43%), presentaban elevada comorbilidad con una mediana de índice de Charlson de 3 (RIQ, 2-4) y un 14% (2/14) de mortalidad durante el ingreso. Recordemos que las auditorias se realizaban sobre antimicrobianos de alto impacto pero dicha selección no incluía fármacos asociados con mayor frecuencia al desarrollo de ICD. Por ello, aunque no pudimos demostrar reducción de ICD con la intervención PROA sí consideramos que se trata en un efecto favorable al estar los casos en la cohorte de pacientes con tratamiento

antimicrobianos optimizados para su cuadro infeccioso, siendo apropiada la clasificación de dichos pacientes.

Cabe destacar, que nuestro análisis de la intervención se centra en antimicrobianos de alto impacto, ecológico o económico, por lo que, a pesar de seguir los mismos criterios de evaluación de la calidad de la prescripción a los descritos en la parte primera de la tesis, las tasas y causas de inapropiación difieren de las mostradas en los estudios de punto de prevalencia por haber sido éstos aplicados a todos los antibacterianos y antifúngicos prescritos en un periodo determinado del año.

La tasa de aceptación de las intervenciones es muy variable en los estudios publicados variando de un 50.5% to 94% según la revisión sistemática reportada por Mas-Morey P *et al.* en 2018 (175). En nuestro centro, con un modelo en dos pasos, la tasa de aceptación de las recomendaciones de las auditorías post-prescripción fue superior al 88% similar a la descrita en otros estudios en hospitales con participación relevante de los farmacéuticos (200,201). Son muchos los factores que pueden afectar a la aceptación de las recomendaciones. Así, el grado de aceptación de intervenciones de desescalada se ha descrito mayor cuando el modelo de intervención PROA incluye un médico experto en enfermedades infecciosas (202) como ocurre en nuestro centro. A pesar del grado de detalle de nuestra guía de referencia como la inclusión de potenciales ajustes de tratamiento en poblaciones especiales (insuficiencia renal o hepática entre otros) pueden haber pacientes con síndromes clínicos o patógenos no descritos o particularidades farmacocinéticas-farmacodinámicas no contempladas en guías de referencia y hacer sentir al prescriptor más escéptico a las recomendaciones PROA (203).

En nuestro estudio, la aceptación de las recomendaciones fue mayor en el caso de pacientes no graves y en tratamientos dirigidos. Respecto a la forma de realizar la recomendación, la aceptación fue superior cuando la intervención se realizaba de forma oral al médico prescriptor dejando además documentada en la historia clínica del paciente la recomendación de optimización realizada.

# CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en los trabajos expuestos en este proyecto de Tesis Doctoral se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. En nuestra experiencia, los PPS seriados proporcionaron información eficiente para el diseño de las intervenciones PROA siendo destacable el consenso y metodología de definición de uso inapropiado.
2. En base a lo analizado, la calidad global de la prescripción fue elevada y mantenida en el tiempo. Factores como la falta de documentación del foco por parte del prescriptor en la historia clínica, el tratamiento de las infecciones urinarias, el tratamiento empírico en general y la prescripción en pacientes de edad avanzada fueron factores independientes asociados a tratamiento inapropiado y potenciales dianas de intervención por los PROA.
3. Los focos osteoarticulares y piel y partes blandas se identificaron como factores protectores de recibir una prescripción innecesaria lo que refuerza la necesidad de mantenerla actual intervención PROA en traumatología y cirugía ortopédica.
4. Las unidades de medicina interna, cirugía general, cuidados intensivos y urgencias se identificaron como los principales prescriptores de antimicrobianos en nuestro centro. Siendo los pacientes auditados con más frecuencia hombres, de edad avanzada y con foco de infección más frecuente de origen respiratorio.
5. Los antimicrobianos más prescritos fueron amoxicilina-clavulánico seguido de piperacilina-tazobactam y ceftriaxona siendo los patógenos más frecuentemente aislados en la toma de muestras previas: *E. coli*, *K. pneumoniae* y *S. aureus*.
6. La valoración del foco y documentación en la historia clínica del mismo por parte del médico prescriptor, así como la gravedad y la toma de muestras fueron factores protectores de recibir una prescripción innecesaria.
7. En base a lo analizado en nuestro estudio, las actividades y programas PROA del centro deben mantener actividades que refuercen la formación en la

documentación del foco por parte del prescriptor en la historia clínica, así como estrategias dirigidas al tratamiento apropiado de las infecciones urinarias y a la optimización de las duraciones entre los prescriptores quirúrgicos.

8. Para una adecuada y segura selección de pacientes candidatos para optimización de antibioterapia por el farmacéutico hospitalario, dicha selección debe realizarse de forma guiada por criterios predefinidos por el equipo multidisciplinar PROA y apoyado por guías de referencia.
9. La recomendación de optimización de tratamiento por parte del médico experto en enfermedades infecciosas debe realizarse preferentemente de forma oral con el prescriptor clínico documentando dicha recomendación por escrito en la historia clínica del paciente para una mayor aceptación.
10. El análisis del impacto de nuestro modelo de intervención muestra que tanto la selección de candidatos a ser intervenidos por el farmacéutico hospitalario como la intervención posterior del médico experto en enfermedades infecciosas, es segura en términos de mortalidad, reingreso hospitalario y desarrollo de infecciones por patógenos multirresistentes con un impacto positivo en la duración de la prescripción de antimicrobianos de alto impacto.

# PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

## Comunicaciones a Congresos

\* **Póster I Congreso Nacional de Seguridad del Paciente. Nuevos Tiempos, Avanzamos contigo. 2021. Nro 881.** *Factores predictores de uso inapropiado de antibióticos: estudio de encuestas de prevalencia en un hospital de tercer nivel.*

\* **Póster 27th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID). Viena 2017. Nro P1178:** *Description and evaluation of quality indicators of antimicrobial prescriptions from 2012 to 2016 in a tertiary care hospital using point prevalence surveys.*

\* **Póster 27th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID). Viena 2017. Nro P1216.** *Evaluation of an antimicrobial stewardship intervention on broad spectrum antimicrobials based on the selection of candidates by pharmacist and audit with noncompulsory advice by an infectious disease physician.*

\* **Comunicación oral 26th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID). Amsterdam 2016. Nro O596.** *Modifiable factors related to antimicrobial treatment inadequacy in an emergency department observation unit.*

\* **Comunicación oral 25th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID). Copenhagen 2015. Nro O008.** *Non-compulsory antimicrobial stewardship intervention in broad-spectrum and long duration antimicrobial prescriptions: acceptance and results. 25th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID). Copenhagen 2015. Nro O008*

# BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. ESTUDIO EPINE-EPPS n° 30: 2019 Informe España [Internet]. Estudio EPiNE. 2019 [cited 2022 Jul 20]. p. 33–6. Available from: <https://epine.es/>
2. Lovegrove MC, Geller AI, Fleming-Dutra KE, Shehab N, Sapiano MRP, Budnitz DS. US Emergency Department visits for adverse drug events from antibiotics in children, 2011-2015. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019;8(5):384–91.
3. Bourgeois FT, Mandl KD, Valim C, Shannon MW. Pediatric adverse drug events in the outpatient setting: An 11-year national analysis. *Pediatrics.* 2009;124(4).
4. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis.* 2008 Sep 15;47(6):735–43.
5. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016 Nov 22;316(20):2115–25.
6. Martínez-Martínez L, Calvo J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: Causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010 Nov;28(SUPPL. 4):4–9.
7. Teshome BF. Duration of Exposure To Antipseudomonal. *Pharmacotherapy.* 2019;39(3):261–70.
8. Martínez-Martínez L, Calvo J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: Causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(SUPPL. 4):4–9.
9. Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: A population perspective. Vol. 8, *Emerging Infectious Diseases.* *Emerg Infect Dis;* 2002. p. 347–54.
10. Clatworthy AE, Pierson E, Hung DT. Targeting virulence: A new paradigm for antimicrobial therapy. Vol. 3, *Nat Chem Biol.* 2007. p. 541–8.
11. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Co-resistance: An opportunity for the bacteria and resistance genes. Vol. 11, *Curr Opin Pharmacol.* 2011. p. 477–85.
12. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: Systematic review and meta-analysis. Vol. 340, *BMJ.* 2010. p. 1120.
13. Bronzwaer SLAM, Cars O, Udo Buchholz SM, Goettsch W, Veldhuijzen Jacob L Kool IK, Sprenger MJW, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(3):278–82.
14. Van De Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(11):1722–30.
15. Paterson DL. “Collateral damage” from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;38(SUPPL. 4).
16. Rybak MJ. Pharmacodynamics: Relation to Antimicrobial Resistance. *Am J Med.* 2006 Jun;119(6 SUPPL. 1).

17. López-Viñau T, Peñalva G, García-Martínez L, Castón JJ, Muñoz-Rosa M, Cano Á, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program on the incidence of carbapenem resistant gram-negative bacilli: An interrupted time-series analysis. *Antibiotics*. 2021 May 1;10(5).
18. Guo W, He Q, Wang Z, Wei M, Yang Z, Du Y, et al. Influence of antimicrobial consumption on gram-negative bacteria in inpatients receiving antimicrobial resistance therapy from 2008-2013 at a tertiary hospital in Shanghai, China. *Am J Infect Control*. 2015;43(4):358–64.
19. López-Lozano JM, Lawes T, Nebot C, Beyaert A, Bertrand X, Hocquet D, et al. A nonlinear time-series analysis approach to identify thresholds in associations between population antibiotic use and rates of resistance. *Nat Microbiol*. 2019 Jul 1;4(7):1160–72.
20. Hayajneh WA, Al-Azzam S, Yusef D, Lattyak WJ, Lattyak EA, Gould I, et al. Identification of thresholds in relationships between specific antibiotic use and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAb) incidence rates in hospitalized patients in Jordan. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Feb 1;76(2):524–30.
21. Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, Kearney MP, Scott MG, Darwish Elhajji FW, et al. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Jul;74(1):171–9.
22. Gottesman BS, Carmeli Y, Shitrit P, Chowers M. Impact of quinolone restriction on resistance patterns of *Escherichia coli* isolated from urine by culture in a community setting. *Clin Infect Dis*. 2009 Sep 15;49(6):869–75.
23. Aldeyab MA, Kearney MP, McElnay JC, Magee FA, Conlon G, Gill D, et al. A point prevalence survey of antibiotic prescriptions: Benchmarking and patterns of use. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Feb;71(2):293–6.
24. Burke JP. Antibiotic Resistance—Squeezing the Balloon? *JAMA*. 1998 Oct 14;280(14):1270–1.
25. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: A global multifaceted phenomenon. Vol. 109, *Pathogens and Global Health*. *Pathog Glob Health*; 2015. p. 309–18.
26. Earnshaw S, Mancarella G, Mendez A, Todorova B, Magiorakos AP, Possenti E, et al. European Antibiotic Awareness Day: a five-year perspective of Europe-wide actions to promote prudent use of antibiotics. *Eurosurveillance*. 2014 Oct 16;19(41):20928.
27. Acuña L G. Evolution of antimicrobial agents therapy: what it was, what it is and will be. *Rev Chil Infectol*. 2003;20(SUPPL. 1):7–10.
28. ECDC. The bacterial challenge : time to react [Internet]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ecdcemea-joint-technical-report-bacterial-challenge-time-react>
29. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jan 1;19(1):56–66.
30. PRAN [Internet]. [cited 2021 Aug 19]. Available from: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es>
31. World Health Organization. New report calls for urgent action to avert antimicrobial resistance crisis. *Jt News Release*. 2019;29:2019–22.

32. Gilbert DN, Guidos RJ, Boucher HW, Talbot GH, Spellberg B, Edwards JE, et al. The 10 X 20 initiative: Pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis.* 2010 Apr 15;50(8):1081–3.
33. Prevention C for DC and. Improving Antibiotic Use | Antibiotic Use | CDC [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 19]. Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/index.html>
34. Grupo de Estudio de infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria [Internet]. [cited 2021 Aug 19]. Available from: <https://geiras-seimc.org/>
35. Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, Boucher HW, Bradley JS, Eisenstein BI, et al. Combating antimicrobial resistance: Policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis.* 2011 May 1;52(SUPPL. 5).
36. ESCMID experts promote prudent use of antibiotics to fight resistance - Hospital Healthcare Europe Hospital Healthcare Europe [Internet]. [cited 2021 Aug 19]. Available from: <https://hospitalhealthcare.com/news/escmid-experts-promote-prudent-use-of-antibiotics-to-fight-resistance/>
37. Scheckler WE BJ. Antibiotic Usage in Seven Community Hospitals. *JAMA.* 1970;213(2):264–267.
38. McGowan FM. Usage of antibiotics in a general hospital: effect of requiring justification. *J infect Dis.* 1974;130(2):165–8.
39. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, 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. *Farm Hosp.* 2012 Jan 1;36(1):33.e1-33.e30.
40. 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 Jan 15;44(2):159–77.
41. Levy-Hara G, Kanj SS, Pagani L, Abbo L, Endimiani A, Wertheim HFL, et al. Ten key points for the appropriate use of antibiotics in hospitalised patients: a consensus from the Antimicrobial Stewardship and Resistance Working Groups of the International Society of Chemotherapy. Vol. 48, *Int J Antimicrob Agents.* 2016. p. 239–46.
42. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Vol. 62, *Clin Infect Dis.* 2016. p. e51–77.
43. Rojo-Martin M. The PIRASOA programme: Design, structure, organisation and indicators of a comprehensive regional Institutional Programme for the Prevention and Control of Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Stewardship for Hospitals and Primary Care [Internet]. [cited 2021 Aug 19]. Available from: <http://pirasoa.iavante.es/>
44. Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, West RM, Gould IM, Harbarth S, et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Sep 16;70(4):1245–55.
45. Paño-Pardo JR, Padilla B, Romero-Gómez MP, Moreno-Ramos 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 Jan;29(1):19–25.

46. Joint comission. Required organizational practices handbook 2017. Ottawa (ON): Accreditation Canada; 2017 [Internet]. [cited 2022 Jul 2]. Available from: [www.gov.pe.ca/photos/original/src\\_rop handbook.pdf](http://www.gov.pe.ca/photos/original/src_rop handbook.pdf)
47. Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía (ACSA) [Internet]. [cited 2022 Jun 5]. Available from: [www.acsa.junta-andalucia.es/agenciadecalidadsanitaria](http://www.acsa.junta-andalucia.es/agenciadecalidadsanitaria)
48. Pulcini C, Morel CM, Tacconelli E, Beovic B, de With K, Goossens H, et al. Human resources estimates and funding for antibiotic stewardship teams are urgently needed. Vol. 23, *Clin Microbiol Infect*. 2017. p. 785–7.
49. Pezzani MD, Carrara E, Sibani M, Presterl E, Gastmeier P, Renk H, et al. White paper: Bridging the gap between human and animal surveillance data, antibiotic policy and stewardship in the hospital sector - Practical guidance from the JPIAMR ARCH and COMBACTE-MAGNET EPI-Net networks. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Dec 1;75:1120–32.
50. MacKenzie FM, Struelens MJ, Towner KJ, Gould IM, Goossens H, van der Meer J, et al. Report of the Consensus Conference on Antibiotic Resistance; Prevention and Control (ARPAC). *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(11):938–54.
51. 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 Nov;28(SUPPL. 4):28–31.
52. Patel D, Lawson W, Guglielmo BJ. Antimicrobial stewardship programs: Interventions and associated outcomes. Vol. 6, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2008. p. 209–22.
53. McGowan JE. Minimizing antimicrobial resistance: The key role of the infectious diseases physician. *Clin Infect Dis*. 2004 Apr 1;38(7):939–42.
54. McQuillen DP, Petrak RM, Wasserman RB, Nahass RG, Scull JA, Martinelli LP. The value of infectious diseases specialists: Non-patient care activities. *Clin Inf Dis*. 2008 Oct 15;47(8):1051–63.
55. van den Bergh D, Messina AP, Goff DA, van Jaarsveld A, Coetzee R, de Wet Y, et al. A pharmacist-led prospective antibiotic stewardship intervention improves compliance to community-acquired pneumonia guidelines in 39 public and private hospitals across South Africa. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Dec 1;56(6):106189.
56. Epine [Internet]. [cited 2021 Aug 21]. Available from: <https://epine.es/>
57. ASHP. ASHP Statement on the Pharmacist’s Role in Antimicrobial Stewardship and Infection Prevention and Control [Internet]. [cited 2022 Jul 2]. Available from: <https://www.ashp.org/-/media/assets/policy-guidelines/docs/statements/pharmacists-role-antimicrobial-stewardship.ashx>
58. Ernst EJ, Klepser ME, Bosso JA, Rybak MJ, Hermsen ED, Segarra-Newnham M, et al. Recommendations for Training and Certification for Pharmacists Practicing, Mentoring, and Educating in Infectious Diseases Pharmacotherapy Joint Opinion of the Society of Infectious Diseases Pharmacists and the Infectious Diseases Practice and Research Ne. *Pharmacotherapy*. 2009;29(4):482–8.
59. ASHP. American Society of Hospital Pharmacists accreditation program [Internet]. [cited 2022 Jul 2]. Available from: <https://accreditation.ashp.org/directory/#/program/residency>

60. Beach JE, Ramsey TD, Gorman SK, Lau TTY. Roles of infectious diseases consultant pharmacists and antimicrobial stewardship pharmacists: A survey of Canadian tertiary care academic hospitals. *Can J Hosp Pharm*. 2017;70(6):415–22.
61. Bessesen MT, Ma A, Clegg D, Fugit R V, Pepe A, Bidwell Goetz M, et al. Hospital Pharmacy Antimicrobial Stewardship Programs: Comparison of a Program with Infectious Diseases Pharmacist Support to a Program with a Geographic Pharmacist Staffing Model. *Hosp Pharm*. 2015;50(6):477–83.
62. Wickens HJ, Farrell S, Ashiru-Oredope DAI, Jacklin A, Holmes A. The increasing role of pharmacists in antimicrobial stewardship in English hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(11):2675–81.
63. Monmaturapoj T, Scott J, Smith P, Abutheraa N WM. Pharmacist-led education-based antimicrobial stewardship interventions and their effect on antimicrobial use in hospital inpatients: a systematic review and narrative synthesis. *J Hosp Infect*. 2021;115:93–116.
64. Yeon S, Rph L, Hee S, Rph A. Impact of pharmacist intervention in antibiotic stewardship programmes for critically ill neonates: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2022;47:430–44.
65. WHO. Anti-Infective Drug Resistance Surveillance and Containment Team. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. [Internet]. 2001. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66860>
66. Davis D, Thomson O'Brien MA, Freemantle N, Wolf FM, Mazmanian P, Taylor-Vaisey A. Impact of Formal Continuing Medical Education Do Conferences, Workshops, Rounds, and Other Traditional Continuing Education Activities Change Physician Behavior or Health Care Outcomes? *JAMA*. 1999;282(9):867–74.
67. Rodríguez-Baño J, Pérez-Moreno MA, Peñalva G, Garnacho-Montero J, Pinto C, Salcedo I, et al. Outcomes of the PIRASOA programme, an antimicrobial stewardship programme implemented in hospitals of the Public Health System of Andalusia, Spain: an ecologic study of time-trend analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Mar;26(3):358–65.
68. Coleman RW, Rodondi LC, Kaubisch S, Granzella NB OP. 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;9(4):439–44.
69. 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(3):608–16.
70. Pestotnik SL. Expert clinical decision support systems to enhance antimicrobial stewardship programs: Insights from the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2005 Aug;25(8):1116–25.
71. Agwu AL, Lee CKK, 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 Inf Dis*. 2008;47(6):747–53.
72. 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 Feb 9;2017(2).

73. Tamma PD, Avdic E, Keenan JF, Zhao Y, Anand G, Cooper J, et al. Clinical Infectious Diseases Prior Approval vs Postprescription Review for Antibiotic Stewardship • What Is the More Effective Antibiotic Stewardship Intervention: Preprescription Authorization or Postprescription Review With Feedback? *Clin Infect Dis* ®. 2017;2017(5):537–80.
74. DiazGranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. *J Infect Control*. 2012;40(6):526–9.
75. Seto WH, Ching TY, Kou M, Chiang SC, Lauder IJ, Kumana CR. Hospital antibiotic prescribing successfully modified by “immediate concurrent feedback.” *Br J Clin Pharmacol*. 1996;41(3):229–34.
76. Laible BR, Nazir J, Assimacopoulos AP SJ. Implementation of a pharmacist-led antimicrobial management team in a community teaching hospital: use of pharmacy residents and pharmacy students in a prospective audit and feedback approach. *J Pharm Pr*. 2010;23(6):531–5.
77. Yeo CL, Chan DSG, Earnest A, Wu TS, Yeoh SF, Lim R, et al. Prospective audit and feedback on antibiotic prescription in an adult hematology-oncology unit in Singapore. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(4):583–90.
78. Elligsen M, Walker SAN, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A, et al. Audit and Feedback to Reduce Broad-Spectrum Antibiotic Use among Intensive Care Unit Patients A Controlled Interrupted Time Series Analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Apr;33(4):354–61.
79. Chung GW, Wu JE, Yeo CL, Chan D, Hsu LY. Antimicrobial stewardship: A review of prospective audit and feedback systems and an objective evaluation of outcomes. *Virulence*. 2013 Feb 15;4(2):151–7.
80. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Davey P, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4).
81. 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(5):764–71.
82. Retamar P, Luisa Martín M, Molina J, Del Arco A. Evaluating the quality of antimicrobial prescribing: Is standardisation possible? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Sep 1;31(SUPPL. 4):25–30.
83. Núñez-Núñez M, Navarro MD, Palomo V, Rajendran NB, del Toro MD, Voss A, et al. The methodology of surveillance for antimicrobial resistance and healthcare-associated infections in Europe (SUSPIRE): a systematic review of publicly available information. Vol. 24, *Clin Microbiol Infect*. 2018. p. 105–9.
84. Magill SS, O’Leary E, Ray SM, Kainer MA, Evans C, Bamberg WM, et al. Assessment of the Appropriateness of Antimicrobial Use in US Hospitals. *JAMA Netw Open*. 2021 Mar 18;4(3):e212007.
85. Dodds Ashley ES, Kaye KS, DePestel DD, Hermsen ED. Antimicrobial stewardship: philosophy versus practice. *Clin Infect Dis*. 2014 Oct 15;59(suppl\_3):S112–21.
86. Khadem TM, Ashley ED, Wrobel MJ, Brown J. Antimicrobial stewardship: A matter of process or outcome? *Pharmacotherapy*. 2012;32(8):688–706.

87. McGowan JE. Antimicrobial Stewardship—the State of the Art in 2011 Focus on Outcome and Methods. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Apr;33(4):331–7.
88. Morris AM, Brener S, Dresser L, Daneman N, Dellit TH, Avdic E, et al. Use of a Structured Panel Process to Define Quality Metrics for Antimicrobial Stewardship Programs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 May;33(5):500–6.
89. Gillespie D, Francis NA, Carrol ED, Thomas-Jones E, Butler CC HK. Use of co-primary outcomes for trials of antimicrobial stewardship interventions. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(6):595–7.
90. Ritchie ND, Irvine SC, Helps A, Robb F, Jones BL, Seaton RA. Restrictive antibiotic stewardship associated with reduced hospital mortality in gram-negative infection. *QJM*. 2017;110(3):155–61.
91. Lindsay PJ, Rohailla S, Taggart LR, Lightfoot D, Havey T, Daneman N, et al. Antimicrobial stewardship and intensive care unit mortality: A systematic review. *Clin Infect Dis*. 2019;68(5):748–56.
92. 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 Jun;66(6):1223–30.
93. Liew YX, Lee W, Loh JCZ, Cai Y, Tang SSL, Lim CLL, et al. Impact of an antimicrobial stewardship programme on patient safety in Singapore General Hospital. *Int J Antimicrob Agents*. 2012 Jul;40(1):55–60.
94. Monmaturapoj T, Scott J, Smith P, Abutheraa N, Watson MC. Pharmacist-led education-based antimicrobial stewardship interventions and their effect on antimicrobial use in hospital inpatients: a systematic review and narrative synthesis. *J Hosp Infect*. 2021 Jun 16;115:93–116.
95. Slimings C, Riley T V. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: Update of systematic review and meta-analysis. Vol. 69, *J Antimicrob Chemother*. 2014. p. 881–91.
96. Valiquette L, Cossette B, Garant MP, Diab H, Pépin J. Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile*-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. In: *Clin Inf Dis*. *Clin Infect Dis*; 2007.
97. Aldeyab MA, Kearney MP, Scott MG, Aldiab MA, Alahmadi YM, Darwish Elhajji FW, et al. An evaluation of the impact of antibiotic stewardship on reducing the use of high-risk antibiotics and its effect on the incidence of *Clostridium difficile* infection in hospital settings. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Dec;67(12).
98. WHO. The selection of essential drugs : report of a WHO expert committee [meeting held in Geneva from 17 to 21 October 1977]. World Health Organization; 1977. (World Health Organization technical report series ; no. 615).
99. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [Online]. 2019 [cited 2021 Mar 17]. p. 2009. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
100. Siles M, Alcaraz M, Mataix A, Rigueira A. Sistema de codificación de principios activos y Dosis Diarias Defenidas del INSALUD. Segunda. Madrid: Instituto Nacional de la Salud. Madrid, Spain: Instituto Nacional de Salud; 2002.
101. 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 Mar 1;44(5):664–70.
102. Peterson LR. Squeezing the antibiotic balloon: The impact of antimicrobial classes on emerging resistance. Vol. 11, *Clinical Microbiology and Infection*, Supplement. 2005. p. 4–16.
  103. Española de Medicamentos Productos Sanitarios A. Salud humana Sanidad animal Línea estratégica I: Vigilancia. Madrid, Spain; 2017.
  104. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, Vander Stichele RH, Verheij TJM, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Heal Care*. 2007 Dec;16(6):440–5.
  105. Gutiérrez-Urbón JM, Gil-Navarro MV, Moreno-Ramos F, Núñez-Núñez M, Paño-Pardo JR, Periañez-Párraga L. Indicators of the hospital use of antimicrobial agents based on consumption. *Farm Hosp*. 2019 May 1;43(3):94–100.
  106. Retamar P, Rodríguez-Baño J. A step forward in the definition of antimicrobial stewardship indicators: Better measurements, better work. *Farm Hosp*. 2019 May 1;43(3):77–8.
  107. Ansari F, Erntell M, Goossens H, Davey P. The european surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clin Infect Dis*. 2009 Nov;49(10):1496–504.
  108. ECDC. Base de datos de consumo de antimicrobianos (ESAC-Net) [Internet]. [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database>
  109. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999 Feb 1;115(2):462–74.
  110. Powers JH. Risk perception and inappropriate antimicrobial use: Yes, it can hurt. Vol. 48, *Clin Infect Dis*. 2009. p. 1350–3.
  111. Zarb P, Amadeo B, Muller A, Drapier N, Vankerckhoven V, Davey P, et al. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: The web-based ESAC point prevalence survey 2009. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Feb 1;66(2):443–9.
  112. McGregor JC, Furuno JP. Optimizing research methods used for the evaluation of antimicrobial stewardship programs. *Clin Infect Dis*. 2014 Oct 15;59:S185–92.
  113. Goldmann DA. Strategies to Prevent and Control the Emergence and Spread of Antimicrobial-Resistant Microorganisms in Hospitals. *JAMA*. 1996 Jan 17;275(3):234.
  114. Sakaguchi M, Shime N, Iguchi N, Kobayashi A, Takada K, Morrow LE. Effects of adherence to ventilator-associated pneumonia treatment guidelines on clinical outcomes. *J Infect Chemother*. 2013;19(4):599–606.
  115. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, Ohl CA, Karchmer TB, Bowton DL. Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Chest*. 2006;130(3):787–93.
  116. Mortensen EM, Restrepo M, Anzueto A, Pugh J. Effects of guideline-concordant antimicrobial therapy on mortality among patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2004 Nov 15;117(10):726–31.

117. Dean NC, Silver MP, Bateman KA, James B, Hadlock CJ, Hale D. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am J Med.* 2001 Apr 15;110(6):451–7.
118. 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(11):1317–25.
119. 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(6):1109–15.
120. Brooks A, Ekleberry A, McMahon J, Begle R, Johnson M, Rizzo J, et al. Evaluation of clinical practice guidelines on outcome of infection in medical intensive care unit patients. *Infect Dis Clin Pract.* 2000;9(8):339–48.
121. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros MF, Drapier N, Miller M, et al. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Heal.* 2018;6(6):e619–29.
122. Suetens C, Hopkins S, Kolman J, Högberg LD. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011–2012. 2013.
123. Guía Antibioterapia Hospital Universitario Virgen Macarena [Internet]. [cited 2022 Jun 5]. Available from: [www.hospitalmacarena.es/activos/antibiioterapia/index.php/home](http://www.hospitalmacarena.es/activos/antibiioterapia/index.php/home)
124. Kunin CM, Tupasi T, Craig WA. A brief exposition of the problem and some tentative solutions. *Ann Intern Med.* 1973;79(4):555–60.
125. Gyssens IC, Van Den Broek PJ, Kullberg BJ, Hekster YA, Van Der Meer JWM. Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug me evaluation. Vol. 30, *J Antimicrob Chemother.* 1992. p. 724–7.
126. Apisarnthanarak A, Danchaiwijitr S, Khawcharoenporn T, Limsrivilai J, 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 Mar 15;42(6):768–75.
127. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: Importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Apr;49(4):1306–11.
128. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest.* 2009 Nov 1;136(5):1237–48.
129. Gómez J, Conde Cavero SJ, Hernández Cardona JL, Núñez ML, Ruiz Gómez J, Canteras M, et al. The influence of the opinion of an infectious disease consultant on the appropriateness of antibiotic treatment in a general hospital. *J Antimicrob Chemother.* 1996;38(2):309–14.
130. Turnidge JD, Thursky K, Chen CS, McNeil VR WI. Antimicrobial use in Australian hospitals: how much and how appropriate? *Med J Aust.* 2016;205(10):S16–20.
131. Spivak ES, Cosgrove SE, Srinivasan A. Measuring Appropriate Antimicrobial Use: Attempts at Opening the Black Box. Vol. 63, *Clinical infectious diseases : an official publication of the*

- Infectious Diseases Society of America. 2016. p. 1639–44.
132. DePestel DD, Eiland EH, Lusardi K, Destache CJ, Mercier RC, McDanel PM, et al. Assessing appropriateness of antimicrobial therapy: in the eye of the interpreter. *Clin Infect Dis*. 2014 Oct 15;59:S154–61.
  133. Reilly JS, Coignard B, Price L, Godwin J, Cairns S, Hopkins S, et al. The reliability of the McCabe score as a marker of co-morbidity in healthcare-associated infection point prevalence studies. *J Infect Prev*. 2016 May 1;17(3):127–9.
  134. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
  135. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#. *Intensive Care Med*. 2020 Jun 1;46(6):1127–53.
  136. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Strategies and tools for antimicrobial stewardship. In: *Antimicrobial Stewardship in Australian Health Care*. 2018. p. 1–45.
  137. Marra AR, Almeida SM de, Correa L, Silva M, Martino MDV, Silva CV, et al. The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. *Am J Infect Control*. 2009 Apr 1;37(3):204–9.
  138. Teshome BF, Vouri SM, Hampton N, Kollef MH, Micek ST. Duration of Exposure to Antipseudomonal  $\beta$ -Lactam Antibiotics in the Critically Ill and Development of New Resistance. *Pharmacotherapy*. 2019 Mar 1;39(3):261–70.
  139. Spellberg B. The new antibiotic mantra-"shorter is better". Vol. 176, *JAMA Internal Medicine*. NIH Public Access; 2016. p. 1254–5.
  140. Zarb P, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Value of a point-prevalence survey of antimicrobial use across Europe. *Drugs*. 2011 Nov 18;71(6):745–55.
  141. Xie D shuang, Xiang L li, Li R, Hu Q, Luo Q qin, Xiong W. A multicenter point-prevalence survey of antibiotic use in 13 Chinese hospitals. *J Infect Public Health*. 2015 Jan 1;8(1):55–61.
  142. Gong Y, Li H, Yang H, Tan K, Liu W, Li X, et al. Evaluation of the Quality of Antibiotic Prescribing in Primary Care: A Multicenter Longitudinal Study From Shenzhen, China. *Front Pharmacol*. 2021;11.
  143. Amadeo B, Zarb P, Muller A, Drapier N, Vankerckhoven V, Rogues AM, et al. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: Paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(10):2247–52.
  144. Malcolm W, Nathwani D, Davey P, Cromwell T, Patton A, Reilly J, et al. From intermittent antibiotic point prevalence surveys to quality improvement: Experience in Scottish hospitals. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2013 Jan 15;2(1).
  145. Sinatra I, Carubia L, Marchese V, Aprea L, D'Alessandro N, Mammina C, et al. Prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use at the university hospital "paolo giaccone", palermo, italy. *J Prev Med Hyg*. 2013;54(4):200–4.

146. Bozkurt F, Kaya S, Tekin R, Gulsun S, Deveci O, Dayan S, et al. Analysis of antimicrobial consumption and cost in a teaching hospital. *J Infect Public Health*. 2014;7(2):161–9.
147. Robert J, Péan Y, Varon E, Bru JP, Bedos JP, Bertrand X, et al. Point prevalence survey of antibiotic use in French hospitals in 2009. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Apr;67(4):1020–6.
148. Seaton RA, Nathwani D, Burton P, McLaughlin C, MacKenzie AR, Dundas S, et al. Point prevalence survey of antibiotic use in Scottish hospitals utilising the Glasgow Antimicrobial Audit Tool (GAAT). *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Jun;29(6):693–9.
149. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, Muller A, Vankerckhoven V, Weist K, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Eurosurveillance*. 2012 Nov 15;17(46):20316.
150. Encuesta mundial de prevalencia de consumo y resistencia antimicrobiana (Global-PPS) [Internet]. [cited 2022 Jun 5]. Available from: [www.global-pps.com/es](http://www.global-pps.com/es)
151. Vandael E, Latour K, Goossens H, Magerman K, Drapier N, Catry B, et al. Point prevalence survey of antimicrobial use and healthcare-associated infections in Belgian acute care hospitals: Results of the Global-PPS and ECDC-PPS 2017. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Jan 13;9(1).
152. Fowotade A, Fasuyi T, Aigbovo O, Versporten A, Adekanmbi O, Akinyemi O, et al. Point Prevalence Survey of Antimicrobial Prescribing in a Nigerian Hospital: Findings and Implications on Antimicrobial Resistance. *West Afr J Med*. 2020 Jul 1;37(3):216–20.
153. Yusuf E, Versporten A, Goossens H. Is there any difference in quality of prescribing between antibacterials and antifungals? Results from the first global point prevalence study (Global PPS) of antimicrobial consumption and resistance from 53 countries. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Oct 1;72(10):2906–9.
154. Frenette C, Sperlea D, German GJ, Afra K, Boswell J, Chang S, et al. The 2017 global point prevalence survey of antimicrobial consumption and resistance in Canadian hospitals. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Jul 11;9(1).
155. Al-Taani GM, Scott M, Farren D, Gilmore F, McCullagh B, Hibberd C, et al. Longitudinal point prevalence survey of antibacterial use in Northern Ireland using the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) PPS and Global-PPS tool. Vol. 146, *Epidemiology and Infection*. 2018. p. 985–90.
156. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *AJIC Am J Infect Control*. 1988;16(3):128–40.
157. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr 1;31(4):1250–6.
158. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268–81.
159. Trivedi KK, Bartash R, Letourneau AR, Abbo L, Fleisher J, Gagliardo C, Kelley S, Nori P, Rieg GK, Silver P, Srinivasan A, Vargas J OB. Partnership for Quality Care (PQC) Inpatient Antimicrobial Stewardship Working Group. Opportunities to Improve Antibiotic Appropriateness in U.S. ICUs: A Multicenter Evaluation. *Crit Care Med*. 2020;48(7):968–76.

160. 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.
161. McMullan BJ, Hall L, James R, Mostaghim M, Jones CA, Konecny P, et al. Antibiotic appropriateness and guideline adherence in hospitalized children: Results of a nationwide study. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(3):738–46.
162. Davey PG, Marwick C. Appropriate vs. inappropriate antimicrobial therapy. Vol. 14, *Clinical Microbiology and Infection.* Blackwell Publishing Ltd; 2008. p. 15–21.
163. Eggermont D, Smit MAM, Kwestroo GA, Verheij RA, Hek K, Kunst AE. The influence of gender concordance between general practitioner and patient on antibiotic prescribing for sore throat symptoms: A retrospective study. *BMC Fam Pract.* 2018;19(1).
164. Van Lunzen J, Altfeld M. Sex differences in infectious diseases-common but neglected. *J Infect Dis.* 2014;209(SUPPL. 3):79–80.
165. Ogundele S, Ogunleye O AO. Audit of use of antimicrobial agents at a tertiary health centre in Lagos, Nigeria. *J Public Heal Epidemiol.* 2015;7(8):263–7.
166. Barlam TF, Morgan JR, Wetzler LM, Christiansen CL DM. Antibiotics for respiratory tract infections: a comparison of prescribing in an outpatient setting. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36(2):153–9.
167. Louise Veimer Jensen M, Munck Aabenhus R, Juliane Holzknecht B, Bjerrum L, Nygaard Jensen J, Siersma V, et al. Antibiotic prescribing in Danish general practice in the elderly population from. *Scand J Prim Health Care.* 2021;39(4):498–505.
168. Cressman AM, Macfadden DR, Verma AA, Razak F, Daneman N. Empiric antibiotic treatment thresholds for serious bacterial infections: A scenario-based survey study. *Clin Infect Dis.* 2019;69(6):930–7.
169. Cooke J, Stephens P, Ashiru-Oredope D, Johnson AP, Livermore DM, Sharland M. Antibacterial usage in English NHS hospitals as part of a national Antimicrobial Stewardship Programme. *Public Health.* 2014;128(8):693–7.
170. Rodríguez-Baño J, Oteo J, Ortega A, Villar M, Conejo MC, Bou G, et al. Epidemiological and clinical complexity of amoxicillin-clavulanate-resistant *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol.* 2013;51(7):2414–7.
171. Ortega A, Oteo J, Aranzamendi-Zaldumbide M, Bartolomé RM, Bou G, Cercenado E, et al. Spanish multicenter study of the epidemiology and mechanisms of amoxicillin-clavulanate resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Jul;56(7):3576–81.
172. Sánchez-Bautista A, Coy J, García-Shimizu P RJ. From CLSI to EUCAST guidelines in the interpretation of antimicrobial susceptibility: What is the effect in our setting? *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2018;36(4):229–32.
173. German GJ, Frenette C, Caissy JA, Grant J, Lefebvre MA, Mertz D, et al. The 2018 Global Point Prevalence Survey of antimicrobial consumption and resistance in 47 Canadian hospitals: a cross-sectional survey. *C open.* 2021;9(4):E1242–51.
174. Absolom K, Holch P, Woroncow B, Wright EP, Velikova G. Beyond lip service and box ticking: how effective patient engagement is integral to the development and delivery of patient-

- reported outcomes. *Qual Life Res.* 2015;24(5):1077–85.
175. Mas-Morey P VM. A systematic review of inpatient antimicrobial stewardship programmes involving clinical pharmacists in small-to-medium-sized hospitals. *Eur J Hosp Pharm.* 2018;25(1):e69–73.
176. Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, Young JM, Odgaard-Jensen J, French SD, O’Brien MA, Johansen M, Grimshaw J OA. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD000259.
177. ECDC. Antibiotic prescribing and use in hospitals and long-term care (core elements of hospital antibiotic stewardship programs). [Internet]. 2019. [cited 2022 Jul 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>
178. Lee CF, Cowling BJ, Feng S, Aso H, Wu P, Fukuda K, et al. Impact of antibiotic stewardship programmes in Asia: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(4):844–51.
179. Abubakar U, Sulaiman SAS, Adesiyun AG. Impact of pharmacist-led antibiotic stewardship interventions on compliance with surgical antibiotic prophylaxis in obstetric and gynecologic surgeries in Nigeria. *PLoS One.* 2019;14(3).
180. Schweitzer VA, van Werkhoven CH, Rodríguez Baño J, Bielicki J, Harbarth S, Hulscher M, et al. Optimizing design of research to evaluate antibiotic stewardship interventions: consensus recommendations of a multinational working group. Vol. 26, *Clin Microbiol Infect.* 2020. p. 41–50.
181. Ohashi K, Matsuoka T, Shinoda Y, Fukami Y, Shindoh J, Yagi T, Yoshimura T ST. Evaluation of treatment outcomes of patients with MRSA bacteremia following antimicrobial stewardship programs with pharmacist intervention. *Int J Clin Pr.* 2018;72(3):e13065.
182. Li Z, Cheng B, Zhang K, Xie G, Wang Y, Hou J, Chu L, Zhao J, Xu Z, Lu Z, Sun H, Zhang J, Wang Z, Wu H, Fang X Li Z, Cheng B, Zhang K, Xie G, Wang Y, Hou J, Chu L, Zhao J, Xu Z, Lu Z, Sun H, Zhang J, Wang Z, Wu H FX. Pharmacist-driven antimicrobial stewardship in intensive care units in East China: A multicenter prospective cohort study. *Am J Infect Control.* 2017;1(45):983–9.
183. Xin C, Xia Z, Li G. The impact of pharmaceutical interventions on the use of carbapenems in a Chinese hospital: A pre–post study. *Infect Drug Resist.* 2019;12:3567–73.
184. Li Z, Cheng B, Zhang K, Xie G, Wang Y, Hou J, et al. Pharmacist-driven antimicrobial stewardship in intensive care units in East China: A multicenter prospective cohort study. *Am J Infect Control.* 2017 Sep 1;45(9):983–9.
185. Khanina A, Cairns KA, Kong DCM, Thursky KA, Slavin MA, Roberts JA. The impact of pharmacist-led antifungal stewardship interventions in the hospital setting: a systematic review. *J Pharm Pract Res.* 2021;51(2):90–105.
186. Tacconelli E. Linking infection control to clinical management of infections to overcome antimicrobial resistance. *J Hosp Infect.* 2021;114:1–9.
187. Ashiru-oredope D, Sharland M, Charani E, McNulty C, Cooke J. Improving the quality of antibiotic prescribing in the nhs by developing a new antimicrobial stewardship programme: Start smart–then focus. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(SUPPL.1).
188. Nathwani D. Antimicrobial prescribing policy and practice in Scotland: recommendations for

- good antimicrobial practice in acute hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:1189–96.
189. Allerberger F, Gareis R, Jindrák V, Struelens MJ. Antibiotic stewardship implementation in the EU: The way forward. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009;7(10):1175–83.
190. Shannon KT KL. Evaluation of the Implementation of an Allergy Assessment Tool as an Antimicrobial Stewardship Initiative. *Infect Dis Clin Pract.* 2016;24(6):332-336.
191. Van Schooneveld TC, Rupp ME, Cavaleiri RJ, Lyden E RK. Cluster randomized trial of an antibiotic time-out led by a team-based pharmacist. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(11):1266–71.
192. Foolad F, Huang AM, Nguyen CT, Colyer L, Lim M, Grieger J, et al. A multicentre stewardship initiative to decrease excessive duration of antibiotic therapy for the treatment of community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(5):1402–7.
193. Campbell TJ, Decloe M, Gill S, Ho G, McCready J, Powis J. Every antibiotic, every day: Maximizing the impact of prospective audit and feedback on total antibiotic use. *PLoS One.* 2017 May 1;12(5):e0178434.
194. Zhou L, Ma J, Gao J, Chen S BJ. Optimizing Prophylactic Antibiotic Practice for Cardiothoracic Surgery by Pharmacists' Effects. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(9):e2753.
195. Cook PP, Catrou PG, Christie JD, Young PD, Polk RE. Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in hospital antibiogram. Vol. 53, *J Antimicrob Chemother.* 2004. p. 853–9.
196. Martínez MJ, Freire A, Castro I, Inaraja MT, Ortega A, Del Campo V, Rodriguez I, Bardán B, Morano LE GJ. Clinical and economic impact of a pharmacist-intervention to promote sequential intravenous to oral clindamycin conversion. *Pharm World Sci.* 2000;22(2):53–8.
197. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(7):1748–54.
198. Rupnik M, Wilcox MH GD. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(7):526–36.
199. Gerding DN. Clindamycin, cephalosporins, fluoroquinolones, and *Clostridium difficile*-associated diarrhea: This is an antimicrobial resistance problem. *Clin Infect Dis.* 2004;38(5):646–8.
200. Xu J, Huang J, Yu Y, Zhou D, Wang Y, Xue S, Shang E, Sun J, Ding X, Shi L, Duan L, Tang L, Zhou Q LX. The Impact of a Multifaceted Pharmacist-Led Antimicrobial Stewardship Program on Antibiotic Use: Evidence From a Quasi-Experimental Study in the Department of Vascular and Interventional Radiology in a Chinese Tertiary Hospital. *Front Pharmacol.* 2022;28(13):832078.
201. Hurst AL, Child J PS. Intervention and Acceptance Rates Support Handshake-Stewardship Strategy. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2019;8(2):162–5.
202. Cairns KA, Jenney AW, Krishnaswamy S, Dooley MJ, Morrissey O, Lewin SR CA. Early experience with antimicrobial stewardship ward rounds at a tertiary referral hospital. *Med J Aust.* 2012;196(1):34–5.
203. Molloy L, McGrath E, Thomas R, Kaye KS RM. Acceptance of Pharmacist-Driven Antimicrobial Stewardship Recommendations With Differing Levels of Physician Involvement in a Children's Hospital. *Clin Pediatr.* 2017;56(8):744–51.

# ANEXOS

## Anexo 1. Hoja de recogida de datos de pacientes de la “European Prevalence Survey of Healthcare-associated infections and Antimicrobial Use” (Fuente ECDC)



### European Prevalence Survey of Healthcare-Associated Infections (HAIs) and Antimicrobial Use (AU) Form VTP. Patient validation form

**Patient data**

Hospital code: [ ]  
 Ward name (abbr./Unit Id): [ ]  
 Patient Counter validation: [ ]  
 Patient Counter primary PPS: [ ]  
 Age in years: [ ] yrs; Age if < 2 year old: [ ] months  
 Sex: M / F Date of hospital admission: dd / mm / yyyy  
 Consultant/Patient Specialty: [ ]  
**McCabe score (optional):**  
 Non-fatal disease  Ultimately fatal disease  
 Rapidly fatal disease  Unknown  
 Patient receives antimicrobial(s)<sup>(1)</sup>:  No  Yes *IF YES*  
 Patient has active HAI<sup>(2)</sup>:  No  Yes *IF YES*

Antimicrobial (AM) (generic or brand name)	Route	Indication	Reason in HAI/US Diagnosis (date)	Date start AM	Changed? (+ reason)	AM	If changed: Date start 1st AM	Dosage per day		
								Number of doses	Strength of 1 dose	mg/kg/d
				/ /		/ /	/ /			
				/ /		/ /	/ /			
				/ /		/ /	/ /			

Case definition code	HAI 1		HAI 2			
If PN <sup>(3)</sup> : Number of x-rays						
Relevant device <sup>(4)</sup>	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown		<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown			
Present on admission	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No		<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No			
Date of onset <sup>(5)</sup>	/ /		/ /			
Origin of infection	<input type="radio"/> current hospital <input type="radio"/> other hospital <input type="radio"/> other origin/ unk		<input type="radio"/> current hospital <input type="radio"/> other hospital <input type="radio"/> other origin/ unk			
HAI associated to current ward	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown		<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown			
If BSI: source <sup>(6)</sup>						
	MO code	AMR AB (7) SIR	P D R	MO code	AMR AB (7) SIR	P D R
Microorganism 1						
Microorganism 2						

- AU data: Optional validation*
- At the time of the survey, except for surgical prophylaxis 24h before 8:00 am on the day of the survey; if yes, fill antimicrobial use data; if patient receives >3 antimicrobials, add a new form;
  - [infection with onset ≥ Day 3, OR SSI criteria met (surgery in previous 30/90d, OR discharged from acute care hospital <48h ago, OR CDI and discharged from acute care hospital < 28 days ago OR onset < Day 3 after invasive device/procedure on D1 or D2] AND [HAI case criteria met on survey day OR patient is receiving (any) treatment for HAI AND case criteria are met between D1 of treatment and survey day]; if yes, fill HAI data; if patient has > 2 HAIs, add new form;
  - If pneumonia: only record number of x-rays/ct-scans for pneumonia episode in patients with underlying cardiac or pulmonary disease
  - Relevant device use before onset infection (intubation for PN, CVC/PVC for BSI, urinary catheter for UTI);
  - Only for infections not present/active on admission (dd/mm/yyyy);
  - C=CVC, C=PVC, S=PUL, S=UTI, S=DIG, S=SSI, S=SST, S=OTH, UO, UNK;
  - AB: tested antibiotic(s); STAAUR: oxacillin/mecillin (OXA) + glycopeptides (GLY); Enterococci: GLY; Enterobacteriaceae: 3<sup>rd</sup>-gen cephalosporins (C3G) + carbapenems (CAR), PSEAEAR and ACIBAU; CAR, SIR: S=sensitive, I=intermediate, R=resistant, U=unknown; PDR: Pan-drug resistant: N=no, P=possible, C=confirmed, U=Unknown

Validation team comments for this patient: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Please do NOT communicate the validation results to the primary data collector(s)

## Anexo 2. Hoja de recogida de datos a nivel de hospital de las encuestas de punto de prevalencia del GLOBAL-PPS (Fuente: GLOBAL-PPS)

### Perfil del HOSPITAL – “Información Opcional” para recoger a nivel de hospital

Indique, si disponible, el año de referencia y el número para cada indicador “a nivel de hospital”.

	Año (aaaa)	Número (N)
Tamaño del hospital : número (N) camas		
Número de ingresos (o altas)/año		
Número de pacientes días/año		
Número de envases de solución de limpieza de manos en base alcohólica en litros / año.		
Número de pacientes de los que se tomó un hemocultivo /año		
Número de detección de toxina de <i>C. difficile</i> /año		
Número de médicos a tiempo completo* para el PROA**		
Número de farmacéuticos a tiempo completo* para PROA**		
Número de médicos a tiempo completo* para el Control de Infecciones		
Número de enfermeros a tiempo completo* para el Control de Infecciones		

\* tiempo completo= ‘Full time equivalents’ (FTE) P.ej. si 3 empleados trabajan 20 horas, 30 horas y 10 horas / semana = total de 60 horas / semana y suponiendo que un empleado de tiempo completo trabaja 40 horas / semana, el cálculo de FTE equivale a 60 horas / 40 horas; o 1.5 FTE; \*\*PROA= Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos

Señalar para cada indicador, a nivel de hospital, si disponible ‘sí’ o ‘no’.

	Sí	Si afirmativo: año de comienzo	No
Existencia de un programa oficial PROA*	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Existencia de un grupo PROA* (comité y un grupo de trabajo)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Existencia de un programa de Control de Infecciones	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Existencia de un grupo de Control de Infecciones (comité y un grupo de trabajo)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Existencia de un feedback periódico (anual, trimestral) a los trabajadores	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Disponibilidad de interconsulta a especialistas en Enfermedades Infecciosas	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Formación especializada enfermedades infecciosas médicos/farmacéuticos	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Existencia de laboratorio de microbiología en el hospital	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Disponibilidad de laboratorio microbiología fines de semana /festivos	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Disponibilidad de Informe acumulado de sensibilidad**	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Si afirmativo, distribución del Informe de sensibilidad a los médicos	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Disponibilidad de protocolo para la secuenciación a vía oral	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Software disponible para el Control de Infecciones/PROA	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Existencia de bundles o checklists para disminuir ITU asociada a sondaje (CAUTI), Neumonía asociada a ventilación mecánica (VAP), bacteriemia de catéter (Cr-BSI), diarrea por <i>C. difficile</i> (CDIF), Infección Sitio quirúrgico (SSI)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

\* PROA= Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos; \*\* informe epidemiológico local

Indique lo que proceda para cada indicador, si disponible, a nivel de hospital.

Disponibilidad por escrito de un protocolo para <b>documentar</b> la prescripción antibiótica en la historia clínica	<input type="checkbox"/> Sí, en todas las salas	<input type="checkbox"/> Sí, en salas concretas	<input type="checkbox"/> Sí, en UCI	<input type="checkbox"/> No
Existencia de un protocolo específico para <b>antibióticos restringidos</b> (un formulario específico, un listado)	<input type="checkbox"/> Sí, en todas las salas	<input type="checkbox"/> Sí, en salas concretas	<input type="checkbox"/> Sí, en UCI	<input type="checkbox"/> No
Existencia de un protocolo escrito para revisar las prescripciones de más 48h ( <b>revisión post-prescripción</b> )	<input type="checkbox"/> Sí, en todas las salas	<input type="checkbox"/> Sí, en salas concretas	<input type="checkbox"/> Sí, en UCI	<input type="checkbox"/> No
Existencia de <b>pases de visita/revisión de antimicrobianos por sala</b> (revisión de antibióticos prescritos en determinados pacientes)	<input type="checkbox"/> Sí, en todas las salas	<input type="checkbox"/> Sí, en salas concretas	<input type="checkbox"/> Sí, en UCI	<input type="checkbox"/> No



## Anexo 3. Hoja de recogida de datos a nivel de sala de hospitalización de las encuestas de punto de prevalencia del GLOBAL-PPS (Fuente: GLOBAL-PPS)

**Ward Form /Formulario de Sala** (Obligatorio: Rellenar uno por cada sala incluida en PPS)  
Incluir solo pacientes ingresados antes de las 8am del día del PPS

Fecha (dd/mm/aaaa)	____/____/____	Persona que cumplimenta el formulario (código) :	
Nombre del Hospital :	Nombre de la sala :		
Tipo de Sala: Elija la más apropiada	<b>Salas de adulto</b>		<b>Salas pediátricas</b>
	<input type="checkbox"/> AMW (Sala médica General o mixta, adultos) <input type="checkbox"/> HO-AMW (Hematología-Oncología) <input type="checkbox"/> T-AMW (Trasplantes) <input type="checkbox"/> P-AMW (Neumología) <input type="checkbox"/> CAR-AMW (Cardiología) <input type="checkbox"/> NEU-AMW (Neurología) <input type="checkbox"/> REN-AMW (Nefrología) <input type="checkbox"/> ID-AMW (Enfermedades Infecciosas) <input type="checkbox"/> DB-AMW (Unidad Quemados-Dermatología) <input type="checkbox"/> PSY-AMW (Psiquiatría) <input type="checkbox"/> REH-AMW (Rehabilitación) <input type="checkbox"/> GER-AMW (Geriatría) <input type="checkbox"/> LTC-AMW (Unidad de Larga Estancia) <input type="checkbox"/> OBG-AMW (Ginecología y Obstetricia)	<input type="checkbox"/> ASW (Sala quirúrgica General o mixta, <b>Adultos</b> ) <input type="checkbox"/> DIG-ASW (Cirugía General-Digestiva) <input type="checkbox"/> ORT-ASW (Traumatología y Ortopedia) <input type="checkbox"/> URO-ASW (Urología) <input type="checkbox"/> CV-ASW (Cirugía Cardiovascular.) <input type="checkbox"/> NEU-ASW (Neurocirugía) <input type="checkbox"/> ONCO-ASW (Cirugía oncológica) <input type="checkbox"/> PLAS-ASW (Cirugía plástica) <input type="checkbox"/> ENT-ASW (Otorrinolaringología)  <input type="checkbox"/> AICU (UCI General, adultos) <input type="checkbox"/> MED-AICU (UCI Medica) <input type="checkbox"/> SUR-AICU (UCI Quirúrgica) <input type="checkbox"/> CAR-AICU (UCI Cardiaca)	<input type="checkbox"/> PMW (Sala de Pediatría) <input type="checkbox"/> HO-PMW (Hemato-Oncología pediátrica) <input type="checkbox"/> T-PMW (Trasplantes pediátricos) <input type="checkbox"/> PSW (Sala Cirugía Pediátrica) <input type="checkbox"/> PICU (UCI Pediátrica) <input type="checkbox"/> ID-PMW (Enfermedades Infecciosas Pediátricas)  <b>Salas de neonatos:</b> <input type="checkbox"/> NMW (Sala Neonatología) <input type="checkbox"/> NICU (UCI Neonatal)
Sala Mixta	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		
Actividad: Señale la adecuada. En caso de salas mixtas, marque todas las actividades/especialidades	<input type="checkbox"/> Medicina	<input type="checkbox"/> Cirugía	<input type="checkbox"/> Cuidados Intensivos
Número total de pacientes ingresados (=todos los pacientes reciban o no terapia antimicrobiana) en la sala a las 8.00 am el día del PPS. Para salas mixtas rellenar el número total de pacientes correspondiente a cada actividad.			
Número total de camas en la sala a las 8:00 am el día del PPS divididas por actividad. Para salas mixtas rellenar el número total de camas correspondientes a cada actividad.			
<b>La siguiente sección se debe rellenar SOLO en el caso de participar en el Módulo de Infección asociada a la Asistencia Hospitalaria (HAI)</b>			
Número total de pacientes ingresados con algún dispositivo invasivo insertado a las 8:00 am del día del PPS	Sonda Uretral (UC)		
	Catéter vascular periférico (PVC)		
	Catéter Central, no reservorios (CVC)		
	Ventilación Mecánica No-invasiva (CPAP, BIPAP)		
	Tubo endotraqueal (IRI) <sup>1</sup>		
Otros catéteres y drenajes (T/D) <sup>2</sup>			

<sup>1</sup> Incluye pacientes con traqueotomías

<sup>2</sup> Incluye pacientes con nefrostomías, drenajes intraabdominales, derivaciones de LCR y shunts etc.



## Anexo 4. Hoja de recogida de datos a nivel de paciente de las encuestas de punto de prevalencia del GLOBAL-PPS (Fuente: GLOBAL-PPS)

**GLOBAL-PPS Formulario del PACIENTE** (Obligatorio: rellenar uno por cada paciente con tratamiento antibiótico a las 8am del día del PPS)

Nombre sala/código	Actividad <sup>1</sup> (M, S, IC)	ID paciente <sup>2</sup>	Número de encuesta <sup>3</sup>	Edad <sup>4</sup>			Peso actual* en kg	Solo Neonatos (opcional)		Sexo M, F, U
				Años (si ≥ 2 años)	Meses (1-23 meses)	Días (if <1 mes)		Edad gestacional*	Peso al nacer* (kg)	
Tratamiento basado en biomarcadores o leucocitos      0 Si - 0 No				Cultivo(s) enviados al laboratorio* (marcar si afirmativo)						
Sí afirmativo, cual: PCR, PCT, otro o leucocitos <sup>5</sup>		Tipo de muestra biológica (sangre/orina/otro)	Valor más significativo cercano al inicio del antibiótico		<input type="checkbox"/> Sangre	<input type="checkbox"/> Líquido cefalorraquídeo	<input type="checkbox"/> BAL			
			Valor      Unidades <sup>6</sup>		<input type="checkbox"/> Orina	<input type="checkbox"/> Tejido (quirúrgica/biopsia)	<input type="checkbox"/> Espudo/Aspirado Bronquial			
								<input type="checkbox"/> Otro tipo de muestra		
<b>Nombre del antibiótico <sup>7</sup></b>										
<b>Fecha de inicio del antibiótico* (dd/mm/aaaa)</b>										
<b>Dosis unitaria <sup>8</sup></b> <b>Unidades (g, mg, o IU) <sup>9</sup></b>										
<b>Dosis/día <sup>10</sup></b> <b>Vía (P, O, R, I) <sup>11</sup></b>										
<b>Diagnóstico <sup>12</sup> (ver apéndice II)</b>										
<b>Tipo de indicación <sup>13</sup> (ver apéndice III)</b>										
<b>Razones en la historia (Yes o No) <sup>14</sup></b>										
<b>Ajustado a la Guía (Y, N, NA, NI) <sup>15</sup></b>										
<b>Fecha de fin anotada?(Yes/No)</b>										
<b>Tratamiento (E: Empírico; T: Dirigido) <sup>16</sup></b>										
<b>Rellenar los siguientes datos solo si el tratamiento elegido está basado en el informe microbiológico disponible el día del PPS (Tratamiento=T)</b>										
Máximo 3 microorganismos (MO) informados										
Máximo 1 mecanismo de Resistencia por MO										
Código (ver Apéndice IV, pág. 9)										
MO 1										
MO 2										
MO 3										

**Tipo de resistencia\*\*** - elegir entre: MRSA<sup>17</sup>; MRCoNS<sup>18</sup>; PNSP<sup>19</sup>; MLS<sup>20</sup>; VRE<sup>21</sup>; ESBL (Enterobacteriales productora de BLEE<sup>22</sup>); 3GCREB (Enterobacteriales resistente a Cefalosporinas de 3ª generación); CRE (Enterobacteriales resistente a Carbapenemas<sup>23</sup>); ESBL-NF (BGN no fermentador productor de BLEE<sup>24</sup>); CR-NF (BGN no fermentador resistente a carbapenémicos<sup>25</sup>); otros MDRO<sup>26</sup>; Azoles<sup>27</sup>. Codificar el microorganismo aunque el mecanismo de Resistencia sea desconocido.

**Nota:** \* peso actual, edad gestacional (en semanas), peso al nacer, fecha de inicio del antibiótico y cultivos enviados al laboratorio son variables opcionales.



## Anexo 5. Hoja de recogida por paciente de la encuesta de punto de prevalencia del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

Equipo de antibióticos ESTUDIO de PREVALENCIA de la CALIDAD de PRESCRIPCIÓN de ANTIBIÓTICOS HUVMa

Pegatina
NºHª
Nombre y apellidos

Edad: ..... Sexo:  Hombre  Mujer Servicio: ..... Cama: .....

Motivo de la prescripción:  Profilaxis ( Quirúrgica  Otra)  Tto empírico  Tto dirigido

Adquisición de la infección tratada:  Comunitaria  RCS  Nosocomial

Gravedad:  Indicada por prescriptor  No sepsis  Sepsis  Sepsis grave/shock.

McCabe:  NF  UF  RF.

Circunst. específicas (neutropenia  alergia  otras.....)

Origen:  Especificado por prescriptor  No especificado y determinado en la evaluación

SNC  ORL/Respiratorio superior  Neumonía  Neumonía VM  EPOC descompensado  Otro resp.

Endocarditis/vascular  Catéter  Intraabdominal  Biliar  Gastroenteritis  Urinario  Genital

Osteoarticular  Partes blandas  Sin foco  Otros

Especificar: .....

Bacteriemia  Es infección quirúrgica  Es infección asociada a dispositivo.....

Toma de muestras: Si  No  Especificar.....

Etiología y R clave: .....

Antibióticos prescritos y valoración: (NO recoger AB previos, sólo los los activos)

Nº	Antibiótico	Vía	Dosis	Día de tto	Adecuado	Inadecuado
1						
2						
3						
4						

Nº	Motivos inadecuado	Motivos inadecuado	Motivos inadecuado
1			
2			
3			
4			

\*ATBINN (antibiótico innecesario), ATB-IN (antibiótico inadecuado, no recomendado o no activo), ATB-ANR (antibiótico adecuado no recomendado), DOS (dosis inadecuada), VÍA (vía no adecuada), DUR (duración excesiva)

Comentarios: .....

Evaluador (nombre y firma): .....

**Equipo de antibióticos ESTUDIO de PREVALENCIA de la CALIDAD de PRESCRIPCIÓN de ANTIBIÓTICOS HUVMa**

**Motivo de la prescripción:** si el paciente presenta varios AB al mismo tiempo y los motivos son distintos (Ej. Fosfomicina para tto de ITU y cefazolina como profilaxis, se hará una ficha distinta para cada antibiótico.

[ ] **Profilaxis** [ ] Quirúrgica [ ] Otra: incluidas "profilaxis encubiertas", es decir persistencia de antibiótico tras cirugía sin clínica que lo justifique. Caso de aparecer clínica pasaría a considerarse un tratamiento empírico.

[ ] **Tto empírico:** previo a conocer aislamiento microbiológico y antibiograma.

[ ] **Tto dirigido:** a partir del momento en que el antibiograma está disponible (tenemos que consultar los resultados de microbiología disponible si estos no se encuentran en la historia).

**Adquisición de la infección tratada:**

[ ] **Comunitaria** (<48 hrs de ingreso: hay que mirar la hora y fecha de ingreso en urgencias)

[ ] **RCS:** uno de: ingreso >48 hrs. en año previo, tto iv ambulatorio, hemodiálisis, unidad de día (QT...), procedimiento diagnóstico o terapéutico realizado de forma ambulatoria en los 30 días previos al episodio, residencia de ancianos, centros de larga estancia. [ ] **Nosocomial:** > 48 hrs de ingreso o < 7 d desde alta.

**Gravedad:** [ ] **Indicado por prescriptor** (cualquier dato recogido en la historia: Ej. El paciente está bien)

[ ] **No sepsis** (sin criterios de sepsis) [ ] **Sepsis:** 2 criterios de: fiebre (>38 °C) o hipotermia, taquipnea (>20 respiraciones por minuto) o PCO<sub>2</sub> <32 mmHg, taquicardia (>90 latidos por minuto), leucocitosis (>12.000 leucocitos/cc) o leucopenia (<4.000 leucocitos/cc) o desviación izquierda (recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica >10%). [ ] **Sepsis grave/shock:** sepsis con datos de hipoperfusión tisular/disfunción orgánica (hipotensión arterial, acidosis, obnubilación...)

**McCabe:** [ ] **NF** (no fatal: enfermedad de base sin fallecimiento previsto en al menos 5 años)

[ ] **UF** (últimamente fatal: muerte previsible como consecuencia de la enfermedad de base en < de 5 años)

[ ] **RF:** rápidamente fatal: muerte previsible como consecuencia de la enfermedad de base en < 3 meses.

**Origen:** [ ] **Especificado por prescriptor** (recogido en la historia) [ ] **No especificado y determinado en la evaluación** (ausencia de descripción del foco en la historia clínica, si se especifican varios, señalarlos todos).

[ ] **Sin foco/desconocido** (si no hay ninguna especificación en la historia respecto al foco, señalamos el ítem "no especificado..." e intentamos valorar el foco; sólo en el caso de que el clínico especifique que el foco es desconocido/sin foco o nosotros tampoco lo identificásemos señalaríamos el ítem "sin foco") [ ] **Otros**

[ ] **Bacteriemia** [ ] **Es infección quirúrgica** [ ] **Es infección asociada a dispositivo** (especificar: catéter, sonda, marcapasos, prótesis articular/valvular...)

**Etiología y R clave:** nombre completo y R más significativa: Ej. *S.aureus* MS-MR.

**Antibióticos prescritos y valoración:** (NO recoger AB previos, sólo los los activos)

Con un solo motivo de "inadecuación" el tratamiento es inadecuado (referencia Guía Macarena)

. Los motivos para ser inadecuado son los siguientes:

**ATBINN** (antibiótico innecesario): el paciente no presenta clínica de infección o es una "profilaxis encubierta".

**ATB-IN** (antibiótico inadecuado o no activo):

- en caso de profilaxis o tratamiento empírico: no aparece en la guía como recomendado para el síndrome que presenta el paciente y no presenta cobertura para las etiologías esperables (Ej. Vancomicina para una ITU).
- en caso de tratamiento dirigido: aparece como R en antibiograma.

**ATB-ANR** (antibiótico adecuado no recomendado):

- en caso de profilaxis o tratamiento empírico: no aparece en la guía como recomendado pero el AB presenta actividad para las etiologías esperables. Ej. Meropenem para una neumonía comunitaria.
- en caso de tratamiento dirigido: aparece como S en antibiograma pero el espectro es excesivo. Ej. Meropenem para un *E. coli* sensible a amoxicilina. Tendrá siempre al menor espectro a no ser que se presuponga infección polimicrobiana.

**DOS** (dosis inadecuada): referencias de dosis en la Guía. Si ajuste por Lrenal/Lhepática especificar.

**VÍA** (vía no adecuada): si al 3º día de tto. la clínica está controlada (estabilidad hemodinámica, descenso de fiebre y marcadores inflamatorios) y paciente con v. oral disponible, la vía IV se considerará inadecuada.

**DUR** (duración excesiva): de referencia: mirar en sección de optimización de tratamiento en la Guía.

## Anexo 6. Certificado comité de ética (Parte 1)



### Informe Dictamen Favorable Proyecto Investigación Biomédica

C.P. PPS-MACARENA - C.I. 1580-N-21

21 de septiembre de 2021

#### CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

D. Carlos García Pérez  
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

#### CERTIFICA

1º. Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 20/07/2021, acta CEI VM-VR\_04/2021\_N ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** ESTUDIO DE LA CALIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN ANTIMICROBIANA MEDIANTE ESCUESTAS DE PUNTO DE PREVALENCIA (PPS)

**Código Promotor:** PPS-MACARENA **Código Interno:** 1580-N-21

**Promotor:** Investigador

**Versión Protocolo Evaluada:** 1 de fecha 17/06/2021

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEI acepta\* que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen  
Macarena y Virgen del Rocío

Dra. Pilar Retamar Gentil  
(*Microbiología y Enfermedades Infecciosas*) Hospital  
Universitario Virgen Macarena

*\*Al ejecutar este proyecto, el investigador contrae una serie de compromisos con respecto al Comité, que se detallan en el Anexo I.\**

Lo que firmo en Sevilla, en la fecha reseñada en la firma electrónica.

Fdo:

D. Carlos García Pérez  
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

## Anexo 7. Certificado comité de ética (Parte 2)



**Informe Dictamen Favorable  
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. AUDITS-PROA - C.I. 0278-N-22

12 de abril de 2022

### CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

D. Carlos García Pérez  
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

#### CERTIFICA

Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 17/03/2022, acta CEI\_03/2022 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL IMPACTO DE LAS RECOMENDACIONES NO IMPOSITIVAS SOBRE LA PRESCRIPCIÓN ANTIMICROBIANA DE AMPLIO ESPECTRO DEL PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA.

**Código Promotor:** AUDITS-PROA **Código Interno:** 0278-N-22

**Promotor:** Investigador

**Monitor/ CRO:** Investigador

**Versión Protocolo Evaluada:** v.1-02/02/2022

#### 1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

#### 2º. Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

#### 3º. Este CEI acepta\* que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen  
Macarena y Virgen del Rocío

Dra. Pilar Retamar Gentil  
(*Microbiología y Enfermedades Infecciosas*) Hospital  
Universitario Virgen Macarena

*\*Al ejecutar este proyecto, el investigador contrae una serie de compromisos con respecto al Comité, que se detallan en el Anexo I.\**

Lo que firmo en Sevilla, en la fecha reseñada en la firma electrónica.  
Fdo:

D. Carlos García Pérez  
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío