

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**EVALUACIÓN DE UN PROGRAMA
DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS
EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO**

TESIS DOCTORAL

Laura María Benítez Gutiérrez

Madrid, 2015

Tesis Doctoral

EVALUACIÓN DE UN PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO

Esta memoria ha sido presentada para optar al grado de Doctor en Medicina
por la Universidad Autónoma de Madrid por la licenciada:

Laura María Benítez Gutiérrez

Directores de la Tesis:

Dra. Elena Muñoz Rubio

Doctora en Medicina. Servicio de Medicina Interna, Unidad de Enfermedades
Infecciosas.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

Dra. Carmen De Mendoza Fernández

Doctora en Ciencias Biológicas. Servicio de Medicina Interna

Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid

Tutor de la Tesis:

Dr. Antonio Ramos Martínez

Doctor en Medicina. Servicio de Medicina Interna, Unidad de Enfermedades
Infecciosas.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

Madrid, 2015

Vº Bº de los directores de tesis:

VºBº del tutor de la tesis:

AGRADECIMIENTOS

Es muy grato para mí alcanzar este momento, en el que se culminan los frutos de largos meses de trabajo, dedicación y empeño. La elaboración de este trabajo no se habría producido exitosamente sin el apoyo constante del Servicio de Medicina Interna del Hospital Puerta de Hierro, servicio al que pertenezco desde que me adentré en la andadura de la medicina clínica como médico residente. Es indudable que, el haber recibido la formación clínica en este servicio me ha forjado como médico clínico pertinaz, además de haberme conducido al apasionante mundo de la investigación clínica. La buena práctica de la Medicina debe ir asentada sobre una fuerte base científica, y este aspecto ha sido resaltado y potenciado, en todo momento, por mis maestros y mayores durante la práctica de mi ejercicio profesional. En primer lugar, quiero agradecer el apoyo a la cabeza de este Servicio, el Dr. Cuervas-Mons, cuyo discurso vehemente por hacer llegar a los residentes la pasión por la investigación, como punto final a una formación completa e integradora, a través de la consecución de la tesis doctoral, ha sido una constante. Su figura como educador clínico y científico es incuestionable, pero también como líder pragmático, que facilita oportunidades para el desarrollo de labores académicas a todos los integrantes del Servicio.

Agradezco, muy especialmente, a la unidad de enfermedades infecciosas, Dr. Ramos y Dra. Muñoz, el haber contado conmigo para la realización de este proyecto. Esta tesis no sería posible sin que ellos hubiesen confiado en mí para el análisis del trabajo clínico, elaborado por ellos. El haber participado en este proyecto me ha permitido una profunda inmersión en la investigación clínica, en un tema actual de elevada relevancia mundial e importante impacto social.

Mi más sincero agradecimiento va dirigido al Dr. Yebra, y al grupo de autoinmunes: Dra. Castejón, Dra. Citores, Dra. Rosado, Gloria, Concha, Dra. Mellor y Dr. Tutor. Su dedicación al estudio, a la atención de pacientes, el trabajo en equipo y a la mejora de conocimientos aplicados al manejo clínico es una inspiración continua, cuya referencia, no me cabe duda, será una constante a lo largo de mi vida profesional.

Por supuesto al resto de médicos del servicio, a los mayores por ser un ejemplo a seguir, y a las promociones inferiores a la mía, por ser un impulso potente para la búsqueda de la excelencia en el trabajo cotidiano.

Quiero dedicar un vasto agradecimiento a la Dra. De Mendoza por su implicación y trabajo en esta tesis. A pesar de ser una de las últimas incorporaciones a este Servicio, el trabajo en equipo que realizamos desde hace meses es una fuerte motivación diaria para continuar en este campo. Considero que la posibilidad de trabajar con una persona de amplia experiencia en el mundo de la investigación médica, es una de las mayores oportunidades que se me han brindado, y que me permiten, diariamente, progresar en el conocimiento y la consecución de objetivos. Además, me gustaría resaltar sus actitudes personales, como la constancia, la disciplina, el trabajo conjunto, la tenacidad y la perseverancia. Son cualidades que conforman su carácter y que ejercen de estímulo para mí y para el resto del equipo.

Agradezco a Isabel Millán y a Margarita Alonso la gran ayuda que me han prestado en la elaboración del análisis estadístico, y la paciencia acometida

durante el proceso. Quiero agradecer a los servicios de admisión y de microbiología su colaboración en la facilitación de parte de los datos que han permitido desarrollar este trabajo.

A mi familia y amigos:

A mis padres, hermanos y abuelo, por ser el referente y la guía a seguir desde mi infancia. Sin lugar a dudas, son la parte fundamental de la historia de mi vida. Este éxito les pertenece ampliamente, nunca hubiese logrado llegar al final de este proyecto sin la formación personal que he recibido de su parte. Los valores que me han transmitido, entre los que destacan la constancia, el esfuerzo y el amor al trabajo como búsqueda de la superación, han permitido el alcance de los objetivos propuestos.

A Pedro, por ser la roca firme, callada, pacificadora que en muchas ocasiones sostiene mi ánimo cansado tras arduos recorridos, en los que a veces dejo de visualizar el final perseguido. Una roca cálida, que sostiene y acompaña, demostrando la voluntad de elegir libremente cada día continuar juntos el camino.

A mis queridas amigas y compañeras de fatiga, Ana Castañeda y Cris Minguito. Estos últimos años hemos compartido incansablemente muchos momentos de trabajo estresantes, situaciones personales complicadas, momentos de búsqueda de nuestras inquietudes, de risas y de llantos. Gracias queridas por acompañarnos mutuamente, por escuchar mis dudas

existenciales y por hacerme sentir comprendida ante el deparar cambiante que nos envuelve. También a Elena M. Robles, por ser un vástago fuerte que brinda su apoyo incondicionalmente, al tiempo que hace tener presente la relatividad y banalidad de lo vivido. Al resto de amigos por su cariño y apoyo.

ÍNDICE

RESUMEN.....	17
INTRODUCCIÓN.....	23
1. IMPACTO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS.....	25
1.1 El impacto de las enfermedades infecciosas a nivel mundial.....	25
1.2 La impacto de las enfermedades infecciosas de origen nosocomial.....	27
2. RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS.....	28
2.1 Evolución de las resistencias de bacilos Gram-negativos en Europa.....	35
2.1.1 Resistencias de <i>E. coli</i>	35
2.1.2 Resistencias de <i>K. pneumoniae</i>	37
2.1.3 Resistencias de <i>Ps.aeruginosa</i>	39
2.2 Evolución de las resistencias de gérmenes Gram-positivos en Europa...	41
2.2.1 Resistencias de <i>S. aureus</i> resistente a meticilina.....	41
2.2.2 Resistencias de <i>Enterococci</i>	41
2.3 Resumen de las conclusiones del informe de vigilancia epidemiológica del Centro Europeo para el Control de Enfermedades (ECDC) de 2013.....	42
3. IMPACTO ECONÓMICO DEL DESARROLLO DE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS.....	44
4. ESTRATEGIAS DE CONTROL DE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOs.....	45
4.1 Promoción del desarrollo de nuevos antibióticos y preservación de la eficacia de los actuales.....	46
4.2 Programa de formación en resistencias a antimicrobianos.....	47
4.3 Desarrollo y mejora de los sistemas de vigilancia epidemiológica.....	48

4.4 Desarrollo de los sistemas de diagnóstico precoz.....	49
5. PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS.....	49
OBJETIVOS.....	57
PACIENTES Y MÉTODOS.....	63
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	65
2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	66
3. INTERVENCIÓN.....	67
4. DATOS RECOGIDOS Y VARIABLES DE ESTUDIO.....	69
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	72
RESULTADOS.....	79
1. PROA EN PACIENTES DADOS DE ALTA DE LA UCI EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO.....	81
1.1 Población de estudio.....	81
1.2 Evaluación de los tratamientos antimicrobianos que reciben los pacientes al ser dados de alta de la UCI.....	88
1.3 Recomendaciones realizadas sobre el tratamiento antibiótico.....	92
1.4 Análisis de los factores asociados a recibir recomendaciones según el tipo de paciente.....	94
1.5 Estudio de la adherencia a las recomendaciones realizadas por el equipo de enfermedades infecciosas.....	95

1.6 Análisis de los factores asociados a una mayor adherencia por parte de los médicos prescriptores.....	97
1.7 Complicaciones asociadas a las recomendaciones dadas por el equipo de expertos en infecciosas y a la adherencia de los médicos prescriptores a las mismas.....	98
2. ESTUDIO DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA DISMINUCIÓN DE COSTES TRAS LA APLICACIÓN DEL PROA.....	99
2.1 Características generales de los grupos de estudio.....	99
2.2 Impacto sobre la estancia media hospitalaria de los pacientes dados de alta de la UCI tras la aplicación de un PROA.....	101
2.3 Impacto sobre la reducción del consumo de antimicrobianos.....	102
2.4 Impacto del PROA sobre los efectos secundarios del uso de antimicrobianos.....	111
DISCUSIÓN.....	113
CONCLUSIONES.....	127
BIBLIOGRAFÍA.....	131
ABREVIATURAS.....	149
ANEXOS.....	153

RESUMEN

La medicina moderna ha permitido grandes avances en el control de la mortalidad a través del uso de antimicrobianos, tanto en infecciones graves como en el desarrollo de procedimientos médicos y quirúrgicos bajo profilaxis antibiótica. En la actualidad, la propagación de gérmenes resistentes a los antibióticos de los que disponemos es una realidad que ha llegado a alcanzar las dimensiones de un serio problema de salud pública a nivel mundial. La era dorada de los antimicrobianos, que tuvo lugar entre el período comprendido entre 1930 y 1960, parece haber finalizado. Durante estos años, se descubrieron la mayoría de los antimicrobianos de los que disponemos en la actualidad y su eficacia se mantuvo prácticamente íntegra hasta los años 60. Desde entonces, han ido incrementándose los aislados de bacterias resistentes en prácticamente todos los territorios geográficos y políticos del mundo. Debido a esto, en los últimos años en Europa, se han reforzado los sistemas de vigilancia epidemiológica a través de los diferentes países que conforman la Unión Europea. El último informe del Centro Europeo de Control de Enfermedades Infecciosas (*European Center for Disease Control, ECDC*) pone de manifiesto el ascenso progresivo de gérmenes resistentes incluso a los antimicrobianos de última generación. Este hecho es especialmente llamativo en el caso de las bacterias gram negativas, que suponen más de 50.000 infecciones causadas por gérmenes multiresistentes, de un total de más de tres millones de infecciones hospitalarias anuales. También se estima en 1.500 millones de euros los sobrecostes y la pérdida de productividad causadas por las resistencias. El ECDC señala, entre otros factores, el mal uso y abuso de los antimicrobianos como una de las principales causas que potencia la propagación de resistencias.

La investigación por parte de la industria farmacéutica, sobre el desarrollo de nuevos antimicrobianos eficaces ha fracasado, en general, hasta el momento. Esto ha favorecido que en los últimos años se dediquen pocos recursos al desarrollo de antibióticos, que invariablemente pierden su eficacia tras la aparición de resistencias por parte de los agentes infecciosos.

Ante esta situación, varias organizaciones internacionales como la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Foro Económico Mundial, han convertido este asunto en el tema principal de sus informes, conferencias y líneas de trabajo en los últimos años. La promoción de la difusión del conocimiento de este problema, junto a las posibles estrategias de acción para controlarlo, se han convertido en una prioridad para las sociedades científicas y médicas. En España, las Sociedades de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, de Farmacia Hospitalaria y de Medicina Preventiva han elaborado un documento de consenso mediante el que instan a implantar programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) en los hospitales como una medida imprescindible en el control de la propagación de bacterias resistentes a los antimicrobianos y en la potenciación de la preservación de la eficacia de estos fármacos.

Esta tesis doctoral es el resultado del análisis sobre la viabilidad de la implementación de un programa de este tipo en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Nuestro objetivo fue valorar el impacto producido sobre las variables que miden calidad clínica sobre pacientes y el consumo de antimicrobianos, así como la adherencia a las recomendaciones realizadas por los especialistas en enfermedades infecciosas. Se realizó un estudio del tipo

asesoría prospectiva con emisión de recomendaciones y comparación de resultados con series temporales interrumpidas. El programa consistió en el asesoramiento del tratamiento antimicrobiano prescrito a todos los pacientes trasladados desde una unidad de cuidados intensivos (UCI) a una planta de hospitalización. La asesoría fue realizada por los expertos en enfermedades infecciosas (EEI) de forma sistemática sobre los 268 pacientes que estaban recibiendo tratamiento antibiótico al alta de la UCI en el período comprendido entre enero-junio 2012. No fue necesaria la solicitud previa de una interconsulta por parte de los médicos prescriptores. Se demostró una elevada adherencia por parte de los médicos prescriptores a las recomendaciones dadas, una disminución media de 2 dosis diarias definidas (DDD) del consumo de antibióticos durante el período de intervención y una disminución del porcentaje de pacientes que recibió tratamiento antimicrobiano endovenoso desde el traslado de la unidad de cuidados intensivos hasta el alta, respecto a un período similar previo (siendo de 71% frente a 80%, respectivamente). Finalmente, se demostró una disminución de la estancia media hospitalaria de un día desde el traslado de la unidad de cuidados intensivos y el momento del alta hospitalaria. No se encontró un aumento de reingresos por complicaciones infecciosas, ni un aumento de mortalidad en el grupo de pacientes cuyo tratamiento fue modificado según las recomendaciones dadas, frente al grupo de pacientes cuyo tratamiento no fue modificado a pesar de recibir recomendaciones. Por tanto, la implementación y el funcionamiento de un programa de optimización del uso de antimicrobianos en los pacientes trasladados desde una UCI en el Hospital Universitario Puerta de Hierro ha

demostrado ser eficaz en el descenso global del consumo de antimicrobianos y en la mejora de la calidad asistencial de los pacientes.

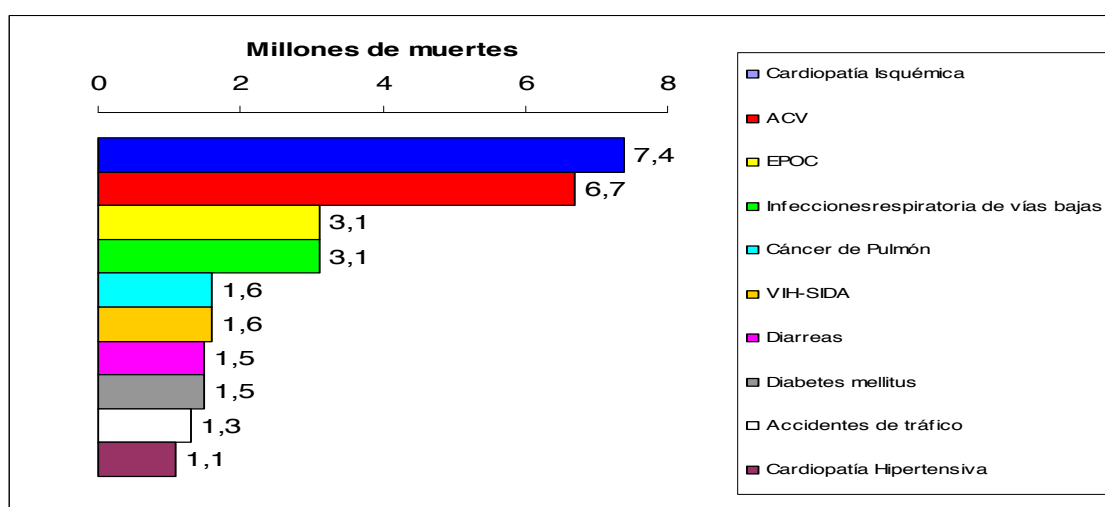
INTRODUCCIÓN

1. EL IMPACTO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

1.1 Impacto de las enfermedades infecciosas a nivel mundial

El descubrimiento de que la mayor parte de las epidemias eran causadas por agentes infecciosos o microbios permitió hacer grandes progresos en la lucha frente a estas enfermedades, fundamentalmente gracias al desarrollo de vacunas y antibióticos¹. Es por ello que en el año 1967, el director general de salud de los Estados Unidos, William H. Stewart afirmó: “Es tiempo de cerrar el libro de las enfermedades infecciosas. La lucha contra esta amenaza ha sido ganada y los recursos deben dirigirse a las enfermedades crónicas”². Sin embargo, la realidad es que en los últimos 30 años se han identificado más de 50 nuevos agentes infecciosos^{3,4}. Según el informe de la OMS sobre causas de muerte a nivel mundial en el año 2012⁵, aproximadamente la cuarta parte se deben directamente a enfermedades infecciosas⁶. Tres grandes grupos de enfermedades transmisibles ocupan el tercer, quinto y sexto puesto entre las 10 principales causas de mortalidad (Figura 1).

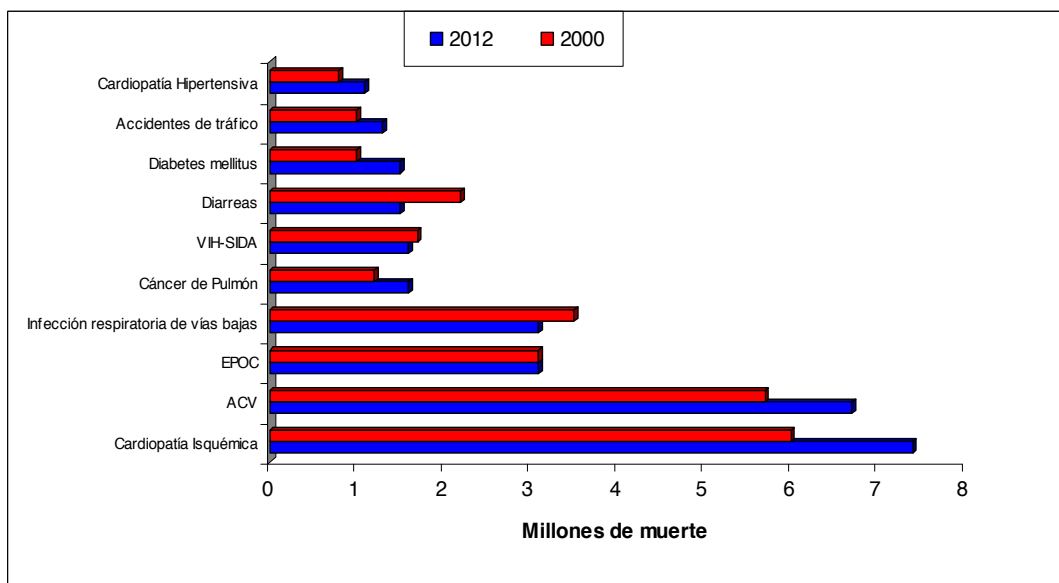
Figura 1. Las 10 principales causas de muerte a nivel mundial en 2012 (adaptado del informe de la OMS)



ACV: accidente cerebrovascular, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, VIH-Sida: virus de la inmunodeficiencia humana-síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Con respecto a los datos del año 2000, existe un aumento generalizado de la mortalidad atribuida a enfermedades crónicas no transmisibles y un ligero descenso en la mortalidad atribuida a causas infecciosas, pero el impacto producido por las enfermedades transmisibles sigue siendo muy importante actualmente^{5,7} (Figura 2).

Figura 2. Principales causas de muerte a nivel mundial en el año 2000 y 2012 (adaptado según el informe de la OMS)



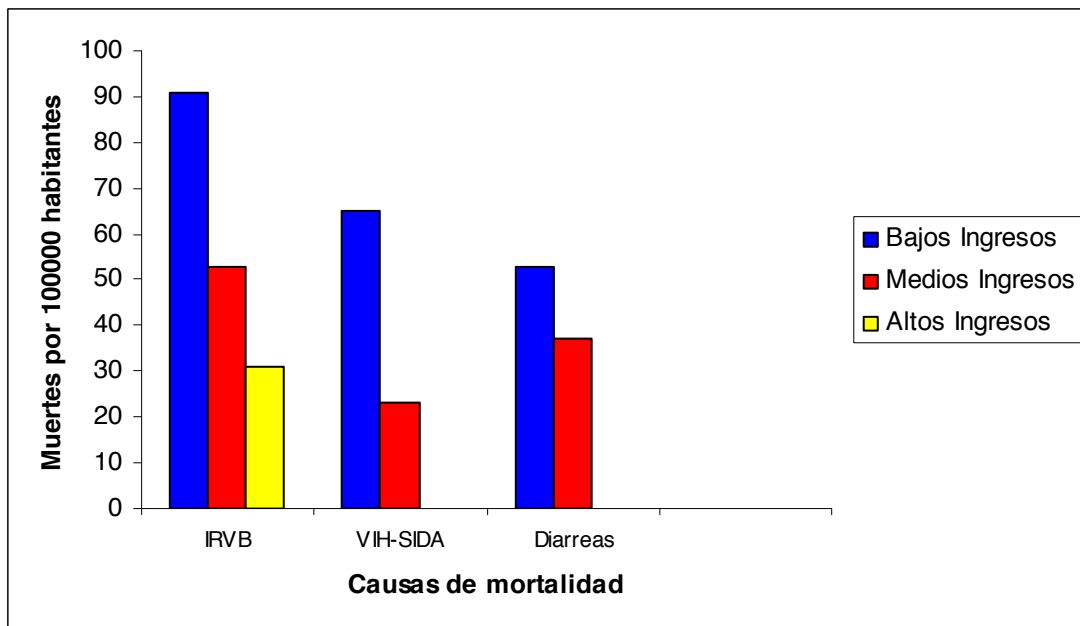
ACV

: accidente cerebrovascular, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, VIH-Sida: virus de la inmunodeficiencia humana-síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Existen diferencias importantes entre las principales causas de mortalidad en las diferentes zonas geográficas en función del nivel de ingresos económicos de cada país. Claramente las enfermedades infecciosas son en la actualidad la principal causa de muerte en los países de bajos ingresos económicos. A pesar de la relevancia que toman las enfermedades no transmisibles en los países de medios y altos ingresos económicos, es destacable que las

infecciones respiratorias siguen situándose entre las primeras diez causas de mortalidad en estos países⁵ (Figura 3).

Figura 3. Principales causas infecciosas de mortalidad en países según el nivel de ingresos económicos en 2012



IRVB: infección respiratoria de vías bajas; VIH: virus de inmunodeficiencia humana

1.2. Impacto de las infecciones de origen nosocomial

Una proporción considerable de las infecciones se adquieren en el entorno hospitalario, fundamentalmente aquellas difíciles de tratar. Los organismos resistentes a múltiples fármacos, como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Enterococcus* resistente a vancomicina, *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemes, *Enterobacteriaceae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y *Pseudomona aeruginosa* resistente a carbapenemes son gérmenes aislados con frecuencia en el ambiente hospitalario, y especialmente en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)^{8,9,10}. La

incidencia global de infecciones causadas por bacilos Gram-negativos resistentes a carbapenemes, que tienen una mortalidad asociada que oscila entre el 30 y el 60%¹¹, está en aumento de forma global¹². Las infecciones causadas por estos microorganismos son difíciles de tratar y se asocian con mayor estancia media hospitalaria y mayor morbimortalidad¹³⁻¹⁹, llegando a ser la mortalidad asociada a infecciones en pacientes de UCI dos veces superior en los que presentan patógenos multiresistentes^{9,20-25}. Más del 20% de todas las infecciones nosocomiales son adquiridas en la UCI²². La principal causa de mortalidad de los pacientes ingresados en UCI que no padecen patología coronaria son las infecciones, siendo la infección un factor de riesgo independiente de mortalidad^{21,26}. Por tanto, el control de las bacterias multiresistentes en la flora colonizadora de pacientes hospitalizados es uno de los principales retos para el futuro de la medicina²⁷.

2. RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS

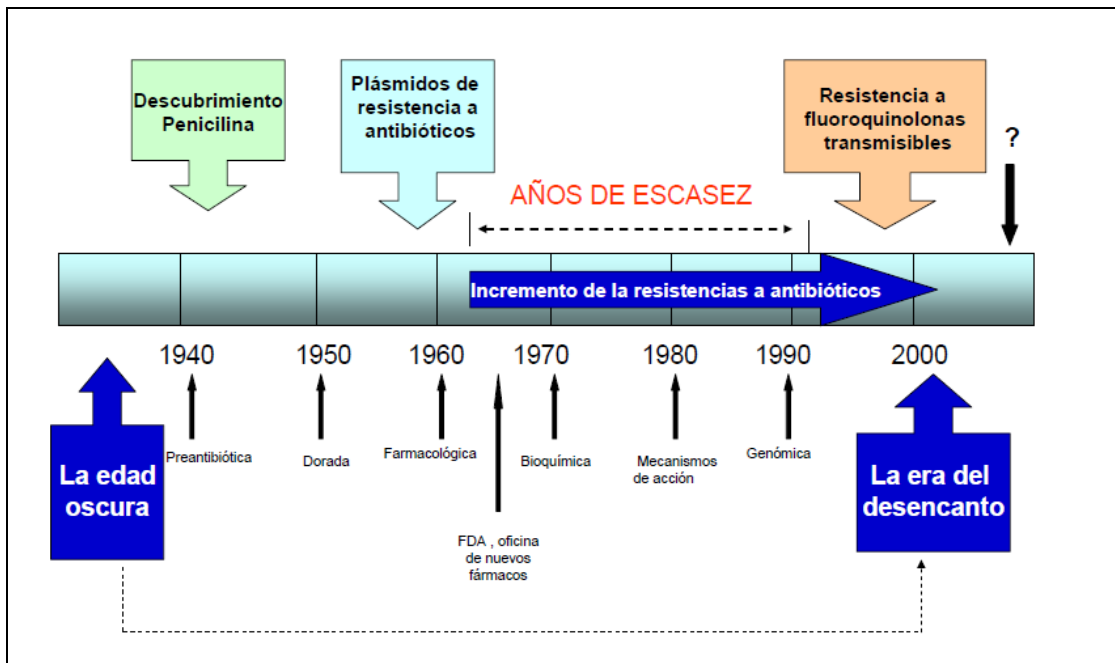
Los antimicrobianos tienen una importancia crucial en el tratamiento de enfermedades infecciosas, no solo permitiendo el descenso de la mortalidad y la morbilidad de los sujetos infectados, sino también como medida de control de la transmisibilidad de agentes patógenos. Desde el desarrollo de arsfenamina a inicios del siglo XX, para el tratamiento de la sífilis²⁸, progresivamente se ha producido la aparición de nuevos antimicrobianos como las sulfamidas en 1936 y la penicilina en 1943²⁹ que revolucionaron el tratamiento de muchas infecciones bacterianas y permitieron salvar millones de vidas⁶. Además, el desarrollo de los antibióticos también ha facilitado avances

tecnológicos en el tratamiento del cáncer, la realización de trasplantes y cirugías complejas³⁰, cuyo éxito se debe en parte a la importante contribución que han supuesto los antimicrobianos en el control de las complicaciones infecciosas que con frecuencia se suelen desarrollar en el contexto de estos tratamientos y cirugías^{7,31-33}. Sin embargo, todos los antimicrobianos comparten una característica intrínseca que merma su potencial, el desarrollo de mecanismos de resistencias por parte de los microorganismos³⁴.

A pesar del descubrimiento de la Penicilina en la década de los años 40 del pasado siglo XX, y el posterior desarrollo de la mayoría de los antimicrobianos de los que disponemos en la actualidad, tras 20 años de disponibilidad de antibióticos eficaces comenzaron a aparecer microorganismos con plásmidos de resistencia a estos fármacos³³. Durante los años sucesivos, el desarrollo en diferentes áreas científicas permitió la implantación de diferentes estrategias cuyo objetivo era optimizar y salvaguardar la eficacia de los antimicrobianos³⁴. De esta forma, durante la década de los años 60 el desarrollo de la farmacología favoreció la optimización de la eficacia de los antimicrobianos a través del mayor conocimiento de la posología y las vías de administración. El esplendor de la bioquímica que tuvo lugar durante los años 70, permitió modificaciones en la estructura de los antimicrobianos con el objetivo de evitar las resistencias. Durante la siguiente década se avanzó en el conocimiento de los mecanismos de acción de los antimicrobianos y en los años 90 el desarrollo de la genómica se aplicó a la secuenciación del genoma de los agentes infecciosos, con la intención de incluir moléculas diana en las pruebas diagnósticas moleculares. Es reseñable que la creación de la oficina de nuevos fármacos de la agencia americana de alimentos y medicamentos (*Food and*

Drug Administration, FDA) en la mitad de la década de los 60, como respuesta al desastre de la talidomida, llevó a requisitos más estrictos en la búsqueda de fármacos seguros, lo que contribuyó al enlentecimiento de la aprobación de nuevos medicamentos^{35,36}. A pesar de dirigir todos estos esfuerzos en la búsqueda de mantener la eficacia de los antimicrobianos disponibles y de la aparición de nuevos antibióticos, la realidad es que desde la década de los años 60 y hasta la actualidad existe una época de escasez de nuevos antimicrobianos junto a una progresiva aparición de resistencias. El inicio del siglo XXI está marcado como la era del desencanto en esta materia. A pesar de la inversión en métodos genómicos, se ha producido un fracaso en la síntesis de moléculas eficaces que ha contribuido a la suspensión de líneas de investigación por parte de la industria farmacéutica³⁴⁻³⁶ (Figura 4).

Figura 4. Historia del descubrimiento de los antibióticos y del desarrollo concomitante de resistencias



Las bacterias alcanzan la resistencia a antibióticos a través de múltiples mecanismos moleculares^{34,35} (Tabla 1). Cada vez es más frecuente la asociación de diferentes mecanismos de resistencias para la misma familia de

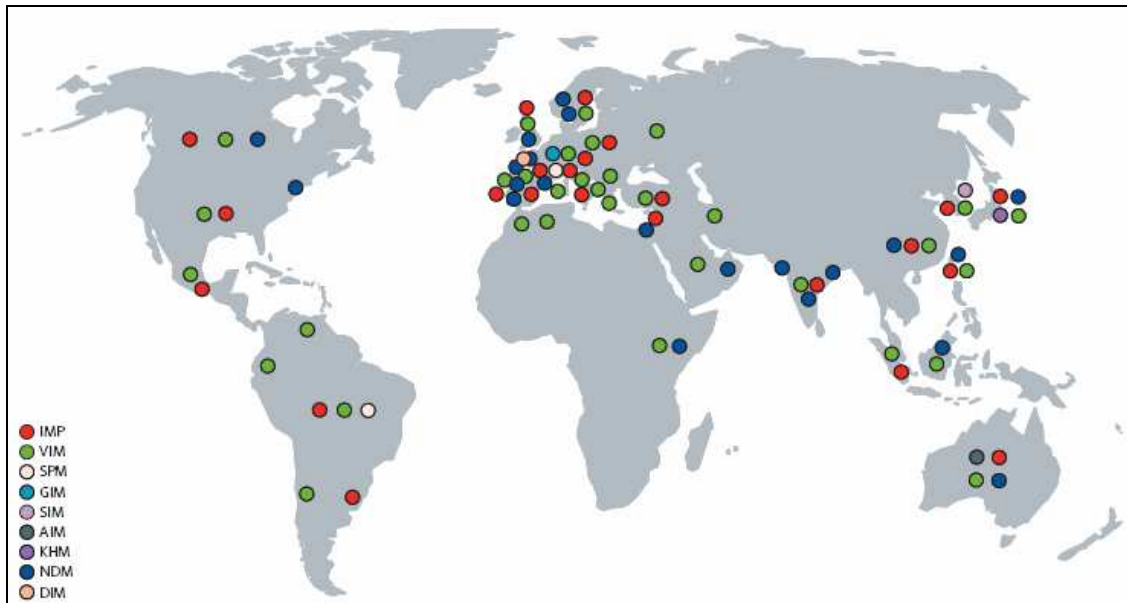
antibióticos en una misma cepa. Esto hace que el perfil fenotípico sea difícil de interpretar y el tratamiento muy difícil de abordar. Se ha descrito una cepa de *E. coli* causante de sepsis urinaria de evolución fatal que producía 2 carbapenemasas (VIM-1 y KPC-3), una betalactamasa AmpC plasmídica (CYM-2) y una beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE), SHV-12³⁷.

Tabla 1. Fenotipos de resistencia de relevancia clínica

Microorganismo	Fenotipo	Mecanismo de resistencia	Implicaciones terapéuticas
Enterobacterias	CMI>1 Cef. 3 ^a Cefoxitina Resistente	AMPc	Resistencia a Betalactámicos excepto cefepime y carbapenem
Enterobacterias	CMI>1 Cef. 3 ^a y 4 ^a Clavulánico inhibidor	BLEE	Resistencia a todas las cefalosporinas y aztreonam
BGN	CMI>1 carbapenem Clavulánico inhibidor	Carbapenemasas Clase A	Resistencia a todos los Betalactámicos
BGN	CMI>1 carbapenem Inhibición EDTA	Metallo-β-lactamasa	Resistencia a todos los Betalactámicos salvo aztreonam

Actualmente nos encontramos ante una amenaza de salud pública debida al incremento de resistencias a los antimicrobianos³⁸, favorecida por la presión antibiótica producida por un abuso y uso inapropiado de antibióticos, tanto en humanos como en animales de ganaderías⁶ Esta amenaza se produce por la propagación de las mismas a través de las fronteras políticas y geográficas, alcanzando relevancia mundial³⁹ (Figura 5).

Figura 5. Distribución mundial de diferentes tipos de metallo- β -lactamasas (adaptado de Cornaglia et al, Lancet infectious diseases 2011)



Es especialmente reseñable el inexorable incremento en el número de bacteriemias atribuibles a organismos Gram-negativos resistentes (especialmente *E. coli*)⁴⁰. En 2009 la OMS hizo una llamada de atención en la que resaltaba que la resistencia a antimicrobianos suponía una de las tres amenazas más importantes para la salud humana, lo que ha llevado a desarrollar programas de prevención del desarrollo de resistencias a antimicrobianos tanto por parte de las sociedades científicas como por parte de los organismos internacionales⁴¹. Entre las acciones de mayor relevancia se encuentra la implementación de sistemas de vigilancia epidemiológica nacional, cuya información se integra en el sistema europeo (EARS-Net), donde se recogen datos de 900 laboratorios que dan servicio clínico a unos 1.400 hospitales en 30 países europeos y recogen información de una población cercana a los 100 millones de personas⁴². El Centro Europeo de Control de Enfermedades Infecciosas (*European Center for Disease Control*,

ECDC) realiza, con periodicidad anual, un informe donde se recogen los resultados de la vigilancia epidemiológica de todos los países europeos participantes. El último informe vigilancia de 2013⁴³ pone de manifiesto que la mayoría de los aislados de *E. coli* y *K. pneumoniae* fueron resistentes al menos a un grupo de antimicrobianos de los sometidos a vigilancia (cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas, aminopenicilinas, carbapenemes y aminoglucósidos) y muchos de ellos mostraron resistencia combinada a varios grupos de antibióticos. Esto es congruente con la tendencia observada del incremento progresivo de las resistencias y de los aislados positivos para beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs) en un tercio de los países participantes. El grave aumento de enterobacterias productoras de BLEEs ha favorecido un aumento del uso de carbapenemes con un considerable impacto en la aparición de resistencia a los mismos, en especial en el caso de *K. pneumoniae*. Diferentes clones de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas se han registrado en Estados Unidos, Italia, Israel y Grecia, y cepas similares se están propagando por el resto de Europa. Recientemente, cepas productoras de NDM, metallo-carbapenemasas, se han observado en pacientes que regresaban del subcontinente Indio⁴⁴. En España, las enterobacterias productoras de carbapenemasas son infrecuentes, aunque algunos aislados de BLEEs y resistencias a carbapenemes han sido comunicados^{45,46,47}. En el período comprendido entre el año 2010 y 2013, se ha registrado un aumento significativo del porcentaje de aislados de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes en nuestro país, pasando del 0% en 2010 al 1,6% en 2013⁴³.

La transmisión nosocomial ha causado brotes en centros sanitarios y los viajeros internacionales han facilitado su propagación mundial²⁵. El gen bla_{OXA-48} codifica una oxacilinasasa (OXA-48) que produce resistencia a las penicilinas y disminuye la sensibilidad a carbapenemes. Una combinación de enzimas OXA-48-likes (OXA-48 y otras variantes cercanas) con BLEEs en *Klebsiella* spp pueden producir un fenotipo de altísima resistencia a los antimicrobianos disponibles. Clones únicos con esta combinación han causado brotes en varios países europeos. Los aislados con OXA-48 se han observado con frecuencia en pacientes que habían estado previamente en Turquía, el norte de África y Oriente Medio. OXA-48 ha llegado a ser la carbapenemasa más frecuente en las enterobacterias resistentes a carbapenemes en España. En la comunidad de Madrid se han producido brotes epidémicos importantes, en algunos de los hospitales de tercer nivel, de aislados de *K. pneumoniae* portadoras de OXA-48. La principal consecuencia de estos brotes ha sido el mal pronóstico de los pacientes, llegando a informarse una mortalidad global de hasta el 65%^{48,49}.

Las resistencias de las bacterias Gram-positivas tienen un patrón más heterogéneo en Europa, en general permanecen estables las de *S. pneumoniae* y *Enterococci*, pero con importantes variaciones en el porcentaje de cada país. En cuanto al *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) el porcentaje medio europeo ha disminuido de forma significativa en los últimos cuatro años, aunque sigue siendo una prioridad de salud pública el control de su propagación y el descenso de los cultivos aislados, dado que todavía el porcentaje es superior al 25% en siete de los 30 países analizados⁴³.

En general, existe un gradiente evidente de resistencias entre el norte y el sur, el oeste y el este europeo. En el norte, el porcentaje de resistencias es bajo mientras que en el sur y en el este del continente los porcentajes son claramente más elevados. Probablemente estas diferencias geográficas se deban a las diferentes medidas de control aplicadas y al uso particular de antimicrobianos que se lleva a cabo en cada país⁴⁴.

2.1 Evolución de las resistencias de bacilos Gram-negativos en Europa (2009-2013):

2.1.1 Resistencias a antimicrobianos de *Escherichia coli*:

En cuanto a los aislados de *E. coli* recogidos del total de países participantes en la red de vigilancia europea, sólo el 40% era susceptible a cualquier grupo de antimicrobianos de los testados (aminopenicilinas, cefalosporinas de 3ª generación, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y carbapenemes), el 10% fue resistente a aminoglucósidos, el 57,8% lo fue a aminopenicilinas, el 12,6% fueron resistentes a cefalosporinas de 3ª generación, el 22,5% lo fueron al grupo de fluoroquinolonas y la resistencia a carbapenemes fue de 0,2%. La cifra media europea de resistencia combinada a cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y aminoglucósidos fue de 4,6%. Hubo diferencias en el porcentaje de resistencia para cada grupo de antimicrobianos según la localización geográfica.

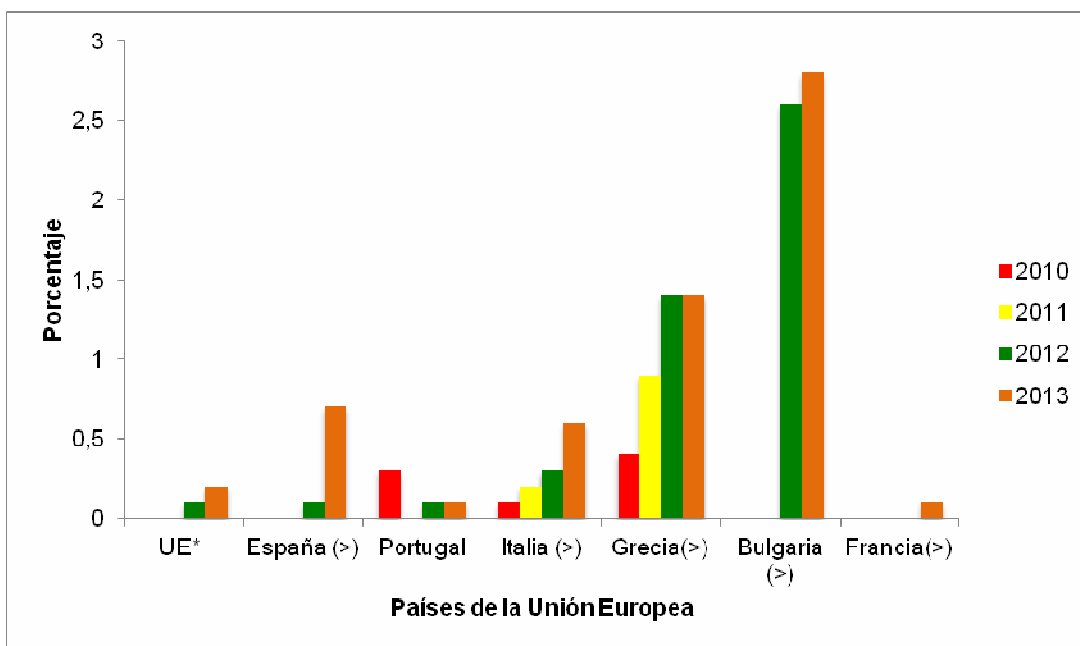
En España, los aislados de *E. coli* con resistencias a cefalosporinas de 3ª generación están próximas al 15%, las resistencias a fluoroquinolonas se sitúan en el 34,5% y la proporción de cepas con resistencia combinada a

fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3^a generación y aminoglucósidos supera el 5% en el año 2013⁴³.

Desde 2009 se ha observado un incremento significativo en el porcentaje medio europeo de resistencias de *E. coli* a cefalosporinas de 3^a generación, siendo la mayor parte de las cepas resistentes a cefalosporinas 3^a generación productoras de BLEEs. Por el contrario, entre los cultivos de *E. coli* con resistencias combinadas, por el momento sólo se ha observado un aumento significativo en las resistencias de los países del sur de Europa como España, Portugal, Italia y Grecia⁴³.

La resistencia media europea a carbapenemes entre los aislados de *E. coli* es de un 0,2%. La mayoría de los aislados resistentes se recogieron en Bulgaria (2,8%) y Grecia (1,4%), seguido de España (0,7%) e Italia (0,6%). En el resto de países europeos las resistencias fueron menores al 0,2% (Figura 6)⁴³.

Figura 6. Aislados de *E. coli* con resistencia a carbapenemes por países de la UE (2010-2013)



*: Porcentaje medio de la UE >: incremento estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

2.1.2 Resistencias de *Klebsiella pneumoniae* :

Entre los aislados de *K. pneumoniae*, la población media europea de aislados que fue susceptible a todos los grupos de antimicrobianos testados (cefalosporinas de 3ª generación, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y carbapenemes) fue el 47,3%. La resistencia media europea de los aislados de *K. pneumoniae* a las cefalosporinas de 3ª generación fue del 30%, 29,2% para las fluoroquinolonas, 24,5% para los aminoglucósidos, 8,3% para los carbapenemes y la resistencia media combinada para aminoglucósidos, fluoroquinolonas y cefalosporinas de 3ª generación fue del 20,9%, habiendo diferencias entre los diferentes países participantes.

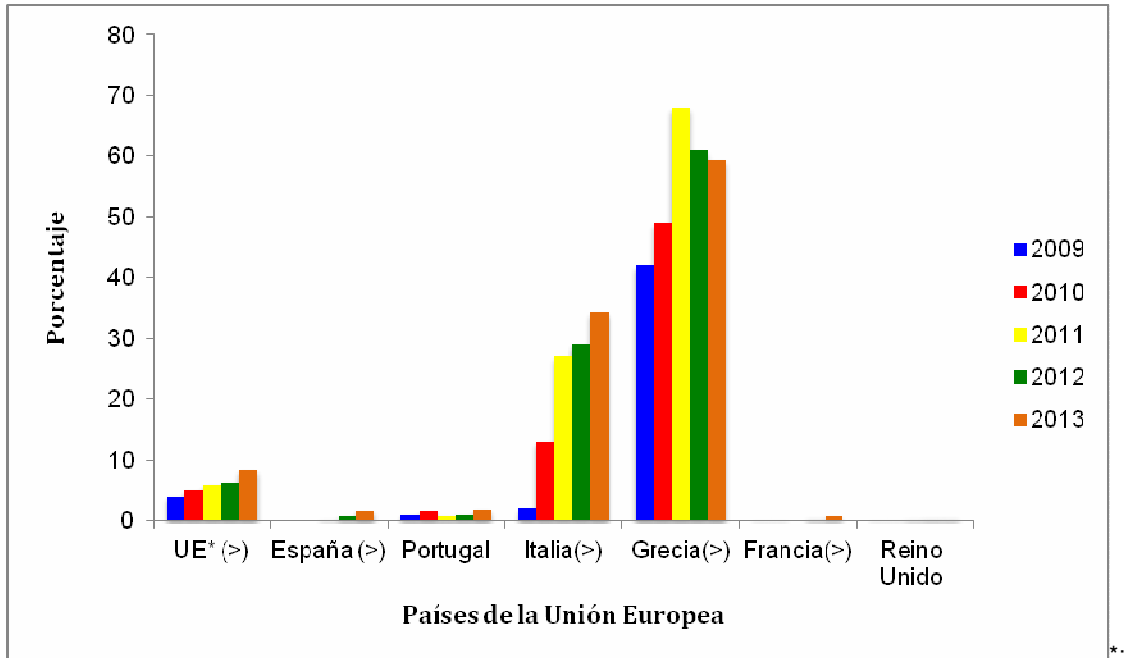
En España, los aislados de *K. pneumoniae* con resistencia a cefalosporinas de 3ª generación están en un 19,8%, las resistencias a fluoroquinolonas se sitúan en un 22%, en el caso de los aminoglucósidos se sitúan en un 16%, en torno a un 10% de resistencias se han registrado en el caso de resistencias combinadas y en el caso de carbapenemes, la resistencias se sitúan en un 1,6%.

El porcentaje de BLEEs recogido entre las cepas resistentes a cefalosporinas de 3ª generación fue muy elevado en general, y osciló de un 80% a un 100% en función del país de recogida de datos, en España fue del 83,8%.

Desde 2009 hasta la actualidad se observa un aumento significativo en el porcentaje medio europeo de aislados resistentes a cefalosporinas de 3ª generación, a carbapenemes y con resistencias combinada a aminoglucósidos, fluoroquinolonas y cefalosporinas de 3ª generación (Figura 7 y 8), siendo

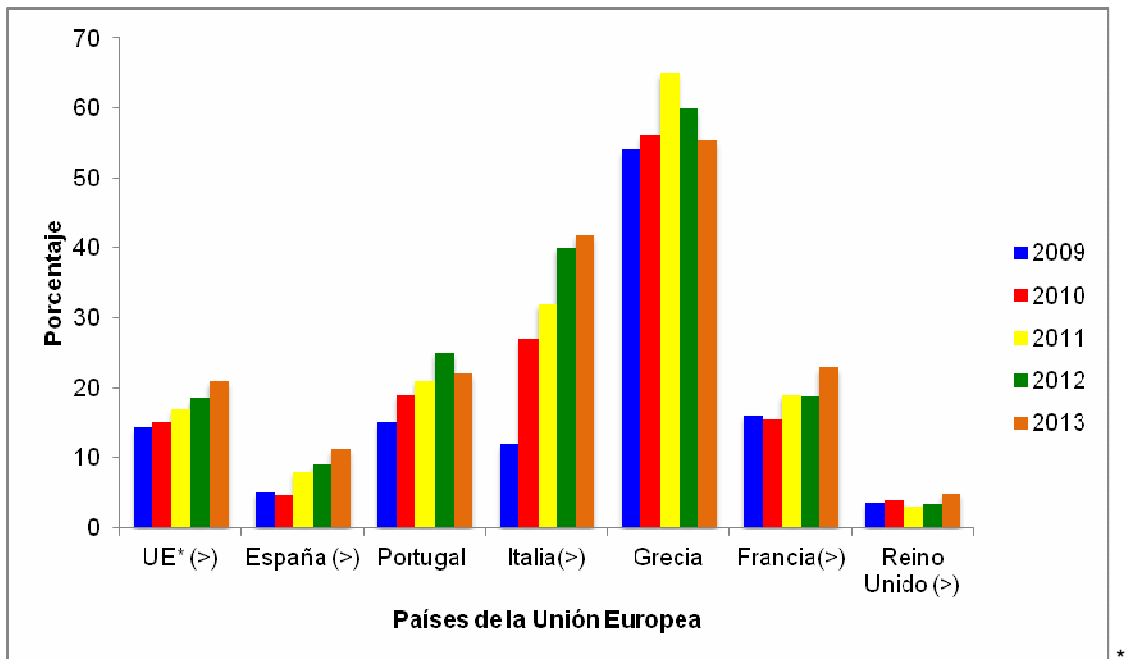
especialmente alarmante las tasas de resistencia a carbapenemes registradas en Grecia (59,4%), Italia (34,3%) y Rumanía (20,5%).

Figura 7. Aislados de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenemes por países de la UE (2009-2013)



Porcentaje medio de la UE >: incremento estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

Figura 8. Aislados de *K. pneumoniae* con resistencias combinadas a cefalosporinas de 3ª generación, aminoglucósidos y fluoroquinolonas por países de la UE (2009-2013)



Porcentaje medio de la UE >: incremento estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

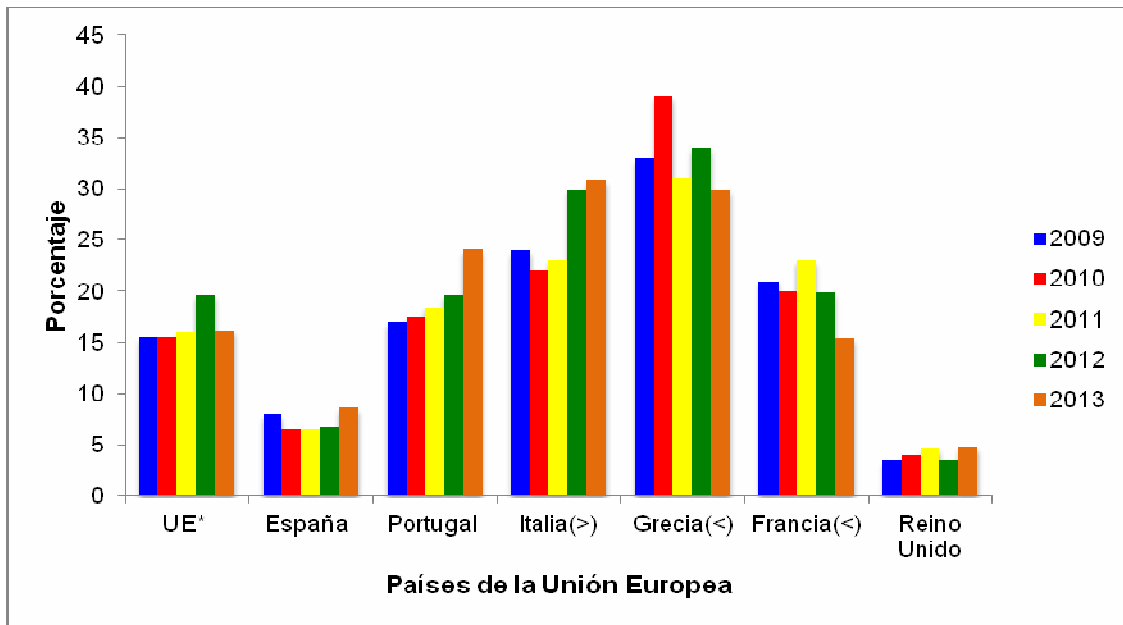
2.1.3 Resistencias a antimicrobianos de *Pseudomonas aeruginosa*:

Las resistencia media a piperacilina-tazobactam fue de 16,2%, 12,2% para ceftazidima , 20% para fluoroquinolonas, 16% para aminoglucósidos, 17,6% para carbapenemes y el 13,6% de las cepas mostraron resistencia combinada a tres ó más de los antimicrobianos testados.

En España, los aislados de *Ps. aeruginosa* resistente a piperacilina-tazobactam fueron del 8,6%, los resistentes a carbapenemes fueron del 17,6%, los resistentes a ceftazidima fueron 9%, los resistentes a fluoroquinolonas 22,7% y los aislados con resistencias combinadas se situaron en el 12,2%.

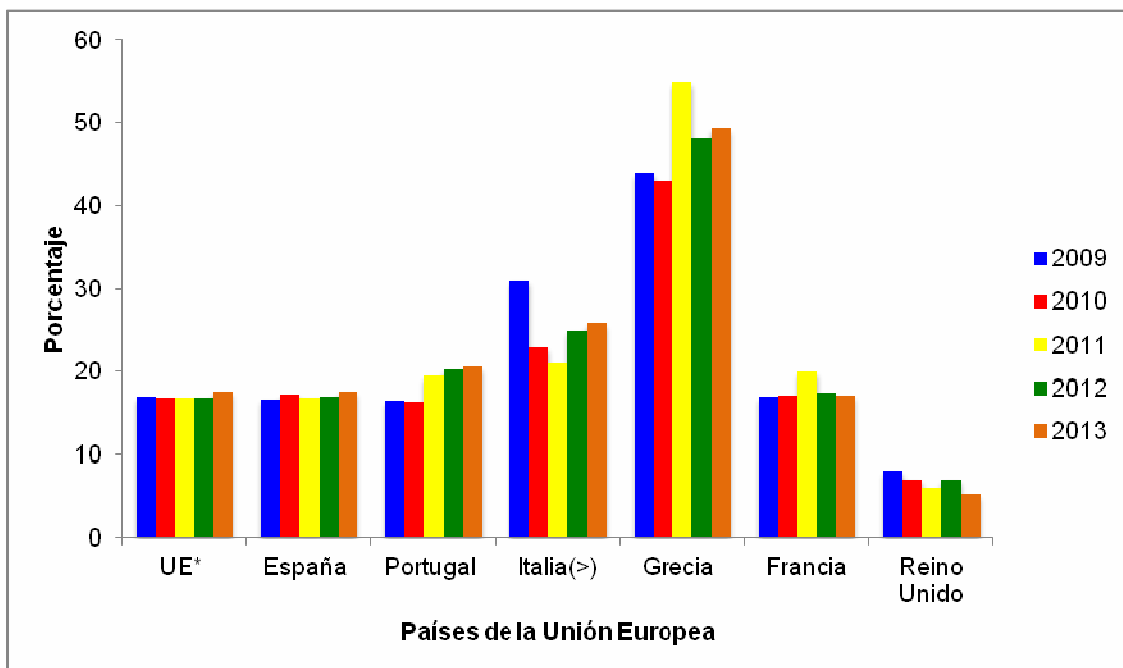
Se ha observado un aumento significativo en la media europea de resistencias de piperacilina-tazobactam desde 2009. En cambio, en el caso de las resistencias combinadas a tres o más antimicrobianos y las resistencias a carbapenemes solo se ha objetivado un incremento significativo en un número pequeño de países europeos entre los que se encuentran Portugal y Grecia (Figuras 9 y 10). Las tasas de mayor porcentaje de aislados de *Ps. aeruginosa* resistentes a carbapenemes entre los países de la UE se corresponden a Eslovaquia y Rumanía (en torno a un 60%), seguido de Grecia (un 50% de cepas resistentes).

Figura 9. Aislados de *Ps. aeruginosa* resistentes a piperacilina-tazobactam por países de la UE (2009-2013)



*: Porcentaje medio de la UE >: incremento estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

Figura 10. Aislados de *Ps. aeruginosa* resistentes a carbapenemes por países de la UE (2009-2013)



*: Porcentaje medio de la UE >: incremento estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

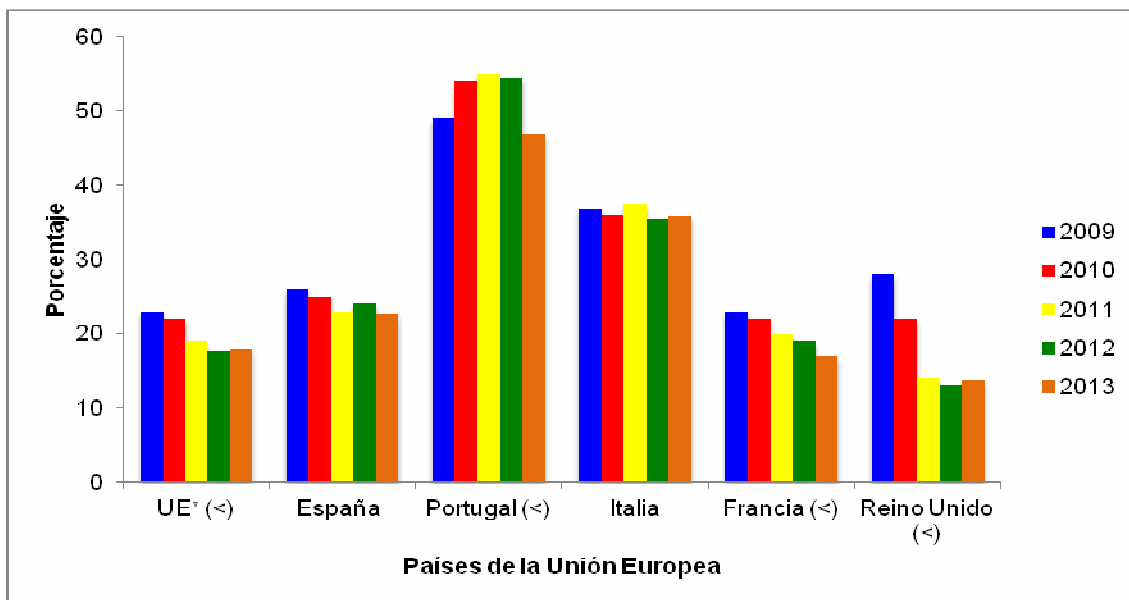
2.2 Evolución de las resistencias de gérmenes Gram-positivos en Europa en los últimos años:

2.2.1 Resistencias a antimicrobianos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina:

El *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) ha tenido un porcentaje medio europeo de 18%, aunque existen diferencias según los diferentes países.

Se ha observado un descenso significativo en el porcentaje medio europeo desde 2009 a 2013. En 7 países se ha registrado un descenso de las tasas de SARM, aunque también se ha registrado un aumento significativo en 4 países, entre ellos Portugal. En España se ha registrado un porcentaje situado en el 22,6%, sin observarse un aumento significativo en los últimos años (Figura 11).

Figura 11. Aislados de *S. aureus* resistente a meticilina en diferentes países de la UE (2009-2013)



*: Porcentaje medio de la UE >: incremento estadísticamente significativo <: descenso significativo ($p < 0,05$)

2.2.2 Resistencias a antimicrobianos de *Enterococci*:

Enterococcus faecalis tiene elevados niveles de resistencia a aminoglucósidos en Europa, siendo el porcentaje medio europeo cercano al

31%, aunque no ha existido una tendencia al aumento progresivo y las cifras han permanecido estables en los últimos años. En España la resistencia a este grupo de fármacos se sitúa en el 42,6%, permaneciendo las tasas de resistencias sin cambios significativos en este período.

En Europa existe una resistencia media de *Enterococcus faecium* a vancomicina cercana al 5%, siendo muy pocos países los que presentan una cifra de resistencia superior, cercana al 10% (República Checa, Reino Unido, Portugal). En España la resistencia a vancomicina para *E. faecium* es menor al 5%.

2.3 Resumen de las conclusiones del informe de vigilancia epidemiológica del Centro Europeo para el Control de Enfermedades (ECDC) de 2013⁴³:

- El ECDC calcula que de los más de tres millones de infecciones hospitalarias que se producen cada año, más de 50.000 son resistentes a los antibióticos más nuevos.
- El mal uso, la automedicación, el abuso del consumo, son las principales razones de un problema que causa unas 25.000 muertes al año.
- Sin antibióticos eficaces las operaciones quirúrgicas, la quimioterapia o los cuidados intensivos, no serían posibles.
- La resistencia a antimicrobianos en el caso de *E. coli* requiere especial atención debido al continuo aumento de aislados resistentes a antibióticos de uso frecuente, a través de toda Europa, cuyo aumento en los últimos años llega a ser significativo en muchos países, entre ellos España.

- *E. coli* es un agente causante habitual de bacteriemias y el incremento de resistencias combinadas puede favorecer el aumento del uso de carbapenemes.
- El resultado del uso de carbapenemes puede ser el aumento y propagación de *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas (EPC).
- El aumento de la resistencia a antibióticos de *K. pneumoniae* es un preocupante problema de salud pública en Europa. El perfil de resistencias más común para *K. pneumoniae* es la resistencia combinada. Además, está incrementándose el porcentaje de las resistencias a carbapenemes en algunos países de UE. Aunque de momento solo hay información puntual de pequeños brotes en hospitales de diferentes países, la situación epidemiológica ha empeorado en el período comprendido entre 2009 y 2013.
- Con respecto al SAMR existen datos de optimismo por la existencia de un descenso del porcentaje medio atribuidos a los sistemas de vigilancia epidemiológica y a estudios científicos recientes. No obstante, el descenso de los aislamientos de SARM permanecen siendo un objetivo, dado que existen 7 países europeos que mantienen un porcentaje superior al 25%.

Los datos sugieren que la perspectiva de la aparición de infecciones intratables se cierne especialmente sobre las bacterias Gram-negativas, en concreto *E. coli* y *K. pneumoniae* que pueden presentar resistencias combinadas a varios grupos de antimicrobianos como consecuencia de la elevada exposición a antimicrobianos²⁷. El éxito en el control de aislamientos por SARM pone de manifiesto que las estrategias de control son efectivas y

parece que en la actualidad es necesario redirigir las medidas de actuación hacia infecciones producidas por un mayor espectro de gérmenes, particularmente producidas por bacterias Gram-negativas, cuya multiresistencia está claramente en aumento en la actualidad⁵⁰

3. IMPACTO ECONÓMICO DEL DESARROLLO DE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS

Junto con el importante problema de Salud Pública que supone el desarrollo y aumento de las resistencias a los antimicrobianos se encuentra el incremento del coste económico que supone la lucha frente a estos patógenos. En 2013 el ECDC estimó que los costes derivados de las resistencias antimicrobianas en la UE suponían unos gastos de 1,5 billones de Euros, producidos por costes sanitarios y por pérdida anual de productividad^{51,43}. Según el centro para la prevención y control de enfermedades infecciosas de Estados Unidos (CDC), al menos 2 millones de personas se infectan en Estados Unidos cada año por gérmenes multiresistentes y al menos 23.000 personas mueren anualmente como consecuencia directa de la infección, aumentando el número de hospitalizaciones y prolongando la estancia media, lo que conlleva un considerable gasto económico para el sistema sanitario. Se estima que existe un exceso de coste directo sanitario de unos 20 billones de dólares y unos costes derivados de la pérdida de productividad mayor a 35 billones de dólares⁵².

En el entorno hospitalario, los tratamientos antimicrobianos suponen un alto porcentaje del coste hospitalario⁵³. Los antibióticos son un grupo de medicamentos de los más usados en este contexto, entre el 25% y el 41% de

los pacientes hospitalizados son tratados con antibióticos, y aproximadamente el 60% de los pacientes recibe al menos una dosis durante su ingreso⁵⁴.

El gasto sanitario derivado del uso de estos fármacos no solo se debe a los costes directos, sino también a los gastos derivados de su uso, que implica mayor estancia hospitalaria, la aparición de efectos adversos secundarios al uso de los mismos y la aparición de gérmenes multiresistentes⁵⁵. Las infecciones causadas por gérmenes resistentes producen un aumento en la estancia media hospitalaria de 6,4 a 12,7 días, además de aumentar el riesgo de muerte en un 200%⁵².

4. ESTRATEGIAS DE CONTROL DE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS

Las medidas propuestas para el control de la amenaza pública que supone el incremento de resistencias por las diferentes instituciones sanitarias y epidemiológicas europeas consisten principalmente en cuatro áreas de actuación⁵⁰:

- La promoción del desarrollo de nuevos antimicrobianos y la preservación de la eficacia de los antimicrobianos disponibles.
- Formación en resistencias a antimicrobianos para concienciar del problema a la sociedad, las autoridades y los profesionales sanitarios^{56,57}.
- La mejora de la red de vigilancia epidemiológica de resistencias.
- El desarrollo de métodos de diagnóstico precoz.

4.1 Promoción del desarrollo de nuevos antibióticos y preservación de su eficacia.

A pesar de que la disponibilidad de nuevos antimicrobianos es una prioridad, su desarrollo está llamativamente enlentecido y sólo hay pendientes de ser comercializados dos nuevos fármacos dirigidos contra bacterias Gram-negativas en la próxima década³⁰. En los años 90, la industria farmacéutica abandonó la búsqueda de nuevos antimicrobianos^{36,58}. Este desinterés se fundamenta en la poca rentabilidad que ofrece este grupo de fármacos, en comparación con otros usados en terapias de enfermedades crónicas como la diabetes⁵⁹ o de infecciones crónicas como la hepatitis por el virus C, donde se han incorporado recientemente fármacos muy caros⁶⁰.

En los últimos años, una serie de empresas de nueva creación, financiadas con dinero público o con dinero procedente de donaciones altruistas, están desarrollando nuevos antibióticos, algunos muy prometedores in vitro o en ensayos en fases iniciales^{61,62,63}. El desarrollo de éstos a través de ensayos clínicos fase III, de elevado coste, depende de la financiación de las grandes compañías farmacéuticas⁶⁴. La colaboración entre el sector comercial, la medicina clínica y las instituciones gubernamentales es necesaria para lograr este objetivo, pero inevitablemente la industria farmacéutica es la principal fuerza en esta coalición. Es importante que quede garantizado el incentivo para el desarrollo de los antimicrobianos, de forma que se favorezca la aparición de nuevos fármacos. Ante la escasez de nuevos antimicrobianos⁶⁵, existe una gran preocupación sobre el importante número de infecciones que puedan llegar a ser intratables y la grave amenaza que esto supondrá, entonces, para la población mundial^{66,67}.

Dado que la llegada de nuevos antimicrobianos no parece una realidad próxima, gran parte de los esfuerzos dirigidos al control del aumento de resistencias se han concentrado en preservar la eficacia de los que disponemos en la actualidad. Para ello es fundamental la optimización de la utilización de estos fármacos mediante la monitorización de su uso, a través de los Programas de Optimización del uso de Antibióticos (PROAs). Estos programas se llevan a cabo en el sistema sanitario con y tres objetivos principales: optimizar el tratamiento de los pacientes, prevenir el abuso y mal uso de los antimicrobianos y minimizar el desarrollo de resistencias en pacientes y en la comunidad^{50,56}.

4.2 Programas de formación en resistencias a antimicrobianos.

Para conseguir una acción eficaz es necesaria la concienciación de que las resistencias a los antimicrobianos son una prioridad a nivel nacional e internacional. Quizás, la cuestión más difícil sea entender que las resistencias a antimicrobianos en países lejanos al nuestro pueden impactar en la salud pública nacional. También es de vital importancia aclarar los puntos de actuación y hacerlo llegar a nuestros políticos y gobernantes para hacer frente a este desafío⁵⁰. Un ejemplo de esto es el aumento de casos de *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas, en particular la carbapenemasa OXA-48 que se ha extendido mundialmente⁴², debido a que los gérmenes productores de carbapenemasas han sido importados desde el subcontinente Indio y Oriente Medio. En una encuesta reciente, aproximadamente un tercio de los viajeros procedentes de Asia estaban colonizados por enterobacterias multiresistentes a pesar de haber tenido poco

contacto con centros sanitarios⁶⁸. En Reino Unido, se ha demostrado que los portadores asintomáticos son significativamente más numerosos en personas de nacionalidad británica de grupos demográficos con origen en regiones endémicas⁶⁹. Los viajes internacionales, la inmigración y el acceso a centros sanitarios en el extranjero indican que no se pueden ignorar las resistencias importadas y que es necesaria la intervención institucional de los gobiernos para conseguir la solución global del problema⁷⁰.

Otra cuestión importante, a tener en cuenta, es el uso de antimicrobianos en animales y el impacto que esto puede tener en la propagación de resistencias a humanos. Estas cuestiones deben ser abordadas en el plan de medidas institucionales⁷¹.

4.3 Desarrollo y mejora de los sistemas de vigilancia epidemiológica.

Es necesaria la mejora de la red de vigilancia nacional usando grandes bases de datos que combinen eficientemente la información con estudios observacionales realizados desde un enfoque clínico y que incluya todas las muertes asociadas a infecciones. Reino Unido ha incluido las resistencias a antimicrobianos en el registro de riesgos del Ministerio de Sanidad y en el registro de riesgos de Seguridad Nacional. Con ello ha mejorado ampliamente su sistema de vigilancia epidemiológica y está trabajando en la implementación a nivel nacional de los PROAs, además de liderar a nivel internacional la búsqueda y coordinación de estrategias de control de las resistencias a antimicrobianos⁴⁰.

4.4 Mejora de los sistemas de diagnóstico precoz.

Es necesario mejorar los sistemas de diagnóstico microbiológico con el objetivo de que su uso favorezca intervenciones clínicas adaptadas a la situación real de cada paciente. Las pruebas de diagnóstico molecular, particularmente la secuenciación completa del genoma, podrían permitir una identificación acelerada de la bacteria y la resistencia antibiótica de ésta. Esto permitiría iniciar un tratamiento dirigido rápidamente, reduciendo, consecuentemente, el tiempo de tratamiento empírico de amplio espectro que recibiría el paciente⁷². Además, también permitiría detectar la propagación de clones de bacterias Gram-negativas multiresistentes en hospitales, permitiendo la disponibilidad casi inmediata de los datos⁴⁰.

Asimismo, se evitaría el uso injustificado de antimicrobianos en aquellos casos que las pruebas moleculares identificasen agentes virales como causantes de la infección⁵⁰. Sin embargo, se requieren estudios amplios que valoren si la implementación de estas herramientas es factible en el entorno hospitalario, y si la información que proporcionarían facilita la disponibilidad de estructuras eficientes de control de infecciones⁴⁰.

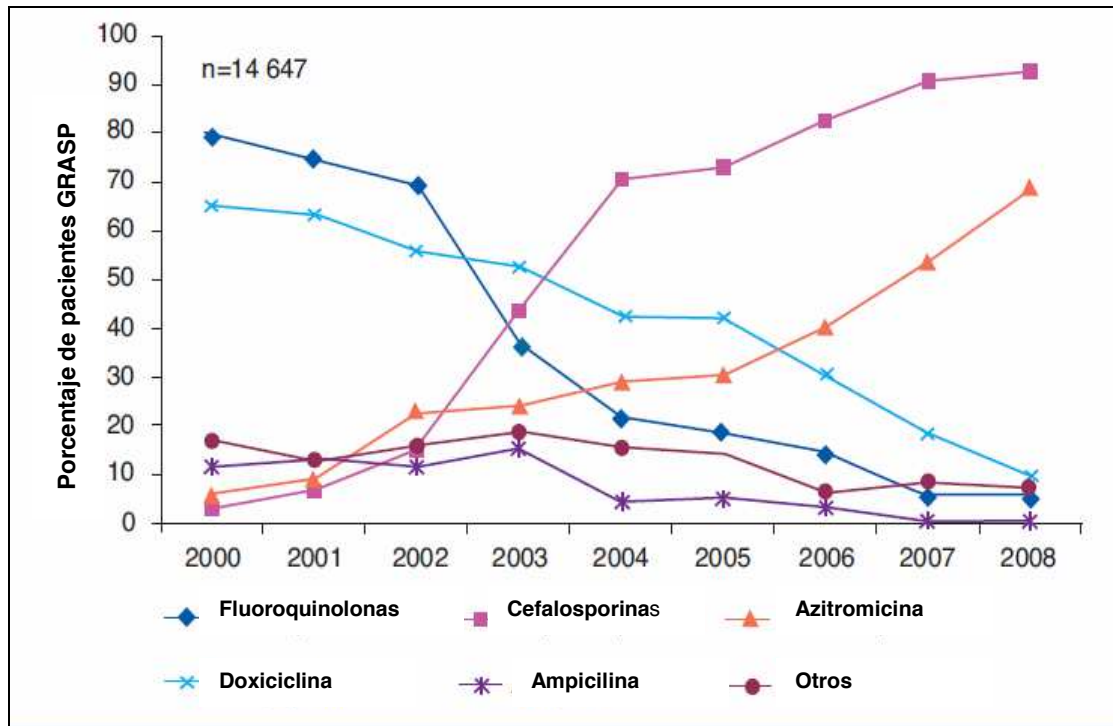
5. PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS (PROAS):

Dada la probable escasez de fármacos antimicrobianos eficaces disponibles en los próximos años y el aumento incesante de bacterias Gram-negativas multiresistentes, es urgente la implantación de PROAs que permitan prolongar la eficacia de los antibióticos⁴⁴ disponibles, a través de un uso adecuado de éstos^{73,74}. El uso óptimo de los antibióticos es el fundamento principal sobre el

que se apoya el desarrollo y la implantación de estos programas⁷⁵. La implantación generalizada de los PROAs es especialmente necesaria por razones clínicas, epidemiológicas y económicas⁵⁶. Entre las razones clínicas destaca que el 50% de las prescripciones de antibióticos realizadas en el entorno hospitalario son inapropiadas, siendo las consecuencias de esto muy graves⁷⁵. Entre las razones ecológicas se encuentran las tasas de resistencias bacterianas, especialmente en nuestro país donde las resistencias son de las más altas de Europa⁴³. Los PROAs han demostrado ser eficaces como herramientas de control de las tasas de resistencias⁷⁶. Los microorganismos desarrollan invariablemente resistencias en respuesta a la presión que ejercen sobre ellos los antimicrobianos^{77,78}. La historia del tratamiento de *Neisseria gonorrhoeae* ilustra este aspecto (Figura 12). Los gonococos han desarrollado resistencias secuencialmente contra la mayoría de fármacos ante los que han sido expuestos, incluyendo sulfonamidas, penicilina, quinolonas y, ahora, cefalosporinas^{50,79}. En la actualidad existen aislados de *N. gonorrhoeae* para los que existen muy pocas opciones terapéuticas, dificultando enormemente el tratamiento de esta enfermedad⁸⁰.

Por último, las razones económicas que motivan la implementación de estos programas son el elevado consumo de antimicrobianos en los hospitales españoles, estimado del porcentaje de pacientes en tratamiento antibiótico, siendo un 40% superior a la media europea⁴³. Esto supone un elevado riesgo para la sostenibilidad de un sistema sanitario universal y gratuito en el contexto actual de crisis económica y política⁵⁶. La aplicación de estos programas ha demostrado un ahorro económico importante^{81,82}.

Figura 12. Aislados de *Neisseria gonorrhoeae* en Reino Unido (2000-2008) (adaptado de GRASP 2008 Report)



GRASP: *Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme*, programa de vigilancia de resistencias gonocócicas a antimicrobianos

Los PROAs promueven el manejo adecuado de antimicrobianos para obtener beneficios directos sobre los pacientes, e indirectos sobre la salud pública⁵⁰.

Estos programas son un conjunto de medidas entre las que destacan⁵¹:

- Revisar el impacto y la aceptación que tienen este tipo de medidas⁵⁶.
- Optimizar el uso rutinario de antimicrobianos según las recomendaciones actuales basadas en la evidencia científica. Esto incluye la elección adecuada del antimicrobiano, la dosis, la vía de administración y la duración del tratamiento.
- Garantizar programas educacionales que permitan alcanzar una mayor competencia clínica en el uso de antimicrobianos a todo el personal médico que prescriba estos fármacos.

- Asegurar una comunicación eficaz entre todo el personal involucrado en el uso y manejo de antimicrobianos de los pacientes.
- Optimizar el éxito terapéutico de aquellos pacientes que reciben antimicrobianos.

El objetivo principal de los PROAs es mejorar la eficacia de los antimicrobianos, minimizando los efectos adversos. Pero entre los objetivos secundarios cabe destacar que estos programas también buscan aumentar el coste-beneficio que tienen los tratamientos antimicrobianos⁵¹.

- Directamente: limitando el exceso y uso inapropiado de estos fármacos y promoviendo de forma activa el cambio precoz de la administración parenteral a la vía oral⁵¹.
- Indirectamente: reduciendo el riesgo de efectos adversos asociados a estos fármacos⁷⁵ como la prevención de infecciones por patógenos oportunistas como *Clostridium difficile*⁸³ y la limitación de la toxicidad asociada al mal uso y abuso de los antimicrobianos⁷⁵.

Conseguir los objetivos propuestos por estos programas es una tarea compleja, que precisa poner de acuerdo a cientos de profesionales médicos en torno a las recomendaciones acordadas, en base a las mejores evidencias científicas^{56,84}. Para ello es clave la formación de equipos multidisciplinares, que ostenten el suficiente liderazgo profesional para llevar a cabo un programa transversal de esta envergadura, y cuente con el apoyo institucional⁵⁶.

En los últimos años numerosas instituciones de diferentes países, como la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (*Infectious Diseases*

Society of America, IDSA)⁷⁵, el comité asesor de la resistencia a antimicrobianos y las infecciones asociadas a los cuidados sanitarios en Reino Unido (*Advisory Committee on Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infection, ARHAI*)⁵¹, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH)⁸⁵, entre otros, han potenciado el mejor uso de los antimicrobianos, la mejora en los sistemas de vigilancia epidemiológica y las medidas de control de resistencias a los antimicrobianos a través de los PROAs.

En la actualidad la mitad de los hospitales europeos cuentan con un programa de control de optimización del uso de antibióticos (PROA), según los resultados de la encuesta global de PROAs realizada por el grupo de trabajo en políticas de antimicrobianos de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas y el grupo de trabajo de PROAs de la Sociedad Internacional de Quimioterapia⁸⁶. Los datos revelados por esta encuesta demuestran que actualmente, de 324 hospitales encuestados distribuidos por los 5 continentes, el 55% dispone de un PROA implantado en su hospital mientras que el 26% está diseñando un programa para su futura implementación. Los resultados muestran la mayoría de PROAs han demostrado reducir el gasto, la prescripción antibiótica inadecuada y el uso de antimicrobianos de amplio espectro. Sin embargo, no han demostrado reducir la estancia media hospitalaria de forma global⁸⁶. Resultados de múltiples programas de optimización de antibióticos han demostrado que la implantación

de éstos produce un impacto favorable en el entorno hospitalario donde se desarrollan⁸⁷ y que las recomendaciones realizadas por especialistas en enfermedades infecciosas sobre tratamientos antibióticos prescritos disminuyen significativamente el uso de los antimicrobianos más frecuentemente usados en un 29% sin asociarse a un aumento de la mortalidad^{87,75}. Además, se observa un descenso significativo en infecciones nosocomiales por *Clostridium difficile* (19%) y *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (45%)^{78,87}.

Una reciente revisión de la Cochrane ha demostrado que los PROAs disminuyen la resistencia a antimicrobianos, las infecciones asociadas a los cuidados sanitarios y mejoran los resultados clínicos de los pacientes infectados⁷⁸. A pesar de esto, la implementación de los PROAs se da, en general, en la mitad de los hospitales a nivel mundial, aunque estas cifras se ven claramente aumentadas en algunos países como Reino Unido (RU) (77%), Francia (81%) y Estados Unidos (EEUU) (88%)⁸⁸. Existe una variabilidad importante, entre los diferentes países, de los requerimientos legislativos, las infraestructuras utilizadas y el tipo de medidas llevadas a cabo en el contexto de estos programas. Por ejemplo, en RU existen requerimientos legales para que los hospitales del sistema nacional de salud cuenten con un PROA desde 2008, mientras que en Francia existen desde el año 2002 y en EEUU desde el 2008, pero sólo en el estado de California. Las medidas de los PROAs son llevadas a cabo por un equipo multidisciplinar que en RU y en EEUU están lideradas por un especialista en enfermedades infecciosas que trabaja de forma conjunta con farmacéuticos y microbiólogos. En Francia la figura del consejero de antibióticos es ejecutada por cualquiera de este tipo de

profesionales, sin necesidad de que se trate de un especialista en enfermedades infecciosas. Las medidas realizadas incluyen en general la implementación de guías clínicas locales con recomendaciones sobre el manejo de antibióticos, que en el caso de Francia se difunden a través de recursos tecnológicos. La realización de auditorías sobre los tratamientos prescritos con emisión de comentarios a los médicos prescriptores forma parte de estos programas en Francia y EEUU, mientras que los informes anuales de monitorización de resistencias, consumo de antimicrobianos y adherencia a los programas por parte de los clínicos se realiza en los tres países⁸⁹

La comunicación de la experiencia en estos países es esencial para promover la implantación de estos programas en otras zonas geográficas⁸⁹. Es necesario que la OMS emita directrices más sólidas que aceleren la implementación y estandarización de los PROAs en los diferentes países⁹⁰. La actuación conjunta de los diferentes estados e instituciones es imprescindible para avanzar en el conocimiento, preservar la eficacia de un recurso no renovable y conseguir subvertir la amenaza pública ante la que nos encontramos en la era post-antibiótico⁹¹.

OBJETIVOS

El desarrollo de los antimicrobianos a lo largo del siglo XX, ha permitido la disminución de la mortalidad asociada a las enfermedades infecciosas de forma muy importante, controlando de esta forma el tremendo impacto que producen las enfermedades transmisibles en la especie humana. La aparición y propagación de resistencias a los antimicrobianos de las bacterias y agentes infecciosos está poniendo en peligro la disponibilidad de fármacos que mantengan la eficacia contra estos patógenos. La causa del aumento imparable de resistencia en los últimos años se debe a numerosas causas entre las que destacan:

- Las características intrínsecas de las bacterias y agentes infecciosos que invariablemente desarrollan mecanismos de resistencias frente a los agentes antimicrobianos cuando son expuestas a éstos.
- El uso y abuso que se hace en la actualidad de los antibacterianos, que aumentan la presión antibiótica sobre los agentes patógenos potenciando así el desarrollo de resistencias.
- Las tendencias sociales actuales en las que la movilidad internacional a través de viajes y movimientos migratorios favorece la propagación de resistencias desde zonas geográficamente distantes.
- La escasa vigilancia epidemiológica de resistencias realizada por las instituciones sanitarias.
- La falta de instauración de medidas para evitar la propagación de las resistencias.

Todos estos aspectos hacen que nos encontremos ante una situación alarmante que hace sospechar que es posible que en los próximos años no

dispongamos de antibacterianos eficaces. Ante esta situación de extrema preocupación impera la necesidad de desarrollar e implantar medidas que permitan controlar la propagación de bacterias resistentes y mantener la eficacia de los antimicrobianos de los que disponemos actualmente. Para ello el objetivo principal de los Programas de Optimización del uso de Antibióticos (PROAs) es asegurar el tratamiento correcto en pacientes con infección, a la vez que se minimizan los riesgos del tratamiento antibiótico (reducción de resistencias a antimicrobianos, infección nosocomial y mejora del seguimiento clínico).

Con estos antecedentes nos planteamos que la intervención puntual del equipo de expertos en enfermedades infecciosas (EEI) del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (HUPHM), realizando un asesoramiento del tratamiento antimicrobiano prescrito a los pacientes que son trasladados desde una Unidad de Cuidados Intensivos a una planta de hospitalización, podría ser una herramienta eficaz en la optimización del uso de antimicrobianos en nuestro medio, obteniendo una mejora de seguimiento clínico del paciente hospitalizado y de forma secundaria mejorar la relación coste-beneficio de los tratamientos.

Los objetivos principales y específicos que se han planteado en esta tesis son los siguientes:

1. Valorar la implementación de un PROA en pacientes dados de alta de una UCI en el HUPHM:

- a. Describir las características de la población en estudio y los tratamientos antibióticos utilizados según la patología infecciosa.
- b. Estudiar las características de las recomendaciones dadas por el EEI y analizar el grado de adherencia por parte del equipo médico responsable de los pacientes a las mismas.
- c. Evaluar la mortalidad global y complicaciones asociadas a la modificación de los tratamientos antimicrobianos, según las indicaciones del equipo de enfermedades infecciosas.

2. Analizar los factores involucrados en la evolución clínica tras la aplicación de un PROA en el HUPHM:

- a. Evaluar el impacto sobre la estancia media hospitalaria.
- b. Estudiar la influencia sobre el uso y consumo de antibioterapia.
- c. Analizar el efecto sobre la incidencia de infecciones por *Clostridium difficile*.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio:

Se realizó un estudio cuasi-experimental, basado en el análisis de series temporales interrumpidas mediante las que se analizaron los mismos parámetros en los diferentes períodos del estudio, con la intención de cuantificar y comparar el impacto de la intervención realizada⁶⁸.

El estudio tuvo lugar en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (HUPHM), un hospital de tercer nivel que cuenta con 700 camas, entre las que 20 corresponden a la unidad de cuidados intensivos médicos (UCI médica) y 20 a la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos (UCI quirúrgica). El hospital también cuenta con programas activos de trasplante de progenitores hematopoyéticos y trasplante de órganos sólidos (riñón, corazón, hígado y pulmón).

Se estudiaron 3 períodos de 6 meses de duración cada uno de ellos. El período de intervención (P1) se correspondió con el período comprendido entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2012. El período pre-intervención (P0) se correspondió con el comprendido entre el 1 de julio y el 31 de diciembre de 2011, mientras que el post-intervención (P2) comprendía los meses entre julio y diciembre de 2012. La selección de pacientes en los 3 períodos tuvo lugar siguiendo los mismos criterios de inclusión y exclusión.

El programa de optimización de antimicrobianos aplicado a los pacientes trasladados desde una UCI fue realizado por un equipo compuesto por 2 especialistas en enfermedades infecciosas, un farmacéutico, un farmacólogo,

un microbiólogo y un especialista en Medicina Preventiva, coordinados por los especialistas en enfermedades infecciosas.

El PROA se instauró exclusivamente durante el P1 y se comparó con el P0, período inmediatamente anterior a la intervención, y P2, período posterior inmediato.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Local del hospital. No fue requerido el consentimiento informado de los pacientes participantes en el estudio, ya que la intervención realizada fue dirigida a los médicos prescriptores de los tratamientos antibióticos administrados a los pacientes.

El PROA fue desarrollado como un programa institucional y fue formalmente aceptado por el equipo de Dirección Médica y por todos los departamentos clínicos del hospital. El estudio fue presentado y discutido con el personal de los diferentes servicios y unidades clínicas, formadas por especialistas adjuntos y médicos en período de formación.

2. Criterios de inclusión y exclusión:

La selección de pacientes durante el período de intervención (P1) fue realizada de forma prospectiva. El servicio de documentación clínica facilitaba diariamente a los especialistas en enfermedades infecciosas un listado de los pacientes trasladados desde cualquier UCI a una planta de hospitalización convencional. Se seleccionaron aquellos pacientes que tenían algún tratamiento antimicrobiano prescrito en el momento del alta de la UCI.

Los criterios de inclusión fueron:

- Edad superior a 18 años
- Ingreso en la UCI del HUPHM durante al menos 24 horas durante el período del estudio.
- Tener prescrito cualquier tratamiento antimicrobiano en el momento del alta de la UCI.

Los criterios de exclusión fueron:

- Edad menor a 18 años.
- No tener prescrito tratamiento antimicrobiano en el momento del alta de la UCI.
- Haber recibido un trasplante de pulmón.
- Haber recibido un trasplante de médula ósea.

3. Intervención:

Los especialistas de enfermedades infecciosas (EEI) se encargaron de realizar una auditoría prospectiva de los tratamientos antimicrobianos sobre los pacientes incluidos en el estudio. Para ello los EEI revisaban el tratamiento antimicrobiano, la historia clínica del paciente, la evolución clínica, las pruebas complementarias (los resultados del laboratorio de microbiología, los resultados analíticos y las pruebas de imagen). Todos estos datos se encuentran recogidos en la historia clínica electrónica de los pacientes. En algunos casos fue necesario ampliar la información clínica con los médicos prescriptores, mediante una entrevista telefónica. Tras la revisión post-prescripción de los tratamientos, si los EEI lo consideraban oportuno, emitían una recomendación o asesoramiento sobre el tratamiento antibiótico prescrito

a través de la historia médica electrónica. Los tratamientos se consideraban optimizables según las guías de tratamiento de enfermedades infecciosas internacionales ajustadas a la epidemiología local. Si se realizaba una recomendación, se dejaba registrada en una nota médica en la historia clínica del paciente especificando que el objetivo era la optimización del tratamiento antimicrobiano que estaba recibiendo el paciente, pero no se limitaba la libertad de prescripción de los clínicos responsables del paciente.

Los EEI no modificaban los tratamientos y no realizaban una visita médica a los pacientes. En algunos casos concretos mantenían una entrevista telefónica con los médicos prescriptores. La auditoría y el asesoramiento eran realizados sin que los médicos prescriptores solicitasen una interconsulta a la unidad de enfermedades infecciosas.

Los especialistas en enfermedades infecciosas dedicaban aproximadamente una hora de su jornada laboral habitual al asesoramiento de los tratamientos antimicrobianos. Tras 7 días de la realización de la recomendación, se revisaba la historia clínica de nuevo para evaluar si los médicos prescriptores habían seguido las recomendaciones dadas por el EII. Se consideró que el clínico había seguido las recomendaciones si había realizado los cambios aconsejados en las 24 horas siguientes a la emisión del consejo terapéutico.

En los períodos pre-intervención (P0) y post-intervención (P2) se recogió la información de forma retrospectiva, sin realizarse ninguna intervención por

parte de lo EEI sobre los tratamientos antimicrobianos de los pacientes trasladados desde una UCI.

4. Datos recogidos y variables de estudio:

Se recogieron las diferentes características de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, independientemente de si recibieron recomendación.

Las variables estudiadas fueron:

- Variables demográficas en los tres períodos de estudio:
 - o Edad.
 - o Sexo.
 - o Fecha ingreso y de alta en el hospital.
 - o Fecha de ingreso y traslado desde la UCI.
 - o Fecha de muerte.
 - o Servicio donde se traslada a cada paciente.
- Variables de infecciones en los tres período de estudio:
 - o Tipo de Infecciones
 - Abdominal
 - Respiratoria
 - Sin criterios objetivos de infección
 - Profilaxis quirúrgica
 - Orina
 - Sin foco
 - Bacteriemia
 - Herida quirúrgica
 - Piel y partes blandas

- Endocarditis
- Sistema nervioso central
- Variables de tratamiento:
 - o Tipos de antimicrobianos prescritos en el momento del traslado desde la UCI en los tres períodos de estudio. Cada antimicrobiano diferente que recibía un mismo paciente fue cuantificado individualmente.
 - o Vías de administración de los tratamientos administrados en los tres período de estudio:
 - Parenteral
 - Oral
 - o Causas por las que el tratamiento se considera adecuado en el período de intervención:
 - Indicación empírica
 - Correcto según antibiograma
 - Desescalado
 - o Causas por las que el tratamiento se considera optimizable en el período de intervención:
 - Tratamiento no indicado
 - Espectro demasiado amplio
 - Vía de administración inadecuada
 - o Recomendación recibida por parte del equipo de infecciosas en el período de intervención:
 - Sí
 - No

- Tipo de recomendación recibida en el período de intervención:
 - Retirar antibiótico
 - Secuenciar a vía oral
 - Cambiar antibiótico
 - Ajuste de dosis
- Adherencia a la recomendación por parte de los médicos prescriptores en el período de intervención:
 - Sí
 - No
- Dosis de tratamiento antimicrobiano recibidas por los pacientes desde el traslado desde la UCI hasta el alta hospitalaria (definidas como Dosis Diarias Definidas, DDD, establecida por la OMS como dosis media diaria de un medicamento utilizado en su indicación principal en adultos, ver ANEXO 1), en los tres períodos de estudio.
- Porcentajes de pacientes que recibieron tratamiento a través de la vía parenteral y de la vía oral desde el traslado de la UCI hasta el alta hospitalaria definitiva, en los tres períodos de estudio.
- Variables clínicas:
 - Mortalidad en el mes siguiente al alta hospitalaria en el período de intervención
 - Reingresos por complicaciones infecciosas en el mes siguiente al alta hospitalaria en el período de intervención
- Variables microbiológicas:

- o Aislados significativos de los cultivos durante el período de intervención.
- o Estudio de resistencias según antibiograma en el período de intervención:
 - Enterobacterias productoras de BLEEs
 - Bacilos Gram-negativos resistentes a carbapenemes
 - Staphylococcus aureus* resistente a meticilina
 - Cocos Gram-positivos resistentes a vancomicina

5. Análisis estadístico:

Se analizaron dos líneas de resultados en la población estudiada.

- Primera, el uso de antimicrobianos, las recomendaciones dadas por los EEI y la adherencia a las mismas, en el período de intervención:

- o Porcentaje de pacientes que recibe antimicrobianos, vías de administración, uso de antibióticos de amplio espectro (carbapenemes, piperacilina-tazobactam, aminoglucósidos, cefalosporinas antipseudomónicas, vancomicina, daptomicina, linezolid), indicaciones que justifican el uso de los tratamientos.
- o Recomendaciones realizadas. Las variables estudiadas en la búsqueda de los factores independientes asociados a las recomendaciones recibidas por parte de los especialistas en infecciosas fueron:

- Los grupos de servicios donde fueron trasladados los pacientes al alta de UCI, servicios médicos frente a quirúrgicos.
 - La patología o tipo de infección por la que los pacientes recibían antibióticos a la salida de UCI; infección respiratoria, ausencia de criterios de infección, infección sin foco, de origen abdominal, de piel y partes blandas, de origen urinario y como profilaxis quirúrgica.
 - La vía de administración de los antimicrobianos, parenteral frente a vía oral.
 - Los diferentes tipos de antimicrobianos; quinolonas, penicilinas no antipseudomónicas, piperacilina-tazobactam, antifúngicos, vancomicina, daptomicina, linezolid y carbapenemes.
- o Adherencia a las mismas por parte de los médicos prescriptores.
- Las variables estudiadas en la búsqueda de los factores independientes asociados a la adherencia del personal clínico a las recomendaciones dadas por los EEI fueron:
- Los servicios médicos y quirúrgicos donde fueron trasladados los pacientes al alta de UCI, servicios médicos frente a quirúrgicos.
 - La patología o tipo de infección por la que los pacientes recibían antibióticos a la salida de UCI; infección respiratoria, ausencia de criterios de infección, infección sin

foco, de origen abdominal, de piel y partes blandas, de origen urinario y como profilaxis quirúrgica.

- La vía de administración de los antimicrobianos, parenteral frente a vía oral.

- Los diferentes tipos de antimicrobianos; quinolonas, penicilinas no antipseudomónicas, piperacilina-tazobactam, antifúngicos, vancomicina, daptomicina, linezolid y carbapenemes.

- El tipo de recomendación realizada por los especialistas en infecciosas; retirar antimicrobiano, cambiar antibiótico, secuenciar a vía oral y ajuste de dosis.

- Segunda, el impacto de la aplicación del PROA:

o Análisis de la estancia media hospitalaria en los tres períodos de estudio:

-Estancia media hospitalaria

-Estancia media en la UCI

-Estancia media hospitalaria tras el alta de UCI

o La cuantificación del consumo de antimicrobianos en los tres períodos de estudio:

-Cualitativa: porcentaje de pacientes que reciben tratamiento a través de la vía parenteral y de la vía oral en el período comprendido entre el alta de la UCI y el alta hospitalaria definitiva.

-Cuantitativa: número de Dosis Diarias Definidas (DDD) administradas en el período comprendido entre el alta de la UCI

y el alta hospitalaria definitiva, por los siguientes grupos de antibióticos:

-Todos lo antimicrobianos: carbapenemes, cefalosporinas antipseudomónicas, antibióticos de amplio espectro para Bacilos Gram-negativos, antibióticos de amplio espectro para Bacilos Gram-positivos, amoxicilina clavulánico y quinolonas.

-Carbapenemes: meropenem, imipenem, ertapenem

-Cefalosporinas antipseudomónicas: cefepime y ceftazidima

-Amplio espectro para Bacilos Gram-negativos: cefalosporinas antipseudomónicas, piperacilina-tazobactam, carbapenemes, aminoglucósidos.

-Amplio espectro para Bacilos Gram-positivos: vancomicina, daptomicina y linezolid.

-Amoxicilina-clavulánico

-Quinolonas: levofloxacino y ciprofloxacino

- o Variaciones en la incidencia de *Clostridium difficile* en los tres períodos de estudio.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas para conocer las características generales de la población de estudio. Las variables cualitativas se presentaron con su distribución de frecuencias absolutas y porcentajes y las variables cuantitativas se resumieron con su media y su

desviación estándar (DE) o bien con la mediana y el rango intercuartílico (RIQ). En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos.

La asociación entre variables cualitativas, recomendaciones y adherencia a las recomendaciones, se evaluó mediante el test de χ^2 . La comparación de variables continuas se realizó mediante el contraste t de student y el no paramétrico U de Mann-Whitney cuando se rechazó la hipótesis de normalidad de las distribuciones. Las variables analizadas fueron seleccionadas por métodos estadísticos univariados para identificar aquellas relacionadas con las recomendaciones y adherencia. Los estimadores de las variables de resultado principal se acompañaron de sus respectivos intervalos de confianza de 95% (IC95%). Las comparaciones serán todas con contrastes bilaterales, con un nivel de significación establecido en valores iguales o inferiores a 0,05.

Se ajustó un modelo de regresión logística, con el objeto de identificar qué factores se asociaban a la presencia de recomendaciones y adherencia a las mismas, incluyendo en el modelo todas aquellas variables independientes que en el análisis crudo habían mostrado una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,10$).

Las variables se seleccionaron de forma independiente y simultánea, y se controlaron los factores de confusión e interacción. Las variables fueron introducidas en la ecuación de regresión por el método de eliminación progresiva (backward stepwise), de forma decreciente a su importancia pronóstica. Para estimar los coeficientes de la ecuación de regresión, el método más extendido es el de máxima verosimilitud, que consiste en maximizar la función de verosimilitud de la muestra. Se calcularon las *odds*

ratio OR con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación $p < 0,05$ en contraste bilateral. El análisis de los datos se realizó utilizando el programa estadístico SPSS (v19.0).

RESULTADOS

1. PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS (PROA) EN PACIENTES DADOS DE ALTA DE LA UCI EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO

1.1 Población de estudio

El programa de optimización de antimicrobianos se implementó en los pacientes dados de alta de la UCI, médica y quirúrgica, del HUPHM en el período comprendido entre enero y junio de 2012. El total de pacientes dados de alta de la UCI fue de 802, de los que 268 (33%) recibían tratamiento antimicrobiano y, por tanto, fueron incluidos en el estudio (Figura 13).

El 59% de los pacientes del estudio fueron hombres y presentaron una mediana de edad de 67 años. La mediana de la estancia hospitalaria fue de 17 días, mientras que la mediana de la estancia en la UCI fue de 4 días (Tabla 2). Tras la salida de la UCI, la mayoría fueron trasladados a servicios quirúrgicos (64%), siendo cirugía cardio-torácica y cirugía general y digestiva los servicios donde ingresaron en mayor proporción. Entre los servicios médicos, cardiología y medicina interna fueron los que contaron con un mayor número de pacientes trasladados. (Tabla 2).

Figura 13. Diagrama de flujo del estudio de implementación de un PROA en el HUPHM

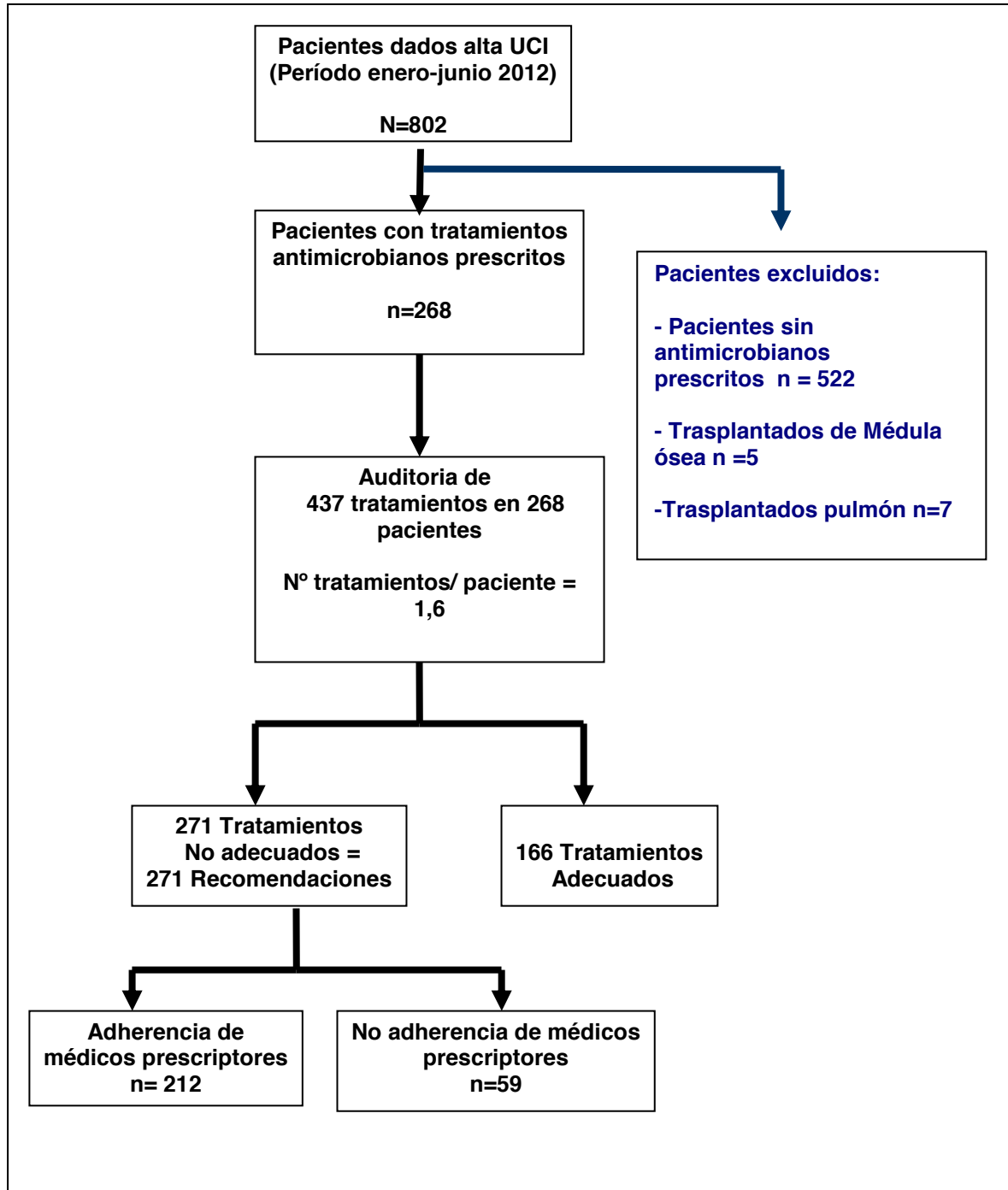


Tabla 2. Características de la población estudiada

Población estudiada	N = 268
Mediana edad, años (RIQ)	67 (19-102)
Mediana estancia hospitalaria, días (RIQ)	17 (2-253)
Mediana estancia UCI, días (RIQ)	4 (1-126)
Sexo, n (%)	
Hombres	157 (59)
Destino, n (%)	
Servicios Médicos	99 (36)
Cardiología	32 (11,9)
Medicina Interna	20 (7,5)
Nefrología	15 (5,6)
Neurología	11 (4,1)
Otros	21 (7,8)
Servicios Quirúrgicos	169 (64)
Cirugía cardio-torácica	67 (25)
Cirugía general y digestiva	38 (14,2)
Urología	22 (8,2)
Neurocirugía	21 (7,8)
Otros	21 (7,8)
Media de	
tratamientos/pacientes	1,6

El tipo de infecciones que presentaron los pacientes con más frecuencia fueron las infecciones de origen respiratorio (21,3%), abdominal (17,7%) y urinario (8,6%). Trece pacientes (5%) recibían antimicrobianos sin tener un foco infeccioso de origen aclarado. El grupo de pacientes que recibía antimicrobianos sin reunir criterios de infección fue algo más de la cuarta parte de todos los pacientes del estudio (26,1%) y el grupo de pacientes que recibían antibióticos

por profilaxis quirúrgica fue aproximadamente del 10%. El resto de infecciones que originaron la prescripción de tratamientos tuvieron una frecuencia muy inferior (Tabla 3).

Tabla 3. Tipo de infecciones en los 268 pacientes incluidos en el estudio.

Tipo de infección	n (%)
Abdominal	34 (17,7)
Respiratoria	57 (21,3)
Sin criterios objetivos de infección	70 (26,1)
Profilaxis quirúrgica	30 (11,2)
Orina	23 (8,6)
Sin foco	13 (5)
Bacteriemia	11 (4)
Herida quirúrgica	11 (4)
Piel y partes blandas	8 (3)
Endocarditis	6 (2,2)
Sistema nervioso central	5 (2)

Los pacientes ingresados en la UCI médica reunían características similares a los pacientes que ingresaron en la UCI quirúrgica, sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas en la mediana de edad, la estancia media hospitalaria o en la estancia en UCI (Tabla 4).

Tabla 4. Medianas de edad de la población que ingresa en servicios médicos y quirúrgicos

	Servicios Médicos	Servicios Quirúrgicos
Mediana de edad, años (RIQ)	63 (19-97)	64,7 (20,4-93)
Mediana de estancia hospitalaria, días (RIQ)	29 (3-253)	23,4 (2-101)
Mediana de estancia UCI, días (RIQ)	4 (1-126)	3 (1-81)

Se realizaron un total de 214 pruebas microbiológicas en 124 pacientes (46%). En 56 pacientes (21%) se realizaron más de una prueba microbiológica, 2 en 46 pacientes (17%) y 3 ó mas pruebas en 7 pacientes (2,6%).

El tipo de infecciones en las que se realizó con más frecuencia alguna prueba microbiológica fueron las bacteriemias, endocarditis e infecciones del sistema nervioso central (SNC), seguidas de las infecciones de orina y las de origen abdominal (Tabla 5).

Tabla 5. Proporción de infecciones en las que se procesaron cultivos o pruebas microbiológicas (≥ 1 prueba)

Tipo de Infecciones	N=268	Toma de cultivos
		n (%)
Endocarditis	6	6 (100%)
Bacteriemias	11	11 (100%)
Sistema nervioso central	5	5 (100%)
Orina	23	21 (94%)
Abdominal	34	22 (72%)
Respiratoria	57	36 (64%)
Piel y partes blandas	8	4 (50%)
Sin criterios de infección	70	5 (7%)
Profilaxis quirúrgica	30	0
Sin foco	13	10 (78%)
Herida quirúrgica	11	4 (36%)
TOTAL	268	214

Aproximadamente un tercio de los pacientes participantes en el estudio tuvieron resultados microbiológicos positivos (80 pacientes, 30%), que corresponden a más de la mitad de los pacientes (64%) de los que se tomó alguna prueba microbiológica. El rendimiento de las pruebas microbiológicas fue en general de un 42%, ya que 90 pruebas microbiológicas tuvieron un resultado de cultivo positivo, aunque varió en función del tipo de prueba realizada, siendo

especialmente elevado en el caso de los cultivos de líquido cefalorraquídeo, líquido ascítico, cultivo de piel y de colecciones. El tipo de infecciones en las que se obtuvo un elevado porcentaje de resultados microbiológicos significativos fueron las infecciones del sistema nervioso central, las bacteriemias, las endocarditis, las infecciones abdominales y las urinarias (Tabla 6).

Tabla 6. Rendimiento diagnóstico según tipo de muestra y tipo de infección

	Pruebas microbiológicas	Pruebas microbiológicas con resultados significativos n (%)
Tipo de cultivo		
Líquido cefalorraquídeo	5	4 (80 %)
Piel	4	3 (75%)
Colecciones	21	15 (72 %)
Líquido ascítico	7	5 (72 %)
Espudo	15	9 (60 %)
Líquido pleural	9	5 (56 %)
Sangre	89	26 (29 %)
Urocultivos	43	12 (28 %)
Antígeno urinario (1)	11	3 (28 %)
Otras	10	8 (80%)
TOTAL	214	90 (42%)
Tipo de infección		
Sistema nervioso central	6	5 (83%)
Bacteriemias	11	7 (63%)
Abdominales	39	26 (66%)
Endocarditis	6	4 (67%)
Urinarias	23	14 (61%)
Piel y partes blandas	4	3 (75%)
Respiratorias	77	24 (31%)
Sin foco	36	3 (8%)
Sin criterios infección	6	0 (0%)
Herida quirúrgica	6	4 (67%)
TOTAL	214	90 (42%)

(1) Antígeno urinario de *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* del serogrupo 1.

Entre los aislados significativos el grupo de bacterias más frecuentes fueron los bacilos Gram negativos (BGN) que supusieron el 49%. De ellos *E. coli* fue la más numerosa (39%) y un 35% de las cepas aisladas fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). En segundo lugar se aislaron 11 cepas de *P. aeruginosa* (25%) de las que un 18% fueron resistentes a carbapenemes. Tanto *K. pneumoniae* como *S. maltophilia* contaron con 3 aislados (7%) de los que el 67% fueron BLEEs y resistentes a carbapenemes, respectivamente. En el grupo de los BGN hubo un grupo de gérmenes aislados en menor frecuencia (*Proteus*, *Serratia*, *Morganella*, *Prevotella*), que en total sumaron 10 cepas aisladas (23%), de las que un 40% fueron productoras de BLEEs y un 10% presentó resistencia a carbapenemes (Tabla 7).

El grupo de cocos Gram positivos (CGP) representó el 34% de todos los aislados del estudio (31 bacterias aisladas), de las que la más frecuentes fueron los *Staphylococcus* coagulasa negativos (11 aislados, 35%) con un 18% resistentes a meticilina. Los *Streptococcus pneumoniae* fueron los siguientes en frecuencia, con 6 aislados (20%), de los que todos fueron sensibles a penicilina. Se aislaron 4 *Staphylococcus aureus* (13%), siendo todos sensibles a meticilina y 4 (13%) *Enterococcus* que no presentaron resistencias a vancomicina (Tabla 7).

Entre todos los aislados, un 17% de ellos (15 aislados) se correspondió con un grupo heterogéneo de gérmenes de diferentes especies y familias (*Candida*, *Pneumocystis*, virus varicela zóster aislado en LCR, etc), siendo su prevalencia inferior al 1%.

Tabla 7. Aislamientos bacterianos en cultivos realizados

Bacilos Gram Negativos (BGN)	TOTAL n=44 (%)	BLEEs n(%)	Resistencia a Carbapenemes n(%)
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	11 (25%)	-	2 (18%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (7%)	2 (67%)	0
<i>Escherichia coli</i>	17 (39%)	6 (35%)	0
<i>Stenotrophonas maltophila</i>	3 (7%)	-	2 (67%)
Otros BGN	10 (23%)	4(40%)	1(10%)

Cocos Gram Positivos (CGP)	TOTAL N=31(%)	Resistentes a meticilina n(%)	Resistentes a Vancomicina n(%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (13%)	0	0
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo	11 (35%)	2 (18%)	0
<i>Enterococcus faecium</i>	2 (6,5%)	-	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (6,5%)	-	0
<i>Streptococcus penumoniae</i>	6 (20%)	-	0
Otros CGP	6 (20%)	-	0

1.2 Evaluación de los tratamientos antimicrobianos que reciben los pacientes al ser dados de alta de la UCI.

Los 268 pacientes del estudio, recibían un total de 437 tratamientos antimicrobianos (1,6 antibióticos por paciente) al alta de la UCI. Los antimicrobianos más usados fueron levofloxacino (15,3%), piperacilina-tazobactam (12,6%) y amoxicilina/clavulánico (11,9%) que supusieron el 40% de todos lo antibióticos prescritos. Los que se usaron con una frecuencia intermedia fueron meronem (8,5%), linezolid (8,5%), ciprofloxacino (7,1%) y cefazolina (5,9%). El resto fueron usados con una frecuencia inferior al 5% en todos los casos.

La frecuencia de los antimicrobianos más frecuentemente administrados se detalla en la tabla 8, mientras que en la tabla 9 se detallan los usados en menor proporción.

Tabla 8. Tratamientos antimicrobianos más frecuentemente prescritos al alta de UCI

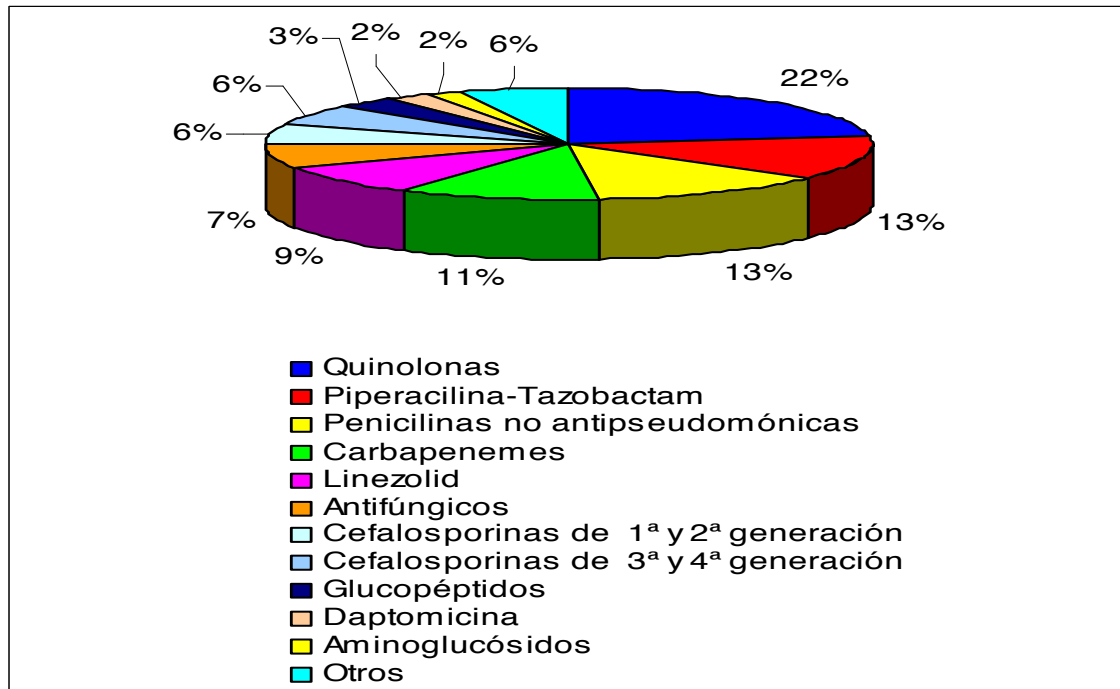
Tipo de Antibiótico	Número	Porcentaje (%)
Levofloxacino	67	15,3
Piperacilina-Tazobactam	55	12,6
Amoxicilina-Clavulánico	52	11,9
Linezolid	37	8,5
Meropenem	37	8,5
Ciprofloxacino	31	7,1
Cefazolina	26	5,9
Fluconazol	19	4,3
Ceftriaxona	14	3,2
Daptomicina	12	2,7
Vancomicina	10	2,3
Cefotaxima	9	2,1
Amikacina	7	1,6
Cotrimoxazol	7	1,6
Ertapenem	6	1,4
Anidulafungina	5	1,1
Imipenem	5	1,1
TOTAL	399	91,2

Tabla 9. Tratamientos antimicrobianos prescritos en menor proporción al alta de UCI

Tipo de Antibiótico	Número	Porcentaje (%)
Metronidazol	4	0,9
Teicoplanina	4	0,9
Rifampicina	4	0,9
Caspofungina	3	0,7
Micafungina	3	0,7
Otros	3	0,7
Ampicilina	2	0,5
Gentamicina	2	0,5
Clindamicina	2	0,5
Eritromicina	2	0,5
Norfloxacino	2	0,5
Ceftazidima	2	0,5
Azitromicina	1	0,2
Colistina	1	0,2
Cefepime	1	0,2
Anfotericina B	1	0,2
Cloxacilina	1	0,2
TOTAL	38	8,8

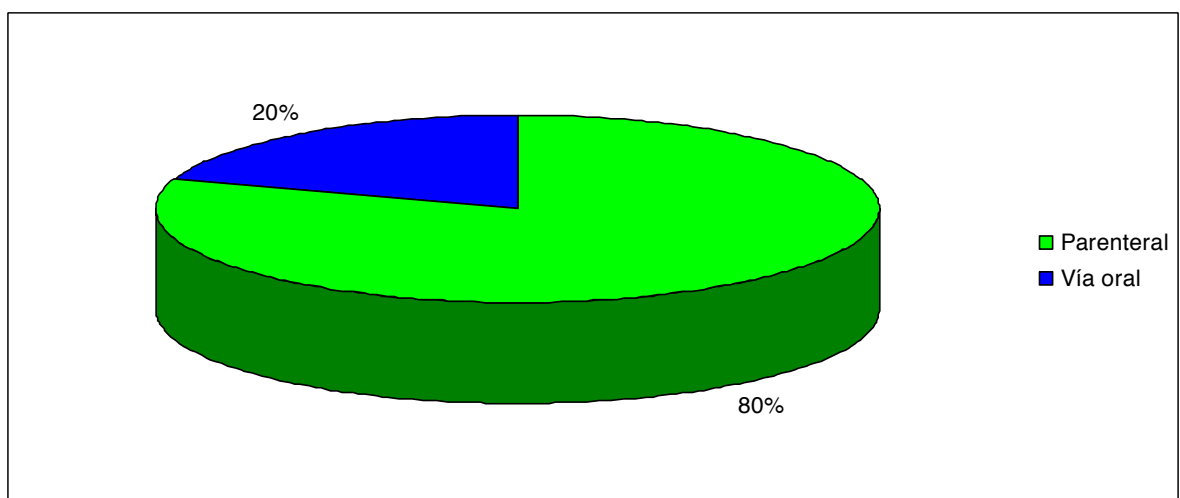
Al agrupar por familias los diferentes antimicrobianos que recibían los pacientes, destacó que el grupo de antimicrobianos más frecuentemente prescritos fueron las quinolonas seguido de piperacilina-tazobactam, penicilinas no antipseudomónicas, carbapenemes, linezolid y antifúngicos (Figura 14).

Figura 14. Distribución por grupos de antimicrobianos



La administración de los antimicrobianos de los pacientes a la salida de la UCI fue mayoritariamente a través de la vía parenteral (Figura 15).

Figura 15. Vía de administración de antimicrobianos



1.3 Recomendaciones realizadas sobre el tratamiento antibiótico.

Tras la valoración de los especialistas de enfermedades infecciosas (EEI) de los tratamientos antimicrobianos prescritos a los pacientes dados de alta de la UCI, 166 (38%) tratamientos fueron considerado adecuados, frente a 271 (62%) que recibieron una recomendación para optimizar el tratamiento antimicrobiano por parte del EEI.

La causa principal por la que los tratamientos se consideraron adecuados fue la indicación empírica en un (73%), seguida de tratamiento correcto según antibiograma (20%). Sólo en el 7% de los tratamientos considerados adecuados los antimicrobianos habían sido desescalados.

Los tratamientos antimicrobianos fueron considerados optimizables debido a que el tratamiento no estaba indicado en algo más de la mitad de los casos (56%), en un tercio (33%) de los tratamientos se consideró que el antimicrobiano prescrito tenía un espectro demasiado amplio para el proceso infeccioso tratado, y una décima parte (11%) de los pacientes recibía tratamiento por una vía de administración considerada inadecuada.

Los grupos de tratamientos optimizables o adecuados, según el tipo de infección tratada, mostraron diferencias significativas de forma global, de tal forma que las infecciones de origen abdominal contaron con un número de tratamientos significativamente superior en el grupo de tratamientos adecuados frente al resto de infecciones ($p < 0,001$), mientras que los casos sin criterios de

infección mostraron un mayor número de tratamientos optimizables frente al resto de infecciones ($p < 0,001$) (Tabla 10).

No hubo diferencias significativas en los grupos de tratamientos optimizables o adecuados según los tipos de antimicrobianos que recibían los pacientes, aunque de forma general se observó mayor proporción de todos los antimicrobianos en el grupo de los tratamientos inadecuados u optimizables, a excepción de los grupos de piperacilina-tazobactam y ciprofloxacino, cuya proporción de tratamientos optimizables fue ligeramente menor a la proporción de tratamientos adecuados (Tabla 10).

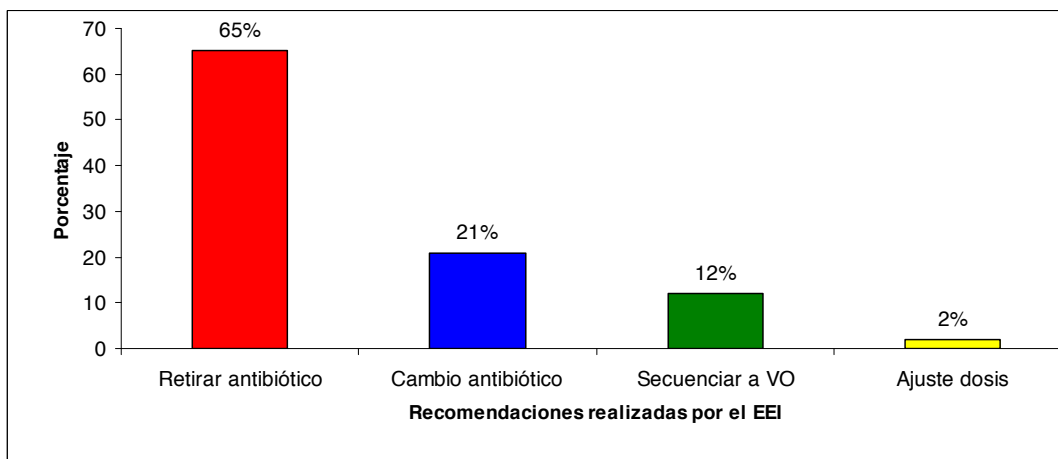
Tabla 10. Comparación de los criterios de infección y tipo de tratamiento antimicrobiano en los pacientes del estudio estratificado por tratamientos adecuados y optimizables

	Tratamientos adecuados n, (%)	Tratamientos optimizables n, (%)	P
Tipo de Infección			<0,001
Abdominal	48 (29%)	26 (10%)	<0,001
Respiratoria	45 (27%)	86 (32%)	
Sin foco	31 (17%)	40 (15%)	
Orina	6 (3,6%)	14 (5%)	
Sin criterios infección	5 (3%)	63 (23%)	<0,001
Otras	31 (19%)	42 (15%)	
Tipo de antimicrobianos			NS
Levofloxacino	22 (13%)	45 (17%)	
Piperacilina/T.	22 (13%)	33 (12%)	
Amoxicilina/C.	19 (11%)	33 (12%)	
Ciprofloxacino	15 (9%)	16 (6%)	
Meropenem	12 (7,2%)	25 (9%)	
Linezolid	12 (7,2%)	25 (9%)	
Otros	64 (39%)	94 (35%)	
TOTAL	166 (38%)	271 (62%)	

N.S: diferencias no significativas

Como se muestra en la figura 16, de todas las recomendaciones dadas por los EEI, la retirada del antimicrobiano fue el tipo de recomendación más frecuentemente realizada (65%), seguida del cambio de antimicrobiano (21%) y la secuenciación de la administración del mismo a través de la vía oral (12%). El ajuste de dosis de los fármacos sólo se recomendó en 6 tratamientos (2%).

Figura 16. Tipo de recomendaciones dadas por los especialistas en infecciosas



1.4 Análisis de los factores asociados a recibir recomendaciones según el tipo de paciente.

En el análisis univariante y multivariante las variables recibir antibióticos a través de la vía parenteral, no tener criterios de infección y recibir antibióticos como profilaxis quirúrgica fueron factores de riesgo independientes para la obtención de recomendaciones por parte de los infectólogos. Por el contrario, las variables infección sin foco aclarado e infección de origen abdominal se asociaron a un menor riesgo de recibir recomendaciones. La variable pertenecer a servicios quirúrgicos no alcanzó la significación estadística en el

análisis univariante, pero sí en el caso del análisis multivariante. En el caso de la variable sin criterios de infección, no se introdujo en el análisis multivariante debido a que sólo existió un proceso sin criterios de infección que no recibió recomendaciones, de hecho el intervalo de confianza obtenido en el análisis univariante es tan amplio que invalida los resultados desde el punto de vista estadístico (Tabla 11).

Tabla 11. Factores independientes asociados a recibir recomendaciones

Factores de riesgo	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC (95%)	P	OR	IC (95%)	P
Servicio quirúrgico	1,4	(0,8-2,3)	0,167	1,8	(1-3,2)	0,044
Administración parenteral	4,5	(2,3-8,7)	<0,001	5,7	(2,8-11,8)	<0,001
Profilaxis quirúrgica	4,3	(1,2-14,8)	0,012	4,1	(1-16,4)	0,038
Infección sin foco	0,4	(0,2-0,9)	0,025	0,35	(0,1-0,7)	0,004
Infección abdominal	0,3	(0,1-0,6)	0,001	0,19	(0,09-0,4)	<0,001
Sin criterios de infección	52	(7,1-381)	<0,001			

1.5 Estudio de la adherencia a las recomendaciones realizadas por el equipo de enfermedades infecciosas

La adherencia a las recomendaciones realizadas por el equipo de enfermedades infecciosas fue casi del 80%. Se siguieron 212 de las 271 recomendaciones realizadas. La adherencia fue muy elevada en general, por lo que no se objetivaron diferencias significativas globales al estudiar la adherencia según el tipo de recomendaciones, el tipo de infecciones por las que los pacientes recibían antimicrobianos, el tipo de antibióticos que recibían,

el grupo o el tipo de servicios donde habían sido trasladados los pacientes que recibieron recomendaciones.

Entre los tipos de recomendación dadas cabe destacar, aunque no existieron diferencias significativas en la adherencia, que la secuenciación de la administración de antimicrobianos a través de la vía oral fue la más seguida, mientras que la retirada de antimicrobianos y el cambio de los mismos tuvo un seguimiento ligeramente menor (Tabla 12). Al analizar la adherencia por tipos de infecciones es reseñable que el tipo de infección para el que hubo menor seguimiento de las recomendaciones fueron las infecciones sin foco aclarado (Tabla 12). De la adherencia según el tipo de antimicrobiano prescrito, solo destaca un descenso por debajo del 70% en el grupo de fluconazol, situándose en los otros tipos de antimicrobianos entre el 70 y el 90%. La adherencia a las recomendaciones dadas por los EEI fue similar por parte de los médicos de servicios médicos y de los servicios quirúrgicos, y se situó en torno al 75%. La adherencia entre los diferentes tipos de servicios fue muy elevada, entre el 100% y el 70%, excepto en los servicios de nefrología y urología que se situó en torno al 60-65%. No obstante estas diferencias no fueron significativas.

Tabla 12. Adherencia a las recomendaciones dadas por el equipo de infecciosas

	Adherencia (n, %) N=212
Tipo Recomendaciones*	
Retirar antibiótico	132 (75%)
Cambio antibiótico	45 (80%)
Secuenciar a VO	29 (88%)
Ajuste dosis	5 (83%)
Añadir antibiótico	1 (100%)
Tipo de Infección*	
Bacteriemia	13 (100%)
Respiratoria	71 (83%)
Orina	11 (79%)
Abdominal	20 (77%)
Sin infección	47 (75%)
Sin foco	27 (68%)
Tipo de Antibióticos*	
Amoxicilina/Clavulánico	24 (73%)
Cefuroxima	17 (71%)
Ciprofloxacino	14 (88%)
Daptomicina	9 (89%)
Fluconazol	8 (67%)
Levofloxacino	32 (71%)
Linezolid	22 (88%)
Meronem	21 (84%)
Piperacilina/Tazobactam	24 (73%)
Grupo de Servicios*	
Médicos	66 (74%)
Quirúrgicos	146 (80%)
Tipo de Servicios*	
Neurocirugía	26 (100%)
Cardiología	29 (83%)
Cirugía cardiotorácica	68 (82%)
Cirugía general y digestiva	24 (75%)
Medicina Interna	11 (73%)
Urología	15 (68%)
Nefrología	9 (60%)

*p= no significativa (NS)

1.6 Análisis de los factores asociados a una mayor adherencia por parte de los médicos prescriptores.

Tanto en el análisis univariante como en el multivariante las únicas variables de riesgo independientes para que los clínicos tuviesen adherencia a las recomendaciones recibidas fueron que la recomendación fuese retirar antimicrobianos y que la recomendación fuese realizada a pacientes que

recibían antimicrobianos a través de la vía parenteral. Las variables cambiar y secuenciar antimicrobianos se excluyeron en el análisis multivariante porque estaban estrechamente relacionadas con el resto de variables (Tabla 13).

Tabla 13. Factores de riesgo independientes para la adherencia a las recomendaciones

Factores de riesgo	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	P
Retirar antimicrobianos	4,1	(2,4-6,8)	<0,001	3,9	(1,9-7,4)	<0,001
Administración parenteral	4,7	(2,2-9,9)	<0,001	5,6	(2,5-12,4)	<0,001
Cambiar antimicrobiano	4,8	(2,2-10,5)	<0,001			
Secuenciar VO	8,9	(3,07-26,2)	<0,001			
Sin criterios de infección	2,7	(1,5-4,9)	<0,001	1	(0,4-2,3)	0,98

1.7 Complicaciones asociadas a las recomendaciones dadas por los especialistas de infecciosas y a la adherencia de los médicos prescriptores.

Se revisó la evolución clínica de todos los pacientes del estudio al mes de haber sido dados de alta hospitalaria y se constató que fallecieron 8 pacientes por causas infecciosas (3%), 20 sufrieron complicaciones de etiología infecciosa (7,6%) y 2 fallecieron por otras causas (0,7%). No hubo diferencias significativas entre las complicaciones de los pacientes del estudio que recibieron recomendaciones frente a los que no las recibieron y tampoco existieron diferencias en el riesgo de complicaciones entre aquellos pacientes cuyos médicos siguieron las recomendaciones dadas por los infectólogos, frente al grupo de pacientes cuyo tratamiento no fue modificado según las recomendaciones recibidas .

2. ESTUDIO DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA DISMINUCIÓN DE COSTES TRAS LA APLICACIÓN DEL PROA

2.1 Características generales de los grupos de estudio.

Con el fin de evaluar el impacto del programa de optimización de antimicrobianos implementado durante el primer semestre de 2012, período de intervención comprendido entre enero y junio 2012 (P1) en el HUPHM sobre los factores coste-beneficio como estancia media hospitalaria, consumo de antibióticos y reducción de efectos secundarios del uso de antimicrobianos, se recogieron los datos correspondientes al semestre inmediatamente anterior (P0) y posterior al período de intervención (P2). De este modo, se revisaron un total de 722 pacientes dados de alta de la UCI entre julio-diciembre de 2011 (P0), de los que 272 recibían antimicrobianos.

El período post-intervención (P2) se correspondió a los pacientes que fueron dados de alta de la UCI durante el período comprendido entre julio-diciembre de 2012, que fueron un total de 765 pacientes, de los que 237 tenían prescritos antimicrobianos a la salida de la UCI (Figura 17).

Las características generales de los pacientes, edad, sexo y motivo por el que tenían prescrito antibióticos fueron similares en los tres períodos analizados. Únicamente se observaron diferencias significativas globales en la comparación de los servicios donde fueron trasladados los pacientes desde la UCI entre los períodos pre-intervención (P0) y post-intervención (P2) con el de intervención (P1). Estas diferencias no se mantuvieron cuando analizamos de

forma pormenorizada cada uno de los servicios médicos y quirúrgicos (Tabla 14).

Figura 17. Diagrama de flujo del estudio de los factores asociados a la disminución de costes

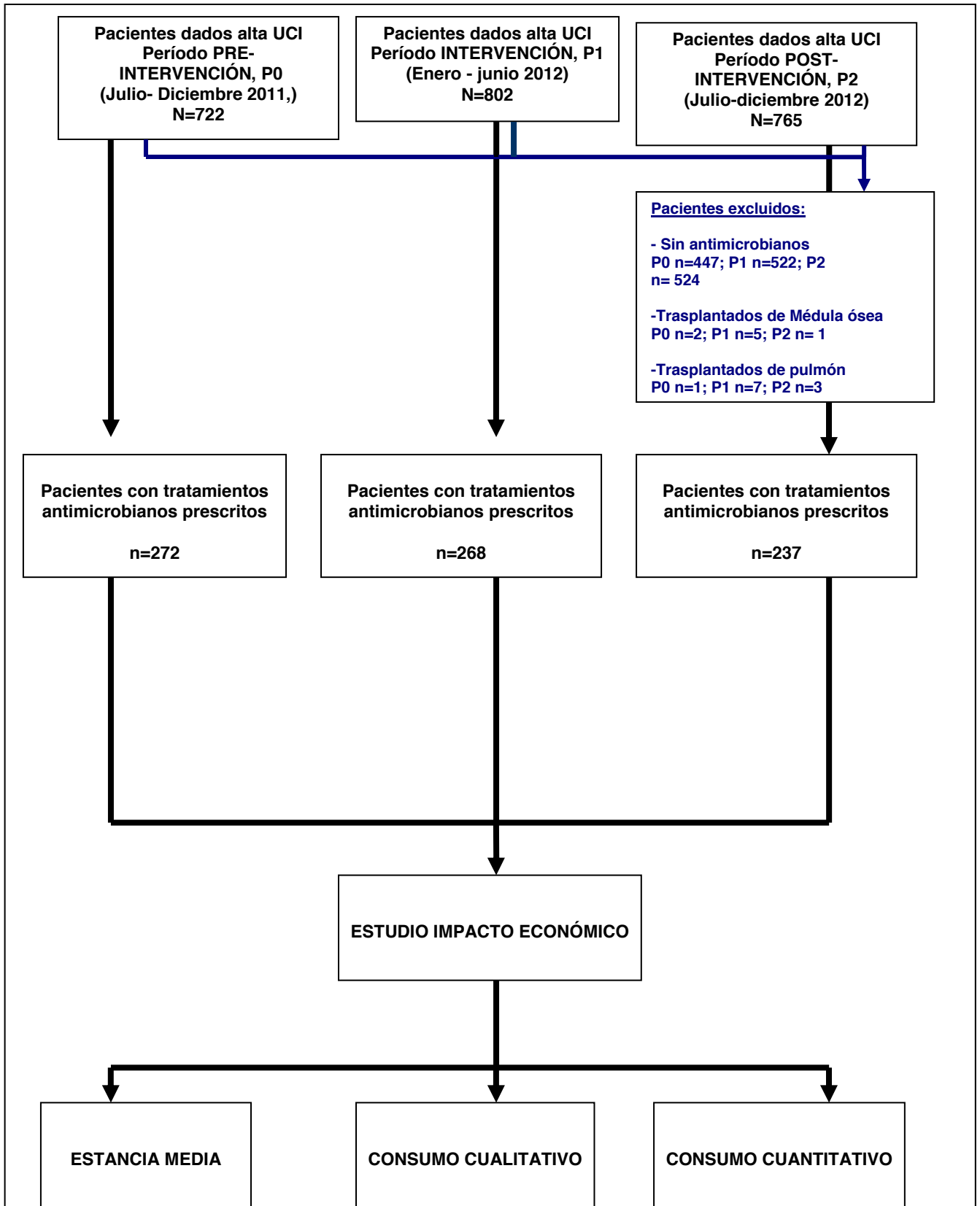


Tabla 14. Características de los grupos de estudio

	P0 (272)	P1 (268)	P2 (237)	P*	P**
Población estudiada					
Mediana de edad, años (RIQ)	64 (52-77)	67(55-77)	68 (55-78)	0,13	0,75
Sexo					
Hombres (%)	59,6	58,6	56	0,8	0,47
Motivo de la prescripción de antibióticos (%)					
Infección Abdominal	15,1	12,7	13		
Infección Respiratoria	17,3	21,3	12		
Sin criterios de infección	20,2	26,1	35		
Profilaxis quirúrgica.	8,8	11,2	10		
Infección de Orina	15,1	8,6	9		
Otras	23,5	20,1	34		
Servicios donde ingresan tras el alta de UCI (%)					
Cirugía cardiotorácica	22,8	25	26	0,04	0,003
Cirugía general	20,2	14,2	19	0,08	0,18
Neurocirugía	11,8	7,8	8	0,16	0,9
Urología	12,9	8,2	11	0,1	0,29
Otros	32,3	44,8	36	-	-

*p: período preintervención (P0) vs período intervención (P1), **p: período intervención (P1) vs período postintervención (P2)

2.2 Impacto sobre la estancia media hospitalaria de los pacientes dados de alta de la UCI tras la aplicación de un PROA.

La estancia media hospitalaria fue similar en los tres períodos, con una mediana que osciló entre los 17-20 días. La estancia media en la UCI fue superior en un día en el período de intervención (P1) frente al período de pre-intervención (P0). No hubo diferencias significativas entre el período de

intervención (P1) y el de post-intervención (P2). La estancia media hospitalaria tras el alta de la UCI fue significativamente menor en el período de intervención (P1) frente al de pre-intervención (P0) en un día, mientras que con el período de post-intervención (P2) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 15).

Tabla 15. Medianas de estancias hospitalarias en los grupos de estudio

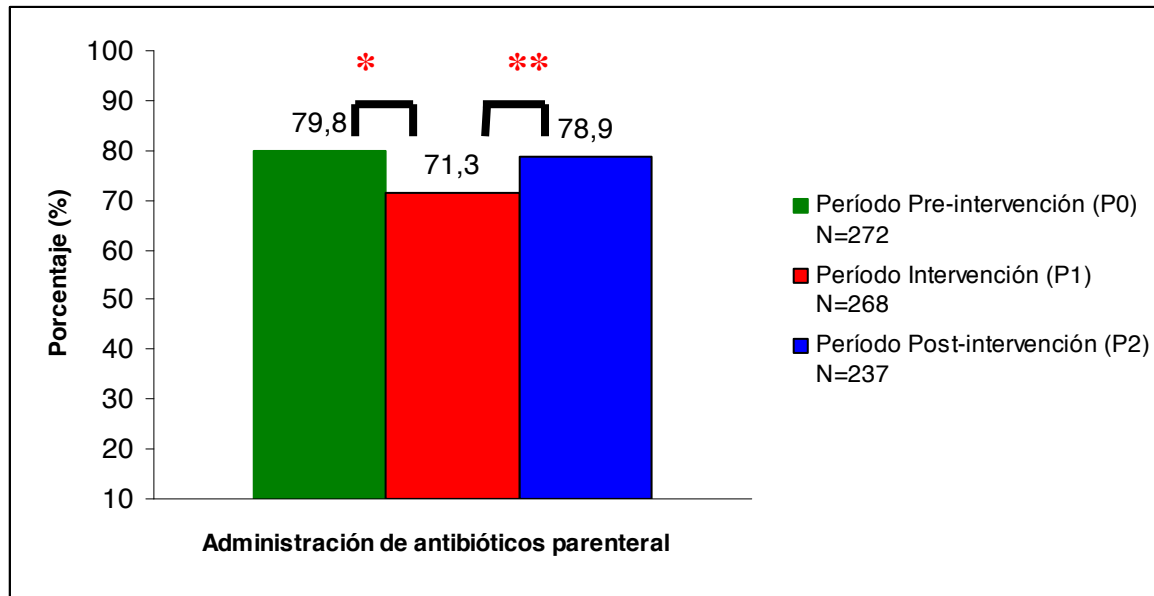
	P0	P1	P2	p*	p**
Mediana estancia hospitalaria, días (RIQ)	18 (3-299)	17 (2-253)	20 (3-164)	0,25	0,13
Mediana estancia UCI, días (RIQ)	3 (1-99)	4 (1-126)	4 (1-70)	<0,001	0,12
Mediana estancia hospitalaria tras alta de la UCI, días (RIQ)	11 (1-127)	10 (1-237)	10 (2-130)	0,01	0,75

*p período preintervención (P0)-período intervención (P1), **p período intervención (P1)-período postintervención (P2)

2.3 Impacto sobre la reducción del consumo de antimicrobianos

Al comparar cualitativamente el consumo de fármacos antimicrobianos en los diferentes períodos de estudio se observó un descenso significativo de pacientes que recibían antibióticos intravenosos en el período de intervención (P1) frente al de pre (P0) y post-intervención (P2), siendo de 71,3%, 79,8% y 78,9%, respectivamente (Figura 18).

Figura 18. Pacientes que reciben antibióticos a través de la vía parenteral en los tres periodos



* OR Período Preintervención (P0) vs Intervención (P1) 0,6 IC95% (0,4-0,9) p 0,02 ** OR Período Intervención (P1) vs Postintervención (P2) 1,5 IC95% (1,002-2) p 0,04

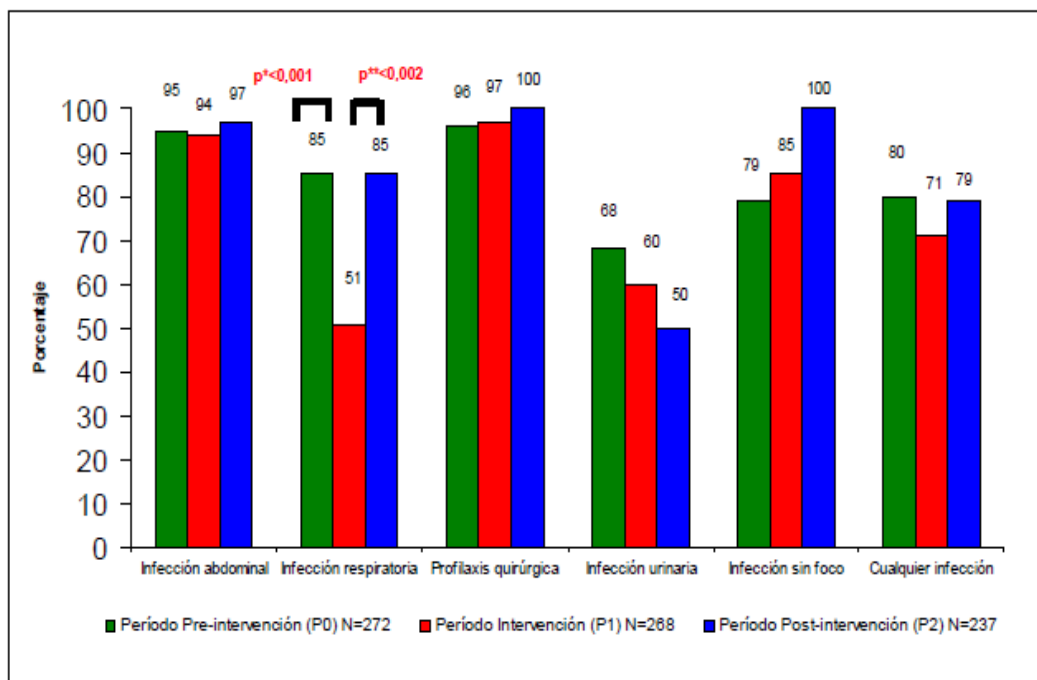
En los pacientes que recibían antibióticos por infección respiratoria se objetivó un descenso del uso antimicrobianos intravenosos cercano al 30% en el período de intervención (P1) frente a los otros dos, siendo de 50,9%, 85,1% y 85,2%, respectivamente. Paralelamente, se aumentó en un 30% el consumo de antimicrobianos a través de la vía oral (Figura 19) durante el período de intervención (P1) frente al de pre-intervención (P0), siendo de 66,7% en P1 frente a 36,2% en P0 (Tabla 16).

Los pacientes del período de intervención (P1) que no reunían criterios objetivos de infección y que recibían antimicrobianos a través de la vía oral fueron un 20% menor a los del período de pre-intervención (P0), siendo de 48,6% y 67,3% respectivamente (Tabla16).

El porcentaje de pacientes a los que se administraban antibióticos a través de la vía oral por sufrir infecciones sin foco evidente fueron significativamente menor en el período post-intervención (P2) frente al de intervención (P1),

siendo de 8% y 54% respectivamente. Sin embargo, el porcentaje de pacientes del período pre-intervención (P0) y del de intervención (P1) que recibieron antibióticos a través de la vía oral por este motivo fueron similares, 58% vs 54%. No hubo diferencias significativas entre el porcentaje de pacientes que recibía antimicrobianos intravenosos en los tres períodos de estudio. No obstante se observó un ligero aumento de porcentaje de pacientes que recibía antimicrobianos por esta vía en el período post-intervención (P2), aunque no alcanzó significación estadística (100% vs 85% y 79%) (Tabla 16).

Figura 19. Proporción de pacientes con tratamiento antibiótico de administración intravenosa según el tipo de infección



p*: Período Preintervención (P0) vs Período Intervención (P1) p**: Período intervención (P1) vs Período Post-intervención (P2).

Tabla 16. Consumo cualitativo de antimicrobianos en los periodos de estudio

Pacientes que reciben antimicrobianos (%)	P0	P1	P2	OR	IC (95%)	p*	OR	IC (95%)	p**
Cualquier Infección									
Administración IV	80	71	79	0,6	(0,4-0,9)	0,002	1,5	(1,02-2)	0,004
Administración VO	48	49	46	1	(0,7-1,4)	0,8	0,9	(0,6-1,2)	0,5
Infección Abdominal									
Administración IV	95	94	97	0,8	(0,1-6,1)	0,8	1,8	(0,1-21)	0,6
Administración VO	44	29	32	0,5	(0,2-1,3)	0,1	1,1	(0,3-3,2)	0,8
Infección Respiratoria									
Administración IV	85,1	50,9	85,2	0,1	(0,07-0,4)	<0,001	5,5	(1,7-18,1)	0,002
Administración VO	36,2	66,7	66,7	3,5	(1,5-7,9)	0,002	1	(0,3-2,6)	1
Profilaxis Quirúrgica									
Administración IV	96	97	100	1,2	(0,07-21)	0,8	0,9	(0,9-1)	0,3
Administración VO	8	13	13	1,6	(0,2-10)	0,5	0,9	(0,1-4)	0,9
Infección Urinaria									
Administración IV	68	60	50	0,7	(0,2-2)	0,5	0,4	(0,1-2)	0,4
Administración VO	73	60	80	0,5	(0,1-1,6)	0,3	0,1	(0,6-10,2)	0,1
Infección sin foco									
Administración IV	79	85	100	1,4	(0,2-8)	0,6	0,8	(0,6-1)	0,1
Administración VO	58	54	8	0,8	(0,2-3)	0,7	0,007	(0,08-0,7)	0,001
No criterios de infección									
Administración IV	56,4	60	61,3	1,1	(0,5-2,3)	0,6	1	(0,5-2)	0,8
Administración VO	67,3	48,6	57,5	0,4	(0,2-0,9)	0,03	1,4	(0,7-2,7)	0,2

* OR Período Preintervención (P0) vs Intervención (P1) ** OR Período Intervención (P1) vs Post-intervención (P2)

El porcentaje de pacientes que recibió tratamiento a través de la vía parenteral, en el grupo de los pacientes de servicios médicos, fue menor en el período de intervención (P1) frente a los otros dos (P0 y P2), siendo de; 69% frente a 85% y 82% respectivamente. La significación estadística sólo se alcanzó entre P1 y P0 (Tabla 17). Los pacientes que recibieron tratamiento a través de la vía oral en este grupo de pacientes, fue ligeramente mayor en el período de intervención (P1), aunque no alcanzó significación estadística (53% vs 39% y 42%).

El grupo de pacientes de servicios quirúrgicos que recibió tratamiento a través de la vía parenteral y a través de la vía oral fue similar en los tres períodos (Tabla 17).

Tabla 17. Consumo cualitativo de antimicrobianos por grupos de servicios en los períodos de estudio

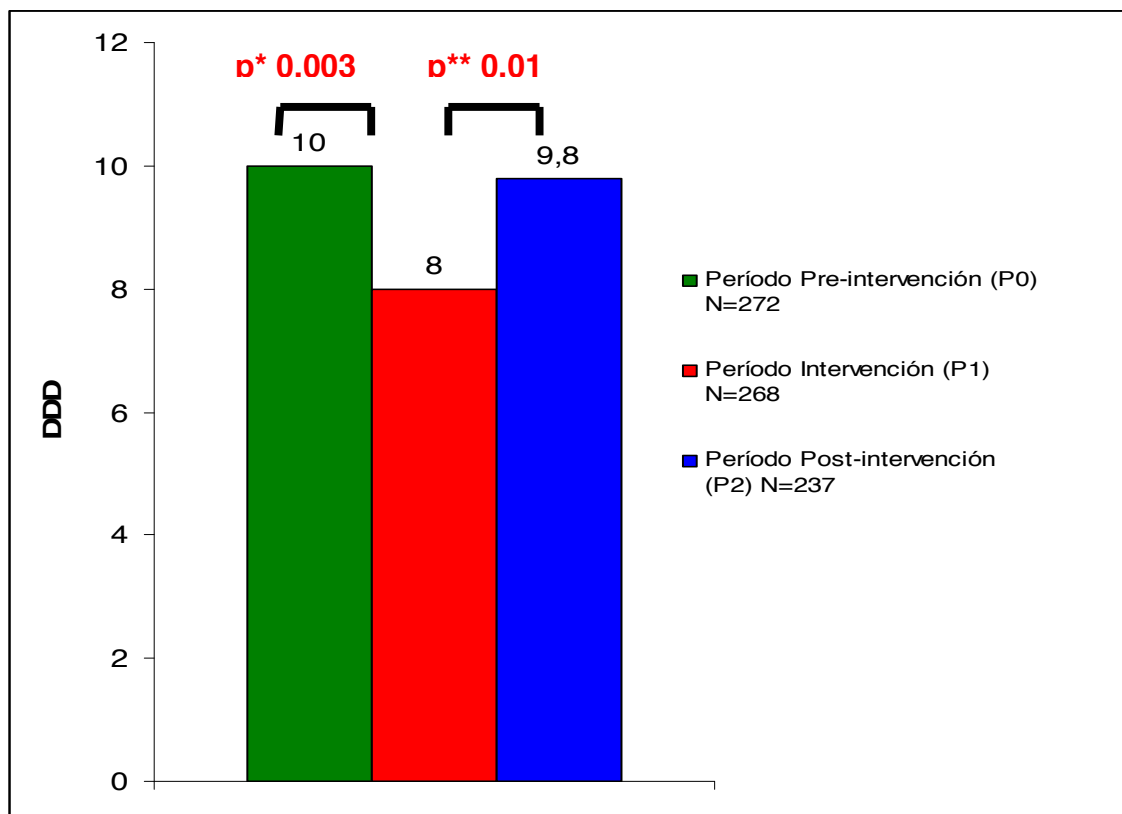
Pacientes que reciben antimicrobianos	P0	P1	P2	OR IC (95%) p *	OR IC (95%) p **
Servicios quirúrgicos					
Administración IV (%)	78	73	78	0,7 (0,4-1,1) 0,2	1,3 (0,7-2,1) 0,2
Administración VO (%)	51	47	48	0,8 (0,5-1,2) 0,3	1 (0,6-1,6) 0,8
Servicios médicos					
Administración IV (%)	85	69	82	0,3 (0,1-0,8) 0,02	0,2 (0,9-4) 0,06
Administración VO (%)	39	53	42	1,7 (0,4-3) 0,07	0,6 (0,3-1) 0,2

p período pre-intervención (P0)-período intervención (P1), **p período intervención (P1)-período post-intervención (P2)

El consumo medio cuantitativo de cada uno de los períodos de estudio se midió aplicando como unidad la Dosis Diaria Definida (DDD), establecida por la OMS (ANEXO 1), para cada antimicrobiano concreto.

El consumo medio de cada período mostró diferencias significativas, siendo la mediana del período de intervención (P1) 2 DDD inferior a las de los otros dos períodos, siendo de 8 en P1 frente a 10 en P0 y P2. (Figura 20).

Figura 20. Consumo de antimicrobianos totales en cada período medida en dosis diarias definidas (DDD)



*p: período pre-intervención (P0)-período intervención (P1), **p período intervención (P1)-período post-intervención (P2)

El consumo de DDD de todos los subgrupos de antimicrobianos que fueron analizados fue similar en los tres períodos de estudio, en los pacientes que ingresaron a cargo de servicios quirúrgicos tras el alta de la UCI. Cabe

destacar que existió una diferencia notable en el número de DDD en el grupo de antibióticos frente a cocos Gram positivos entre el P0 y el P1 (8 vs 5), que rozó la significación estadística (Tabla 18).

Tabla 18. Consumo de antimicrobianos en servicios quirúrgicos, definido como dosis diaria definida (DDD)

Consumo de Antimicrobianos en Servicios quirúrgicos	P0	P1	P2	p*	p**
Todos los antimicrobianos	9	8	9	0,1	0,3
Amplio espectro #	9	8	8	0,2	0,5
Carbapenemes	9	8	9	0,9	0,8
Cefalosporinas antipseudomónicas	10	11	14	0,8	1,0
Amplio espectro para BGN ##	9	7	8	0,1	0,5
Amplio espectro para CGP ###	8	5	6	0,06	0,5
Amoxicilina-clavulánico	7	8	8	0,1	0,3
Quinolonas	6	6	6	0,4	0,4

*p: período pre-intervención (P0) vs período intervención (P1), **p: período intervención (P1) vs período post-intervención (P2), #**Amplio espectro**: antibióticos de amplio espectro contenidos en grupos de amplio espectro para BGN Y CGP.

##**Amplio espectro para BGN** (bacilos Gram-negativos): Piperacilina-tazobactam, carbapenemes, cefalosporinas antipseudomónicas, colistina, aminoglucósidos- ### **Amplio espectro para CGP** (cocos Gram-positivos): daptomicina, linezolid, vancomicina, teicoplanina.

En los servicios médicos se objetivó una notable disminución del consumo global de todos los antimicrobianos en el período de intervención (P1) (8 DDD) frente al período pre-intervención (P0) (12 DDD), y una significativa disminución frente al período post-intervención (P2) (13 DDD).

El consumo de quinolonas fue notablemente menor en el período de intervención (P1) (4DDD) frente al pre y post-intervención (P0 y P2) (8DDD), aunque solo alcanzó significación estadística entre le P1 y P2. El consumo de DDD del resto de antimicrobianos fue en general menor en el período de intervención (P1), si bien no alcanzó la significación estadística (Tabla 19).

Tabla 19. Consumo de antimicrobianos en servicios médicos, definido como dosis diarias definidas (DDD)

Consumo de Antimicrobianos en Servicios médicos	P0	P1	P2	p*	p**
Todos los antimicrobianos	12	8	13	0,08	0,004
Amplio espectro#	9	9	8	0,9	0,8
Carbapenemes	6	9	7	0,7	0,6
Cefalosporinas					
antipseudomónicas	12	8	9	0,5	1,0
Amplio espectro para BGN ##	7	6	8	0,7	0,3
Amplio espectro para CGP ###	7	5	5	0,6	0,5
Amoxicilina-clavulánico	8	8	10	0,5	0,06
Quinolonas	8	4	8	0,08	0,009

*p: período pre-intervención (P0) vs período intervención (P1), **p: período intervención (P1) vs período post-intervención (P2), #**Amplio espectro**: antibióticos de amplio espectro contenidos en grupos de amplio espectro para BGN Y CGP.

##**Amplio espectro para BGN** (bacilos Gram-negativos): Piperacilina-tazobactam, carbapenemes, cefalosporinas antipseudomónicas, colistina, aminoglucósidos. ### **Amplio espectro para CGP** (cocos Gram-positivos): daptomicina, linezolid, vancomicina, teicoplanina.

El consumo de DDD de antimicrobianos administrados por vía parenteral fue inferior en el período de intervención (P1) frente a los otros dos períodos, pero no alcanzó la significación estadística. Por el contrario, el consumo de DDD de antibióticos administrados a través de la vía oral fue significativamente inferior en el período de intervención (P1) frente al de pre-intervención (P0), siendo de 10 y 13,4 DDD, respectivamente. También fue inferior al de post-intervención (P2), en este el consumo fue de 12,3, pero no alcanzó la significación estadística (Tabla 20).

Tabla 20. Consumo de antimicrobianos administrados vía parenteral y vía oral, definido como dosis diarias definidas (DDD)

Consumo de antimicrobianos	P0	P1	P2	p*	p**
Administración parenteral	11,4	9	10	0,20	0,20
Administración vía oral	13,4	10	12,3	0,008	0,6

*p: período pre-intervención (P0) vs período intervención (P1), **p: período intervención (P1) vs período post-intervención (P2)

El consumo de DDD por cada tipo de antimicrobianos fue similar en la mayoría de antimicrobianos para los diferentes períodos, a excepción de la piperacilina-tazobactam, cefazolina y quinolonas. El consumo de piperacilina-tazobactam en el período de intervención (P1) fue de 5,4 DDD, frente a 6,8 DDD en el período pre-intervención (P0). La cefazolina tuvo un consumo medio de 3 DDD en el período de intervención (P1), frente a 5 DDD en el de post-intervención (P2). Las quinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino) tuvieron una mediana de 5 DDD en el período de intervención (P1), frente a 6 DDD en el de post-intervención (P2) (Tabla 21).

El grupo de cefalosporinas antipseudomónicas y de antimicrobianos de amplio espectro frente a cocos gram-positivos tuvieron una mediana de DDD menor en el período de intervención (P1) frente a los otros dos períodos, pero no se alcanzó la significación estadística (Tabla 21).

Tabla 21. Consumo de los diferentes tipos de antimicrobianos medidos en dosis diarias definidas (DDD)

Consumo de antimicrobianos	P0	P1	P2	p*	p**
Amplio espectro #	9	8	8	0,2	0,5
Carbapenemes	8	9	9	0,8	0,8
Cefalosporinas antipseudomónicas	11	9	12,5	0,9	0,8
Amplio espectro para BGN ##	8	7	8	0,1	0,3
Amplio espectro para CGP ###	7	5	6	0,1	0,8
Meronem	9	12	12	0,3	0,3
Piperacilina-tazobactam	6,8	5,4	6,4	0,03	0,09
Cefazolina	2	3	5	0,1	0,04
Amoxicilina-clavulánico	8	8	8	0,1	0,1
Quinolonas	7	5	6	0,09	0,03

*p: período pre-intervención (P0) vs período intervención (P1), **p: período intervención (P1) vs período post-intervención (P2) #**Amplio espectro**: antibióticos de amplio espectro contenidos en grupos de amplio espectro para BGN y BGP.:

Amplio espectro para BGN (bacilos Gram-negativos): Piperacilina-tazobactam, carbapenemes, cefalosporinas antipseudomónicas, colistina- ### **Amplio espectro para CGP** (cocos Gram-positivos): daptomicina, linezolid, vancomicina, teicoplanina.

2.4 Impacto del PROA sobre los efectos secundarios del uso de antimicrobianos

Con la intención de estudiar el impacto del PROA sobre los efectos secundarios del uso de antimicrobianos, analizamos los casos de infección por *clostridium difficile* en los pacientes de cada período del estudio. No se registró ningún paciente con diagnóstico de infección por *C. difficile* en ninguno de los períodos, por lo que no se pudieron extrapolar conclusiones respecto a este efecto.

DISCUSIÓN

El uso de programas de optimización de antibióticos (PROA) para optimizar el tratamiento antibiótico en hospitales se está generalizando rápidamente. Estos programas intentan introducir diversas medidas con el fin de facilitar el uso y la prescripción correcta de antibióticos en los pacientes hospitalizados. Puesto que los tratamientos antibióticos, las características de los pacientes, los recursos disponibles y los complejos hospitalarios son diferentes en cada país e incluso entre distintas instituciones, los PROA deben tener en cuenta estas características⁹². Sin embargo, todos los PROA han de mantener una serie de principios metodológicos que permitan valorar su eficiencia. Entre las más relevantes se encuentran la selección de pacientes que va a ser motivo de la intervención y sobre los que se espera un beneficio clínico.

En esta tesis diseñamos un PROA para aquellos pacientes que, tras haber sido ingresados en la UCI del HUPHM, eran dados de alta a una planta de hospitalización con tratamiento antibiótico prescrito. Se evaluó el impacto de la implantación de un PROA, basado en la auditoría prospectiva de tratamientos antimicrobianos junto a la emisión de recomendaciones a los médicos prescriptores, sobre los resultados de tratamientos antimicrobianos, sobre un conjunto de variables que miden el beneficio sobre pacientes y sobre los resultados microbiológicos.

En el período comprendido entre enero y junio de 2012 fueron dados de alta de la UCI del HUPHM un total de 802 pacientes de los que 268 (33%) recibían tratamiento antimicrobiano y fueron susceptibles de recibir recomendación por parte del EEI. La mayor parte de los pacientes fueron trasladados a servicios quirúrgicos, siendo cirugía cardio-torácica (25%) y cirugía general y digestiva

(14,2%) los servicios donde ingresaron una mayor proporción de pacientes. Las infecciones más frecuentes fueron las infecciones respiratorias (21,3%) seguidas de las de origen abdominal (17,7%) y urinario (8,6%). Es especialmente reseñable que algo más del 26% de los pacientes que recibían tratamiento antimicrobiano no reunían criterios objetivos de infección al ser valorados por los EEI. Los pacientes recibían 437 tratamientos al alta de la UCI, lo que equivale a 1,6 antibióticos por paciente. Tras la valoración del EEI de los tratamientos prescritos, el 38% fueron considerados adecuados frente a un 62% que recibieron una recomendación para optimizar el tratamiento.

Entre los factores de riesgo asociados a recibir recomendaciones por parte del equipo de enfermedades infecciosas se identificó:

- Pacientes trasladados a plantas de hospitalización quirúrgicas, lo que se puede asociar a un menor conocimiento por los cirujanos en el manejo de los procesos infecciosos y el uso de antimicrobianos. Esto es concordante con algunos estudios que encuentran mayor tasa de uso no adecuado de antimicrobianos en unidades quirúrgicas¹²³.
- Pacientes que no reunían criterios de infección al ser evaluados por los especialistas en enfermedades infecciosas, siendo este grupo muy importante en tamaño, ya que suponen casi el 25% de los pacientes que reciben recomendaciones. Esto se justifica porque en pacientes con situación clínica grave e inestable, a veces es muy complicado discernir sobre la etiología que motiva el estado de gravedad. Además, la falta de rapidez de los métodos diagnósticos microbiológicos justifica que una proporción importante de pacientes graves reciba antimicrobianos de forma

empírica hasta la obtención de la estabilidad clínica o los resultados microbiológicos^{54,85}.

- Pacientes que recibían tratamiento antimicrobiano a través de la vía parenteral, considerando que hasta un 71% de los pacientes recibió tratamiento a través de esta vía. Entre los factores relacionados con recibir recomendación en este tipo de pacientes se encuentra el hecho de que el grupo de antimicrobianos prescritos con mayor frecuencia fueron las quinolonas (23% de todos los antimicrobianos prescritos) y este grupo de antimicrobianos mantiene una biodisponibilidad a través de la vía oral superponible a la adquirida a través de la vía intravenosa¹²⁴. Otra de las causas que favoreció que estos pacientes recibiesen recomendaciones fue la búsqueda de la prevención de bacteriemias por parte del equipo de infecciosas, que recomendaba la retirada de catéteres y tratamientos endovenosos tan pronto como fuese posible¹²⁵.
- Pacientes que recibían antibióticos como profilaxis quirúrgica (alrededor de un 12% de los pacientes del estudio). La administración de la misma se alarga en muchos casos por sus médicos, como consecuencia de la seguridad en la prevención de complicaciones infecciosas postquirúrgicas, que produce al clínico responsable la permanencia de la administración del tratamiento antimicrobiano^{56,85}.

Identificar los factores relacionados con una mayor frecuencia de recibir recomendaciones en el PROA nos ayuda a seleccionar la población diana donde sería más eficiente la implementación del programa. De hecho, los pacientes ingresados en plantas de hospitalización quirúrgicas son una población prioritaria en la que la implementación de este tipo de programas forma continuada ha

demostrado ser altamente eficiente, dedicando los mínimos recursos humanos y económicos posibles.

La adherencia fue muy elevada en general, casi del 80%, por lo que podemos considerar la aplicación del PROA en nuestro centro como muy satisfactoria.

Este hecho resulta especialmente reseñable si tenemos en cuenta que el estudio estuvo basado en el asesoramiento de tratamientos de forma sistemática, sin haber recibido previamente por parte de los médicos prescriptores una solicitud de interconsulta^{126,99}. Los únicos factores asociados con una mayor adherencia fueron pacientes que recibían tratamiento intravenoso y aquellos a los que se recomendó retirar el antimicrobiano pautado, que fue la recomendación más frecuentemente utilizada. Estos resultados difieren de los reseñados por otros autores que encuentran menor adherencia a sus recomendaciones cuando se sugiere la retirada de antibióticos^{127,99}. La recomendación de retirar antimicrobianos, es un factor de riesgo independiente para que los médicos prescriptores presenten adherencia. Esto supone una justificación para la implantación de este tipo de programas, porque pone de manifiesto la implicación de los médicos prescriptores en el seguimiento del asesoramiento dado por los especialistas en infecciosas.

Con el fin de identificar los beneficios del PROA implementado sobre varias variables clínicas como la estancia media hospitalaria y el consumo de antibióticos se analizaron los períodos inmediatamente anterior al de intervención (período comprendido entre julio-diciembre 2011, P0), e inmediatamente posterior (período comprendido entre julio-diciembre 2012, P2).

Sobre los resultados de tratamientos antimicrobianos el PROA implementado demostró que la intervención realizada redujo el consumo global de los antimicrobianos administrados a través de la vía parenteral de forma significativa, sin aparentes efectos adversos (71,3% vs 79,8% y 78,9%, P1 vs P0 y P2 respectivamente). Demostró además disminuir en 2 DDD, unidades de consumo de antimicrobianos definida por la OMS como dosis diaria definida, por paciente-día el consumo de antimicrobianos, durante el período de intervención.

Aunque analizamos de forma individualizada el consumo por tipo de antimicrobianos sólo fuimos capaces de demostrar una reducción significativa en el consumo de piperacilina-tazobactam y una reducción notable en el consumo de quinolonas durante el período de intervención. El limitado número de pacientes incluidos en cada período así como el tiempo reducido e intervención son posiblemente los factores limitantes para observar la reducción en otros antimicrobianos como los carbapenemes y la daptomicina.

Sobre las variables encargadas de medir el impacto sobre resultados de pacientes el PROA disminuyó el tiempo de hospitalización durante el período comprendido entre el traslado de la UCI y el alta hospitalaria definitiva en un día, como consecuencia de que retirar antimicrobianos y secuenciar a vía oral fue mayoritariamente recomendado. En nuestro conocimiento, este PROA, es el primero del tipo de auditorías prospectivas junto a recomendaciones dirigidas a los médicos prescriptores que demuestra disminuir la estancia media hospitalaria como resultado de su implementación. Algunos PROAs basados en otro tipo de estrategias han mostrado resultados inconsistentes sobre el descenso de la estancia media⁹²⁻⁹⁵.

Varios estudios de auditorías prospectivas con emisión de recomendaciones a los prescriptores han demostrado optimizar el tratamiento de antibióticos⁹⁶⁻⁹⁸. Sin embargo, sólo un pequeño número de estudios han analizado parámetros clínicamente relevantes para los pacientes, como estancia media hospitalaria^{97,99}, sin conseguir demostrar un descenso en la estancia hospitalaria en el grupo de intervención. Por el contrario, en nuestro estudio conseguimos demostrar el descenso de la estancia media hospitalaria desde el traslado desde la UCI hasta el alta del hospital en un día en el grupo del período de intervención frente al de pre-intervención, a pesar de que los pacientes del período de intervención tuvieron una estancia media en la UCI de un día más. Una estancia media en UCI de mayor duración está relacionado con pacientes de mayor gravedad clínica, mayor frecuencia de complicaciones y de manejo médico altamente complejo¹⁰⁰.

En cuanto al análisis referido al consumo de antimicrobianos, en nuestro estudio demostramos que la aplicación de un PROA en pacientes trasladados desde la UCI a una planta de hospitalización disminuye tanto el número de pacientes que reciben antibióticos a través de la vía parenteral como las dosis diarias definidas medias. Todo ello se consigue, sin evidencia de aumento de complicaciones en términos de mortalidad o reingresos en el grupo de pacientes sobre el que se realiza recomendaciones que son seguidas por los médicos prescriptores frente al grupo de pacientes que no recibe recomendaciones.

Estos hallazgos son comparables a los encontrados por otros grupos en los que la implementación de un PROA no se asocia a mayor tasa de complicaciones como, mortalidad o reingresos en el grupo sobre el que se realiza la intervención^{78,101}. Aunque algunos estudios como el de Weiss y colaboradores¹⁰² han demostrado un

descenso significativo de la mortalidad en el grupo de intervención, en nuestro estudio, no fue posible analizar esta variable ya que el diseño del estudio no contempló la comparación de tasas de mortalidad y reingresos a 30 días en los grupos pre-intervención y post-intervención.

Nuestro estudio tuvo lugar sobre una población de pacientes trasladados desde UCI a una planta de hospitalización, médica o quirúrgica. La aplicación de la intervención en esta población y en este momento viene motivada por el hecho de que la mayoría de los pacientes ingresados en UCI sufre patologías infecciosas graves, bien como proceso inicial que motiva el ingreso en esta unidad o como complicación añadida a su estancia en UCI. Las infecciones y la sepsis son la principal causa de muerte de etiología no cardíaca en UCI, suponiendo éstas un 40% del total del gasto de las unidades de cuidados intensivos²¹. Esto hace que una importante proporción de pacientes, algo más del 30% en este estudio, reciba antimicrobianos en el momento de ser trasladados a una planta de hospitalización. Esta cifra es algo inferior a lo descrito por Hanberguer y colaboradores¹⁰³. El consumo de antimicrobianos en las unidades de cuidados intensivos de diferentes países europeos se sitúa entre el 55% y 44%. En el momento del ingreso en la UCI, tanto la gravedad del cuadro como la ausencia de tiempo para obtener resultados microbiológicos justifican el uso de antibioterapia empírica y de amplio espectro^{104,105}, ya que el retraso del inicio de tratamiento antibiótico empírico apropiado en UCI se asocia con aumento de la mortalidad hospitalaria¹⁰⁶. En el momento en el que el paciente alcanza la estabilidad clínica se procede al traslado y en esos momentos, tanto los resultados de microbiología¹⁰⁷ como la propia evolución clínica del paciente, permiten la elección del tratamiento antimicrobiano de forma dirigida. Los pacientes trasladados desde una UCI suelen ser de

especial complejidad clínica desde el punto de vista global y desde el punto de vista microbiológico, dado que suelen estar infectados o colonizados, con frecuencia por gérmenes resistentes. En este contexto, el profundo conocimiento de los especialistas en enfermedades infecciosas es fundamental para hacer un uso optimizado de los antimicrobianos⁸⁵. Es por esta razón, por lo que el momento del traslado de la UCI parece el momento ideal para la realización de la auditoría del tratamiento antibiótico por los especialistas en enfermedades infecciosas.

Muchos PROAs se han implementado en unidades de cuidados intensivos^{102,109-112} en plantas de hospitalización de servicios médicos^{113,115} y en múltiples lugares al mismo tiempo^{99,116-118}, pero nuestro estudio es el primero que selecciona a la población procedente de UCI como la candidata ideal a recibir una estrategia de este tipo, demostrándose una mejoría en el uso de antimicrobianos al tiempo que se obtiene una mejoría sobre la estancia media hospitalaria tras el alta de UCI.

Los gérmenes resistentes aislados en nuestro estudio han sido similares a los porcentajes medios en España en el año 2013, de acuerdo a los datos publicados por el informe del estudio de vigilancia epidemiológica del ECDC 2014⁴³. Sin embargo, entre los aislados de *E. coli* solo el 35% de los resistentes a cefalosporinas de 3ª generación fueron BLEEs (frente al 80% medio en España) y solo el 67% de las cepas de *K. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de 3ª generación fueron BLEEs (frente al 83% medio en España). En nuestro estudio se incluyeron como microorganismos productores de BLEE aquellos en los que en el informe microbiológico, se realizaba una interpretación del antibiograma por el microbiólogo en la que indicaba expresamente que se trataba de una cepa productora de BLEE, sin solicitar de forma activa al laboratorio que lo realizara en

todos los aislados. En los casos en los que no se realizara este aviso de forma activa no se incluían en esta categoría. Los estudios de vigilancia epidemiológica del ECDC solo incluyen los datos de los laboratorios que informan resultados de BLEE de todos los aislados en los que se identifica resistencia a cefalosporinas de 3ª generación. En el caso de los aislados de *S. aureus*, no se encontró ninguna cepa resistente a meticilina (frente al 20% medio en España), aunque en el caso de los *staphylococcus* coagulasa negativos recogidos el 18% presentó resistencia a la meticilina. Entre los aislados de *E. faecium*, ninguno mostró resistencia a vancomicina (siendo similar al porcentaje medio recogido en España en 2013, situado en una cifra < al 5%). En general, la prevalencia de los gérmenes resistentes en nuestro estudio fue similar a la prevalencia media en España, aunque en el caso de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *S. aureus* las tasas de resistencia fueron claramente inferiores.

La aparición de gérmenes resistentes está potenciada por un uso inapropiado de antibióticos¹². Recientemente se ha comunicado que el incremento del uso de los antibióticos y el mal uso en general, ha aumentado dramáticamente la incidencia y gravedad de las infecciones por *clostridium difficile*¹⁹, entre otros gérmenes resistentes. Los programas de optimización del uso de antimicrobianos buscan, a través de un uso óptimo de los antimicrobianos, el descenso en las tasa de gérmenes resistentes. Debido a esto la monitorización de las tasas de gérmenes resistentes como las *E. coli* BLEE, *K. pneumonia* BLEE, *Ps. aeruginosa* resistente a imipenem, *Enterococcus* resistentes a vancomicina, *S. aureus* resistentes a meticilina y *clostridium difficile* pueden ser usadas como indicadores de resistencia y deben ser monitorizadas, pues se espera que el descenso de la presión antibiótica descienda la incidencia de infecciones por este tipo de gérmenes⁸⁵.

Estudios recientes han identificado descensos significativos en la incidencia por *clostridium. difficile*^{121,122}, aunque otros sugieren un efecto más atenuado. Tras la implementación de este programa analizamos las infecciones por *clostridium difficile* en los tres períodos de estudio, pero no fue posible extraer conclusiones debido a que no se registró ningún caso de infección por este germen en ninguno de los tres períodos analizados.

El diseño de nuestro estudio no contempló la vigilancia epidemiológica a largo plazo del resto de gérmenes resistentes, puesto que el PROA implementado solo tuvo una duración de 6 meses y afectó a un grupo reducido de pacientes, siendo complejo evaluar este aspecto.

En último lugar hay que considerar que la instauración de este tipo de programas impacta en una reducción del gasto farmacéutico y del gasto asociado a complicaciones infecciosas graves como son las producidas por patógenos multiresistentes. Este aspecto adquiere especial relevancia en momentos en los que la disponibilidad de recursos es menor.

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones que se deben considerar. La primera es el tipo de estudio realizado, cuasiexperimental, en el que se realiza una intervención y se mide el impacto de ésta al comparar con series de tiempo interrumpidas inmediatamente anteriores y posteriores, de similares características pero en diferentes épocas del año. Esto podría tener implicaciones en el tipo de infecciones registradas, si bien en todos los períodos está incluida la estación invernal.

Además se realizan comparación de grupos no controlados, por lo que es posible que existan algunos tipos de sesgos en el estudio, difíciles de identificar. El estudio que hemos realizado se centra en una pequeña población hospitalaria, por lo que sería recomendable ampliar la población hospitalaria del estudio e iniciar mecanismos de control epidemiológicos a largo plazo, lo que permitiría cuantificar las tasa de gérmenes aislados y realizar una correlación del impacto real de un programa de optimización del uso de antimicrobianos sobre la prevalencia de las bacterias resistentes en la epidemiología local.

Por último, este estudio sólo se ha desarrollado en un único centro hospitalario, por lo que se desconoce si los resultados serían aplicables en otros centros

En resumen, el PROA en los pacientes trasladados desde la UCI ha demostrado ser eficaz por la alta adherencia de los médicos prescriptores a las recomendaciones dadas por el equipo de expertos en enfermedades infecciosas, la demostración del descenso del porcentaje de pacientes que recibían antimicrobianos a través de la vía parenteral durante el período de intervención, el descenso del consumo medio de antimicrobianos cuantificados en DDD, en 2 de estas unidades durante el período de intervención y el descenso en un día de la estancia media hospitalaria tras el traslado desde la UCI hasta el alta definitiva. El éxito de este programa parece deberse a diferentes aspectos entre los que destaca que la implementación del programa y la realización del asesoramiento de médicos prescriptores, muchos de ellos con amplio conocimiento y experiencia en el manejo de enfermedades infecciosas, haya sido realizado de forma continuada por personal altamente cualificado en este ámbito, lo que refuerza su figura como líderes de opinión en este campo. El seguimiento del asesoramiento de los

tratamientos se ve potenciado cuando existen herramientas de comunicación efectivas como el uso de mensajes electrónicos a través de la historia médica electrónica de los pacientes, lo que facilita enormemente la visibilidad de los mensajes a los médicos prescriptores del paciente. Estos aspectos parecen ser fundamentales para conseguir una buena implementación de estos programas y son considerados como componentes necesarios para el éxito de los PROAs⁹⁴,

109,112, 118, 128 .

CONCLUSIONES

1. La elevada adherencia (80%) al Programa de Optimización del uso de Antimicrobianos (PROA) por parte de médicos prescriptores de antibióticos en los pacientes dados de alta de la UCI respalda su implementación, en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.
2. La adherencia a las recomendaciones dadas por el equipo de especialistas en enfermedades infecciosas estuvo fundamentalmente basada en la retirada de antimicrobianos y el paso de la administración de la vía parenteral a la vía oral.
3. Los grupos de pacientes más susceptibles de recomendación antibiótica fueron los pacientes con profilaxis quirúrgica y sin criterios de infección. Esta observación facilita la identificación de pacientes que pueden tener un mayor beneficio de este programa en nuestro centro.
4. Las complicaciones infecciosas y la mortalidad global fue similar en el grupo de pacientes cuyos tratamientos fueron modificados según las recomendaciones dadas por los especialistas en infecciosas y en el grupo de pacientes cuyos tratamientos no fueron modificados, a pesar de recibir recomendaciones.
5. El impacto del PROA sobre objetivos dirigidos a pacientes ha sido favorable, con un descenso significativo de la estancia media hospitalaria desde el traslado de la UCI hasta el alta hospitalaria definitiva.

6. La implantación de un PROA en los pacientes trasladados desde la UCI a una planta de hospitalización redujo aproximadamente un 10% la proporción de pacientes que reciben antimicrobianos a través de la vía parenteral.

7. La implementación del PROA ha demostrado reducir de forma significativa el consumo cuantitativo de antimicrobianos en 2 Dosis Diarias Definidas por paciente-día durante el período de intervención, siendo especialmente notable en el grupo de piperacilina-tazobactam y quinolonas.

8. El impacto del PROA sobre la incidencia de la infección por *clostridium difficile* no ha podido ser demostrada en esta tesis puesto que no se ha registrado ningún caso en los períodos analizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guyer B, Freedma MA, Strobino DM et al. Annual summary of vital statistics: trends in the health of Americans during the 20th century. *Pediatrics* 2000; 106: 1307-17.
2. Spellberg B. Dr William H. Stewart: mistaken or maligned? *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 294.
3. Glynn SA, Bush MP, Dodd RY et al. Emerging infectious agents and the nations's blood supply: responding to potential threats in the 21st century. *Transfusion* 2013; 53 : 438-54.
4. Marston HD, Folkers GK, Morens DM, et al. Emerging viral diseases: confrontius threats with new technologies. *Sci Transl Med* 2014; 253 ps.
5. World Health Organization. The top 10 causes of death. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/#. (Última actualización Mayo 2014)
6. Fauci AS, Morens DM. The perpetual Challenge of infectious disease. *The New England Journal of Medicine.* 2012; 366: 454-61.
7. Alós J-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *EIMC* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.004> (versión electrónica, pendiente publicación de versión impresa)
8. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK et al. Effect of daily clorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *The New England Journal of Medicine* 2013; 368: 533-42.
9. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000. *AM J Infect Control* 2000; 28: 429.

10. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistance pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 996
11. De Kraker ME, Davey PG, Grundmann H; BURDEN study group. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteriemia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med* 2011; 8: e1001104.
12. Kim UJ, Kim HK, An JH et al. Update on the epidemiology, treatment and outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter* infections. *Chonnam Med J*. 2014; 50: 37-44
13. Schwaber MJ, Carmeli Y. The effect of antimicrobial resistance on patients outcomes: importance of proper evaluation of appropriate therapy. *Crit Care* 2009; 13: 106.
14. Giske CG, Monnet DL, Cars O, et al. Clinical and economic impact of common multidrug –resistant gram-negative bacilli. *Antimicrobial Agents Chemother* 2008; 52: 813-21.
15. Kollef MH, Ward S, Sherman G, et al. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Crit Care Med* 2000; 28: 3456-64.
16. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, et al. Strategies to Prevent and Control the Emergence and Spread of Antimicrobial-Resistant Microorganisms in Hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275: 234-40.
17. Kollef MH, Sherman G, Ward S et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462-74.

18. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patients outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998;113: 412-20.
19. Neidell MJ, Cohen B, Furuya Y, et al. Cost of healthcare- and community-associated infections with antimicrobial-resistant versus antimicrobial-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 807-15.
20. Bueno-Cavanilla A, Delgado-Rodríguez M, López-Luque A, Schaffino-Cano S, Gálvez-Vargas R. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Critical Care Medicine* 1994; 22: 55-9.
21. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323-9.
22. Fridkin SK, Welbel SF, Weistein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infection Dis Clin North Am* 1997; 11: 479-76.
23. De Kraker ME, Kolkewitz M, Davey PG et al. Burden of antimicrobial resistance in European Hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011; 66: 398-407.
24. Wolkewitz M, Frank U, Philips G et al. Mortality associated with in-hospital bacteraemia caused by *Staphylococcus aureus*: a multistate analysis with follow-up beyond hospital discharge. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2010; 66: 381-6.
25. Munez-Price LS, Poirel L, Bonomo RA et al. Clinical epidemiology on the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infectious Diseases* 2013; 13: 785-96

26. Ylipalosaari P, Ala-Kokko TI, Laurila J et al. Intensive care acquired infection is an independent risk factor for hospital mortality: a prospective cohort study. *Critical Care* 2006; 10: R66.
27. Sidler JA, Battegay M, Tschudin-Sutter S et al. *Enterococci, Clostridium difficile* and ESBL-producing bacteria: epidemiology, clinical impact and prevention in ICU patients. *Swiss Med Wkly* 2014; 144: w14009.
28. Parascandola J. From mercury to miracle drugs: syphilis therapy over the centuries. *Pharm Hist* 2009; 51: 14-23.
29. Feldman HA. The beginning of antimicrobial therapy: introduction of the sulfonamides and penicillins. *J Infect Dis* 1972; 125: 22-46.
30. Dixon J, Duncan CJA. Importance of antimicrobial stewardship to the English National Health Service. *Infection and Drug Resistance* 2014; 7; 145-52
31. Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ*.2013; 346: f1493.
32. Nathan C, Otto C. Antibiotic Resistance: Problems, Progress and Prospects. *N Engl Journal Med* 2014; 371: 1761-63.
33. Pagalilauan GL, Limaye AP. Infections in trasplant patients. *Med Clin North Am*. 2013;97:581-600.
34. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010; 74: 417-33.
35. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams? *The Lancet Infectious Diseases* 2011; 5: 381-93
36. Cooper MA, Shlaes D. Fix the antibiotics pipeline. *Nature* 2011;472:32

37. Porres-Osante N, Azcona-Gutierrez JM, Rojo-Bezares B, et al. Emergence of a multiresistant KPC-3 and VIM-1 carbapenemase-producing *Escherichia coli* strain in Spain. *J Antimicrobial Chemother* 2014; 69: 1792-5.
38. Peacock SJ, Weinstock GM. Microbial sequencing to improve individual and population health. *Genome Med* 2014; 6: 103.
39. Patel G, Bonomo RA. Stormy waters ahead: Global emergence of carbapenemases. *Front Microbiol* 2013; 4:48.
40. Kessel AS, Sharland M. The new UK antimicrobial resistance strategy and action plan. *British Medical Journal* 2013; 346: f1601.
41. Wise R. The urgent need for new antibacterial agents. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011; 66: 1939-40.
42. Cantón R, Bryan J. Global antimicrobial resistance: from surveillance to stewardship. Part 1: Surveillance. *Expert Review Anti-Infective Therapy* 2012; 10, 1269-71.
43. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance Report: Antimicrobial Resistance surveillance in Europe 2013. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf> (Última actualización noviembre 2014)
44. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance Report: Antimicrobial Resistance surveillance in Europe 2012. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf> (Última actualización 9 julio 2014)
45. Tato M, Cogue TM, Ruíz-Garbajosa P et al. Complex clonal and plasmid epidemiology in the first outbreak of Enterobacteriaceae infection involving

- VIM-1 metallo-beta.lactamase in Spain: toward endemicity? Clin Infect Diseases 2007; 45: 1171-78.
46. Curiao T, Morosini MI, Ruiz-Garbajosa P et al. Emergence of bla KPC-3-Tn4401a associated with a pkPN3/4-like plasmid within ST384 and ST388 *Klebsiella pneumoniae* clone sin Spain. J Antimicrobial Chemotherapy 2010; 65:1608-14.
47. Pitart C, Solé M, Roca I et al. First outbreak of a plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing OXA-48 beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Spain. Antimicrobial Agent Chemotherapy 2011; 55: 4398-401.
48. Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C et al. Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a terciary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. Journal Antimicrobial Chemotherapy 2013; 68: 89-96.
49. Navarro-San Francisco C, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP et al. Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge. Clinical Microbiology and Infection 2013; 19: E72-9.
50. Davies SC, Fowler T, Watson J et al. Annual Report of Chief Medical Officer: Infections and the rise of antimicrobial resistance. Lancet 2013; 381: 1606-9.
51. Ashiru-Oredope D, Sharland M, Charani E et al. Improving the quality of antibiotic prescribing in the NHS by developing a new Antimicrobial Stewardship Programme: Start Smart-Then Focus. J Antimicrobial Chemotherapy 2012; 67: i51-i63.
52. Burns J. Do health plans have a role in limiting antibiotic resistance? Manager Care 2014; 23: 26-30.

53. Retamar P, Martín ML, Molina J et al. Evaluating the quality of antimicrobial prescribing: Is standardisation possible? *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2013; 31:25-30.
54. Informe EPINE (Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España). Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. Disponible en: <http://www.sempsph.com>. (Último actualización 11 de Marzo 2013).
55. Powers JH. Risk perception and inappropriate antimicrobial use:yes, it can hurt. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 1350-3.
56. Cisneros JM, Pérez.Moreno MA, Gil-Navaroo MV. The antibiotic policy. The Infection Comittee and antimicrobial use. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32: 533-6.
57. Cars O. Securing access to effective antibiotics for current and future generations:whose responsibility? *Ups J Med Sci* 2014;119:209-14
58. Projan SJ. Why is big Pharma getting out of antibacterial drug discovery? *Curr Opin Microbiol* 2003; 6: 427-30.
59. May M. Drug development: Time for teamwork. *Nature* 2014; 509.
60. Hoofnagle JH, Sherker Ah. Therapy for hepatitis C- the cost os success. *N Engl J Med* 2014; 370: 1552-3.
61. Hughes B. A Wellcome experimet in seeding drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 178-80.
62. Shlaes D. Can the NIH rescue antibiotics from the FDA? Disponible en: <http://antibioticstheperfectstorm.blogspot.com/2011/01/can-nih-rescue-antibiotics-from-fda.html> (última actualización enero 2015)

63. Innovative Medicines Initiative. Disponible en: <http://www.imi.europa.eu/-&panel1-9>. (Actualizado Julio 2014).
64. Livermore DM. Discovery research: the scientific challenge of finding new antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1941-44.
65. Sociedad Británica de quimioterapia antimicrobiana. Disponible en: <http://antibiotic-action.com> (Última actualización en noviembre 2014).
66. Levin K, Cashore B, Berstein S et al. Overcoming the tragedy of super wicked problems: constraining our futures selves to ameliorate global climate change. *Policy Sci* 2012; 45: 123-52.
67. Paltansing S, Vlot JA, Kraakman M, et al. Extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae among travelers from The Netherlands. *Emergence Infectious Diseases* 2013; 19: 1206-13.
68. Wickramasinghe NH, Xu L, Eustace A, et al. High community faecal carriage rates of CTX-M ESBL-producing *Escherichia coli* in a specific population group in Birmingham, UK. *J Antimicrobial Chemother*. 2012; 67: 1108-13.
69. Barriere SL. Clinical, economic and societal impact of antibiotic resistance. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 151-3
70. Department of Health. Annual report of the chief medical officer. Vol 2. Infections and the rise of antimicrobial resistance. 2011. Disponible en <https://www.wp.dh.gov.uk/publications/file/2013/03/CMO-Annual-Report-Volume-2-20111.pdf> (última actualización julio 2014)
71. Department for Environment, Food and Rural Affairs. UK antimicrobial resistance strategy; 2013-2018. London: Department of Health, 2013.

72. HM Government. PM Speech on life sciences and opening up the NHS 2011. Disponible en www.number10.gov.uk/news/pm-speech-on-life-sciences-and-opening-up-the-nhs/. (última actualización abril 2014)
73. Molstad S, Erntell M, Hanberger H, et al. Sustained reduction of antibiotic use and low bacterial resistance: 10-year follow-up of the Swedish Strama programme. *Lancet Infectious Diseases* 2008; 8: 125-32.
74. Carlet J, Collignon P, Goldmann D et al. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. *Lancet* 2011; 378: 369-71.
75. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 159-77.
76. Cook PP, Gooch M. Long-term effects of an antimicrobial stewardship programme at a tertiary-care teaching hospital. *Int J Antimicrob Agents* 2014 (versión electrónica, pendiente publicación de versión impresa).
77. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 340:c2096.
78. Davey P, Brown E, Charani E et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Review* 2013; 30: CD003543.
79. GRASP 2008 report: Trends in Antimicrobial Resistant Gonorrhoea. London, Health Protection Agency, 2009 Disponible en: http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/124591_4960426, (Última actualización Enero 2012).

80. Bolan Ga, Sparling PF, Wasserheit JN. The emerging threat of untreatable gonococcal infection. *The New England Journal of Medicine* 2012; 366: 485-7.
81. Barbut F, Jones G, Eckert C. Epidemiology and control of *Clostridium difficile* infections in healthcare settings: an update. *Current Opinion Infect Dis* 2011; 24: 370-6.
82. Schuetz P, Balk R, Briel M, et al. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a US health system perspective. *Clin Chem Lab Med* 2015 (versión electrónica, pendiente publicación de versión impresa)
83. Smith T, Philmon CL, Johnson GD, et al. Antimicrobial stewardship in a community hospital: attacking the more difficult problems. *Hosp Pharm* 2014; 49: 839-46.
84. Lopez-Medrano F, San Juan R; Serrano O, et al. Impact of a non-compulsory antibiotic control program (PACTA): cost reductions and decreases in some nosocomial infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23 :186-9.
85. Rodríguez-Baño J, Pano-Pardo JR, Álvarez-Rocha L et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Enferm Infecciosas y Microbiología Clínica* 2012; 30: 22.e1-3.
86. Howard P, Pulcini C, Levy H, et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2014 (versión electrónica, pendiente publicación de versión impresa).
87. Cook PP, Rizzo S, Gooch M et al. Sustained reduction in antimicrobial use and decrease in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* infections following implementation of an electronic medical record at a tertiary-care teaching hospital. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2011; 66: 205-9.

88. Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, et al. First global survey of antimicrobial stewardship (AMS). Oral presentation O475. In: Presented at the 23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infections Diseases. Berlin, Germany, 27-30 April 2013;P1056
89. Trivedi KK, Dumartin C, Gilchrist M et al. Identifying best practices across three countries: Hospital Antimicrobial Stewardship in the United Kingdom, France, and the United States. *Clinical Infectious Diseases* 2014; 59: S170-8.
90. World Health Organization. Drug resistance. Strategic and Technical Advisory Group (STAG) on antimicrobial resistance 2014. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/stag/en/> (Última actualización en abril 2014).
91. Carlet J. World Alliance Against Antibiotic Resistance Alliance. The WAAAR declaration against antibiotic resistance. Belgian Intensive Care Society. Disponible en: http://www.siz.be/pdf_resource/WAAR%20declaration.pdf. (Última actualización en Julio 2014)
92. McGregor JC, Furuno JP. Optimizing research methods used for the evaluation of antimicrobial stewardship programs. *Clinical Infectious Diseases* 2014; 59: S185-92.
93. Rattanaumpawan P, Sutha P, Thamlikitkul V. Effectiveness of drug use evaluation and antibiotic authorization on patients' clinical outcomes, antibiotic consumption, and antibiotic expenditures. *Am J Infect Control* 2010; 38: 38-43.
94. Schnoor M, Meyer T, Suttorp N, et al; the CAPNETZ Study Group. Development and evaluation of an implementation strategy for the German guideline on community-acquired pneumonia. *Qual Saf Health Care* 2010; 19: 498-502.

95. Carratalà J, García-Vidal C, Ortega L, et al. Effect of a 3-step critical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2012; 172: 922-28.
96. Carling P, Fung T, Killion A, et al. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Epidemiol* 2003; 24:699-706.
97. Salomon DH, Van Houten L, Glynn RJ, et al. Academic detailing to improve use of broad-spectrum antibiotics at an academic medical center. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1897-902.
98. Maliquette L, Cossette B, Garant MP, et al. 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 NAPI/027 strain. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45:S112-21.
99. Lesprit P, Landelle C, Brun-Buisson C. Clinical impact of unsolicited post-prescription antibiotic review in surgical and medical wards: a randomized controlled trial. *Clinical Microbiology and Infection* 2013; 19: E91-97.
100. Lilly CM, Cody S, Zhao H, et al. Hospital mortality, length of stay, and preventable complications among critically ill patients before and after tele-ICU reengineering of critical care processes. *JAMA* 2011; 305: 2175-83.
101. Wagner B, Filice GA, Drekonja D, et al. Antimicrobial Stewardship Programs in Inpatient Hospital Settings: A Systematic Review. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2014; 35: 1209-28.
102. Weiss CH, Moazed F, McEvoy CA, et al. Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical outcomes. *AM J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 680-6.

103. Hanberger H, Antonelli M, Holmbom, et al. Infections, antibiotic treatment and mortality in patients admitted to ICUs in countries considered to have high levels of antibiotic resistance compared to those with low levels. *BMC Infectious Diseases* 2014;14: 513.
104. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589-96.
105. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med*. 2010; 38: 367-74.
106. Kollef MH, Micek ST. Rational use of antibiotics in the ICU: balancing stewardship and clinical outcomes. *JAMA* 2014; 312: 1403-4.
107. Roger PM, Labate C, Serre Z, et al. Factors associated with effective reassessment of antibiotic therapy on day 3. *Med Mal Infect* 2013; 43:123-7.
108. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, et al. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med* 2003; 163: 972-8.
109. Elligsen M, Walker SA, Pinto E, 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; 33: 354-61.
110. Bornard L, Dellamonica J, Hyvernats H, et al. Impact of an assisted reassessment of antibiotic therapies on the quality of prescriptions in an intensive care unit. *Med Mal Infect* 2011; 41: 480-5.

111. Peto Z, Benko R, Matuz M, et al. Results of a local antibiotic management program on antibiotic use in a tertiary intensive care unit in Hungary. *Infection* 2008; 36: 560-4.
112. Meyer E, Buttler J, Schneider C, et al. Modified guidelines impact on antibiotic use and costs: duration of treatment for pneumonia in a neurosurgical ICU is reduced. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 1148-54.
113. Camins BC, King MD, Wells JB, et al. Impact of an antimicrobial utilization program on antimicrobial use at large teaching hospital: a randomized controlled trial. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 931-8.
114. Manuel O, Burnard B, Bady P, et al. Impact of standardised review of intravenous antibiotic therapy 72 hours after prescription in two internal medicine wards. *J Hosp Infect* 2010; 74: 326-31.
115. Dunn K, O'Reilly A, Silke B, et al. Implementing a pharmacist-led sequential antimicrobial therapy strategy: a controlled before-and-after study. *Int J Clin Pharm* 2011; 33: 208-14.
116. Masia M, Matoses C, Padilla S, et al. Limited efficacy of a non-restricted intervention on antimicrobial prescription of commonly used antibiotics in the hospital setting: results of a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 597-605.
117. Standiford HC, Chan S, Tripoli M, et al. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33: 338-45.
118. Teo J, Kwa AL, Loh J, et al. The effect of a whole-system approach in an antimicrobial stewardship programme at the Singapore General Hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 947-55.

119. Lo Vecchio A, Zacur GM. Clostridium difficile infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 1-9.
120. Aldeyab MA, Kearny MP, Scott MG, 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; 67: 2988-96
121. Talpaert MJ, Rao GG, Cooper BS, et al. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence Clostridium difficile infection. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2168-74.
122. Nowak MA, Nelson RE, Breindenbach JL, et al. Clinical and economic outcomes of a prospective antimicrobial stewardship program. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69: 1500-0.8
123. Erbay A, Bodur H, Akinci E, et al. Evaluation of antibiotic use in intensive care units of a tertiary care hospital in Turkey. *J Hosp Infect* 2005; 59: 53-61.
124. Jones M, Huttner B, Madaras-Kelly K, et al. Parenteral to oral conversion of fluoroquinolones: low-hanging fruit for antimicrobial stewardship programs? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33: 362-7.
125. Sawyer M, Weeks K, Goeschel CA, et al. Using evidence, rigorous measurement, and collaboration to eliminate central catheter-associated blood-stream infections. *Crit Care Med* 2010; 38: S292-8.
126. Fariñas MC, Saravia G, Calvo-Montes J, et al. Adherence to recommendations by infectious disease consultants and its influence on outcomes of intravenous antibiotic-treated hospitalized patients. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 292.

127. Pulcini C, Pradier C, Samat-Long C, et al. Factors associated with adherence to infectious disease advice in two intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 546-50.
128. Goldwater SH, Milkovich G, Morrison AJ, et al. Comparison of therapeutic interchange with standard educational tools for influencing fluoroquinolone prescribing. *Am J Health Sys Pharm* 2001; 58: 1740-5
129. WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2015. Disponible en: www.whocc.no/atc/DDD_index/ (Última actualización enero de 2015)

ABREVIATURAS

- ARHAI: *Advisory Committee on Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infection*, comité asesor de la resistencia a antimicrobianos y las infecciones asociadas a los cuidados sanitarios en Reino Unido.
- BLEE: Betalactamasa de espectro extendido.
- CDC: *Centre for Diseases Control*, centro Americano de control de Enfermedades Infecciosas.
- DDD: Dosis diaria definida.
- ECDC: *European Center for Diseases Control*, centro Europeo de control de Enfermedades Infecciosas.
- EEI: Especialistas de Enfermedades Infecciosas.
- EEUU: Estados Unidos.
- EPC: *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas (EPC).
- FDA: *Food and drugs administration*, agencia americana de fármacos y alimentos.
- GRASP: *Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme*. Porcentaje de pacientes con gonococias resistentes en programas de vigilancia de resistencias a antimicrobianos entre el año 2000 y 2008.
- HUPHM: Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.
- IDSA: *Infectious Diseases Society American*, Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- PROA: Programas de optimización del uso de antimicrobianos.
- P0: Período 0 (1 julio de 2011 hasta el 31 diciembre de 2011)
- P1: Período 1 (1 enero de 2012 hasta el 30 de junio de 2012)
- P2: Período 2 (1 julio de 2012 hasta el 31 diciembre de 2012)
- RU: Reino Unido
- SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.
- SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
- SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica.
- SEMPSPH: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene.
- UCI: Unidad de cuidados intensivos.
- UE: Unión Europea

ANEXOS

Anexo 1

Dosis diarias definidas por la OMS.: dosis media diaria de un medicamento utilizado en su indicación principal en adultos ¹²⁹.

Amoxicilina: 1000 mg	Cloxacilina: 2000 mg
Ampicilina: 2000 mg	Daptomicina: 280 mg
Amikacina: 1000 mg	Doxiciclina: 100 mg
Anfotericina B: 35 mg	Eritromicina: 1000 mg
Anidulafungina: 100 mg	Ertapenem: 1000 mg
Azitromicina: 500 mg	Fluconazol: 200 mg
Aztreonam: 4000 mg	Gentamicina: 240 mg
Bencilpenicilina: 1000 mg	Imipenem: 2000 mg
Caspofungina: 50 mg	Levofloxacin: 500 mg
Cefazolina: 3000 mg	Linezolid: 1200 mg
Cefepima: 2000 mg	Meropenem: 2000 mg
Cefixima: 400 mg	Metronidazol: 1500 mg
Cefotaxima: 4000 mg	Micafungina: 100 mg
Cefuroxima: 500 mg	Norfloxacino: 800 mg
Ceftazidima: 4000 mg	Piperazilina/tazobactam: 14000 mg
Ceftriaxona: 2000 mg	Rifampicina: 600 mg
Ciprofloxacina: 1000 mg	Teicoplanina: 400 mg
Clindamicina: 1200 mg	Tigeciclina: 100 mg
Cotrimoxazol: 800 mg	Vancomicina: 200 mg

Anexo 2

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Instituto de Salud Carlos III y FIPSE, en su modalidad de proyectos de investigación y recursos humanos:

-Proyectos de investigación en salud. Fondo de investigación sanitaria (FIS):

Título: Programa de asesoramiento en la prescripción antimicrobiana en pacientes ingresados.

Investigador principal Antonio Ramos Martínez

Institución financiadora: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

Financiación: 25000 euros

Duración: 2011

-Recursos humanos:

Contrato de formación en investigación Río-Hortega-FIPSE.

Titular: Laura María Benítez Gutiérrez.

Duración: Febrero 2014-Febrero 2016.

Anexo 3

Índice de figuras	Pág.
Figura 1. Las 10 principales causas de muertes a nivel mundial en 2012.....	25
Figura 2. Principales causas de muerte a nivel mundial en el año 2000 y 2012...26	
Figura 3. Principales causas infecciosas de mortalidad en países según el nivel de ingresos económicos en 2012.....	27
Figura 4. Historia del descubrimiento de los antibióticos y del desarrollo concomitante de resistencias.....	30
Figura 5. Distribución mundial de diferentes tipos de metallo- β -lactamasas.....	32
Figura 6. Aislados de <i>E.coli</i> con resistencias a carbapenemes por países de la UE (2010-2013).....	36
Figura 7. Aislados de <i>K.pneumoniae</i> resistentes a carbapenemes por países de la UE (2009-2013).....	38
Figura 8. Aislados de <i>K.pneumoniae</i> con resistencias combinadas a cefalosporinas de 3 ^a generación, aminoglucósidos y fluoroquinolonas por países de la UE (2009.2013).....	38
Figura 9. Aislados de <i>Ps. aeruginosa</i> resistentes a piperacilina-tazobactam por países de la UE (2009-2013).....	40
Figura 10. Aislados de <i>Ps. aeruginosa</i> resistentes a carbapenemes por países de la UE (2009-2013).....	40
Figura 11. Aislados de <i>S. aureus</i> resistente a meticilina en diferentes países de la UE (2009-2013).....	41
Figura 12. Aislados de Neisseria Gonorrhoeae en Reino Unido.....	51
Figura 13. Diagrama de flujo del estudio de implementación de un PROA en el HUPHM.....	82

Figura 14. Distribución por grupos de antimicrobianos.....	91
Figura 15. Vía de administración de antimicrobianos.....	91
Figura 16. Tipo de recomendaciones dadas por los especialistas en infecciosas.....	94
Figura 17. Diagrama de flujo del estudio de los factores asociados a la disminución de costes.....	100
Figura 18. Pacientes que reciben antibióticos a través de la vía parenteral en los tres períodos.....	103
Figura 19. Proporción de pacientes con tratamiento antibiótico de administración intravenosa según el tipo de infección.....	104
Figura 20. Consumo de antimicrobianos totales en cada período medida en dosis diarias definidas (DDD).....	107
Índice de tablas.....	Pág.
Tabla 1. Fenotipos de resistencia de relevancia clínica.....	31
Tabla 2. Características de la población estudiada.....	83
Tabla 3. Tipo de infecciones en los 268 pacientes incluidos en el estudio.....	84
Tabla 4. Medianas de edad de la población que ingresa en los servicios médicos y quirúrgicos.....	84
Tabla 5. Proporción de infecciones en las que se procesaron cultivos o pruebas microbiológicas (≥ 1 prueba).....	85
Tabla 6. Rendimiento diagnóstico según tipo de muestras y tipo de infección.....	86
Tabla 7. Aislamiento bacterianos significativos en cultivos.....	88
Tabla 8. Tratamientos antimicrobianos más frecuentemente prescritos al alta de UCI.....	89

Tabla 9. Tratamientos antimicrobianos prescritos en menor proporción al alta de UCI.....	90
Tabla 10. Comparación de los criterios de infección y tipo de tratamiento antimicrobianos en los pacientes del estudio estratificado por tratamientos adecuados y optimizables.....	93
Tabla 11. Factores independientes asociados a recibir recomendaciones.....	95
Tabla 12. Adherencia a las recomendaciones dadas por el equipo de infecciosas.....	97
Tabla 13. Factores de riesgo independientes para la adherencia a las recomendaciones.....	98
Tabla 14. Características de los grupos de estudio.....	101
Tabla 15. Medianas de estancias hospitalarias en los grupos de estudio.....	102
Tabla 16. Consumo cualitativo de antimicrobianos en los períodos de estudio.....	105
Tabla 17. Consumo cualitativo de antimicrobianos por grupos de servicios en los períodos de estudio.....	106
Tabla 18. Consumo de antimicrobianos en servicios quirúrgicos definido en dosis diaria definida (DDD).....	108
Tabla 19. Consumo de antimicrobianos en servicios médicos, definido como dosis diaria definida (DDD).....	109
Tabla 20. Consumo de antimicrobianos administrados vía parenteral y vía oral medido en dosis diarias definidas (DDD).....	110
Tabla 21. Consumo de los diferentes tipos de antimicrobianos medidos en dosis diarias definidas (DDD).....	111

Anexo 4

Publicaciones surgidas de esta tesis:

- Ramos A, Benítez-Gutiérrez L, Asensio A, Ruiz-Antoran B, Folquera C, Sánchez-Romero I, Muñoz E. Antimicrobial stewardship in patients recently transferred to a ward from the ICU. Rev Esp Quimioter 2014; 27: 134-9

- Benitez-Gutierrez L., Ramos A, Muñoz E, De Mendoza C. Reduced hospital stay and antimicrobial consumption after the implementation of an antimicrobial stewardship program. Enviado.

