



## **TÍTULO**

**IMPACTO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS EN BACTERIEMIAS POR BACILOS GRAM NEGATIVOS (PROGRAMA “COMBATE”).**

**MÁSTER EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL.**

**Curso 2020-2021.**

**TRABAJO FIN DE MÁSTER.**

**ALUMNO: CARLES GARCÍA CERVERA.**

**Tutor: FRANCISCO JOVER DÍAZ.**

**Colaboradores: CORAL MARTÍN GONZÁLEZ.**



## Visto bueno del Trabajo de Fin de Máster por parte del tutor académico

Yo, Francisco Mariano Jover Díaz, con DNI 21499059Q, tutor académico del alumno Carles García Cervera, con DNI 44884596G, doy mi visto bueno del trabajo de fin de máster “Implementación de un Programa de Optimización de uso de Antimicrobianos en bacteriemias por bacilos Gram negativos (programa “COMBATE”)”.



Firmado:

FRANCISCO  
MARIANO|  
JOVER|DIAZ

Firmado digitalmente por  
FRANCISCO MARIANO|JOVER|DIAZ  
Nombre de reconocimiento (DN):  
cn=FRANCISCO MARIANO|JOVER|  
DIAZ, serialNumber=21499059Q,  
givenName=FRANCISCO  
MARIANO, sn=JOVER DIAZ,  
ou=CIUDADANOS, o=ACCV, c=ES  
Fecha: 2021.06.28 08:13:39 +02'00'

**Título del Trabajo de Fin de Máster:**

Impacto de la implementación de un Programa de Optimización del uso de Antimicrobianos en bacteriemias por bacilos Gram negativos (programa “COMBATE”).

**Alumno:**

Carles García Cervera<sup>1</sup>

**Tutor académico:**

Francisco Mariano Jover Díaz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de San Juan de Alicante.

<sup>2</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico Universitario de San Juan de Alicante.

**Palabras clave:**

Bacteriemia, bacilos Gram negativos, Programa de Optimización de uso de Antimicrobianos.



## **Agradecimientos:**

En primer lugar, quiero agradecer su esfuerzo y dedicación al equipo del PROA, al servicio de Microbiología, en especial a la Dra. Coral Martín, a la comisión de infecciones, a los médicos prescriptores. También agradezco su paciencia y ayuda a los informáticos y miembros del servicio de Documentación Clínica. Realizar una especial mención de agradecimiento a mi tutor, Francisco Jover Díaz, por su implicación y esfuerzo. Por último, mi agradecimiento a los pacientes, que son el motivo final por el que nos dedicamos a la Medicina, y por el que seguimos trabajando por mejorar nuestra práctica clínica diaria.

Quisiera añadir una mención especial a todos mis compañeros que tan duro han trabajado durante esta pandemia, tanto de los servicios de Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas, Neumología y Medicina Intensiva, como aquellos que, no siendo parte de su área de especialidad, han ayudado Todo el sufrimiento compartido y el esfuerzo han demostrado el gran valor de los sanitarios españoles.



## **Resumen:**

Introducción: Los Programas de Optimización del uso de Antimicrobianos (PROA) tienen entre sus objetivos la optimización del tratamiento antimicrobiano. En el escenario de las bacteriemias por bacilos Gram negativos (BGN), esta intervención ha demostrado en estudios previos una mejoría en las tasas de optimización del tratamiento antibiótico empírico y dirigido. Algunos estudios han objetivado una mejoría en la mortalidad, reingresos y estancia media. No se ha evaluado previamente si estos indicadores mejoran progresivamente con el paso del tiempo tras su instauración.

Materiales y Métodos: Estudio retrospectivo cuasiexperimental antes-después para analizar el impacto de un PROA en pacientes hospitalizados con bacteriemia por BGN en los periodos entre noviembre y abril de 2015-2016, 2016-2017, 2017-2018 y 2018-2019 en la optimización del tratamiento empírico, dirigido y global, así como en la mortalidad, reingresos y estancia hospitalaria, y su evolución con el paso del tiempo.

Resultados: Se incluyeron 174 pacientes: 41 en el grupo preintervención, 38 en el grupo del primer año, 50 en el segundo año, y 45 en el tercer año postintervención. Se objetivó un aumento estadísticamente significativo en la tasa de optimización del tratamiento dirigido (43,9% en el periodo previo, 68,4% en el primer año postintervención, 74% en el segundo y 88,9% en el tercero,  $p < 0,001$ ) y global (19,5%, 34,2%, 40% y 46,7%,  $p = 0,013$ ). Tras la implementación del PROA hubo una tendencia a la mejoría en la optimización del tratamiento empírico, sin alcanzar la significación estadística (41,5% respecto a 57,9%,  $p = 0,065$ ). La intervención del PROA se asoció en el análisis multivariante con una mayor probabilidad de tratamiento óptimo dirigido (ORa 3,71, IC95% 1,60-8,58,  $p = 0,002$ ) y global (ORa 3,31, IC95% 1,27-8,58,  $p = 0,014$ ). La tasa de aceptación de las recomendaciones fue del 82,5%. La intervención no se asoció en el análisis multivariante a una mejoría en las variables clínicas: mortalidad, reingresos y estancia hospitalaria.

Conclusiones: La instauración de un PROA mejora la optimización del tratamiento dirigido y global en los pacientes con bacteriemias por bacilos Gram negativos. El grado de aceptación de las recomendaciones fue elevado y se mantuvo con el paso del tiempo. Al respecto de variables clínicas como la mortalidad y la tasa de reingreso, no se apreciaron cambios significativos.

## **Abstract:**

**Background:** Optimization of antibiotic treatment is the main objective of Antibiotic Stewardship Programs (ASP). These interventions have shown to improve both empiric and directed antibiotic treatment in gram negative bacilli bloodstream infections. Some studies have related ASP with a decrease in mortality, readmissions, and length of hospitalization. However, prospectively evaluation of its impact among clinical outcomes has not been evaluated.

**Methods:** A pre–post quasi-experimental study between November and April of 2015-2016, 2016-2017, 2017-2018 and 2018-2019 was conducted to analyse the impact of ASP on empirical, directed, and global treatment optimization as well as mortality, readmissions, and length of hospitalizations in hospitalized patients with gram negative bloodstream infections.

**Results:** 174 patients were included (41 in the pre-intervention group, 38 in the first year postintervention group, 50 in the second-year post-intervention group, and 45 in the third-year post-intervention group). There was a significant improvement in directed treatment optimization (43.9% in the pre-intervention, 68.4% in the first-year post-intervention, 74% in the second-year post-intervention and 88.9% in the third-year post-intervention,  $p<0.001$ ) as well as global treatment optimization (19.5%, 34.2%, 40% and 46.7%,  $p=0.013$ ). Although, there was a trend towards improvement in empirical treatment after ASP implementation, it was not significant (41.5% vs 57.9%,  $p=0.065$ ). ASP was associated with an increased optimal directed (aOR 3.71, 95% CI 1.60-8.58,  $p=0.002$ ) and global treatment (aOR 3.31, 95% CI 1.27-8.58,  $p=0.014$ ). Prescribers' acceptance of ASP recommendations was 82.5%. There were no changes in mortality, readmissions, and length of hospitalizations in the multivariate analysis.

**Conclusion:** ASP implementation improves both directed and global treatment optimization in patients with gram negative bloodstream infections. A high rate of acceptance of ASP recommendations was recorded and maintained over time. Nevertheless, no improvement among clinical outcomes such as mortality, readmissions and length of hospitalization was described.

## **Glosario de abreviaturas:**

Acept.: Aceptación.

BGN: Bacilos Gram Negativos.

BL: Betalactámico.

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido.

CDC: Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades.

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos.

Enf.: Enfermedad.

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

MDR: Multirresistente a fármacos (Multidrug-Resistant en inglés).

Me: Mediana.

OR: Odds Ratio.

ORa: Odds Ratio ajustado.

Postint.: Postintervención.

PROA: Programa de Optimización de uso de Antimicrobianos.

RIC: Rango intercuartílico.

Tto.: Tratamiento.

XDR: Extremadamente resistente a fármacos (Extensively Drug-Resistant en inglés).

## Índice:

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Introducción.....</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1. Justificación del interés del tema elegido y estado de la cuestión..... | 1         |
| 1.2. Identificación del problema.....  | 2         |
| <b>2. Hipótesis.....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>3. Objetivos.....</b>   | <b>2</b>  |
| 3.1. Objetivo general.....   | 2         |
| 3.2. Objetivos específicos.....  | 3         |
| <b>4. Metodología.....</b>   | <b>3</b>  |
| 4.1. Diseño.....   | 3         |
| 4.2. Población.....  | 3         |
| 4.3. Cálculo del tamaño muestral.....  | 4         |
| 4.4. Muestreo.....   | 4         |
| 4.5. Intervención.....   | 4         |
| 4.6. Recogida de variables.....  | 5         |
| 4.7. Análisis de datos.....  | 7         |
| 4.8. Dificultades y limitaciones .....                                       | 7         |
| <b>5. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados obtenidos.....</b> | <b>8</b>  |
| <b>6. Plan de trabajo.....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>7. Aspectos éticos.....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>8. Presupuesto.....</b>   | <b>10</b> |
| <b>9. Resultados .....</b>   | <b>10</b> |
| 9.1. Características basales de la muestra.....                              | 10        |
| 9.2. Valoración de la calidad de la prescripción.....                        | 12        |
| 9.3. Recomendaciones del PROA y tasa de aceptación.....                      | 17        |
| 9.4. Análisis de las variables de resultado clínicas.....                    | 18        |

|   |    |
|---|----|
| <b>10. Discusión</b> .....                                    | 20 |
| <b>11. Conclusiones</b> .....                                 | 23 |
| <b>12. Recomendaciones para futuras investigaciones</b> ..... | 24 |
| <b>Bibliografía</b> .....                                     | 25 |



## 1. Introducción:

### 1.1 Justificación del interés del tema elegido y estado de la cuestión.

Los Programas de Optimización del uso de Antimicrobianos (PROA) son programas de mejora de calidad, institucionales y propios de cada hospital. Su propósito primordial es optimizar el uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados. Entre sus objetivos principales figuran: mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizar los efectos adversos asociados al empleo de antimicrobianos (incluyendo la generación de resistencias y las infecciones secundarias), y garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces (1,2). Diversos estudios (1–4) han demostrado que estas estrategias son capaces de disminuir el uso total y particular de ciertos antibióticos, sin afectar a las tasas de mortalidad, reingresos y estancia. Sin embargo, la evidencia en cuanto a la reducción de las tasas de resistencias a antimicrobianos es más limitada.

Una de las estrategias habituales de los PROA son las auditorías prospectivas. Se realizan mediante recomendaciones individualizadas no impositivas sobre la prescripción de tratamientos antibióticos que se consideran susceptibles de optimización. Para ello, se evalúa tanto la prescripción, con una posterior recomendación que no implica una acción restrictiva o impositiva. Su foco de actuación se dirige tanto al tratamiento antimicrobiano empírico como dirigido, con estrategias de escalada o desescalada de tratamiento, terapia secuencial y ajuste de la duración. (1,2). Uno de los escenarios objeto de estas intervenciones son las bacteriemias (1), y en concreto, las producidas por bacilos Gram negativos (BGN). Estudios previos han demostrado que el tratamiento empírico inadecuado de estas infecciones (5–8) y el retraso en el inicio de un antimicrobiano eficaz se asocia a una mayor mortalidad (9,10). Otras estrategias de optimización eficaces son acortar tratamientos (11,12) y la terapia secuencial (13). El conjunto de potenciales recomendaciones o intervenciones también pueden asociar otros beneficios, como serían: la disminución de las tasas de resistencia a antibióticos (14), o de infecciones secundarias como la infección por *Clostridioides difficile* (15).

Estas auditorías representan una importante labor educativa sobre el médico prescriptor que se fundamenta en las recomendaciones realizadas. Dichas recomendaciones podrán ser aplicadas en futuras prescripciones (1), produciéndose un aprendizaje por ambas partes (consultor y prescriptor) con el paso del tiempo tras su implementación. Es por ello por lo que es importante remarcar que estas auditorías prospectivas presentan un mayor beneficio a largo plazo.

Diversos autores han evidenciado una mejoría de la optimización del tratamiento antibiótico de las bacteriemias tras la instauración del PROA (16–21). Más concretamente, en el contexto de las bacteriemias por BGN se ha descrito una mejoría en las tasas de optimización del tratamiento antibiótico, tanto empírico como dirigido, con la intervención del PROA (22–24). Algunos estudios también han demostrado mejoría en variables clínicas, tales como disminución en la mortalidad (19,21,25,26) y de la estancia media (20,27). Además en diferentes estudios que evaluaban técnicas de diagnóstico microbiológico rápido, sólo en aquellos estudios en los que existía intervención de un PROA se objetivaron beneficios respecto al tiempo hasta un tratamiento antimicrobiano óptimo (28–34).

Varios estudios han analizado el impacto de la intervención de un PROA en bacteriemias por BGN, en periodos pre y postintervención, pero tras una revisión de la literatura, no hemos encontrado estudios que evalúen la mejoría en la optimización del tratamiento con el paso del tiempo tras su instauración, así como en la mortalidad, reingresos y estancia hospitalaria.

## 1.2 Identificación del problema

Estimar cuál podría ser el impacto del PROA (programa “COMBATE”) en el escenario clínico de las bacteriemias por BGN con el paso del tiempo en cuanto a la optimización del tratamiento antibiótico, la mortalidad, la tasa de reingresos y la estancia hospitalaria.

## **2. Hipótesis**

La implementación de un PROA mejora la adecuación del tratamiento antibiótico, tanto empírico como dirigido y global, así como la tasa de *exitus* y reingresos y la estancia media, en pacientes hospitalizados con bacteriemia por BGN, y esta mejoría se mantiene o incrementa con el paso del tiempo tras su instauración.

## **3. Objetivos**

### 3.1 Objetivo general

Determinar si la instauración de un PROA mejora la optimización del tratamiento antibiótico y las tasas de mortalidad, reingreso y estancia media en pacientes hospitalizados con bacteriemia por BGN, y si esta mejoría se mantiene o incrementa con el paso del tiempo tras su implementación.

### 3.2 Objetivos específicos

- Analizar la tasa de optimización del tratamiento antibiótico durante cada periodo, tanto del tratamiento empírico como dirigido, y del tratamiento global (combinación de los dos anteriores).
- Comparar el grado de optimización del tratamiento antibiótico (en sus 3 componentes anteriormente mencionados) entre los casos previos a la intervención (la implementación de un PROA) y los posteriores. Conocer el impacto de la intervención en éste, tanto a nivel global (no-intervención frente a intervención) como con el paso del tiempo (valorar si existe una variación entre los diferentes grupos temporales, en función del tiempo tras la implementación del PROA).
- Comparar la tasa de mortalidad, reingreso y la estancia media entre los casos anteriores a la intervención y los posteriores, evaluando si existe una mejora con el paso del tiempo, así como determinar el impacto de la intervención.
- Conocer el grado de aceptación de las diferentes recomendaciones realizadas por el PROA respecto a las pautas de tratamiento antibiótico.

## **4. Metodología**

### 4.1 Diseño

Se trata de un estudio retrospectivo cuasiexperimental del tipo antes-después, con relación a una intervención (la implementación del PROA).

### 4.2 Población

Pacientes adultos ingresados en el Hospital Clínico Universitario de Sant Joan d'Alacant durante el periodo comprendido entre el 1 de noviembre y el 30 de abril de los años 2015-2016 con hemocultivos extraídos durante la hospitalización, y los ingresados entre el 1 de noviembre y el 30 de abril de los periodos 2016-2017, 2017-2018 y 2018-2019, y que fueron valorados por parte del PROA.

### **Criterios de inclusión:**

- Edad  $\geq 18$  años.
- Estancia  $\geq 24$  horas en planta de hospitalización.

- Al menos 1 hemocultivo con crecimiento de BGN, extraído en Urgencias o durante su estancia en planta de hospitalización durante los periodos de estudios, y que fueron valorados por el PROA.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes ambulatorios (hemocultivos extraídos en Urgencias y posterior alta a domicilio).
- Pacientes cuyos hemocultivos se extraen durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Pacientes ingresados a cargo de Enfermedades Infecciosas, por el sesgo de pertenecer al PROA.
- Pacientes fallecidos antes del resultado de los hemocultivos.
- Bacteriemias polimicrobianas.
- Pacientes ya valorados por la misma bacteriemia por BGN, en los que se solicitan nuevos hemocultivos con la misma identificación microbiológica.

#### 4.3 Cálculo del tamaño muestral

Se ha calculado el tamaño muestral necesario para una diferencia esperada del 20% en cuanto a la tasa de optimización del tratamiento entre los dos grupos, con una proporción de 3:1 para el grupo postintervención, siendo de 208 el número total de casos (52 en el grupo preintervención, y 156 en el postintervención).

#### 4.4 Muestreo

Se ha realizado un muestreo no probabilístico consecutivo, incluyendo todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión.

#### 4.5 Intervención

El PROA de bacteriemias (Programa “COMBATE”) fue implantado en mayo de 2016 en nuestro centro. Está formado por un equipo multidisciplinar (servicios de Enfermedades Infecciosas, Medicina Intensiva, Medicina Interna, Microbiología y Farmacia). Se reúne los días laborables para la realizar una valoración clínica de todos los hemocultivos con crecimiento de microorganismos.

Cuenta con el aval de la Comisión de Infecciones y Política Antimicrobiana y de la Dirección del centro. Ante la notificación de cualquier hemocultivo positivo, se realiza una recomendación no impositiva respecto a la pauta de tratamiento antimicrobiano, en el curso clínico del paciente, dirigida al equipo médico responsable. Las recomendaciones son al respecto de: 1) mantener el mismo tratamiento antibiótico, 2) propuesta de cambio del tratamiento antimicrobiano empírico y/o dirigido, 3) la duración del tratamiento, 4) la solicitud de pruebas microbiológicas complementarias o 5) la valoración por parte de la Unidad de Enfermedades Infecciosas.

El procedimiento microbiológico empleado para el diagnóstico de bacteriemia fue un sistema automatizado cualitativo de monitorización continua de los cultivos (BD BACTEC FX), utilizándose frascos de cultivo Plus Aerobic/F y Plus Anaerobic/F. Se anotó el volumen de sangre inoculada y se mantuvo un tiempo máximo de incubación de cinco días (excepto que se especificara lo contrario). En caso de crecimiento microbiológico, los hemocultivos se extraían, realizándose un subcultivo en los diferentes medios (agar sangre, agar chocolate, etc.), y una extensión con tinción de Gram. Según la tinción, se cultivó en los diferentes medios y paneles de sensibilidad a antibióticos. Se emitieron informes con el resultado provisional del Gram, así como con el resultado definitivo con el antimicrobiano, que quedaron registrados en la historia clínica del paciente. Además, se notificaron los resultados (provisionales y definitivos) al equipo del PROA.

#### 4.6 Recogida de variables

Se recogieron las siguientes variables en el estudio (lista completa con la definición de las variables en el apéndice 1):

- **Variables resultado:**

- Tratamientos empírico, dirigido y global óptimos: Se definió **tratamiento empírico** como el antibiótico administrado en las primeras 24 horas desde la extracción de los hemocultivos, y como **tratamiento dirigido** aquel administrado tras la identificación del microorganismo y la obtención del antibiograma. Se definió como **tratamiento óptimo** si el tratamiento era activo *in vitro* frente al patógeno aislado, se adecuaba a las principales guías de práctica clínica vigentes nacionales e internacionales (35–43) (así como las guías de la Comisión de Infecciones), la dosis era la adecuada, y en el caso del tratamiento dirigido, la duración era la adecuada, y se había realizado una adecuada terapia secuencial (se había elegido el antibiótico con el menor espectro

posible, priorizando la vía oral si la biodisponibilidad era la adecuada). En el caso de no ser óptimo, se recogió el motivo. Se definió **tratamiento global óptimo** como aquellos casos en los que tanto el tratamiento empírico como el dirigido se habían considerado óptimos.

- Fallecimiento y/o reingreso a los 30 días de los hemocultivos positivos.
- Estancia hospitalaria en días.

- **Variables explicativas:**

- Si hubo intervención por parte del PROA, y en caso afirmativo, en qué periodo tras su instauración se situaba: primer año (2016-2017), segundo año (2017-2018) o tercer año (2018-2019).
- Tipo de recomendaciones realizadas por el PROA, respecto al tratamiento empírico y dirigido (mantener el mismo tratamiento, escalar o desescalar el tratamiento), sobre la duración de éste y realización de otras exploraciones complementarias. Se definió escalar como cambiar a un antibiótico con mayor espectro antimicrobiano, y desescalar como el cambio a un antibiótico con un menor espectro antimicrobiano. También se recogió si cada una de estas recomendaciones fue aceptada por parte del equipo responsable.

- **Covariables:**

- Variables sociodemográficas: Edad al ingreso, sexo al nacimiento y servicio a cargo del cual ingresan.
- Variables clínicas:
  - Antecedentes médicos: diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, enfermedad neurológica, neumopatía crónica, hepatopatía crónica, enfermedad renal crónica, neoplasia sólida o hematológica e inmunodepresión.
  - Características clínicas del episodio: Foco y lugar de adquisición de la bacteriemia. El Índice de gravedad de bacteriemias de Pitt (44) se calculó de manera retrospectiva a partir de los datos de la historia clínica. El foco de la bacteriemia, así como su lugar de adquisición (comunitaria, nosocomial o asociada a cuidados sanitarios) se establecieron en función las definiciones de los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC en sus siglas en inglés) (45,46).

- Características microbiológicas: Microorganismo aislado, presencia de multirresistencia, presencia de resistencia a quinolonas, y presencia de mecanismos de resistencia a betalactámicos con relevancia clínica, como la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), AmpC o carbapenemasas. La clasificación de los microorganismos en función de la resistencia a los antimicrobianos se realizó en base a los criterios de Magiorakos y cols. (47).

#### 4.7 Análisis de datos

La recogida de datos se hizo a través de la revisión de la historia clínica digitalizada (programa Orion Clinic y Abucasis) y el empleo del cuaderno de recogida de datos (CRD). El análisis estadístico se realizó mediante el software estadístico IBM SPSS versión 26.0.

Las variables de la muestra se describieron, de forma global, y divididas en los distintos grupos. Las variables cualitativas se expresaron como número y porcentaje, mientras que las variables cuantitativas se expresaron como mediana (Me) y rango intercuartílico (RIC), dado que no eran paramétrica. Para establecer si seguían una distribución normal, se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La comparación de las variables cualitativas se realizó con la prueba Chi cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher, mientras que para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Kruskal – Wallis.

También se realizó un análisis de la asociación entre variables cualitativas, mediante la estimación de la razón de probabilidades u Odds Ratio (OR) en el análisis univariante (mediante la prueba Chi cuadrado de Pearson para variables dicotómicas, y regresión logística para las no dicotómicas), y el Odds Ratio ajustado (ORa) a las diferentes covariables y factores de confusión obtenido a través de un análisis multivariante mediante regresión logística. Ambos valores se expresaron junto al Intervalo de Confianza al 95% (IC 95%). Se consideró como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

#### 4.8 Dificultades y limitaciones

Como dificultades y limitaciones del estudio, cabe destacar:

- Debido a que el software informático actual que almacena los datos microbiológicos en el Hospital de Sant Joan d'Alacant está vigente desde febrero de 2016, los datos microbiológicos

previos fueron muy difíciles de obtener, por lo que sólo se pudo recoger un periodo preintervención de 6 meses, pudiendo no alcanzarse el tamaño muestral requerido, ya que el resto de periodos postintervención comprenden los mismos meses de distintos años, para evitar un sesgo de selección, dado que la distribución de los patógenos puede variar en función de la estación y el momento del año.

- Al tratarse de un estudio retrospectivo, basado en la obtención de datos a partir de la historia clínica digital del paciente, se puede incurrir en un sesgo del observador, clasificando a los pacientes erróneamente en las distintas categorías (antecedentes, gravedad, foco de la infección, etc.), debido a errores o ausencia de ciertos datos en las historias clínicas. Para intentar subsanarlo, se revisaron varias fuentes de información (Orion Clinic, Abucasis) y varios informes para contrastar los datos, y se recogieron variables objetivas, más que subjetivas, y se basaron las definiciones en la literatura (como se ha mencionado anteriormente). Además, los datos se recogieron inicialmente de manera prospectiva por parte del PROA, mediante el empleo de un formulario estandarizado de datos, que se rellenó e incluyó en la historia clínica de cada paciente valorado.
- Dado que existen potenciales factores de confusión, como puede ser la gravedad (medida mediante el índice de gravedad de bacteriemias de Pitt), la presencia de comorbilidad, etc., que condicionen la elección del tratamiento antibiótico, o que la intervención del PROA sea más o menos conservadora, se realizó un análisis multivariante, para intentar evitar el sesgo de confusión.

## **5. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados obtenidos:**

Los resultados del presente estudio nos permitirán conocer mejor cuál es el impacto que tiene la implementación de un PROA en el manejo de las bacteriemias por BGN en nuestro centro, pudiendo extrapolarse parcialmente dicha información a otros centros de nivel secundario. Además, se favorecerá el conocimiento de las fortalezas y debilidades del programa, y de los apartados en los que es necesario mejorar: tipo de recomendaciones, enfocar los esfuerzos en el tratamiento empírico (o dirigido), y si es necesario aplicar medidas restrictivas, implicar a más persona, etc.

**6. Plan**

**de**

**trabajo:**

| Actividades  | 2020      | 2021          |             |      |       |       |                  | 2022  |
|--|-----------|---------------|-------------|------|-------|-------|------------------|-------|
|  | Diciembre | Enero-Febrero | Marzo-Abril | Mayo | Junio | Julio | Agosto-Diciembre | Enero |
| Revisión bibliográfica del tema  |           |               |             |      |       |       |                  |       |
| Diseño del estudio, creación de cuaderno de recogida de datos y de base de datos |           |               |             |      |       |       |                  |       |
| Presentación del proyecto al Comité de Ética                                     |           |               |             |      |       |       |                  |       |
| Recogida datos   |           |               |             |      |       |       |                  |       |
| Análisis datos   |           |               |             |      |       |       |                  |       |
| Redacción del TFM  |           |               |             |      |       |       |                  |       |
| Revisión del TFM con el tutor académico, corrección de errores y ajustes         |           |               |             |      |       |       |                  |       |
| Presentación del TFM   |           |               |             |      |       |       |                  |       |
| Traducción al inglés y elaboración como artículo científico                      |           |               |             |      |       |       |                  |       |
| Presentación en congresos  |           |               |             |      |       |       |                  |       |
| Publicación en revista científica  |           |               |             |      |       |       |                  |       |

## 7. Aspectos Éticos:

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Clínico Universitario de Sant Joan d'Alacant (código 21/009), con fecha del 23 de febrero de 2021. Dado el carácter retrospectivo del estudio, basado en la recogida de datos de la historia clínica, ausencia de intervención terapéutica ni de riesgos, no precisó de la obtención del consentimiento informado escrito de los participantes (y así ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación). Se realizó una pseudoanonimización de los sujetos participantes, con un cifrado de la información identificativa, y doble contraseña de acceso al documento de cifrado, solo en posesión del investigador principal. El tratamiento de la información del estudio se realizó conforme a la legislación vigente de protección y confidencialidad de los datos en relación con los métodos, riesgos y tratamiento de estos, tal y como se contempla en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de

diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016.

## 8. Presupuesto:

| Actividad   | Unidades | Coste unitario | Total          |
|---|----------|----------------|----------------|
| <b>1. Ejecución del estudio</b>   |          |                |                |
| 1.1. Gastos materiales  |          |                |                |
| Gastos de impresión de cuadernos de recogida de datos, reprografía, TFM, etc. | 1        | 100 €          | 100 €          |
| <b>Subtotal</b>   |          |                | <b>100 €</b>   |
| <b>2. Difusión del estudio</b>  |          |                |                |
| 2.1. Presentación a congresos   |          |                |                |
| Inscripción   | 2        | 500 €          | 1.000 €        |
| Impresión del póster  | 2        | 50 €           | 100 €          |
| <b>Subtotal</b>   |          |                | <b>1.100 €</b> |
| 2.2. Publicación en revista   |          |                |                |
| Gastos de publicación   | 1        | 1.500 €        | 1.500 €        |
| <b>Subtotal</b>   |          |                | <b>1.500 €</b> |
| <b>3. Total</b>   |          |                | <b>2.800 €</b> |

No se han requerido gastos para materiales, puesto que se han utilizado los recursos propios del autor y de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínico Universitario de Sant Joan d'Alacant.

## 9. Resultados:

### 9.1 Características basales de la muestra

Tras aplicar los criterios de inclusión y de exclusión (Figura 1), se obtuvo una muestra de 174 pacientes, distribuidos de la siguiente forma: 41 en el grupo previo a la intervención del PROA (noviembre 2015 – abril 2016), 38 en el grupo del primer año tras la intervención (noviembre 2016 – abril 2017), 50 en el grupo del segundo año tras la intervención (noviembre 2017 – abril 2018), y 45 pacientes en el grupo del tercer año tras la intervención (noviembre 2018 – abril 2019). En la tabla 1 se muestran las características demográficas, clínicas y microbiológicas de los casos, distribuidos por los periodos mencionados. Sólo se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de hepatopatía crónica, que fue mayor en el grupo preintervención (24,4% frente a 4% y 0%,  $p < 0,001$ ).

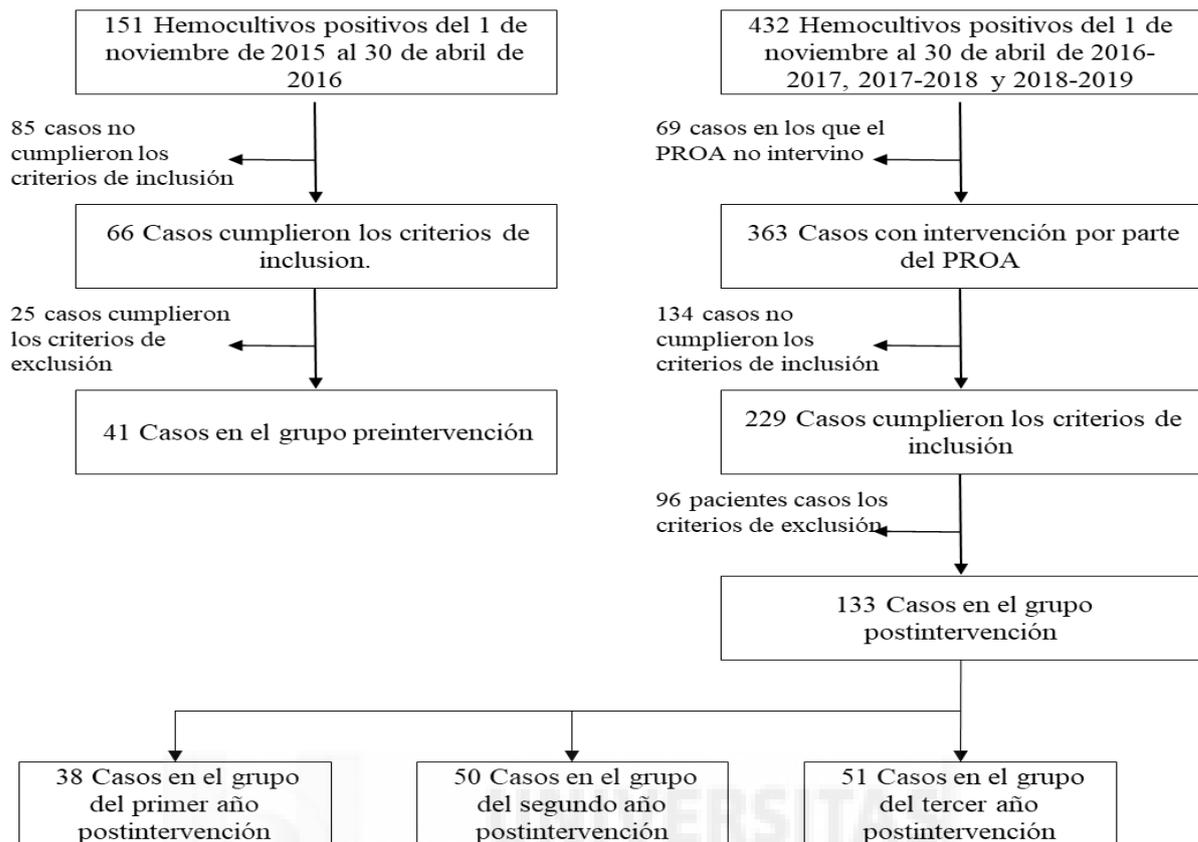


Figura 1: Diagrama de flujo de la selección de la muestra

| Variable            | Total<br>N=174 | Preintervención <sup>a</sup><br>N=41 | Postintervención<br>1 <sup>er</sup> año <sup>b</sup><br>N=38 | Postintervención<br>2 <sup>o</sup> año <sup>c</sup><br>N=50 | Postintervención<br>3 <sup>er</sup> año <sup>d</sup><br>N=45 | p-valor <sup>e</sup> |
|---------------------|----------------|--------------------------------------|--|---|--|----------------------|
| Sexo:               |                |                                      |  |   |  |                      |
| Mujer               | 88 (50,60)     | 21 (51,20)                           | 23 (60,50)   | 22 (44)   | 22 (48,90)   | 0,488                |
| Varón               | 86 (49,40)     | 20 (48,80)                           | 15 (39,50)   | 28 (56)   | 23 (51)  |                      |
| Edad (años):        | 75 (66-85)     | 72 (63-84,50)                        | 74,50 (62-84)  | 75 (65,75-86)   | 80 (68-86,50)  | 0,528 <sup>f</sup>   |
| Servicio:           |                |                                      |  |   |  |                      |
| Médico              | 145 (83,30)    | 34 (82,90)                           | 32 (84,20)   | 40 (80)   | 39 (86,70)   | 0,853                |
| Quirúrgico          | 29 (16,70)     | 7 (17,10)                            | 6 (15,80)  | 10 (20)   | 6 (13,30)  |                      |
| Diabetes mellitus   | 43 (24,70)     | 14 (34,10)                           | 4 (10,50)  | 13 (26)   | 12 (26,70)   | 0,102                |
| Enf. cardiovascular | 53 (30,50)     | 14 (34,10)                           | 16 (42,10)   | 11 (22)   | 12 (26,70)   | 0,196                |
| Enf. neurológica    | 44 (25,30)     | 9 (22)                               | 9 (23,70)  | 14 (28)   | 12 (26,70)   | 0,912                |
| Neumopatía crónica  | 41 (23,60)     | 8 (19,50)                            | 10 (26,30)   | 17 (34)   | 6 (13,30)  | 0,104                |
| Hepatopatía crónica | 12 (6,90)      | 10 (24,40)                           | 0 (0)  | 2 (4)   | 0 (0)  | <0,001               |
| Enf. Renal crónica  | 65 (37,40)     | 12 (29,30)                           | 15 (39,50)   | 15 (30)   | 23 (51,10)   | 0,111                |
| Neoplasia:          |                |                                      |  |   |  |                      |
| Sólida              | 52 (29,90)     | 12 (29,30)                           | 11 (28,90)   | 16 (32)   | 13 (28,90)   | 0,982                |

|                             |            |            |            |            |            |                    |
|-----------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|--------------------|
| Hematológica                | 8 (4,60)   | 1 (2,40)   | 2 (5,30)   | 2 (4)      | 3 (6,70)   |                    |
| Inmunodepresión             | 24 (19,50) | 7 (17,10)  | 6 (15,80)  | 13 (26)    | 8 (17,80)  | 0,590              |
| Foco:                       |            |            |            |            |            |                    |
| Urinario                    | 61 (35,10) | 13 (31,70) | 9 (23,70)  | 20 (40)    | 19 (42,20) | 0,197              |
| Desconocido                 | 50 (28,70) | 16 (39)    | 10 (26,30) | 10 (26,30) | 13 (28,90) |                    |
| Abdominal                   | 35 (20,10) | 7 (17,10)  | 8 (21,10)  | 8 (21,10)  | 9 (20)     |                    |
| Respiratorio                | 14 (8)     | 1 (2,40)   | 8 (21,10)  | 4 (8)      | 1 (2,20)   |                    |
| Catéter venoso              | 5 (2,90)   | 2 (4,90)   | 0 (0)      | 2 (4)      | 1 (2,20)   |                    |
| Otros                       | 9 (5,20)   | 2 (4,90)   | 3 (7,90)   | 2 (4)      | 2 (4,40)   |                    |
| Origen:                     |            |            |            |            |            |                    |
| Comunitario                 | 82 (47,10) | 19 (46,30) | 18 (47,40) | 27 (54)    | 18 (40)    | 0,073              |
| Cuidados sanit.             | 61 (35,10) | 12 (29,30) | 9 (23,70)  | 4 (8)      | 6 (13,30)  |                    |
| Nosocomial                  | 31 (17,80) | 10 (24,40) | 11 (28,90) | 9 (38)     | 21 (46,70) |                    |
| Índice de Pitt <sup>g</sup> | 1 (0-2)    | 1 (0-2)    | 1 (0-2)    | 1 (0-2)    | 0 (0-2)    | 0,724 <sup>f</sup> |
| Microorganismo:             |            |            |            |            |            |                    |
| <i>E. coli</i>              | 101 (58)   | 24 (28,50) | 18 (47,40) | 31 (62)    | 28 (62,20) | 0,314              |
| <i>K. pneumoniae</i>        | 19 (10,90) | 7 (17,10)  | 6 (15,80)  | 2 (4)      | 4 (8,90)   |                    |
| <i>P. aeruginosa</i>        | 12 (6,90)  | 3 (7,30)   | 2 (5,30)   | 5 (10)     | 2 (4,40)   |                    |
| <i>H. influenzae</i>        | 7 (4)      | 0 (0)      | 4 (10,50)  | 2 (4)      | 1 (2,20)   |                    |
| <i>K. oxytoca</i>           | 5 (2,90)   | 1 (2,40)   | 1 (2,60)   | 1 (2)      | 2 (4,40)   |                    |
| <i>E. cloacae</i>           | 5 (2,90)   | 2 (4,90)   | 1 (2,60)   | 0 (0)      | 2 (4,40)   |                    |
| <i>M. morgani</i>           | 5 (2,90)   | 2 (4,90)   | 0 (0)      | 1 (2)      | 2 (4,40)   |                    |
| <i>P. mirabilis</i>         | 4 (2,30)   | 1 (2,40)   | 0 (0)      | 3 (6)      | 0 (0)      |                    |
| Otros                       | 16 (9,20)  | 1 (2,40)   | 6 (15,80)  | 5 (10)     | 4 (8,90)   |                    |
| Multirresistencia:          |            |            |            |            |            |                    |
| MDR                         | 55 (31,60) | 13 (31,70) | 7 (18,40)  | 16 (32)    | 19 (42,20) | 0,243              |
| XDR                         | 1 (0,60)   | 0 (0)      | 0 (0)      | 1 (2)      | 0 (0)      |                    |
| Resistencia a BL:           |            |            |            |            |            |                    |
| BLEE                        | 21 (12,10) | 6 (14,60)  | 2 (5,30)   | 6 (12)     | 7 (15,60)  | 0,188              |
| AmpC                        | 14 (8)     | 3 (7,30)   | 3 (7,90)   | 1 (2)      | 7 (15,60)  |                    |
| Carbapenemasa               | 0 (0)      | 0 (0)      | 0 (0)      | 0 (0)      | 0 (0)      |                    |
| Resistencia a quinolonas    | 42 (24,40) | 13 (31,70) | 5 (13,50)  | 12 (24,50) | 12 (26,70) | 0,297              |

Tabla 1: Características demográficas, clínicas y microbiológicas de los pacientes, por grupos.

Variables cuantitativas expresadas como N (%). Variables cualitativas expresadas como Mediana (Rango intercuartílico). Enf.: Enfermedad. MDR: Multirresistente (siglas en inglés). XDR: Extremadamente resistente (siglas en inglés). BL: Betalactámicos. BLEE: Betalactamasa de Espectro Extendido. Cuidados sanit.: Asociado a cuidados sanitarios. <sup>a</sup>: noviembre 2015-abril 2016. <sup>b</sup>: noviembre 2016-abril 2017. <sup>c</sup>: noviembre 2017-abril 2018. <sup>d</sup>: noviembre 2018-abril 2019. <sup>e</sup>: p-valores basados en la prueba de Chi cuadrado, excepto que se indique lo contrario. <sup>f</sup>: Prueba de Kruskal-Wallis. <sup>g</sup>: Índice de valoración de gravedad aguda de la bacteriemia de Pitt.

## 9.2 Valoración de la calidad de la prescripción

En cuanto al grado de optimización del tratamiento (tablas 2 y 3 y figura 2), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tratamiento empírico entre los distintos grupos. Sin embargo, sí que se objetivó una tendencia a la mejoría al comparar el grupo previo a la intervención con los años de la intervención, sin alcanzar la significación estadística (41,5% respecto

a 57,9%,  $p=0,065$ ). No obstante, sí que se objetivó un aumento estadísticamente significativo respecto a los porcentajes de tratamiento dirigido y global óptimos, tanto una mejoría progresiva por periodos (43,9% en el previo, 68,4% en el primer año, 74% en el segundo y 88,9% en el tercero,  $p<0,001$ , para el tratamiento dirigido; 19,5%, 34,2%, 40% y 46,7%,  $p=0,013$ , para el tratamiento global), como un incremento al comparar los periodos previo y posterior a la intervención (43,9% frente a 77,4%,  $p<0,001$  para el tratamiento dirigido; 19,5% frente a 42,9%,  $p=0,007$  para el tratamiento global).

| Variable                         | Total<br>N=174 | Preintervención <sup>a</sup><br>N=41 | Postintervención<br>1 <sup>er</sup> año <sup>b</sup><br>N=38 | Postintervención<br>2 <sup>o</sup> año <sup>c</sup><br>N=50 | Postintervención<br>3 <sup>er</sup> año <sup>d</sup><br>N=45 | p-valor <sup>e</sup> |
|----------------------------------|----------------|--------------------------------------|--|---|--|----------------------|
| Tto. empírico óptimo             | 94 (54)        | 17 (41,5)                            | 23 (60,50)   | 27 (54)   | 27 (60)  | 0,273                |
| Tto. dirigido óptimo             | 121<br>(69,50) | 18 (43,9)                            | 26 (68,40)   | 37 (74)   | 40 (88,90)   | <0,001               |
| Tto. global óptimo               | 65 (37,40)     | 8 (19,5)                             | 13 (34,20)   | 20 (40)   | 21 (46,70)   | 0,013                |
| Duración del tratamiento (días): | 14 (10-14)     | 14 (11-16,50)                        | 14 (10-16,25)  | 14 (10-14)  | 14 (10-14)   | 0,615 <sup>f</sup>   |
| Exitus a los 30 días             | 23 (13,20)     | 6 (14,60)                            | 6 (15,80)  | 6 (12)  | 5 (11,10)  | 0,912                |
| Reingreso a los 30 días          | 24 (13,80)     | 6 (14,60)                            | 3 (7,90)   | 9 (18)  | 6 (13,30)  | 0,596                |
| Estancia hospitalaria (días):    | 7 (4-12)       | 8 (5-15,50)                          | 9,50 (5,75-20,75)  | 6 (4-9)   | 5 (4-8)  | 0,001 <sup>f</sup>   |

Tabla 2: Optimización del tratamiento, *exitus*, reingresos y estancia hospitalaria en los diferentes periodos del estudio. Variables cuantitativas expresadas como N (%). Variables cualitativas expresadas como Mediana (Rango intercuartílico). Tto.: Tratamiento. <sup>a</sup>: noviembre 2015-abril 2016. <sup>b</sup>: noviembre 2016-abril 2017. <sup>c</sup>: noviembre 2017-abril 2018. <sup>d</sup>: noviembre 2018-abril 2019. <sup>e</sup>: p-valores basados en la prueba de Chi cuadrado, excepto que se indique lo contrario. <sup>f</sup>: Prueba de Kruskal-Wallis.

| Variable                         | Total<br>N=174 | Preintervención <sup>a</sup><br>N=41 | Postintervención <sup>b</sup><br>N=133 | p-valor <sup>c</sup> |
|----------------------------------|----------------|--------------------------------------|--|----------------------|
| Tratamiento empírico óptimo      | 94 (54)        | 17 (41,50)                           | 77 (57,90)                             | 0,065                |
| Tratamiento dirigido óptimo      | 121 (69,50)    | 18 (43,90)                           | 103 (77,40)                            | <0,001               |
| Tratamiento global óptimo        | 65 (37,40)     | 8 (19,50)                            | 57 (42,90)                             | 0,007                |
| Duración del tratamiento (días): | 14 (10-14)     | 14 (11-16,50)                        | 14 (10-14)                             | 0,429 <sup>d</sup>   |
| Exitus a los 30 días             | 23 (13,20)     | 6 (14,60)                            | 17 (12,80)                             | 0,759                |
| Reingreso a los 30 días          | 24 (13,80)     | 6 (14,60)                            | 18 (13,50)                             | 0,858                |
| Estancia hospitalaria (días):    | 7 (4-12)       | 8 (5-8)                              | 7 (4-7)                                | 0,116 <sup>d</sup>   |

Tabla 3: Optimización del tratamiento, *exitus*, reingresos y estancia hospitalaria en los grupos pre y postintervención. Variables cuantitativas expresadas como N (%). Variables cualitativas expresadas como Mediana (Rango intercuartílico). <sup>a</sup>: noviembre 2015-abril 2016. <sup>b</sup>: noviembre 2016-abril 2017, noviembre 2017-abril 2018 y noviembre 2018-Abril 2019. <sup>c</sup>: p-valores basados en la prueba de Chi cuadrado, excepto que se indique lo contrario. <sup>d</sup>: Prueba de Kruskal-Wallis

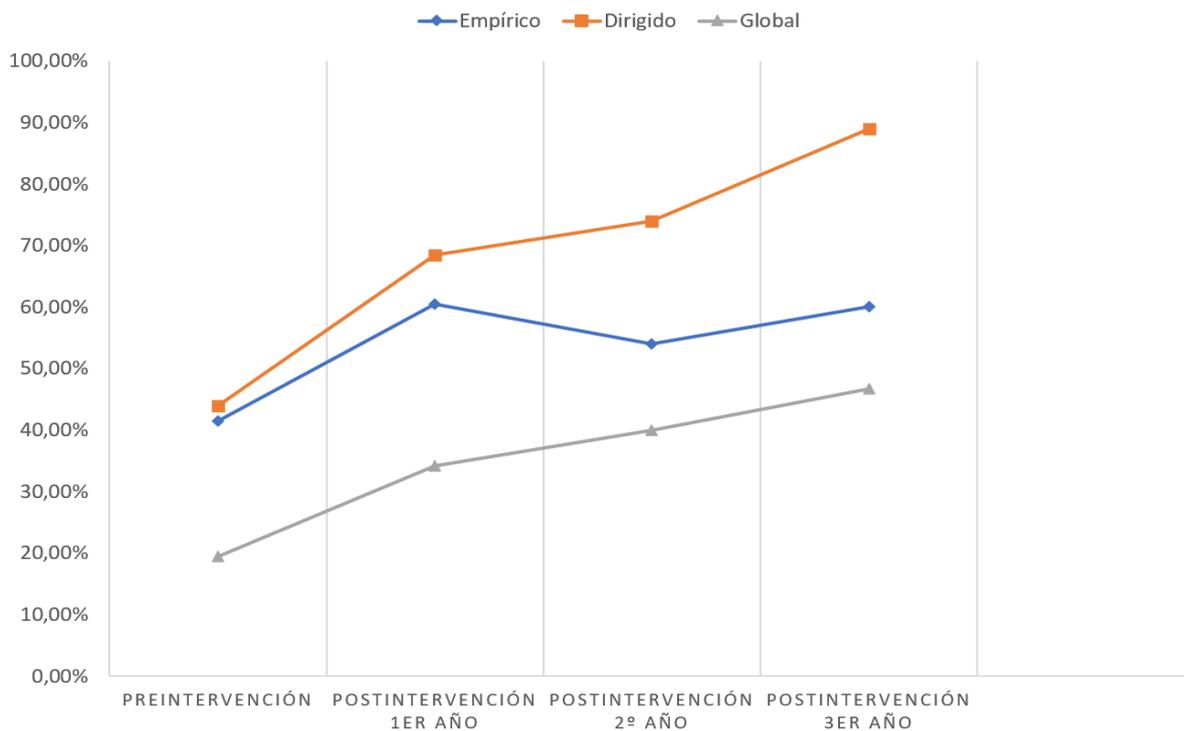


Figura 2: Evolución del grado de optimización del tratamiento

También se recogieron los motivos por los que el tratamiento no fue considerado óptimo (tabla 4), siendo lo más frecuente la falta de adecuación a las guías en el tratamiento empírico (83,8%), seguido por la ausencia de actividad *in vitro* del agente antibiótico (27,5%), mientras que para el tratamiento dirigido fueron no desescalar o secuenciar (62,3%) y la falta de adecuación a las guías (28,3%).

| Variable                     | Total      | Preintervención <sup>a</sup> | Postintervención 1 <sup>er</sup> año <sup>b</sup> | Postintervención 2 <sup>o</sup> año <sup>c</sup> | Postintervención 3 <sup>er</sup> año <sup>d</sup> | p-valor <sup>e</sup> |
|------------------------------|------------|------------------------------|---|--|---|----------------------|
| Tto. empírico no óptimo:     | 80         | 24                           | 15  | 23   | 18  |                      |
| No actividad <i>in vitro</i> | 22 (27,50) | 7 (29,20)                    | 4 (26,70)   | 6 (26,10)  | 5 (27,80)   | 0,996                |
| No adecuación a guías        | 67 (83,80) | 20 (83,30)                   | 13 (86,70)  | 19 (82,60)                                       | 15 (83,30)  | 0,989                |
| Dosis inadecuada             | 1 (1,30)   | 0 (0)                        | 0 (0)   | 0 (0)  | 1 (1,30)  | 0,322                |
| Tto. dirigido no óptimo:     | 53         | 23                           | 12  | 13   | 5   |                      |
| No actividad <i>in vitro</i> | 3 (5,70)   | 2 (8,70)                     | 0 (0)   | 1 (7,70)   | 0 (0)   | 0,678                |
| No adecuación a guías        | 15 (28,30) | 8 (34,80)                    | 4 (33,30)   | 2 (15,40)  | 1 (20)  | 0,601                |
| Dosis inadecuada             | 4 (7,50)   | 2 (8,70)                     | 1 (8,30)  | 1 (7,70)   | 0 (0)   | 0,927                |
| No secuenciar                | 33 (62,30) | 12 (52,20)                   | 8 (66,70)   | 10 (76,90)                                       | 3 (60)  | 0,513                |
| Duración inadecuada          | 9 (17)     | 2 (8,70)                     | 3 (25)  | 1 (7,70)   | 3 (60)  | 0,029                |

Tabla 4: Motivos por los que se consideró el tratamiento como no óptimo.

Variables cualitativas expresadas como N (%). Tto: Tratamiento. <sup>a</sup>: noviembre 2015-abril 2016. <sup>b</sup>: noviembre 2016-abril 2017. <sup>c</sup>: noviembre 2017-abril 2018. <sup>d</sup>: noviembre 2018-abril 2019. <sup>e</sup>: p-valores basados en la prueba de Chi cuadrado, excepto que se indique lo contrario.

A continuación, se realizó un análisis univariante y multivariante de la asociación de las distintas variables con el porcentaje de tratamiento antibiótico óptimo (tablas 5 y 6), en sus tres componentes (empírico, dirigido y global). Aunque no alcanzaron la significación estadística, sí que mostraron una tendencia a la mejoría del tratamiento empírico la intervención del PROA (ORa 2,06, IC 95% 0,92-4,61, p=0,078 en el análisis multivariante) y el periodo del tercer año tras su implementación (ORa 2,43, IC 95% 0,93-6,41, p=0,072). No obstante, la intervención del PROA sí que demostró una asociación estadísticamente significativa con una mayor probabilidad de tratamiento dirigido (ORa 3,71, IC 95% 1,60-8,58, p=0,002) y global (ORa 3,31, IC 95% 1,27-8,58, p=0,014) óptimos. Además, al analizar dicha asociación en función del tiempo tras la instauración del PROA, también se asociaron a una mayor probabilidad de tratamiento dirigido y global óptimos los periodos del segundo año (ORa 3,26, IC 95% 1,25-8,50, p=0,015 para el dirigido y ORa 3,07, IC 95% 1,08-8,74, p=0,035 para el global) y el tercero tras su implementación (ORa 9,23, IC 95% 2,60-32,69, p=0,001 para el dirigido y ORa 5,14, IC 95% 1,73-15,31, p=0,003 para el global).

| Variable            | Tratamiento empírico óptimo |                      | Tratamiento dirigido óptimo |                      | Tratamiento global óptimo |                      |
|---------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|
|                     | OR (IC 95%)                 | p-valor <sup>b</sup> | OR (IC 95%)                 | p-valor <sup>b</sup> | OR (IC 95%)               | p-valor <sup>b</sup> |
| Sexo Varón          | 0,87 (0,48-1,59)            | 0,657                | 0,59 (0,31-1,14)            | 0,113                | 0,81 (0,44-1,50)          | 0,505                |
| Edad (años):        |                             |                      |                             |                      |                           |                      |
| ≤ 65                | 1 (referencia)              |                      | 1 (referencia)              |                      | 1 (referencia)            |                      |
| 66-85               | 0,47 (0,22-0,99)            | 0,050                | 1,97 (0,92-4,22)            | 0,081                | 0,75 (0,35-1,59)          | 0,456                |
| ≥86                 | 0,71 (0,29-1,77)            | 0,467                | 2,94 (1,09-7,93)            | 0,034                | 0,92 (0,38-2,26)          | 0,857                |
| Servicio Quirúrgico | 1,25 (0,56-2,81)            | 0,586                | 1,46 (0,58-3,66)            | 0,418                | 1,23 (0,54-2,76)          | 0,624                |
| Diabetes mellitus   | 0,52 (0,26-1,05)            | 0,065                | 0,763 (0,37-1,59)           | 0,468                | 0,66 (0,31-1,38)          | 0,266                |
| Enf. cardiovascular | 0,67 (0,35-1,29)            | 0,230                | 1,02 (0,51-2,06)            | 0,959                | 0,72 (0,36-1,42)          | 0,341                |
| Enf. neurológica    | 0,71 (0,36-1,42)            | 0,332                | 1,68 (0,76-3,72)            | 0,197                | 0,83 (0,40-1,69)          | 0,604                |
| Neumopatía crónica  | 0,76 (0,38-1,53)            | 0,441                | 0,60 (0,29-1,25)            | 0,173                | 0,83 (0,40-1,74)          | 0,627                |
| Hepatopatía crónica | 0,59 (0,8-1,92)             | 0,373                | 0,19 (0,06-0,67)            | 0,005                | 0,54 (0,14-2,06)          | 0,359                |
| Enf. Renal crónica  | 0,99 (0,53-1,83)            | 0,971                | 2,03 (0,99-4,13)            | 0,048                | 1,63 (0,87-3,071)         | 0,126                |
| Neoplasia:          |                             |                      |                             |                      |                           |                      |
| Sólida              | 1,55 (0,79-3,02)            | 0,202                | 0,88 (0,43-1,80)            | 0,722                | 1,21 (0,62-2,37)          | 0,585                |
| Hematológica        | 0,97 (0,23-4,05)            | 0,962                | 0,23 (0,05-1,04)            | 0,056                | 1,07 (0,24-4,70)          | 0,930                |
| Inmunodepresión     | 1,48 (0,69-3,19)            | 0,313                | 0,65 (0,30-1,41)            | 0,272                | 1,22 (0,57-2,63)          | 0,608                |
| Foco:               |                             |                      |                             |                      |                           |                      |
| Otros               | 1 (Referencia)              |                      | 1 (Referencia)              |                      | 1 (Referencia)            |                      |
| Urinario            | 0,31 (0,09-1,14)            | 0,078                | 1,30 (0,37-4,52)            | 0,684                | 0,75 (0,23-2,51)          | 0,640                |
| Desconocido         | 0,44 (0,13-1,56)            | 0,205                | 1,33 (0,39-4,51)            | 0,650                | 0,70 (0,21-2,29)          | 0,555                |
| Abdominal           | 0,87 (0,22-3,41)            | 0,845                | 1,61 (0,42-6,07)            | 0,486                | 1,26 (0,36-4,39)          | 0,718                |
| Respiratorio        | 0,30 (0,06-1,44)            | 0,133                | 0,74 (0,16-3,39)            | 0,699                | 0,36 (0,07-1,91)          | 0,232                |
| Origen:             |                             |                      |                             |                      |                           |                      |
| Comunitario         | 1 (Referencia)              |                      | 1 (Referencia)              |                      | 1 (Referencia)            |                      |
| Cuidados sanit.     | 0,97 (0,42-2,21)            | 0,937                | 0,75 (0,31-1,81)            | 0,524                | 1,01 (0,42-2,39)          | 0,991                |
| Nosocomial          | 1,22(0,63-2,38)             | 0,558                | 0,99 (0,48-2,05)            | 0,975                | 1,27 (0,64-2,51)          | 0,493                |

|   |                   |                    |                    |        |                   |                    |
|---|-------------------|--------------------|--------------------|--------|-------------------|--------------------|
| Índice de Pitt <sup>a</sup> :                     |                   |                    |                    |        |                   |                    |
| 0-1   | 1 (Referencia)    |                    | 1 (Referencia)     |        | 1 (Referencia)    |                    |
| 2-3   | 1,23 (0,64-2,35)  | 0,530              | 0,56 (0,28-1,11)   | 0,094  | 0,76 (0,39-1,48)  | 0,414              |
| ≥4  | 0,72 (0,18-2,81)  | 0,632              | 0,70 (0,16-2,99)   | 0,630  | 0,76 (0,18-3,19)  | 0,703              |
| Microorganismo:                                   |                   |                    |                    |        |                   |                    |
| Otros   | 1 (Referencia)    |                    | 1 (Referencia)     |        | 1 (Referencia)    |                    |
| <i>E. coli</i>                                    | 0,90 (0,43-1,85)  | 0,769              | 0,90 (0,41-1,99)   | 0,801  | 1,02 (0,49-2,14)  | 0,954              |
| <i>K. pneumoniae</i>                              | 1,03 (0,34-3,09)  | 0,956              | 1,12 (0,33-3,80)   | 0,856  | 0,95 (0,31-2,91)  | 0,925              |
| <i>P. aeruginosa</i>                              | 0,38 (0,10-1,44)  | 0,153              | 0,56 (0,15-2,11)   | 0,392  | 0,54 (0,13-2,30)  | 0,406              |
| Multirresistencia (MDR)                           | 0,91 (0,48-1,73)  | 0,772              | 1,07 (0,53-2,16)   | 0,850  | 0,83 (0,42-1,61)  | 0,575              |
| Resistencia a BL:                                 |                   |                    |                    |        |                   |                    |
| BLEE  | 0,59 (0,23-1,48)  | 0,587              | 1,97 (0,63-6,19)   | 0,247  | 1,00 (0,39-2,57)  | 0,998              |
| AmpC  | 0,78 (0,26-2,35)  | 0,782              | 0,83 (0,26-2,63)   | 0,834  | 0,65 (0,19-2,17)  | 0,483              |
| Resistencia a quinolonas                          | 0,83 (0,41-1,67)  | 0,602              | 1,35 (0,62-2,93)   | 0,455  | 0,92 (0,45-1,89)  | 0,818              |
| Intervención del PROA                             | 1,94 (0,95-3,95)  | 0,065              | 4,39 (2,10-9,18)   | <0,001 | 3,09 (1,33-7,20)  | 0,007              |
| Período de estudio:                               |                   |                    |                    |        |                   |                    |
| Preintervención <sup>d</sup>                      | 1 (referencia)    |                    | 1 (Referencia)     |        | 1 (referencia)    |                    |
| Postintervención 1 <sup>er</sup> año <sup>e</sup> | 2,17 (0,88-5,32)  | 0,092              | 2,77 (1,10-6,95)   | 0,030  | 2,15 (0,77-5,96)  | 0,144              |
| Postintervención 2 <sup>o</sup> año <sup>f</sup>  | 1,66 (0,72-3,82)  | 0,235              | 3,64 (1,50-8,80)   | 0,004  | 2,75 (1,06-7,16)  | 0,038              |
| Postintervención 3 <sup>er</sup> año <sup>g</sup> | 2,12 (0,90-5,01)  | 0,088              | 10,22 (3,35-31,20) | <0,001 | 4,71 (1,79-12,43) | 0,002              |
| Acep. de la recomendación sobre tto. empírico     | 3,47 (0,60-19,95) | 0,200 <sup>e</sup> |                    |        | 1,58 (0,28-9,04)  | 0,695 <sup>e</sup> |
| Acep. de la recomendación sobre tto. dirigido     | No procede        |                    | 14,70 (4,95-43,65) | <0,001 | 2,23 (0,84-5,88)  | 0,101              |
| Tto. empírico óptimo                              | No procede        |                    | 2,07 (1,07-3,99)   | 0,028  | No procede        |                    |

Tabla 5: Análisis univariante de la probabilidad de mejoría del tratamiento empírico, dirigido y global.

OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de confianza. Enf.: Enfermedad. MDR: Multirresistente (siglas en inglés). BL:

Betalactámicos. BLEE: Betalactamasa de Espectro Extendido. Cuidados sanit.: Asociado a cuidados sanitarios.

Postinterv.: Postintervención. Acep.: Aceptación. Tto.: Tratamiento. <sup>a</sup>: Índice de valoración de gravedad aguda de la

bacteriemia de Pitt. <sup>b</sup>: p-valores basados en la prueba de Chi cuadrado para variables cualitativas dicotómicas, y en

regresión logística para variables cualitativas no dicotómicas. <sup>c</sup>: Prueba exacta de Fisher. <sup>d</sup>: noviembre 2015-abril 2016.

<sup>e</sup>: noviembre 2016-abril 2017. <sup>f</sup>: noviembre 2017-abril 2018. <sup>g</sup>: noviembre 2018-abril 2019

| Variable              | Tratamiento empírico óptimo |         | Tratamiento dirigido óptimo |         | Tratamiento global óptimo |         |
|-----------------------|-----------------------------|---------|-----------------------------|---------|---------------------------|---------|
|                       | ORa <sup>a</sup> (IC 95%)   | p-valor | ORa <sup>a</sup> (IC 95%)   | p-valor | ORa <sup>a</sup> (IC 95%) | p-valor |
| Edad (años):          |                             |         |                             |         |                           |         |
| ≤ 65                  | 1 (Referencia)              |         | 1 (Referencia)              |         | 1 (Referencia)            |         |
| 66-85                 | 0,46 (0,20-1,03)            | 0,058   | 1,81 (0,74-4,41)            | 0,194   | 0,60 (0,27-1,36)          | 0,224   |
| ≥86                   | 0,76 (0,27-2,12)            | 0,607   | 2,12 (0,66-6,84)            | 0,209   | 0,72 (0,26-2,02)          | 0,537   |
| Diabetes mellitus     | 0,61 (0,28-1,33)            | 0,214   | 1,17 (0,47-2,88)            | 0,740   | 0,72 (0,32-1,63)          | 0,426   |
| Hepatopatía crónica   | 1,14 (0,28-4,69)            | 0,852   | 0,44 (0,09-2,08)            | 0,300   | 1,46 (0,30-7,18)          | 0,644   |
| Enf. Renal crónica    | 1,07 (0,54-2,11)            | 0,846   | 1,70 (0,75-3,86)            | 0,204   | 1,77 (0,88-3,55)          | 0,110   |
| Neoplasia:            |                             |         |                             |         |                           |         |
| Sólida                | 1,55 (0,77-3,16)            | 0,222   | 0,90 (0,40-2,04)            | 0,805   | 1,21 (0,59-2,49)          | 0,598   |
| Hematológica          | 0,93 (0,21-4,12)            | 0,931   | 0,16 (0,03-0,81)            | 0,027   | 0,90 (0,19-4,20)          | 0,894   |
| Intervención del PROA | 2,06 (0,92-4,61)            | 0,078   | 3,71 (1,60-8,58)            | 0,002   | 3,31 (1,27-8,58)          | 0,014   |

|   |                  |       |                     |        |                   |       |
|---|------------------|-------|---------------------|--------|-------------------|-------|
| Período de estudio:<br>Preintervención <sup>b</sup>       | 1 (Referencia)   |       | 1 (Referencia)      |        | 1 (Referencia)    |       |
| Postintervención 1 <sup>er</sup> año <sup>c</sup>         | 2,31 (0,84-6,31) | 0,103 | 2,28 (0,80-6,49)    | 0,123  | 2,18 (0,69-6,82)  | 0,183 |
| Postintervención 2 <sup>o</sup> año <sup>d</sup>          | 1,72 (0,70-4,26) | 0,240 | 3,26 (1,25-8,50)    | 0,015  | 3,07 (1,08-8,74)  | 0,035 |
| Postintervención 3 <sup>er</sup> año <sup>e</sup>         | 2,43 (0,93-6,41) | 0,072 | 9,23 (2,60-32,69)   | 0,001  | 5,14 (1,73-15,31) | 0,003 |
| Aceptación de la recomendación sobre tratamiento dirigido | No procede       |       | 27,28 (6,92-107,57) | <0,001 | 2,44 (0,88-6,74)  | 0,086 |
| Tto. empírico óptimo                                      | No procede       |       | 2,07 (0,98-4,35)    | 0,055  | No procede        |       |

Tabla 6: Análisis multivariante de la probabilidad de mejoría del tratamiento empírico, dirigido y global.

ORa: Odds Ratio ajustado. Tto.: Tratamiento. <sup>a</sup>: Odds ratio ajustados para el resto de las variables de la tabla. <sup>b</sup>:

noviembre 2015-abril 2016. <sup>c</sup>: noviembre 2016-abril 2017. <sup>d</sup>: noviembre 2017-abril 2018. <sup>e</sup>: noviembre 2018-abril 2019.

### 9.3 Recomendaciones del PROA y tasa de aceptación

Se realizaron un total de 236 recomendaciones por parte del equipo PROA (tabla 7), con un grado de aceptación global del 82,5%. Sobre el tratamiento empírico, la recomendación más frecuente fue la de mantener el tratamiento (90/99), con un grado de aceptación del 93,9%. En cuanto al tratamiento dirigido (116 recomendaciones), la más frecuente fue desescalar el tratamiento (80 recomendaciones), con una tasa de aceptación del 79,3%. Se realizaron 69 recomendaciones sobre la duración del tratamiento antimicrobiano, con una aceptación del 73,1%.

| Variable   | Postint.<br>1 <sup>er</sup> año <sup>a</sup> | Acept.<br>N (%) | Postint.<br>2 <sup>o</sup> año <sup>b</sup> | Acept.<br>N (%) | Postint.<br>3 <sup>er</sup> año <sup>c</sup> | Acept.<br>N (%) | Total | Acept.<br>N (%) |
|--|--|-----------------|---|-----------------|--|-----------------|-------|-----------------|
| Recomendaciones sobre el tto. empírico:          | 29   | 28 (96,60)      | 36  | 33 (91,70)      | 34   | 32 (94,10)      | 99    | 93 (93,90)      |
| Mantener   | 28   | 27 (96,40)      | 32  | 30 (93,80)      | 30   | 29(96,70)       | 90    | 86 (95,60)      |
| Escalar  | 1  | 1 (100)         | 2   | 2 (100)         | 3  | 2 (66,70)       | 6     | 5 (83,30)       |
| Desescalar                                       | 0  |                 | 2   | 1 (50)          | 1  | 1 (100)         | 3     | 2 (66,70)       |
| Recomendaciones sobre el tto. dirigido:          | 27   | 23 (85,20)      | 48  | 33 (68,80)      | 41   | 36 (87,80)      | 116   | 92 (79,30)      |
| Mantener   | 7  | 7 (100)         | 9   | 7 (77,80)       | 5  | 5 (100)         | 21    | 19 (90,50)      |
| Escalar  | 6  | 6 (100)         | 5   | 4 (80)          | 4  | 3 (75)          | 15    | 13 (86,70)      |
| Desescalar                                       | 14   |                 | 34  |                 | 32   |                 | 80    | 60 (75)         |
| Recomendaciones sobre la duración                | 20   | 14 (73,70)      | 26  | 19 (73,10)      | 23   | 16 (72,70)      | 69    | 49 (73,10)      |
| Recomendaciones sobre de pruebas complementarias | 0  |                 | 1   | 1 (100)         | 1  | 1 (100)         | 2     | 2 (100)         |
| Total  | 76   | 65 (85,50)      | 111   | 86 (77,50)      | 99   | 85 (85,90)      | 286   | 236 (82,50)     |

Tabla 7: Recomendaciones realizadas por parte del PROA, y grado de aceptación

Postint.: Postintervención. Acept.: Aceptación. <sup>a</sup>: noviembre 2016-abril 2017. <sup>b</sup>: noviembre 2017-abril 2018. <sup>c</sup>: noviembre 2018-abril 2019

#### 9.4 Análisis de las variables de resultado clínicas

Respecto a las variables clínicas (Tablas 2 y 3), sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la estancia hospitalaria en el periodo del primer año tras la intervención respecto al resto (Me 9,50 días, RIC 5,75-20,75; frente a 8 (5-15,50) días en el previo, 6 (4-9) días en el segundo año y 5 (4-8) días en el tercero,  $p=0,001$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que fallecieron con tratamiento empírico no óptimo entre los periodos pre y postintervención. No obstante, de los 23 pacientes que fallecieron, el 50% del periodo preintervención (3/6) no recibieron un tratamiento empírico óptimo, frente al 35,3% (6/17) en el periodo postintervención, sin alcanzar la significación estadística ( $p=0,643$ )

También se analizó la relación de las distintas variables con la mortalidad (tabla 8), reingresos a los 30 días (tabla 9), y la estancia hospitalaria mayor de 7 días (tabla 10). En el análisis multivariante, se asociaron de manera estadísticamente significativa a una mayor probabilidad de fallecimiento a los 30 días la presencia de una neoplasia hematológica (ORa 16,81, IC 95% 2,52-112,10,  $p=0,004$ ) y el valor del índice de bacteriemias de Pitt  $\geq 4$  (ORa 17,11, IC 95% 2,92-100,38,  $p=0,02$ ).

| Variable  | OR (IC 95%)       | p-valor <sup>a</sup> | ORa (IC 95%)        | p-valor <sup>b</sup> |
|---|-------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| Enf. neurológica                                  | 2,65 (1,07-6,57)  | 0,031                | 1,26 (0,38-4,25)    | 0,706                |
| Neoplasia:  |                   |                      |                     |                      |
| Sólida  | 1,21 (0,45-3,23)  | 0,706                | 1,36 (0,43-4,34)    | 0,606                |
| Hematológica                                      | 4,66 (0,99-21,82) | 0,051                | 16,81 (2,52-112,10) | 0,004                |
| Índice de Pitt <sup>c</sup> :                     |                   |                      |                     |                      |
| 0-1   | 1 (Referencia)    |                      | 1 (Referencia)      |                      |
| 2-3   | 2,34 (0,89-6,14)  | 0,084                | 2,53 (0,84-7,63)    | 0,099                |
| $\geq 4$  | 8,80 (2,00-6,14)  | 0,004                | 17,11 (2,92-100,38) | 0,002                |
| Multirresistencia (MDR)                           | 4,14 (1,67-10,29) | 0,002                | 1,19 (0,32-4,47)    | 0,796                |
| Resistencia a quinolonas                          | 6,72 (2,65-17,29) | <0,001               | 8,82 (2,04-38,21)   | 0,004                |
| Intervención del PROA                             | 0,86 (0,31-2,33)  | 0,759                | 0,87 (0,27-2,80)    | 0,814                |
| Período de estudio:                               |                   |                      |                     |                      |
| Preintervención <sup>d</sup>                      | 1 (Referencia)    |                      | 1 (Referencia)      |                      |
| Postintervención 1 <sup>er</sup> año <sup>e</sup> | 1,09 (0,32-3,74)  | 0,886                | 1,99 (0,42-9,37)    | 0,386                |
| Postintervención 2 <sup>o</sup> año <sup>f</sup>  | 0,80 (0,24-2,68)  | 0,712                | 0,76 (0,18-3,14)    | 0,701                |
| Postintervención 3 <sup>er</sup> año <sup>g</sup> | 0,73 (0,21-2,60)  | 0,626                | 0,57 (0,13-2,54)    | 0,462                |

Tabla 8: Variables relevantes con asociación con la mortalidad a los 30 días

OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de confianza. ORa: Odds Ratio ajustado para el resto de las variables de la tabla. Enf.: Enfermedad. MDR: Multirresistente (siglas en inglés). <sup>a</sup>: p-valores basados en la prueba de Chi cuadrado para variables cualitativas dicotómicas, y en regresión logística para variables cualitativas no dicotómicas. <sup>b</sup>: p-valores basados en regresión logística. <sup>c</sup>: Índice de valoración de gravedad aguda de la bacteriemia de Pitt. <sup>d</sup>: noviembre 2015-abril 2016. <sup>e</sup>: noviembre 2016-abril 2017. <sup>f</sup>: noviembre 2017-abril 2018. <sup>g</sup>: noviembre 2018-abril 2019

Por otro lado, sólo se asoció de manera estadísticamente significativa a una mayor probabilidad de reingreso a los 30 días en el análisis multivariante la presencia de una neoplasia sólida (ORa 5,64, IC 95% 1,56-20,38, p=0,008). El origen nosocomial de la bacteriemia se asoció a una mayor probabilidad de estancia hospitalaria superior a 7 días (ORa 24,68, IC 95% 5,10-119,34, p<0,001).

| Variable  | OR (IC 95%)       | p-valor <sup>a</sup> | ORa <sup>b</sup> (IC 95%) | p-valor <sup>b</sup> |
|---|-------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|
| Sexo varón  | 0,37 (0,15-0,94)  | 0,033                | 0,18 (0,05-0,56)          | 0,003                |
| Edad (años):                                      |                   |                      |                           |                      |
| ≤ 65  | 1 (Referencia)    |                      | 1 (Referencia)            |                      |
| 66-85   | 0,62 (0,24-1,56)  | 0,306                | 0,88 (0,29-2,64)          | 0,879                |
| ≥86   | 0,10 (0,01-0,80)  | 0,030                | 0,16 (0,02-1,59)          | 0,163                |
| Enf. cardiovascular                               | 0,08 (0,011-0,62) | 0,003                | 0,13 (0,015-1,07)         | 0,058                |
| Inmunosupresión                                   | 3 (1,18-7,61)     | 0,017                | 0,70 (0,18-2,71)          | 0,602                |
| Neoplasia:  |                   |                      |                           |                      |
| Sólida  | 4,30 (1,72-10,74) | 0,002                | 5,64 (1,56-20,38)         | 0,008                |
| Hematológica                                      | 1,67 (0,18-15,09) | 0,650                | 3,78 (0,25-56,03)         | 0,334                |
| Índice de Pitt <sup>c</sup> :                     |                   |                      |                           |                      |
| 0-1   | 1 (Referencia)    |                      | 1 (Referencia)            |                      |
| 2-3   | 1,50 (0,59-3,81)  | 0,393                | 1,53 (0,52-4,53)          | 0,438                |
| ≥4  | 4,00 (0,88-18,11) | 0,072                | 2,39 (0,41-14,11)         | 0,336                |
| Intervención del PROA                             | 0,91 (0,34-2,48)  | 0,858                | 0,81 (0,26-2,58)          | 0,725                |
| Período de estudio:                               |                   |                      |                           |                      |
| Preintervención <sup>d</sup>                      | 1 (Referencia)    |                      | 1 (Referencia)            |                      |
| Postintervención 1 <sup>er</sup> año <sup>e</sup> | 0,50 (0,12-2,16)  | 0,353                | 0,23 (0,04-1,43)          | 0,116                |
| Postintervención 2 <sup>o</sup> año <sup>f</sup>  | 1,28 (0,42-3,95)  | 0,667                | 1,50 (0,40-5,56)          | 0,546                |
| Postintervención 3 <sup>er</sup> año <sup>g</sup> | 0,90 (0,27-3,04)  | 0,862                | 0,73 (0,17-3,13)          | 0,671                |

Tabla 9: Variables relevantes con asociación con la tasa de reingresos.

OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de confianza. ORa: Odds Ratio ajustado para el resto de las variables de la tabla. Enf.: Enfermedad. MDR: Multirresistente (siglas en inglés). <sup>a</sup>: p-valores basados en la prueba de Chi cuadrado para variables cualitativas dicotómicas, y en regresión logística para variables cualitativas no dicotómicas. <sup>b</sup>: p-valores basados en regresión logística. <sup>c</sup>: Índice de valoración de gravedad aguda de la bacteriemia de Pitt. <sup>d</sup>: noviembre 2015-abril 2016. <sup>e</sup>: noviembre 2016-abril 2017. <sup>f</sup>: noviembre 2017-abril 2018. <sup>g</sup>: noviembre 2018-abril 2019

Aunque la intervención del PROA no se asoció a una disminución de la mortalidad o los reingresos, sí que se asoció a una disminución de la probabilidad de la estancia hospitalaria superior a 7 días en el análisis univariante (OR 0,47, IC 95% 0,23-0,96, p=0,035), aunque esta asociación no se mantuvo en el análisis multivariante (ORa 0,69, IC 95% 0,27-1,73, p=0,424). No obstante, el periodo del tercer año tras su implementación sí que se asoció a una menor probabilidad de estancia hospitalaria mayor de 7 días (ORa 0,24, IC 95% 0,70-0,82, p=0,023).

| Variable  | OR (IC 95%)         | p-valor <sup>a</sup> | ORa (IC 95%)        | p-valor <sup>b</sup> |
|---|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| Hepatopatía crónica                               | 4,15 (1,08-15,89)   | 0,026                | 3,13 (0,59-16,53)   | 0,179                |
| Microorganismo:                                   |                     |                      |                     |                      |
| Otros   | 1 (Referencia)      |                      | 1 (Referencia)      |                      |
| <i>E. coli</i>                                    | 0,35 (0,16-0,72)    | 0,005                | 0,57 (0,22-1,48)    | 0,251                |
| <i>K. pneumoniae</i>                              | 1,17(0,38-3,56)     | 0,788                | 1,15 (0,27-4,89)    | 0,847                |
| <i>P. aeruginosa</i>                              | 0,68 (0,19-2,47)    | 0,680                | 0,59 (0,12-2,94)    | 0,524                |
| Origen:   |                     |                      |                     |                      |
| Comunitario                                       | 1 (Referencia)      |                      | 1 (Referencia)      |                      |
| Cuidados sanitarios                               | 1,78 (0,88-3,59)    | 0,107                | 1,75 (0,81-3,79)    | 0,155                |
| Nosocomial  | 37,20 (8,20-168,67) | <0,001               | 24,68 (5,10-119,34) | <0,001               |
| Resistencia a BL:                                 |                     |                      |                     |                      |
| BLEE  | 1,12 (0,44-2,81)    | 0,823                | 1,29 (0,44-3,84)    | 0,644                |
| AmpC  | 8,89 (1,92-41,27)   | 0,005                | 3,39 (0,54-21,21)   | 0,191                |
| Intervención del PROA                             | 0,47 (0,23-0,96)    | 0,035                | 0,69 (0,27-1,73)    | 0,424                |
| Período de estudio:                               |                     |                      |                     |                      |
| Preintervención <sup>c</sup>                      | 1 (Referencia)      |                      | 1 (Referencia)      |                      |
| Postintervención 1 <sup>er</sup> año <sup>d</sup> | 1,21 (0,49-3,00)    | 0,674                | 1,91 (0,62-5,93)    | 0,261                |
| Postintervención 2 <sup>o</sup> año <sup>e</sup>  | 0,37 (0,16-0,86)    | 0,021                | 0,65 (0,22-1,90)    | 0,436                |
| Postintervención 3 <sup>er</sup> año <sup>f</sup> | 0,26 (0,10-0,64)    | 0,003                | 0,24 (0,70-0,82)    | 0,023                |

Tabla 10: Variables relevantes con asociación con una estancia hospitalaria superior a 7 días.

OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de confianza. ORa: Odds Ratio ajustado para el resto de las variables de la tabla BL:

Betalactámicos. BLEE: Betalactamasa de Espectro Extendido. Cuidados sanitarios: Asociado a cuidados sanitarios

<sup>a</sup>: p-valores basados en la prueba de Chi cuadrado para variables cualitativas dicotómicas, y en regresión logística para variables cualitativas no dicotómicas. <sup>b</sup>: p-valores basados en regresión logística. <sup>c</sup>: noviembre 2015-abril 2016. <sup>d</sup>:

noviembre 2016-abril 2017. <sup>e</sup>: noviembre 2017-abril 2018. <sup>f</sup>: noviembre 2018-abril 2019

## 10. Discusión:

De manera similar a otros trabajos, en nuestro estudio se objetiva una mejoría en el grado de optimización del tratamiento antibiótico dirigido tras la implementación de un PROA en el escenario de las bacteriemias por BGN.

Se trata de una muestra con características similares a las descritas en la literatura para las bacteriemias por BGN. En otros trabajos (10,22,23,29,32,48), *E. coli* es el microorganismo responsable más frecuente, suponiendo en torno al 40-60% de los casos, seguido por *Klebsiella pneumoniae* y otros como *Enterobacter Spp.*, *Proteus Spp.* o *Pseudomonas aeruginosa*. En nuestra muestra, *E. coli* supuso un 58%, seguido por *K. pneumoniae*, con un 10,9%, y *P. aeruginosa* con un 6.9%. Además, en concordancia con otros estudios (29,48,49), el foco urinario fue el más frecuente con un 35,1%, y el lugar de adquisición más habitual fue la comunidad (47,1%). Las tasas de

mortalidad y reingreso, así como la estancia media, también fueron equiparables a las de otros estudios (48,50,51), con una mortalidad a los 30 días del 13,20%, una tasa de reingresos a los 30 días del 13,80%, y una estancia mediana de 7 días. Además, el hecho de que una puntuación en el índice de Pitt  $\geq 4$  y la presencia de una neoplasia hematológica aumentaran significativamente la mortalidad, y que el origen nosocomial aumentara la estancia hospitalaria, es coherente con lo descrito previamente en la literatura (8,10,52). Se trata, por tanto, de una muestra representativa de la población real con bacteriemias por BGN atendida en hospitales de tamaño medio.

Queremos destacar que el grado de mejora observado en el tratamiento dirigido se asemeja a lo recogido en la literatura. Elligsen y cols. (22) evidenciaron una mejoría del 44% al 55% tras la implementación de un PROA basado en modelos predictivos. Así mismo, Yanai y cols. (24) objetivaron una mejoría del 53,2% al 89,3% en infecciones urinarias bacteriémicas. En otros estudios realizados en pacientes con bacteriemias (por Gram negativos y Gram positivos), se han descrito igualmente mejorías del 64,5% al 79,2% (26), del 74,3% al 91,4% (16) y del 82,2% al 90,1% (19) tras la implementación de un PROA.

En un estudio español reciente (17) la instauración de un PROA de bacteriemias se asoció a un tratamiento dirigido óptimo con un valor mayor del doble. Sin embargo, la mayoría de estos estudios han evaluado el efecto de la intervención del PROA en bacteriemias por BGN en periodos antes-después sin continuidad en el tiempo. En cambio, en nuestra experiencia sí que comprobamos que la tasa de tratamiento dirigido óptimo aumentó progresivamente con el tiempo (43,9% en el periodo preintervención, 68,4%, 74% y 88,9% respectivamente en los periodos postintervención), de manera estadísticamente significativa. De hecho, los periodos del segundo y tercer año tras la intervención se asociaron a una mayor probabilidad (de 2 a 4 veces más) de tratamiento dirigido óptimo en el análisis multivariante. Estos datos sugieren que la instauración de un PROA no solo tiene un efecto beneficioso sobre el tratamiento dirigido, si no que su mantenimiento ejerce un papel formativo, tanto en el prescriptor como en el consultor, que se manifiesta como una dinámica de mejoría progresiva en las tasas de optimización.

Aunque la mejoría en el tratamiento empírico no alcanzó la significación estadística, sí que se mostró una tendencia entre los grupos pre y postintervención (41,5% y 57,9%, respectivamente), con valores que se aproximan a los de otras series (8,16,20,21,23,25,53–56). Las tasas de tratamiento empírico óptimo descritas en estudios realizados en pacientes con bacteriemias (representando los BGN en torno al 40-50%) varían entre el 29,7% y el 86,3% (5,8,16,20,21,23,53,54), estando la mayoría en

torno al 40-60%. Tras la intervención del PROA, Tsukamoto y cols. (21) objetivaron una mejoría de la tasa de optimización del 64,2% al 86,3%. Así mismo Ehren y cols. (53) observaron una mejoría del 29,7% al 44,1%. En cambio, otros estudios, como los de Kim y cols. (16) y Murri y cols. (20) no apreciaron cambios relevantes en el tratamiento empírico. Planteamos que, si se hubiera logrado un mayor tamaño muestral en nuestro estudio podría haberse alcanzado la significación estadística. Cabe remarcar que la causa más frecuente de falta de optimización del tratamiento empírico fue la falta de adecuación a las guías, siendo la tasa de tratamiento empírico eficaz (activo *in vitro* frente al patógeno aislado) del 87,4%. Dado que un tratamiento empírico ineficaz se ha asociado previamente a un aumento de mortalidad en pacientes con bacteriemia (5–8) es importante que se siga mejorando en este aspecto de la prescripción e intervención del PROA.

Respecto al tratamiento global, no hemos encontrado referencias en la literatura que utilicen este concepto. Sin embargo, hemos considerado que era de interés recogerlo como indicador ya que da una visión más completa de la calidad de la prescripción. Es de reseñar que, aunque la intervención del PROA no afectó de manera estadísticamente significativa a la tasa de optimización del tratamiento empírico, sí que lo hizo al considerarlo junto al tratamiento dirigido de manera conjunta, aumentando así la tasa de optimización del tratamiento global con el paso del tiempo (19,5% en el periodo preintervención, 34,20%, 40% y 46,70% respectivamente en los periodos postintervención).

Queremos señalar que el programa PROA consiguió unas tasas de aceptación de las recomendaciones elevadas desde el primer año, manteniéndose estable con el paso del tiempo, con porcentajes similares a los descritos en la literatura, que varían entre el 65% y el 98% (3,21,26,27,32,50,54,57).

En cuanto a las variables clínicas, en nuestra población no se encontraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad ni reingreso. Sin embargo, sí que se objetivó una disminución de la estancia hospitalaria asociada a la intervención en el análisis univariante. Este dato se mantuvo estadísticamente significativo en el análisis multivariante en el tercer periodo postintervención. Aunque se han descrito en estudios previos mejorías estadísticamente significativas asociadas al PROA tanto en la mortalidad (21,25,26) como en la tasa de reingresos (30,51) y en la estancia hospitalaria (20,23,48) otros estudios no encontraron diferencias (4,16,17,31,57). Estas diferencias probablemente se expliquen por el hecho de estas variables se ven influenciadas por muchos otros cofactores difíciles de controlar, tales como la gravedad de la infección, las comorbilidades o el origen de la infección. Precisamente son los pacientes más graves y complejos los que suelen llevar antimicrobianos de mayor espectro y actividad, con consulta a especialistas en enfermedades

infecciosas, por lo que el impacto del PROA es menor. En cambio se ha asociado al PROA otros beneficios tales como la disminución del uso de antibióticos de amplio espectro, la disminución de las resistencias antimicrobianas y la menor incidencia de infecciones secundarias (1–4,14). Además, estas intervenciones del PROA han demostrado ser coste-efectivas (1,2,32,56,58).

Las principales limitaciones de nuestro estudio se deben a su carácter retrospectivo y cuasiexperimental. Aunque el análisis de los datos fue retrospectivo, la recogida de datos fue prospectiva (ver la sección de “Metodología”, en el apartado de “Dificultades y limitaciones”), lo que ha permitido que la pérdida de valores perdidos en los datos recogidos haya sido mínima. Además, a pesar de la ausencia de aleatorización, los grupos no presentaron diferencias significativas en cuanto a sus características sociodemográficas y clínicas, a excepción de un mayor porcentaje de hepatopatía crónica en el grupo de la preintervención, con valores bajos, y cuya influencia en las variables resultado se solventó mediante la realización de un análisis multivariante.

## **11. Conclusiones**

- En nuestra experiencia y por lo descrito en la literatura la instauración de un PROA mejora la optimización del tratamiento dirigido y global en los pacientes con bacteriemias por bacilos Gram negativos. Se apreció además una tendencia a la mejoría en el tratamiento empírico mediante el tratamiento global.
- La actuación mantenida en el tiempo del equipo PROA ha evidenciado una mejoría de los parámetros de calidad de la prescripción debido a la dinámica beneficiosa que genera en los prescriptores. Por tanto, la actuación del PROA provoca cambios en la actuación de los prescriptores que favorecen la optimización del tratamiento con el paso del tiempo debido a su carácter formativo y educacional.
- El grado de aceptación de las recomendaciones fue elevado y lo que es más relevante se mantuvo con el tiempo evidenciando una adecuada implantación del PROA en el hospital.
- Al respecto de variables clínicas como la mortalidad y la tasa de reingreso, no se apreció una mejoría. Sin embargo, estas variables son difíciles de mejorar por parte del PROA, en parte por la influencia del resto de factores que afectan a la gravedad del cuadro. No obstante, entendemos que existe un margen de mejora en cuanto a la prescripción del tratamiento empírico en las bacteriemias por BGN en nuestro centro, que se fundamenta en falta de actividad in vitro (sobre todo en BLEE) y la falta de adecuación a las guías clínicas, y que podría contribuir a su mejora.

## **12. Recomendaciones para futuras investigaciones**

Sería interesante realizar una intervención enfocada en mejorar la optimización del tratamiento empírico, sobre todo en cuanto a la adecuación a las guías, mediante la revisión y elaboración de nuevos protocolos locales, y su difusión (charlas, cursos, reprografía...). Una vez realizada, se podría evaluar su impacto en la optimización del tratamiento empírico con un nuevo estudio cuasiexperimental, y conocer su impacto en otras variables clínicas, como la mortalidad y la estancia hospitalaria.



## **Bibliografía:**

1. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):22:e1-22.e23.
2. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51–77.
3. del Arco A, Tortajada B, de la Torre J, Olalla J, Prada JL, Fernández F, et al. The impact of an antimicrobial stewardship programme on the use of antimicrobials and the evolution of drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;34(2):247–251.
4. Rodríguez-Baño J, Pérez-Moreno MA, Peñalva G, Garnacho-Montero J, Pinto C, Salcedo I, et al. Outcomes of the PIRASOA programme, an antimicrobial stewardship programme implemented in hospitals of the Public Health System of Andalusia, Spain: an ecologic study of time-trend analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(3):358–365.
5. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med*. 1998;244(5):379–386.
6. Kang CI, Kim SH, Wan BP, Lee KD, Kim H Bin, Kim EC, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: Risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(2):760–766.
7. Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM, et al. Resistance to empiric antimicrobial treatment predicts outcome in severe sepsis associated with gram-negative bacteremia. *J Hosp Med*. 2011;6(7):405–410.
8. Retamar P, Portillo MM, López-Prieto MD, Rodríguez-López F, De Cueto M, García M V., et al. Impact of inadequate empirical therapy on the mortality of patients with bloodstream

- infections: A propensity score-based analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(1):472–428.
9. Lodise TP, Patel N, Kwa A, Graves J, Furuno JP, Graffunder E, et al. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: Impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(10):3510–3515.
  10. Battle SE, Brandon Bookstaver P, Justo JA, Kohn J, Albrecht H, Al-Hasan MN. Association between inappropriate empirical antimicrobial therapy and hospital length of stay in Gram-negative bloodstream infections: Stratification by prognosis. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(1):299–304.
  11. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, Turjeman A, Babich T, Bitterman R, et al. Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2019;69(7):1091–1098.
  12. Mercurio NJ, Stogsdill P, Wungwattana M. Retrospective analysis comparing oral stepdown therapy for enterobacteriaceae bloodstream infections: fluoroquinolones versus  $\beta$ -lactams. *Int J Antimicrob Agents* [..]. 2018;51(5):687–692.
  13. Tamma PD, Conley AT, Cosgrove SE, Harris AD, Lautenbach E, Amoah J, et al. Association of 30-Day Mortality with Oral Step-Down vs Continued Intravenous Therapy in Patients Hospitalized with Enterobacteriaceae Bacteremia. *JAMA Intern Med.* 2019;179(3):316–323.
  14. Knudsen JD, Andersen SE. A multidisciplinary intervention to reduce infections of ESBL- And AmpC-producing, Gram-negative bacteria at a university hospital. *PLoS One.* 2014;9(1).
  15. Seddon MM, Bookstaver PB, Justo JA, Kohn J, Rac H, Haggard E, et al. Role of Early De-escalation of Antimicrobial Therapy on Risk of *Clostridioides difficile* Infection following Enterobacteriaceae Bloodstream Infections. *Clin Infect Dis.* 2019;69(3):414–420.
  16. Kim M, Song KH, Kim CJ, Song M, Choe PG, Park WB, et al. Electronic alerts with automated consultations promote appropriate antimicrobial prescriptions. *PLoS One.* 2016;11(8):1–14.
  17. Merino E, Caro E, Ramos JR, Boix V, Gimeno A, Rodríguez JC, et al. Impact of a stewardship

program on bacteraemia in adult inpatients. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30(4):257–263.

18. Baudouin B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, et al. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis.* 1999;29(1):60–66.
19. Bias TE, Vincent WR, Trustman N, Berkowitz LB, Venugopalan V. Impact of an antimicrobial stewardship initiative on time to administration of empirical antibiotic therapy in hospitalized patients with bacteremia. *Am J Heal Pharm.* 2017;74(7):511–519.
20. Murri R, Taccari F, Spanu T, D’Inzeo T, Mastrorosa I, Giovannenze F, et al. A 72-h intervention for improvement of the rate of optimal antibiotic therapy in patients with bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(1):167–173.
21. Tsukamoto H, Higashi T, Nakamura T, Yano R, Hida Y, Muroi Y, et al. Clinical effect of a multidisciplinary team approach to the initial treatment of patients with hospital-acquired bloodstream infections at a Japanese university hospital. *Am J Infect Control.* 2014;42(9):970–975.
22. Elligsen M, Pinto R, Leis JA, Walker SAN, Daneman4 N, MacFaden DR. Improving Decision-making in Empiric Antibiotic Selection (IDEAS) for Gram-negative Bacteremia: A Prospective Clinical Implementation Study. *Clin Infect Dis.* 2020;
23. Pogue JM, Mynatt RP, Marchaim D, Zhao JJ, Barr VO, Moshos J, et al. Automated Alerts Coupled with Antimicrobial Stewardship Intervention Lead to Decreases in Length of Stay in Patients with Gram-Negative Bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(2):132–138.
24. Yanai M, Ogasawara M, Hayashi Y, Suzuki K, Takahashi H, Satomura A. Impact of interventions by an antimicrobial stewardship program team on appropriate antimicrobial therapy in patients with bacteremic urinary tract infection. *J Infect Chemother.* 2018;24(3):206–211.
25. Aillet C, Jammes D, Fribourg A, Léotard S, Pellat O, Etienne P, et al. Bacteraemia in emergency departments: effective antibiotic reassessment is associated with a better outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(2):325–331.

26. Niwa T, Watanabe T, Goto T, Ohta H, Nakayama A, Suzuki K, et al. Daily Review of Antimicrobial Use Facilitates the Early Optimization of Antimicrobial Therapy and Improves Clinical Outcomes of Patients with Bloodstream Infections. *Biol Pharm Bull.* 2016;39(5):721–727.
27. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Land GA, et al. Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(9):1247–1254.
28. Timbrook TT, Morton JB, Mcconeghy KW, Caffrey AR, Mylonakis E, LaPlante KL. The effect of molecular rapid diagnostic testing on clinical outcomes in bloodstream infections: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2017;64(1):15–23.
29. Bookstaver PB, Nimmich EB, Smith TJ, Justo JA, Kohn J, Hammer KL, et al. Cumulative effect of an antimicrobial stewardship and rapid diagnostic testing bundle on early streamlining of antimicrobial therapy in Gram-negative bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(9):e00189-17.
30. Erickson RM, Tritle BJ, Spivak ES, Timbrook TT. Impact of an antimicrobial stewardship bundle for uncomplicated gram-negative bacteremia. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(12):1–7.
31. Hogan CA, Eburnji B, Watz N, Kapphahn K, Rigdon J, Mui E, et al. Impact of rapid antimicrobial susceptibility testing in gram-negative rod bacteremia: A quasi-experimental study. *J Clin Microbiol.* 2020;58(9):1–32.
32. Lockwood AM, Perez KK, Musick WL, Ikwuagwu JO, Attia E, Fazoranti OO, et al. Integrating rapid diagnostics and antimicrobial stewardship in two community hospitals improved process measures and antibiotic adjustment time. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(4):425–432.
33. Rivard KR, Athans V, Lam SW, Gordon SM, Procop GW, Richter SS, et al. Impact of antimicrobial stewardship and rapid microarray testing on patients with Gram-negative bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(10):1879–1887.
34. Sothoron C, Ferreira J, Guzman N, Aldridge P, McCarter YS, Jankowski CA. A stewardship approach to optimize antimicrobial therapy through use of a rapid microarray assay on blood cultures positive for gram-negative bacteria. *J Clin Microbiol.* 2015;53(11):3627–3629.

35. Rodríguez-Baño J, de Cueto M, Retamar P, Gálvez-Acebal J. Current management of bloodstream infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010 Jul;8(7):815–829.
36. Miguel Cisneros-Herreros J, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25(2):111–130.
37. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):3–16.
38. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2017;12(1):1–34.
39. Torres A, Barberán J, Ceccato A, Martín-Loeches I, Ferrer M, Menéndez R, et al. Neumonía intrahospitalaria. Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Actualización 2020. *Arch Bronconeumol.* 2020;56:11–19.
40. Menéndez R, Cilloniz C, España PP, Almirall J, Uranga A, Méndez R, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Actualización 2020. *Arch Bronconeumol.* 2020;56:1–10.
41. Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, Pavia. AT. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2020. Sperryville, VA, USA : Antimicrobial Therapy, Inc.; 2020.
42. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18(1).
43. de Cueto M, Aliaga L, Alós J-I, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(5):314–320.

44. Lahr BD, Baddour LM. Predictive scoring model of mortality in Gram-negative bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect.* 2012;19(10):948–954.
45. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* 1988;16(3):128–140.
46. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: A reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002;137(10):791–797.
47. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268–281.
48. Walsh TL, Bremmer DN, Moffa MA, Trienski TL, Buchanan C, Stefano K, et al. Impact of an Antimicrobial Stewardship Program-bundled initiative utilizing Accelerate Pheno™ system in the management of patients with aerobic Gram-negative bacilli bacteremia. *Infection* [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01581-1>
49. Claeys KC, Heil EL, Hitchcock S, Kristie Johnson J, Leekha S. Management of gram-negative bloodstream infections in the era of rapid diagnostic testing: Impact with and without antibiotic stewardship. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(10):1–8.
50. Huang AM, Newton D, Kunapuli A, Gandhi TN, Washer LL, Isip J, et al. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. *Clin Infect Dis.* 2013;57(9):1237–1245.
51. Mahrous AJ, Thabit AK, Elarabi S, Fleisher J. Clinical impact of pharmacist-directed antimicrobial stewardship guidance following blood culture rapid diagnostic testing. *J Hosp Infect.* 2020;106(3):436–446.
52. Lee C-C, Wang J-L, Lee C-H, Hung Y-P, Hong M-Y, Chang C-M, et al. Age-Related Trends in Adults with Community-Onset Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(12):e01050-17.

53. Ehren K, Meißner A, Jazmati N, Wille J, Jung N, Vehreschild JJ, et al. Clinical impact of rapid species identification from positive blood cultures with same-day phenotypic antimicrobial susceptibility testing on the management and outcome of bloodstream infections. *Clin Infect Dis*. 2020;70(7):1285–1293.
54. Gawrys GW, Tun K, Jackson CB, Astorga B, Fetchick RJ, Septimus E, et al. The impact of rapid diagnostic testing, surveillance software, and clinical pharmacist staffing at a large community hospital in the management of Gram-negative bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2020;98(1):115084. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115084>
55. Anderson DJ, Moehring RW, Sloane R, Schmader KE, Weber DJ, Fowler VG, et al. Bloodstream infections in community hospitals in the 21st century: A multicenter cohort study. *PLoS One*. 2014;9(3):1–10.
56. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Peterson LE, et al. Integrating rapid diagnostics and antimicrobial stewardship improves outcomes in patients with antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia. *J Infect*. 2014;69(3):216–225. A
57. Beganovic M, Costello M, Wiczorkiewicz SM. Effect of matrix-assisted laser desorption ionization - Time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) alone versus MALDI-TOF MS combined with real-time antimicrobial stewardship interventions on time to optimal antimicrobial therapy in patients with pos. *J Clin Microbiol*. 2017;55(5):1437–1445.
58. Scheetz MH, Bolon MK, Postelnick M, Noskin GA, Lee TA. Cost-effectiveness analysis of an antimicrobial stewardship team on bloodstream infections: A probabilistic analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(4):816–825.

## Apéndice 1: Lista de variables

| Variable                                       | Definición   | Tipo de variable y valores                                  |
|--|--|---|
| <b>Número de paciente</b>                      | Número asignado a un paciente según el orden de recogida de datos  | Cuantitativa, continua, numérica (de 1 a infinito).         |
| <b>Sexo</b>                                    | Sexo del paciente al nacimiento  | Cualitativa, nominal. Mujer, Hombre.                        |
| <b>Edad</b>                                    | Edad en años del paciente al ingreso   | Cuantitativa, continua, numérica.                           |
| <b>Servicio</b>                                | Servicio a cargo del cual está el paciente en el momento del aislamiento microbiológico en los hemocultivos  | Cualitativa, nominal. Servicio médico, Servicio quirúrgico. |
| <b>Fecha de extracción de los hemocultivos</b> | Fecha en la que se extrajeron los primeros hemocultivos con aislamiento microbiológico durante el ingreso.   | Cuantitativa. Fecha (dd/mm/aaaa).                           |
| <b>Diabetes Mellitus</b>                       | Si en la historia clínica del paciente al ingreso consta como antecedente Diabetes mellitus.   | Cualitativa, nominal. No, Sí.                               |
| <b>Enfermedad cardiovascular</b>               | Si en la historia clínica del paciente al ingreso consta como antecedente alguno de los siguientes: Insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, miocardiopatía, enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente. | Cualitativa, nominal. No, Sí.                               |
| <b>Enfermedad neurológica</b>                  | Si en la historia clínica del paciente al ingreso consta como antecedente alguno de los siguientes: demencia, enfermedad neurodegenerativa, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson...  | Cualitativa, nominal. No, Sí.                               |
| <b>Neumopatía crónica</b>                      | Si en la historia clínica del paciente al ingreso consta como antecedente alguno de los siguientes: Asma con tratamiento crónico diario, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) o Enfermedad Pulmonar Intersticial.                          | Cualitativa, nominal. No, Sí.                               |
| <b>Enfermedad renal crónica</b>                | Si en la historia clínica del paciente al ingreso consta como antecedente enfermedad renal crónica, con una tasa de filtrado glomerular (TFG) <60 ml/min.  | Cualitativa, nominal. No, Sí.                               |

|   |   |  |
|---|---|--|
| <b>Hepatopatía crónica</b>                        | Si en la historia clínica del paciente al ingreso consta como antecedente cirrosis o hepatopatía crónica.   | Cualitativa, nominal. No, Sí.  |
| <b>Neoplasia activa</b>                           | Si en la historia clínica del paciente al ingreso consta como antecedente alguna neoplasia hematológica o de órgano sólido, no libre de enfermedad.   | Cualitativa, nominal. No, Órgano sólido, Hematológica.   |
| <b>Inmunodepresión</b>                            | Si en la historia clínica del paciente al ingreso consta como antecedente alguno de los siguientes:<br>inmunodeficiencia congénita,<br>infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<br>tratamiento con corticoides (>20 mg de prednisona al día durante >8 semanas), tratamiento con fármacos inmunosupresores o con anticuerpos monoclonales con diana en el sistema inmune, trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos. | Cualitativa, nominal. No, Sí.  |
| <b>Foco de la bacteriemia</b>                     | Foco de la bacteriemia, según las definiciones de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) (45,46).   | Cualitativa, nominal.<br>Primaria/desconocido, Urinario, Intraabdominal, Respiratorio, Piel y partes blandas, Catéter venoso, Sistema nervioso central, Infección del sitio quirúrgico, Otorrinolaringológico, Ginecológico, Osteoarticular.                                   |
| <b>Lugar de adquisición de la bacteriemia</b>     | Lugar de adquisición de la bacteriemia, según las definiciones de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) (45,46).   | Cualitativa, nominal. Adquirida en la comunidad, Nosocomial, Asociada a cuidados sanitarios.   |
| <b>Índice de gravedad de bacteriemias de Pitt</b> | Índice de gravedad de bacteriemias de Pitt al ingreso, obtenido de manera retrospectiva a partir de los datos de la historia clínica del paciente al ingreso (44). (Anexo 2).   | Cuantitativa, discreta, numérica.  |
| <b>Microorganismo aislado</b>                     | Microorganismo aislado en los hemocultivos.   | Cualitativa, nominal. <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella Spp.</i> , <i>Pseudomonas Spp.</i> <i>Enterobacter Spp.</i> , <i>Proteus Spp.</i> , <i>Haemophilus Spp.</i> , <i>Morganella Spp.</i> , <i>Providencia Spp.</i> , <i>Acinetobacter Spp.</i> , <i>Stenotrophomonas Spp.</i> |

|  |   |  |
|--|---|--|
| <b>Multirresistencia</b>                           | Si el microorganismo aislado cumple criterios de multirresistente (MDR), extremadamente resistente (XDR) o panresistente (PNR), según Magiorakos et al. (47)  | Cualitativa, nominal. No, MDR, XDR, PDR.   |
| <b>Fenotipo de resistencia a betalactámicos</b>    | Si el microorganismo presenta alguno de los siguientes mecanismos de resistencia betalactámicos: producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), hiperproducción de AmpC, o producción de carbapenemasas   | Cualitativa, nominal. No, BLEE, AmpC, Carbapenemasa.   |
| <b>Resistencia a quinolonas</b>                    | Si el microorganismo es resistente a las quinolonas.  | Cualitativa, nominal. No, Sí.  |
| <b>Tratamiento empírico adecuado</b>               | Tratamiento antibiótico administrado en las primeras 24 horas desde la extracción de los hemocultivos, que debe ser activo in vitro frente al patógeno, y que además es correcto en la dosificación, duración y vía de administración, y que se adecuaba a las principales guías de práctica clínica vigentes nacionales e internacionales (35–43) (así como las guías de la Comisión de Infecciones)   | Cualitativa, nominal. No, Sí.  |
| <b>Tratamiento dirigido adecuado</b>               | Tratamiento antibiótico administrado tras la identificación de los microorganismos y de la obtención del antibiograma, apropiado (activo in vitro frente al patógeno), y que además es correcto en la dosificación, duración y vía de administración, con el menor espectro posible, adecuado al foco de la infección, y que se adecuaba a las principales guías de práctica clínica vigentes nacionales e internacionales (35–43) (así como las guías de la Comisión de Infecciones) | Cualitativa, nominal. No, Sí.  |
| <b>Duración del tratamiento</b>                    | Duración en días del tratamiento antimicrobiano, incluyendo el hospitalario (empírico y dirigido), así como el administrado en domicilio.   | Cuantitativa, continua, numérica.  |
| <b>Recomendación sobre el tratamiento empírico</b> | Recomendación realizada por parte del PROA sobre el tratamiento antibiótico empírico (administrado desde la extracción de los   | Cualitativa, nominal. Sin cambios, Escalar (cambio a un antibiótico con mayor espectro antimicrobiano), Desescalar |

|   |   |   |
|---|---|---|
|   | hemocultivos hasta la obtención de los resultados microbiológicos).   | (cambio a un antibiótico con menor espectro antimicrobiano) |
| <b>Aceptación de la recomendación sobre tratamiento empírico</b>          | Si se ha aceptado la recomendación realizada por el PROA sobre el tratamiento empírico, por parte del equipo médico responsable del paciente.   | Cualitativa, nominal. No, Sí                                |
| <b>Recomendación sobre el tratamiento dirigido</b>                        | Recomendación realizada por parte del PROA sobre el tratamiento antibiótico empírico (administrado tras la identificación del microorganismo y su susceptibilidad a los antimicrobianos). | Cualitativa, nominal. Sin cambios, Escalar, Desescalar      |
| <b>Aceptación de la recomendación sobre tratamiento dirigido</b>          | Si se ha aceptado la recomendación realizada por el PROA sobre el tratamiento dirigido, por parte del equipo médico responsable del paciente.   | Cualitativa, nominal. No, Sí                                |
| <b>Recomendación sobre la duración del tratamiento</b>                    | Si se ha realizado, por parte del PROA, una recomendación, en cuanto a la duración total del tratamiento antimicrobiano.  | Cualitativa, nominal. No, Sí.                               |
| <b>Aceptación de la recomendación sobre la duración del tratamiento</b>   | Si se ha aceptado la recomendación realizada por el PROA sobre la duración del tratamiento antibiótico, por parte del equipo médico responsable del paciente.                             | Cualitativa, nominal. No, Sí.                               |
| <b>Recomendación sobre otras pruebas microbiológicas</b>                  | Si se ha realizado, por parte del PROA, una recomendación para la realización de otras pruebas microbiológicas  | Cualitativa, nominal. No, Sí.                               |
| <b>Aceptación de la recomendación sobre otras pruebas microbiológicas</b> | Si se ha aceptado la recomendación realizada por el PROA sobre la realización de otras pruebas microbiológicas por parte del equipo médico responsable del paciente.                      | Cualitativa, nominal. No, Sí.                               |
| <b>Exitus a los 30 días</b>   | Si el paciente ha fallecido en los 30 días siguientes a la extracción de los primeros hemocultivos.   | Cualitativa, nominal. No, Sí.                               |
| <b>Reingreso a los 30 días</b>  | Si el paciente ha ingresado tras ser dado de alta, en los 30 días siguientes a la extracción de los hemocultivos.   | Cualitativa, nominal. No, Sí.                               |
| <b>Estancia hospitalaria</b>  | Número de días que el paciente ha permanecido hospitalizado, durante el ingreso correspondiente a la bacteriemia, hasta el alta   | Cuantitativa, continua, numérica.                           |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | domiciliaria, traslado a otro centro, o fallecimiento. |  |
|--|--|--|

**Apéndice 2: Índice de gravedad de bacteriemias de Pitt.**

| Variable  | Puntuación       |
|---|------------------|
| Temperatura:<br>$\leq 35^{\circ}\text{C}$ o $\geq 40^{\circ}\text{C}$<br>35,1-36 $^{\circ}\text{C}$ o 39-39,9 $^{\circ}\text{C}$<br>36,1-38,9 $^{\circ}\text{C}$        | 2<br>1<br>0      |
| Hipotensión aguda con descenso de presión arterial (PA) sistólica y diastólica > 30 y 20 mmHg, respectivamente, o uso de agentes vasopresores, o PA sistólica < 90 mmHg | 2                |
| Ventilación mecánica  | 2                |
| Fallo cardíaco  | 4                |
| Estado mental:<br>Alerta<br>Desorientación<br>Estupor<br>Coma   | 0<br>1<br>2<br>4 |