



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE
FACULTAD DE MEDICINA

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

TRABAJO FIN DE MASTER

**“Evaluación de un programa de optimización de uso de
antibióticos en un hospital general y presentación de un
proyecto de implantación de un programa similar en un
hospital de complejidad intermedia”**

Autora:

Adriana Sánchez Serrano

Directora:

María del Mar Alcalde Encinas

Curso académico 2015-2016

Murcia, agosto 2016

INFORME DEL TUTOR DE TRABAJO FIN DE MÁSTER

Titulación: Master Universitario en Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional.

Título del trabajo:

“EVALUACIÓN DE UN PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE USO DE ANTIBIÓTICOS EN UN HOSPITAL GENERAL Y PRESENTACIÓN DE UN PROYECTO DE IMPLANTACIÓN DE UN PROGRAMA SIMILAR EN UN HOSPITAL DE COMPLEJIDAD INTERMEDIA”.

Nombre y apellidos del estudiante: ADRIANA SÁNCHEZ SERRANO.

Nombre y apellidos del tutor: MARIA DEL MAR ALCALDE ENCINAS.

Valoración del trabajo del estudiante:

De 0 (valor mínimo) al 10 (valor máximo)

9

Informe: Es un trabajo eminentemente práctico que surge de la necesidad de implantar un programa de mejora en el uso de antibióticos que no existe actualmente en el hospital de la autora (Hospital de Los Arcos). Realiza un exhaustivo análisis de la situación real de su hospital y posteriormente, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en un programa de optimización de antibióticos (PROA) implantado en otro hospital de su comunidad (Hospital Santa Lucía de Cartagena), identifica indicadores reales para iniciar dicho programa y monitorizar en el futuro la eficacia de las estrategias instauradas. Describe así mismo el equipo necesario para llevarlo a cabo e incluso un cronograma para la puesta en marcha progresiva de dicho PROA. El trabajo está muy bien escrito y como único punto débil no presenta una estadística elaborada con los datos obtenidos del otro hospital, aunque realmente el objetivo fundamental del trabajo es la descripción de estos resultados en términos de eficacia para que sirvan de incentivo a la iniciación del proyecto a desarrollar en el hospital de la autora.

Fecha y Firma

La tutora

AGRADECIMIENTOS

La realización de este trabajo es fruto de la orientación y sugerencias de la Dra. M^a del Mar Alcalde Encinas que con disposición y generosidad me ha guiado durante la realización del mismo.

Agradezco la colaboración de los Servicios de Admisión, Microbiología y Farmacia de los hospitales Santa Lucía de Cartagena y Los Arcos del Mar Menor, especialmente a D^a M^a Sergia García Simón, facultativo del servicio de Farmacia del hospital Santa Lucía, por haberme cedido los datos de consumo y gasto en antibióticos de este centro de los últimos años.

Por último, doy las gracias a mi familia el apoyo que me han mostrado durante los meses en los que he realizado el trabajo.



RESUMEN

Introducción: La implementación de programas de optimización de antibióticos (PROA) no está ampliamente extendida en los hospitales españoles. Se exponen las intervenciones realizadas y los resultados iniciales de un PROA en el hospital universitario Santa Lucía de Cartagena (HUSL) y se presenta un proyecto de implantación de un programa similar para el hospital universitario Los Arcos del Mar Menor (HULAMM) de San Javier (Murcia) tras identificar la necesidad de mejora del uso de antibióticos.

Método: Durante el primer año del PROA en el HUSL se realizaron sesiones educativas en los servicios hospitalarios sobre la necesidad de mejorar el uso de antibióticos; en el segundo año se iniciaron las asesorías tras evaluar las prescripciones de carbapenémicos, piperacilina-tazobactam, linezolid y daptomicina, así como los tratamientos antibióticos de más de 15 días de duración. Se analizó el tipo y la aceptación de las recomendaciones, la evolución del consumo y la factura en antibióticos, y los cambios en la densidad de incidencia de infección nosocomial por *Clostridium difficile* y la de infecciones por bacterias multirresistentes más relevantes.

Resultados: Se realizaron 143 asesorías y el 90% fueron aceptadas. La mayoría fueron para sugerir un cambio de antibioterapia. El consumo de antibióticos aumentó ligeramente respecto al consumo basal. El uso de carbapenémicos y el de daptomicina ascendió, mientras que descendió el consumo de piperacilina-tazobactam y el de linezolid. La factura en antibióticos se redujo. Disminuyó la densidad de incidencia de SARM y aumentó la de *Acinetobacter baumannii* resistente a imipenem, la de *Klebsiella pneumoniae* productor de BLEE y la de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. Aumentó la densidad de incidencia de infecciones nosocomiales por *Clostridium difficile*. En el diseño de un PROA para el HULAMM se seleccionaron indicadores de proceso y de resultado para evaluar el impacto de la intervención.

Conclusiones: La implantación de un PROA es bien acogida por los prescriptores y globalmente beneficiosa. Es factible implementar programas similares en hospitales de menor complejidad adaptando las intervenciones a las necesidades.

Palabras clave: resistencia bacteriana, programas de optimización de antibióticos, gasto farmacéutico, infección por *Clostridium difficile*.

ABSTRACT

Background: Implementation of antibiotic stewardship programs (ASP) is not widely extended among Spanish hospitals. Accomplished interventions and first results of an ASP in Santa Lucía university hospital (HUSL) in Cartagena are showed and an implementation project of a similar program for Los Arcos del Mar Menor university hospital (HULAMM) in San Javier (Murcia) is presented after making the identification of improvement need in antibiotic use.

Methods: During the first year of ASP in HUSL educational meetings in hospital departments about the improvement need in antibiotic use were made; counselling activities began the second year after the assessment of the prescriptions of carbapenems, piperacillin-tazobactam, linezolid and daptomycin, and antibiotic treatments longer than 15 days as well. Recommendation type and acceptance, antibiotic use and expenses evolution and changes in incidence density of nosocomial *Clostridium difficile* infection and that of the most relevant multiresistant bacteria were analyzed.

Results: 143 recommendations were made and 90% were accepted. Most of them were suggestions for antibiotic change. Antibiotic use increased slightly in relation to basal use. Carbapenems and daptomycin use raised, while piperacillin-tazobactam and linezolid use fell. Antibiotic expenses dropped. Incidence density of MRSA went down and that of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* and multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* went up. Incidence density of nosocomial *Clostridium difficile* infection grew. In the design of an ASP for HULAMM process and outcome measures were selected in order to assess the impact of the interventions.

Conclusions: Implementation of an ASP is well embraced by doctors and is globally useful. Implementation of similar programs in less complexity hospitals is feasible adjusting interventions to the setting needs.

Keywords: bacterial resistance, antimicrobial stewardship programs, drug expenses, *Clostridium difficile* infection.

ÍNDICE

1. Introducción	8
2. Objetivos	13
3. Hipótesis	14
4. Material y Métodos	14
4.1 Escenario de los PROA y recursos	14
4.2 PROA en el HUSL	15
4.3 Diseño del estudio, recopilación de datos, mediciones y análisis del PROA del HUSL	17
5. Resultados	19
5.1. PROA en el HUSL	19
5.2. PROA en el HULAMM	26
6. Discusión	31
7. Conclusiones	35
8. Bibliografía	36



1. INTRODUCCIÓN

Desde que los antibióticos se introdujeron en la práctica clínica en la década de los años 1940, se han convertido en medicamentos indispensables para el tratamiento de la mayoría de procesos infecciosos bacterianos tanto en el hombre como en los animales. Los antibióticos han supuesto una transformación de la práctica de la medicina de manera que han hecho tratables infecciones que previamente eran mortales y han posibilitado otros múltiples avances médicos, como la cirugía mayor, la quimioterapia antineoplásica y los trasplantes de órganos. No obstante la aparición y diseminación paralela de resistencias bacterianas a los antibióticos y la escasez de tratamientos alternativos se ha convertido en uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial que se debe afrontar en la actualidad. Los factores que favorecen el fenómeno de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos son muchos, pero uno de los principales es el uso inapropiado e indiscriminado de los mismos junto a medidas deficientes de prevención y control de la infección bacteriana¹.

Aunque es en la comunidad (Atención Primaria) donde se produce el 90% del consumo de antibióticos¹, en el ámbito hospitalario los antibióticos son el segundo grupo de fármacos más prescritos². Según datos del informe EPINE de 2015³, un 46% de los pacientes hospitalizados recibieron al menos una dosis durante su estancia. Esta cifra sitúa a España por encima de la media europea que, según muestra un estudio del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), está en torno al 30%⁴. El consumo de antibióticos puede suponer hasta el 20% del gasto farmacéutico hospitalario⁴ y, además, se calcula que son inadecuadas o innecesarias aproximadamente un 50% de las prescripciones de antibióticos⁵.

La complejidad intrínseca de las decisiones en antibioterapia, la escasa información microbiológica y un conocimiento insuficiente de las enfermedades infecciosas se han identificado como causas que conducen a una mala selección o duración de los tratamientos antibióticos y por tanto a un uso inadecuado¹.

El uso excesivo y mal uso de los antibióticos tiene consecuencias negativas en el paciente individual, en los sistemas de salud y, por su efecto modificador de la ecología bacteriana, tiene, además, repercusiones epidemiológicas en el conjunto de la sociedad. Así, este uso inapropiado de antibióticos supone una amenaza para la seguridad del paciente debido precisamente a la aparición de microorganismos multirresistentes y de

reacciones adversas a fármacos y, además, contribuye a un incremento innecesario de los costes en los cuidados sanitarios.

En las últimas décadas ha aumentado el interés por el desarrollo de programas dirigidos a conseguir una mejora en la utilización de los antibióticos tanto en el ámbito comunitario como en el medio hospitalario. Hoy en día se considera que estas estrategias son una parte imprescindible del buen funcionamiento de cualquier hospital y lo que se discute en la actualidad no es si estos programas de intervención son útiles o necesarios, sino qué estrategia es la idónea para conseguir este fin⁶.

La implementación de sistemas de monitorización e intervención antibiótica es crucial para optimizar la efectividad de los antibióticos actuales y alargar su vida útil. Estos sistemas son muy necesarios ya que el ritmo de desarrollo de antibióticos en general, y en particular de antibióticos con mecanismos de acción nuevos, se ha enlentecido significativamente en los últimos 20 años debido a los escasos recursos que dedica la industria farmacéutica a la investigación en antibióticos^{7,8}, a la vez que el ritmo de aparición de resistencias bacterianas continúa creciendo en todo el mundo. Esta situación podría dar lugar a la entrada en un periodo que se ha venido a denominar “era postantibiótica” en caso de que se perpetúe en el tiempo⁹. Esta era se asemejaría al periodo histórico previo al desarrollo y expansión de la antibioterapia, denominado “era preantibiótica”, y estaría caracterizado por la ausencia de antibioterapia eficaz para tratar infecciones por microorganismos que han desarrollado mecanismos de resistencia a antibióticos inicialmente eficaces, con lo que, presumiblemente, aumentaría la morbilidad y la mortalidad directamente relacionadas con las enfermedades infecciosas. Aunque el desarrollo de las resistencias bacterianas a los antibióticos es algo inevitable, se puede contener o retrasar su aparición y expansión⁸.

Diversas sociedades científicas y organismos de salud pública han reconocido la necesidad urgente de mejorar el uso de los antibióticos en los hospitales y han recomendado la implantación de programas de optimización de uso de antibióticos (PROA), entre los que destacan la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA)¹⁰, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)¹¹, los Centros de Control de Enfermedades y Prevención (CDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹². En España se aprobó en 2014 el Plan Nacional Contra la Resistencia Antimicrobiana con el fin de dar cumplimiento a las

resoluciones de la Comisión Europea en esta materia. En este plan, la implantación de PROA en las instituciones sanitarias se considera una de las medidas prioritarias.

La utilidad de los PROA cuenta con el aval de diversos estudios en los que se han usado principalmente intervenciones impositivas y no impositivas para monitorizar y dirigir el uso antibióticos en instituciones sanitarias de manera estandarizada y basada en la evidencia de un uso juicioso de los antibióticos.

Las intervenciones impositivas, también denominadas “autorización previa o *front-end programs*”, consisten en la aprobación por especialistas en enfermedades infecciosas de la prescripción de antibióticos de uso restringido realizada por otros especialistas antes de iniciarlos, mientras que las intervenciones no impositivas, conocidas también como “auditorías prospectivas con intervención y *feedback* o *back-end programs*”, se basan en el análisis del tratamiento antibiótico una vez se ha iniciado y se realiza una recomendación sobre la adecuación de su uso¹².

Con frecuencia estos dos tipos de estrategias principales se superponen. Las estrategias impositivas son más eficaces a corto plazo y sus resultados más fáciles de medir, pero, generalmente, son mal aceptadas por los médicos prescriptores. Sin embargo, las estrategias no impositivas son mucho mejor aceptadas y tienen una mayor función educativa a largo plazo, aunque sus resultados son más difíciles de medir¹³.

Los PROA más efectivos son los que incorporan de forma simultánea múltiples estrategias a través de la colaboración de diversos especialistas de la institución sanitaria, no obstante hay intervenciones hechas a escala más pequeña que son también eficaces⁷. Por otro lado, se ha visto que este tipo de programas tiende a perder su efectividad cuando se suspenden y que la única manera de mantener a largo plazo sus beneficios es prolongarlos en el tiempo¹³.

En la literatura hay ejemplos de PROA que han producido un descenso en el uso innecesario de antibióticos, no obstante, hasta la fecha, son pocos los que han demostrado reducir a corto plazo resistencias bacterianas y menos aun los que lo han hecho a largo plazo. Esta ausencia de evidencia clara en la reducción de resistencias se debe con más probabilidad a dificultades para medir estos resultados que a que estos

programas sean ineficaces para lograr este objetivo. Son más fáciles de demostrar las mejoras en relación con la seguridad del paciente y con la calidad de la prescripción.

Las razones que justifican estos programas son la optimización de la selección del tipo de antibiótico, la dosis, la vía de administración y la duración del tratamiento, y el fin es maximizar la cura clínica y minimizar los efectos indeseables, como son prevenir o limitar el desarrollo de resistencias, infecciones por *Clostridium difficile* y toxicidades medicamentosas. Un objetivo adicional de estos programas es reducir los costes sin provocar un impacto negativo en la calidad de los cuidados sanitarios.

Los beneficios clínicos y económicos proporcionados por estos programas se han demostrado tanto en grandes hospitales universitarios como en hospitales comunitarios y en centros de larga estancia^{7,14}, no obstante, y de acuerdo con otros autores, no se puede descartar que exista un sesgo de publicación a favor de estudios que demuestran resultados positivos de los PROA^{15,16}. Se ha visto que después de un periodo inicial de marcado ahorro económico, el patrón de uso de antibióticos y el ahorro con frecuencia se estabilizan, de manera que no cabe esperar un descenso continuado de uso de antibióticos y costes. A pesar de esto es importante que continúe el apoyo a este tipo de programas para que estas mejoras alcanzadas se mantengan en el tiempo¹⁷.

A pesar de que, en base a la evidencia científica, existe un consenso global en la necesidad de mejorar el uso de antibióticos, no se ha traducido en la adopción de medidas generalizadas y coordinadas en salud humana y veterinaria que amplíen las posibilidades de éxito. En España los programas de mejora de uso de antibióticos no están todavía ampliamente implantados en el ámbito hospitalario a pesar de los beneficios que aportan. Así lo demuestra el resultado de un estudio nacional realizado en 2011, que mostró que solo el 40% de los hospitales españoles encuestados llevaban a cabo actividades de monitorización y mejora del uso de antibióticos¹⁸. En general, las principales barreras que existen para su implementación son la dificultad para encontrar en cada institución personal cualificado que se haga cargo del programa y las limitaciones o ausencia de financiación y apoyo por parte de los gestores hospitalarios¹⁹.

Diversos autores españoles han comunicado resultados favorables tras la implantación de PROA en diversos hospitales^{13,20-22}. Observan que estos programas producen una reducción del consumo de antibióticos por un uso más apropiado, lo que, a su vez, supone un ahorro significativo en el gasto directo de adquisición de los mismos.

En España destaca hasta la fecha la experiencia regional de Andalucía, que incluyó en el año 2012 los PROA en el contrato programa del Servicio Andaluz de Salud con los hospitales, y en el año 2013 se aprobó un programa institucional para todo el sistema sanitario público de Andalucía que integra las labores de prevención y control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y el uso apropiado de los antibióticos, conocido como PIRASOA. Este programa, aplicado tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario, ha demostrado con sus resultados iniciales beneficios sustanciales en términos clínicos, ecológicos y económicos²³.

Por tanto, la implantación de programas institucionales para la optimización del tratamiento antibiótico aumenta el nivel de conocimiento sobre antibióticos en el hospital, mejora la prescripción inapropiada, tiene un impacto directo sobre la evolución clínica del paciente y es una intervención coste-efectiva.

La composición del equipo hospitalario que lleva a cabo las tareas de campo del PROA se debe adaptar a los recursos disponibles en cada centro, así como a los objetivos y las intervenciones del programa. Se recomienda que el equipo sea multidisciplinario y con un número de miembros reducido. El núcleo central del equipo debe estar formado por un médico experto en enfermedades infecciosas, un farmacéutico experto en antibióticos y un microbiólogo experto en resistencias a antibióticos¹¹.

En la Región de Murcia el primer hospital que ha desarrollado y puesto en práctica un programa institucional y multidisciplinar de optimización de uso de antibióticos ha sido el Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena (HUSL), y constituye hasta la fecha la única experiencia regional reglada en este ámbito.

En este trabajo se exponen los resultados preliminares del PROA, de carácter no impositivo, al cabo de dos años de su implantación en el HUSL y se presenta un proyecto para la implementación de un PROA en el Hospital Universitario Los Arcos

del Mar Menor (HULAMM) tras identificar la necesidad de mejora del uso de antimicrobianos en este centro.

2. OBJETIVOS

1. Objetivos principales:

- 1.1. Describir los resultados iniciales del PROA implantado en el HUSL.
- 1.2. Diseñar un PROA para implementarlo en el HULAMM tomando como referencia los resultados anteriores.

2. Objetivos secundarios:

2.1. Los objetivos de la descripción de los resultados iniciales de la implantación del PROA en el HUSL son:

- 2.1.1. Detallar las intervenciones realizadas y la aceptación general y por servicios de las mismas.
- 2.1.2. Analizar el consumo, la prevalencia de uso de antibióticos y el gasto económico en antibióticos entre los periodos pre y post-intervención.
- 2.1.3. Comparar la densidad de incidencia de las principales bacterias multirresistentes entre los periodos pre y post-intervención.
- 2.1.4. Contrastar la densidad de incidencia de infección por *C. difficile* entre los periodos pre y post-intervención.

2.2. En el diseño de un PROA para el HULAMM los objetivos que se proponen son:

- 2.2.1. Describir las características basales del hospital.
- 2.2.2. Describir la composición del equipo del PROA.
- 2.2.3. Programar las etapas de implementación del PROA (cronograma).
- 2.2.4. Realizar mediciones de proceso.
- 2.2.5. Realizar mediciones de resultado.

3. HIPÓTESIS

Los PROA mejoran la calidad de la prescripción de antibióticos, reducen la presión antibiótica y, paralelamente, el gasto económico y la incidencia de infecciones nosocomiales directamente relacionadas con su uso. La implantación programas de optimización de uso de antibióticos es factible en hospitales de complejidad intermedia.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1 *Escenario de los PROA y recursos*

Los hospitales universitarios Santa Lucía y Los Arcos del Mar Menor son dos centros que forman parte de la red hospitalaria pública de la Región de Murcia. Atienden un área de población de 280.000 y 110.000 personas y cuentan con una dotación de 650 y 150 camas habilitadas respectivamente. El número de estancias hospitalarias totales durante el año 2015 fue de 159.528 en el HUSL y de 51.965 en el HULAMM.

El programa informático de trabajo utilizado en ambos centros es Selene, que permite trabajar con una historia clínica única e informatizada para todos los servicios hospitalarios.

En los dos hospitales la dispensación de fármacos se realiza a través de los servicios de Farmacia hospitalaria en forma de dosis unitarias, por lo que se dispone de datos relativos a prescripciones, consumo y gasto de antibióticos en tiempo real.

La política antibiótica en ambos centros viene determinada por las indicaciones de las Comisiones de Infecciones y de Farmacia, que definieron como antibióticos de uso restringido aquellos con mayor espectro antimicrobiano o elevado coste, y, entre estos, se seleccionaron para la realizar las intervenciones los carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem), piperacilina-tazobactam, linezolid y daptomicina.

Los datos relativos a consumo y gasto económico en antibióticos se obtuvieron del Servicio de Farmacia.

Los Servicios de Admisión de ambos centros han facilitado datos relativos a actividad hospitalaria como estancias y mortalidad, con el fin de poder realizar el cálculo de determinados indicadores.

Los Servicios de Microbiología proporcionado los datos relativos a aislamientos bacterianos y el mapa de resistencias a antibióticos de cada uno de los centros.

Anualmente los dos centros participan en la recogida de datos para la elaboración del informe de ámbito nacional EPINE, por lo que, a partir de este, se dispone de los datos relativos a la prevalencia de uso de antibióticos, prevalencia de quimioprofilaxis de más de 24 horas de duración y prevalencia de pacientes con tratamiento antibiótico sin motivo de uso claramente indicado en su historia clínica.

Se tomarán como referencia los datos de mortalidad por bacteriemia del programa PIRASOA²³ para poder realizar futuras comparaciones con las tasas de mortalidad por esta causa en el HULAMM.

4.2 PROA en Hospital Universitario Santa Lucía

Con el objetivo de optimizar el consumo de estos antibióticos de uso restringido, se puso en marcha en el HUSL un programa transversal multidisciplinar de intervención y asesoramiento terapéutico en enero de 2014. El equipo de profesionales encargado de llevar a cabo las tareas del programa se formó siguiendo las recomendaciones de la IDSA y la SEIMC^{10,11}.

Antes del inicio de este programa la prescripción de antibióticos de uso restringido se debía justificar a Farmacia mediante la cumplimentación de un formulario en el que se hacía constar la indicación concreta para su uso. Además este servicio realiza mediciones plasmáticas de niveles de vancomicina y aminoglucósidos para realizar los ajustes de dosis de dichos antibióticos.

Para el trabajo en el HUSL se propusieron los siguientes componentes para formar el equipo: un médico de Enfermedades Infecciosas, con un tercio de su jornada laboral dedicada específicamente al programa, y un farmacéutico, un microbiólogo y un intensivista, sin dedicación específica al programa dentro de su jornada laboral.

Se creó un cronograma en el que se detallaron las distintas etapas de implementación de las acciones a realizar:

-En primer lugar, durante el año 2014 y el primer trimestre de 2015, se realizaron reuniones informativas y formativas en cada uno de los servicios hospitalarios. En estas reuniones se inició la concienciación de los profesionales sobre la dimensión del problema de salud de las resistencias bacterianas y la necesidad de un uso más racional de los antibióticos. En ellas se explicó la conveniencia de implantar un PROA, los objetivos del mismo y la secuencia de intervenciones programadas. Se resaltó el carácter no impositivo del programa y que las medidas de control y asesoramiento serían consensuadas en todo momento. Se informó que cada servicio recibiría un análisis anual de la evolución de distintos indicadores relacionados con el uso de antibióticos. Los diferentes servicios hospitalarios accedieron a colaborar con su puesta en marcha.

-En segundo lugar, se propusieron actividades formativas con carácter anual enfocadas a aumentar el nivel de conocimientos en el área de infecciones y antibioterapia. Estas actividades se dirigieron a los médicos prescriptores del centro, especialmente a aquellos en periodo de formación especializada (médicos residentes).

-En tercer lugar, de marzo de 2015 a febrero de 2016, se programaron las primeras acciones sobre el uso de antibióticos, que fueron la valoración de las prescripciones de los antibióticos de amplio espectro de uso restringido imipenem, meropenem, ertapenem, piperacilina-tazobactam, linezolid y daptomicina, y aquellas prescripciones de cualquier antibiótico con una duración superior a 15 días.

-En cuarto lugar, a lo largo de 2016 y 2017 se prevé la incorporación progresiva de otras acciones sobre uso de antibióticos, valoración de las profilaxis antibióticas de más de 24 horas de duración, tratamientos con dos o más antibióticos simultáneamente, terapia secuencial intravenosa-oral con antibióticos con buena biodisponibilidad oral y valoración de combinaciones antibióticas con espectro anaerobicida redundante.

Se estableció mediante el sistema de unidosis de Farmacia un circuito de identificación diaria (de lunes a viernes) de pacientes con tratamiento antibiótico hospitalizados en los diferentes servicios. Se elaboró un listado diario de pacientes

según los siguientes criterios de selección^{13,20,21,24,25} para la primera tanda de acciones sobre uso de antibióticos:

1. Pacientes en tratamiento con los siguientes antibióticos de uso restringido: imipenem, meropenem, ertapenem, piperacilina-tazobactam, linezolid y daptomicina.
2. Pacientes en tratamiento con antibióticos durante más de 15 días.

En este listado diario de pacientes se recogió el número de historia clínica, el servicio y la cama de hospitalización, el antibiótico dispensado, la vía de administración, la dosificación pauta y el número de días de tratamiento con dicho antibiótico.

A continuación el médico responsable del programa revisó la historia clínica de los casos seleccionados, el tratamiento antibiótico prescrito en cada caso, los resultados microbiológicos y el perfil de sensibilidad a los antimicrobianos si se podía disponer de esta información. Diariamente se procedió a la revisión de los principales resultados microbiológicos en una reunión con el Servicio de Microbiología.

Se estableció comunicación verbal con cada facultativo responsable del paciente para orientar y aconsejar sobre las distintas opciones de tratamiento y duración del mismo. Tras la entrevista se emitió un informe por escrito de consejo terapéutico individualizado disponible en la historia clínica electrónica con las recomendaciones de tratamiento antibiótico. En las 24-48 horas siguientes se verificó en la historia y en el tratamiento del paciente si la recomendación había sido aceptada. Los resultados se introdujeron en una base de datos informatizada para su posterior análisis.

4.3 Diseño del estudio, recopilación de datos, mediciones y análisis del PROA del HUSL

Se trata de un estudio descriptivo observacional. La población del estudio está compuesta por los pacientes hospitalizados en cualquier servicio durante 2 periodos definidos de tiempo y que reunían los siguientes criterios de inclusión: aquellos tratados con los antibióticos objeto de control del programa y los que recibieron cualquier tipo de antibiótico durante más de 15 días. Se excluyó a los pacientes pediátricos. Los

periodos de estudio se definieron como periodo 1, o periodo preintervención o de control, que abarca los 12 meses previos al inicio del PROA (del 1 de marzo de 2013 al 28 de febrero de 2014) y el periodo 2, o periodo de intervención, que incluye los 24 meses posteriores al inicio del PROA (del 1 de marzo de 2014 al 29 de febrero de 2016).

Se estudiaron el número de intervenciones realizadas mensualmente y el seguimiento/aceptación por parte de los prescriptores; se hizo un análisis del tipo de intervención realizada y de los servicios médicos y quirúrgicos implicados en los que se hicieron las recomendaciones.

Las intervenciones realizadas se clasificaron en: cambio de antibiótico, suspensión de antibiótico por duración, retirada de algún antibiótico, retirada de todo el tratamiento antibiótico, inclusión de nuevos antibióticos. Así mismo se analizó el tipo de antibióticos sobre los que se actuó: carbapenémicos, piperacilina-tazobactam, linezolid y daptomicina.

Como indicador general de prevalencia de uso de antibióticos se compararon los datos aportados por el estudio EPINE de los años 2013, 2014, 2015³ y los datos preliminares del año 2016.

Para medir el impacto del programa sobre el consumo de antibióticos y el coste económico, se compararon los datos correspondientes a cada uno de los periodos. El consumo de antibióticos objeto del programa se midió en dosis diarias definidas (DDD) por cada 100 días de estancia hospitalaria, según los criterios definidos por la OMS²⁶.

Como indicador relacionado con los efectos adversos de los antibióticos se analizó la densidad de incidencia de las infecciones por *C. difficile*, que se diagnosticaron mediante la detección de antígeno, toxina y, en su caso, PCR en heces, en cada uno de los dos periodos. Se eligió este tipo de infección nosocomial por su estrecha relación con la utilización de antibióticos²⁷. Los casos de infección por *C. difficile* se definieron como nosocomiales si la diarrea se inició al cabo de tres días de hospitalización.

5. RESULTADOS

5.1 PROA en el HUSL

En el periodo preintervención el número de estancias hospitalarias fue 159.007 y en el periodo de intervención las estancias fueron 141.025 y 159.017 en el primer y segundo año respectivamente.

Durante los primeros 12 meses de desarrollo del programa, es decir de marzo de 2014 a febrero de 2015, se realizaron en los diferentes servicios hospitalarios las tareas de divulgación y concienciación sobre la necesidad de mejorar el uso de antibióticos.

En los siguientes 12 meses, concretamente de marzo de 2015 a febrero de 2016, se revisaron un total de 780 tratamientos. Se realizaron un total de 143 intervenciones de consejo terapéutico no impositivo, lo que supone un 18.3% del total de prescripciones valoradas. El 88% de las recomendaciones realizadas, 126 en total, estuvieron relacionadas con prescripciones de los antibióticos diana del programa, que mayoritariamente fueron carbapenémicos y piperacilina-tazobactam (85,7%). La distribución de las intervenciones según el tipo de antibiótico restringido sobre el que se actuó se expone en la tabla 1. Las 17 recomendaciones restantes (12%) se realizaron sobre otras pautas antibióticas.

Antibiótico	Número
Carbapenémicos	62
Piperacilina-tazobactam	46
Linezolid	16
Daptomicina	2
Total	126

Tabla 1. Antibióticos sobre los que se actuó

Los motivos de las 143 intervenciones realizadas fueron mayoritariamente la recomendación de cambio de antibiótico en 77 (53,85%) casos y la suspensión del tratamiento antibiótico por duración superior a 15 días en 30 casos (20,98%). En la tabla 2 se recoge la distribución de todos los motivos de las recomendaciones realizadas.

Tipo de recomendación	Número	Porcentaje
Cambio de antibiótico (AB)	77	53,85%
Suspensión de AB por duración >15 días	30	20,98%
Retirada de algún AB	18	12,58%
Retirada de todo el tratamiento AB	15	10,49%
Inclusión de nuevos AB	3	2,09%
Total	143	100%

Tabla 2. Distribución de los motivos de las recomendaciones realizadas.

Se aceptaron un total de 129 recomendaciones, que supone el 90,2% del total de las recomendaciones realizadas. La distribución mensual del número de recomendaciones, así como la cantidad que fueron aceptadas, se recoge en el siguiente esquema (tabla 3).

Mes	Recomendaciones	Aceptación
Marzo 2015	21	19
Abril 2015	22	21
Mayo 2015	18	16
Junio 2015	17	14
Julio 2015	12	11
Agosto 2015	5	5
Septiembre 2015	12	11
Octubre 2015	9	7
Noviembre 2015	8	8
Diciembre 2015	6	6
Enero 2016	6	5
Febrero 2016	7	6
Total	143 (100%)	129 (90,2%)

Tabla 3. Distribución mensual de las recomendaciones y recomendaciones aceptadas

Los servicios hospitalarios en los que se realizaron intervenciones de asesoramiento terapéutico fueron los siguientes:

-Servicios médicos: Medicina Interna, Oncología médica, Aparato Digestivo, Neumología, Nefrología, Neurología, Endocrinología y Nutrición, Hematología y Cardiología.

-Servicio de Medicina Intensiva.

-Servicios quirúrgicos: Angiología y Cirugía Vascular, Cirugía General, Urología, Cirugía Maxilofacial, Cirugía Plástica y Reparadora y Ginecología.

Globalmente se realizaron 86 (60.14%) recomendaciones en servicios médicos, 30 (20.98%) en el servicio de Medicina Intensiva y 27 (18.88%) en servicios quirúrgicos (Gráfico 1). La distribución de las recomendaciones realizadas en según el servicio hospitalario en el que estaba ingresado cada paciente se recoge en la tabla 4. La mayoría de los consejos terapéuticos se hicieron en el servicio de Medicina Interna con un total de 52 (36.36%) recomendaciones, y en el servicio de Medicina Intensiva con 30 (20.98%) consejos realizados. El servicio quirúrgico en el que se hicieron más asesoramientos fue Angiología y Cirugía Vascular con 11 casos (7.7% del total).

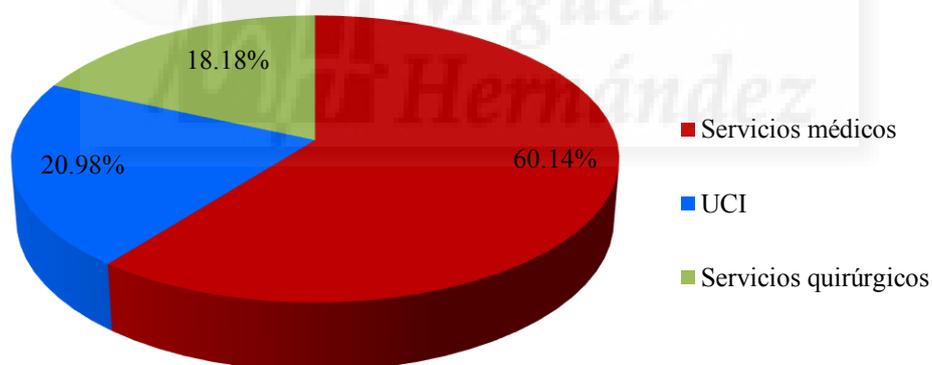


Gráfico 1. Distribución global de las recomendaciones según el tipo de servicio hospitalario

La distribución por servicios de las 14 recomendaciones que no fueron aceptadas fue: 4 en Medicina Intensiva, 3 en Medicina Interna, 3 en Cirugía General y del Aparato Digestivo, 2 en Angiología y Cirugía Vascular, 1 en Neumología y 1 en Urología. El servicio hospitalario que menos siguió las recomendaciones fue el de Cirugía General, que aceptó 4 de 7 consejos realizados (57.14%), mientras que el servicio que más las siguió fue el de Medicina Interna con 49 de 52 consejos aceptados (94.23%).

Servicio médico	Nº		Nº
Medicina Interna	52	Nefrología	4
Medicina Intensiva	30	Neurología	2
Oncología Médica	14	Ginecología y Obstetricia	2
Angiología y Cirugía Vascular	11	Hematología	2
Cirugía General	7	Cirugía Plástica y Reparadora	1
Aparato Digestivo	6	Endocrinología y Nutrición	1
Urología	5	Cardiología	1
Neumología		Cirugía Maxilofacial	1
Total general			143

Tabla 4. Intervenciones realizadas por servicios hospitalarios

Se analizó la prevalencia de uso de antibióticos en el mes de mayo de cada uno de los periodos coincidiendo con la realización anual del EPINE en el centro. En el periodo preintervención la prevalencia de uso de antibióticos fue 45,7%, mientras que en el periodo de intervención fue 41,3% en el primer año y 47,4% en el segundo año. Según datos del EPINE la prevalencia media de uso de antibióticos en España en el año 2015 fue del 46%. Los datos preliminares del EPINE realizado en 2016 en el HUSL muestran una prevalencia de uso de antibióticos del 40%.

En relación al consumo de antibióticos, el número global de DDD/100 días de estancia hospitalaria fue 78,8 en periodo 1, 77 en el primer año del periodo 2 y 79,85 en el segundo año del periodo 2 (tabla 5). Esto supone un incremento neto del consumo global de antibióticos del 1,33%, sin embargo el gasto económico global en antibióticos fue de 1.011.675,39 € en el periodo preintervención, mientras que en los años primero y segundo del periodo de intervención fue de 849.392,58 € y 811.693 € respectivamente (tabla 5). Durante el primer año de implantación del programa se consiguió un ahorro del 16% en la factura de antibióticos, en total 162.282,81 €. En el segundo año de desarrollo del PROA continuó disminuyendo la factura en antibióticos aunque de forma menos acusada, de manera que se consiguió ahorrar 37.699,58 € más, lo que supone un 4,43% más sobre el gasto del año anterior. Esto supone un descenso neto del gasto económico global en antibióticos al cabo de 2 años del 19,76%.

	PERIODO 1	PRIMER AÑO DE PERIODO 2	SEGUNDO AÑO DE PERIODO 2
DDD/100 ESTANCIAS	78,80	77,00	79,85
EUROS	1.011.675,39	849.392,58	811.693,00

Tabla 5. Consumo y gasto económico en antibióticos en periodo 1 y años 1º y 2º del periodo 2

Entre los antibióticos controlados por el programa (tabla 6) se observó una disminución del 19,16% en el consumo de linezolid y una reducción ligera del consumo de piperacilina-tazobactam, mientras que se incrementó en un 30,31% el consumo de carbapenémicos. Así mismo se vio un ascenso en el consumo de daptomicina, no obstante la DDD/100 días de estancia de dicho antibiótico siguió siendo baja. Amoxicilina-clavulánico y levofloxacino fueron los antibióticos más consumidos globalmente en los dos periodos, seguidos de las cefalosporinas de tercera generación ceftriaxona/cefotaxima (tabla 7). Se observó una disminución en el consumo de levofloxacino y ceftriaxona/cefotaxima de un 13,13% y un 10,55% respectivamente, mientras que se incrementó en un 21,26% el consumo de amoxicilina-clavulánico al final del periodo de intervención respecto al periodo de control.

Entre los antibióticos sometidos a control se redujo la factura de piperacilina-tazobactam en un 24,86% y la de linezolid en un 17,72%. Se incrementó el gasto en daptomicina y, ligeramente, en carbapenémicos (tabla 8). Entre los antibióticos de mayor consumo se produjo un ahorro económico en todos ellos, sobre todo en levofloxacino (tabla 9).

En relación a la densidad de incidencia (casos por 1000 estancias) de las principales bacterias multirresistentes, los resultados que se obtuvieron en el periodo 1 y en el periodo 2 desglosado en 2 años fueron de forma respectiva: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) 0,1‰, 0,09‰ y 0,08‰, *Acinetobacter baumannii* 0‰, 0,01‰ y 0,006‰, *Klebsiella pneumoniae* productor de BLEE 0,1‰, 0,1‰ y 0,19‰ y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente 0,04‰, 0,12‰ y 0,16‰ estancias.

La densidad de incidencia de infección por *C. difficile* en el periodo 1 fue 0,06‰ estancias, mientras que en el periodo 2 fue 0,14‰ en el primer año y 0,16‰ en el segundo año.

ANTIBIÓTICO	PERIODO 1 DDD/100 ESTANCIAS	SEGUNDO AÑO PERIODO 2 DDD/100 ESTANCIAS	DIFERENCIA	PORCENTAJE
Piperacilina-tazobactam	3,73	3,60	-0,13	-3,48%
Linezolid	1,20	0,97	-0,23	-19,16%
Carbapenémicos	3,20	4,17	+0,97	+30,31%
Daptomicina	0,12	0,25	+0,13	+108,33%

Tabla 6. Diferencia de DDD/100 estancias hospitalarias de antibióticos controlados en el periodo 1 y años 1° y 2° del periodo 2

ANTIBIÓTICO	PERIODO 1 DDD/100 ESTANCIAS	SEGUNDO AÑO PERIODO 2 DDD/100 ESTANCIAS	DIFERENCIA	PORCENTAJE
Amoxicilina-clavulánico	17,73	21,50	+3,77	+21,26%
Levofloxacino	12,00	10,40	-1,60	-13,13%
Cefotaxima y ceftriaxona	9,66	8,64	-1,02	-10,55%

Tabla 7. Diferencia de DDD/100 estancias hospitalarias de antibióticos más consumidos en el periodo 1 y años 1° y 2° del periodo 2

ANTIBIÓTICO	PERIODO 1 EUROS	SEGUNDO AÑO PER. 2 EUROS	DIFERENCIA	PORCENTAJE
Piperacilina-tazobactam	46.102,70	34.640,50	-11.462,20	-24,86%
Linezolid	216.159,70	177.848,50	-38.311,20	-17,72%
Carbapenémicos	118.363,95	122.832,60	+4.468,65	+3,77%
Daptomicina	10.224,68	23.825,90	+13.601,22	+133,02%

Tabla 8. Diferencia en el gasto económico expresado en euros de antibióticos controlados en el periodo 1 y años 1º y 2º del periodo 2

ANTIBIÓTICO	PERIODO 1 EUROS	SEGUNDO AÑO PER. 2 EUROS	DIFERENCIA	PORCENTAJE
Amoxicilina-clavulánico	55.166,15	52.093,30	-3.072,85	-5,57%
Levofloxacinó	19.255,96	12.316,80	-6.939,16	-36,03%
Cefotaxima y ceftriaxona	18.394,92	15.932,20	-2.462,72	-13,38%

Tabla 9. Diferencia en el gasto económico expresado en euros de antibióticos más consumidos en el periodo 1 y años 1º y 2º del periodo 2

5.2 PROA en el HULAMM

Se toma como referencia el modelo de PROA iniciado en el HUSL y se propone el diseño y la implementación de un programa similar en el HULAMM.

Como punto de partida se recogieron los siguientes datos basales relacionados con consumo, gasto en económico, prevalencia de uso de antibióticos, tasas de resistencias antibióticas de las bacterias más relevantes y la densidad de incidencia de infección nosocomial por *C. difficile* para poder establecer comparaciones posteriores.

Según los datos del EPINE realizado en el HULAMM en 2015 la prevalencia de uso de antibióticos fue del 39%. Según este estudio la prevalencia de quimioprofilaxis quirúrgicas de más de 24 horas de duración fue del 1,65% y la prevalencia de pacientes con tratamiento antibiótico sin anotación del motivo de uso en su historia clínica fue del 2,75%.

En relación al consumo de antibióticos, durante el año 2015 la DDD/100 días de estancia fue 61,72, lo que supuso un factura de 146.525,79 €. En la tabla 10 se muestra el consumo y el gasto económico en los antibióticos de mayor relevancia durante 2015. Al igual que en el HUSL los antibióticos más consumidos son amoxicilina-clavulánico, levofloxacino y las cefalosporinas de tercera generación ceftriaxona/cefotaxima, sin embargo el consumo de carbapenémicos es superior, sobre todo a expensas de meropenem.

ANTIBIÓTICO	DDD/100 ESTANCIAS	EUROS
Amoxicilina-clavulánico	13,52	11.443,41
Cefotaxima y ceftriaxona	8,05	5.491,52
Levofloxacino	9,13	2.780,64
Piperacilina-tazobactam	4,17	9.863,85
Carbapenémicos	5,23	32.408,03
-Imipenem	(1,16)	(10.295,83)
-Meropenem	(3,63)	(15.121,50)
-Ertapenem	(0,33)	(6.990,70)
Linezolid	0,75	45.938,92
Daptomicina	0,05	1.519,69
Tigeciclina	0,07	3.451,63

Tabla 10. Consumo y gasto económico de antibióticos más relevantes

Las tasas de resistencias antibióticas de las bacterias más relevantes aisladas en muestras clínicas en 2015 fueron: SARM 22,8%, *Escherichia coli* productor de BLEE 9,5%, *Klebsiella* spp productor de BLEE 10,5%, *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos 7% y *A. baumannii* resistente a imipenem 51,5%.

La incidencia acumulada de infección por *C. difficile* nosocomial en el año 2015 fue de 7 casos, lo que supone una densidad de incidencia de 0,13‰ estancias, que es superior a la densidad de incidencia basal del HUSL (0,06‰ estancias).

Para poner en marcha un PROA adaptado a las características de la institución, se propone formar un equipo multidisciplinar, que llevará a cabo las tareas de campo del programa. El equipo estará formado por un médico internista con especial interés en enfermedades infecciosas, con la mitad de la jornada laboral dedicada específicamente al programa, un farmacéutico, un microbiólogo y un intensivista, estos últimos sin dedicación específica. Además, dado el resultado de baja aceptación de las recomendaciones realizadas en el Servicio de Cirugía General del HUSL, se considera estratégica la vinculación de un cirujano de dicho servicio en el PROA del HULAMM.

Se planifican una serie de etapas para la implantación progresiva de las actividades del programa:

-Se proyecta la fecha de comienzo de las actividades en octubre de 2016.

-En el trimestre comprendido entre octubre y diciembre de 2016 se dará a conocer el programa en reuniones en cada uno de los servicios hospitalarios que cuentan con hospitalización y se crearán grupos de trabajo para elaborar, en un plazo aproximado de 6 meses, guías de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de síndromes infecciosos frecuentes atendidos en el hospital. Estas guías se adaptarán a la epidemiología y patrones de sensibilidad locales a los antibióticos. Los síndromes infecciosos que se seleccionan para la elaboración de guías son: neumonía adquirida en la comunidad, infecciones del tracto urinario, infecciones de piel y partes blandas, neutropenia y fiebre. Además se actualizará la guía de profilaxis antibiótica quirúrgica vigente en el hospital.

-Se proponen actividades formativas anuales para actualizar conocimientos sobre uso de antibióticos y sobre prevención y control de infecciones. La primera acción formativa se propone para enero de 2017.

-En enero de 2017 se programa el inicio de las primeras intervenciones sobre uso de antibióticos: valoración de todas las prescripciones de carbapenémicos, piperacilina-tazobactam, linezolid, tigeciclina y daptomicina, así como de las prescripciones de cualquier curso antibiótico con duración superior a 10 días.

-En el segundo semestre de 2017 se incorporarán paulatinamente otras intervenciones: valoración sistemática de los tratamientos con glicopéptidos y aminoglucósidos para ajuste de dosis según estudios farmacocinéticos, valoración de las profilaxis antibióticas de más de 24 horas de duración, tratamientos con dos o más antibióticos simultáneamente, terapia secuencial intravenosa-oral y valoración de combinaciones antibióticas con espectro anaerobioicida redundante.

El Servicio de Farmacia elaborará diariamente un listado de pacientes según una serie de criterios de selección que se ajustará a cada fase del programa y con datos referentes al paciente, servicio y cama de hospitalización, así como datos relativos al antibiótico prescrito.

En la primera fase del programa el listado incluirá a los pacientes que reúnan las siguientes premisas:

1. Tratamiento con cualquier tipo de carbapenémico, piperacilina-tazobactam, linezolid, tigeciclina y daptomicina.
2. Tratamiento con cualquier antibiótico durante más de 10 días.

En la segunda fase del programa, conforme se vayan añadiendo nuevas intervenciones, se añadirá al listado los pacientes que cumplan, además de las premisas anteriores, los siguientes criterios:

1. Tratamientos con glicopéptidos y aminoglucósidos.
2. Profilaxis antibióticas de más de 24 horas de duración.
3. Tratamientos con dos o más antibióticos simultáneamente.
4. Tratamientos intravenosos durante más de 5 días con quinolonas, metronidazol, cotrimoxazol y clindamicina para valorar terapia secuencial intravenosa-oral.
5. Tratamientos con combinaciones antibióticas con espectro anaerobioicida redundante.

Tras obtener el listado correspondiente de pacientes, el médico responsable del programa revisará cada historia clínica, el tratamiento antibiótico prescrito y los resultados microbiológicos preliminares y, en su caso, definitivos.

Las acciones sobre el uso de antibióticos que se considerarán prioritarias serán las recomendaciones que vayan encaminadas a¹³:

1. Adecuar el espectro antimicrobiano a los resultados microbiológicos disponibles.
2. Reducir el uso de antibióticos de amplio espectro con actividad frente a BLEE y con actividad antipseudomónica cuando sea poco probable la infección por este tipo de bacterias.
3. Limitar el uso de linezolid y glicopéptidos para infecciones por bacterias resistentes a otras familias de antibióticos o para pacientes alérgicos a betalactámicos.
4. Suspender la antibioterapia excesivamente prolongada.
5. Suspender las profilaxis antibióticas prolongadas (superiores a 24 horas).
6. Modificar la antibioterapia para aumentar el espectro antimicrobiano en caso necesario.
7. Favorecer el empleo de terapia secuencial intravenosa-oral.

Se establecerá contacto verbal con el facultativo responsable de cada paciente para orientar y aconsejar sobre las distintas opciones de tratamiento y duración del mismo. Tras la entrevista se elaborará un informe escrito de consejo terapéutico individualizado, que estará disponible en la historia clínica electrónica con las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano. En las 24-48 horas siguientes se verificará en la historia y en el tratamiento del paciente si la recomendación se acepta.

Se elaborará una base de datos en la que se incluirán todas las valoraciones de tratamientos antibióticos, las recomendaciones terapéuticas que se realicen y la aceptación de las mismas por parte de los médicos prescriptores para, posteriormente, analizarlas. Se registrará el tipo de recomendación que se haga y el servicio hospitalario implicado, así como el tipo de antibiótico sobre el que se actúe.

Las recomendaciones se clasificarán en: cambio de antibiótico especificando si es para disminuir o, en su caso, aumentar el espectro antimicrobiano, suspensión de

antibiótico por duración, suspensión de algún antibiótico, suspensión de todo el tratamiento antibiótico, inclusión de nuevos antibióticos, ajuste de dosis y posología, secuenciación intravenosa-oral.

Para evaluar el siguiente objetivo, cómo se emplean los antibióticos (indicadores de proceso) y la utilidad de las medidas de supervisión de los mismos (cambios en los hábitos de los prescriptores), se realizarán los siguientes cálculos^{24,28-31}:

1. Prevalencia de pacientes hospitalizados que reciben antibióticos: se hará una evaluación anual coincidiendo con la realización del estudio EPINE.
2. Porcentaje de pacientes en tratamiento con antibióticos de uso restringido que tengan realizados cultivos de localizaciones estériles antes de iniciar la antibioterapia: en el momento de la valoración de cada prescripción de antibiótico de uso restringido se revisará la realización previa de cultivos y se hará esta medición anualmente.
3. Porcentaje de tratamientos con antibióticos de uso restringido ajustados a resultados microbiológicos: en el momento de la valoración de cada prescripción de antibiótico de uso restringido se revisará si existen resultados microbiológicos que justifiquen su uso y se hará esta medición anualmente.
4. Porcentaje de pacientes candidatos a tratamiento secuencial intravenoso-oral en los que se realiza el cambio.
5. Prevalencia de pacientes tratados con antibióticos en los que no está reflejado en su historia clínica el motivo de uso del antibiótico: se realizará un corte anual coincidiendo con la realización del estudio EPINE.
6. Prevalencia de quimioprofilaxis quirúrgicas de más de 24 horas de duración: se realizará un corte anual coincidiendo con la realización del estudio EPINE.
7. Porcentaje de prescripciones de antibióticos de uso restringido que no se ajusten a las guías clínicas locales.
8. Proporción de las asesorías realizadas que se aceptan y su distribución por servicios.

Para evaluar los resultados clínicos y económicos (indicadores de resultado) se realizarán los siguientes cálculos^{24, 28-31}:

1. Medición de la estancia media y el porcentaje de reingresos en los 30 primeros días tras el alta hospitalaria: se selecciona el Servicio de Medicina Interna para este cálculo ya que, previsiblemente, será el servicio en el que se realice un mayor número de asesorías; se solicitarán estos datos al Servicio de Admisión del hospital.
2. Porcentaje de mortalidad intrahospitalaria por bacteriemia: se calculará de forma anual y se clasificará según las bacterias más relevantes; se tomarán como referencia las tasas de mortalidad por bacteriemia del programa PIRASOA.
3. Medición de la densidad de incidencia de infección nosocomial por *C. difficile*.
4. Medición de las tasas de resistencias antibióticas de las siguientes bacterias: *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos, SARM, *E. coli* y *Klebsiella spp* productoras de BLEE y *A. baumannii* resistente a imipenem.
5. Consumo general de antibióticos y el de antibióticos de uso restringido en DDD/100 estancias y gasto económico anual y por servicios.

Finalmente, se emitirá anualmente un informe tras el análisis de los resultados obtenidos, que se dará a conocer a los gestores hospitalarios y a los responsables de cada uno de los servicios médicos y quirúrgicos.

6. DISCUSIÓN

El PROA implantado en el HUSL tuvo una acogida excelente por los prescriptores desde el inicio, que aceptaron amplia y rápidamente las recomendaciones al igual que en otros hospitales²⁵. La mayor parte de las intervenciones se realizaron con prescripciones de carbapenémicos y piperacilina-tazobactam, por lo que consideramos importante la inclusión de estos antibióticos como objeto de supervisión en los PROA. Las recomendaciones fueron mayoritariamente para modificar el tratamiento por otro antibiótico de menor espectro antibacteriano. Se recomendó la suspensión total del tratamiento antibiótico solo en un 44% de los casos, lo cual puede haber influido en la ausencia de bajada del consumo global de antibióticos. Destaca una disminución del número de recomendaciones realizadas a lo largo del tiempo, que se justifica por un uso

más adecuado de los antibióticos diana del programa. Respecto a los datos publicados por otros autores^{13,21} destaca un número bajo de asesorías sobre el total de tratamientos valorados (18,3%), que es posible que se deba un mejor uso de antibióticos como fruto de los esfuerzos realizados en la fase de difusión del programa y educación en antibióticos de los prescriptores. El hecho de que el número de intervenciones se redujera progresivamente a lo largo del tiempo apoya la idea de la función educativa inherente a los PROA. El escaso número de intervenciones realizadas durante el mes de agosto se justifica por la sobrecarga asistencial durante dicho mes estival. El servicio de Cirugía General fue el que menos recomendaciones siguió, lo que puede deberse su idiosincrasia, con un alto índice de rotación de médicos por la planta de hospitalización.

El aislamiento de patógenos cuya aparición puede facilitar el uso de antibióticos de amplio espectro o la duración del tratamiento varió durante el periodo de estudio, de manera que se observó una disminución ligera de la densidad de incidencia de SARM, un aumento leve de la de *A. baumannii* resistente a imipenem y, de forma más relevante, la de *K. pneumoniae* productor de BLEE y la de *P. aeruginosa* multirresistente. El impacto global del programa al cabo de dos años en los resultados relacionados con la resistencia bacteriana a antibióticos es, como cabía esperar, poco relevante, no obstante los PROA por sí solos difícilmente pueden demostrar una mejora al respecto, ya que el control de la progresión de bacterias multirresistentes requiere un abordaje integral con medidas de control de infecciones y control de antibióticos tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario y veterinario y, además, pueden transcurrir años hasta ver un efecto sobre estas.

Por otra parte, aumentó la densidad de incidencia de infecciones por *C. difficile*, al contrario que en otros estudios en los que se observa una reducción sostenida en el tiempo de la incidencia de infecciones por este patógeno tras el inicio de programas de control de antibióticos de amplio espectro³². El uso de clindamicina entre periodos no varió de forma relevante. Las posibles causas de esta ausencia de descenso podrían ser un tiempo insuficiente para poder demostrar modificaciones relevantes en esta tasa o bien que la tasa de infección por *C. difficile* antes del inicio del programa es ya de por sí baja. No obstante, para tratar de disminuir este tipo de infección, la optimización de medidas de control de la infección, como son el aislamiento de los pacientes afectados, uso de métodos de barrera e higiene correcta de las manos por parte del personal sanitario y la adecuada limpieza de las habitaciones, son fundamentales.

Se observa que la prevalencia de uso de antibióticos disminuye en el primer año del periodo de intervención y aumenta en el segundo, no obstante, y aunque este dato hay que interpretarlo con cautela dado que se obtiene de forma transversal, en la medición siguiente en mayo de 2016 tiende a disminuir. Aumentó ligeramente el número de DDD/100 estancias al final del periodo de intervención respecto al periodo de control, lo que supone un discreto aumento de la presión antibiótica global. Se observó un descenso en el consumo de linezolid y piperacilina-tazobactam y destaca que la bajada en el consumo de linezolid lleva aparejada un gran impacto económico en términos de ahorro. Se observó un incremento en el consumo de daptomicina y carbapenémicos, sin embargo es poco relevante en cuanto al número total de dosis. Entre los antibióticos no controlados por el programa destaca un descenso del consumo de levofloxacino y ceftriaxona/cefotaxima, que también permitió un ahorro económico considerable, y un incremento del consumo de amoxicilina-clavulánico.

La optimización del tratamiento antibiótico se asoció a una disminución sustancial de la factura en antibióticos que, de acuerdo con otras experiencias³², puede relacionarse con el uso de fármacos menos costosos, por lo que, desde un punto de vista estrictamente económico, el programa resultó rentable. Esto hace que sea interesante ampliar en el futuro las intervenciones con otros antibióticos.

Una limitación del estudio es el diseño, ya que dado que la recolección de los datos se realizó de forma retrospectiva, el grupo de control elegido para la comparación no es óptima, dado que no se pueden excluir factores coincidentes en el tiempo que se puedan separar de la intervención en sí y esto puede haber afectado a los resultados. Se comparó el efecto de la intervención con parámetros del año previo a su inicio, por lo que no se puede descartar que la reducción del gasto y del consumo de determinados antibióticos se deba a factores ajenos a la propia intervención. El diseño de un estudio prospectivo de comparación de cohortes, expuesta y no expuesta a la intervención, serviría para evaluar la eficacia real de las intervenciones. Existen estudios de intervención con un grupo control en los que han visto que el efecto económico es menor que el encontrado en otros estudios en los que se compara la intervención con la situación observada en periodos previos³³. Por otra parte, dado que no se evaluaron aspectos clínicos relativos a evolución y seguridad del paciente, tales como mortalidad o reingresos, se desconoce cómo contribuyó la intervención en este aspecto. No obstante,

como mínimo, no se observó un incremento preocupante de las infecciones por *C. difficile* nosocomiales.

La experiencia pone de manifiesto que la implantación de un PROA de carácter educativo y no coercitivo es beneficiosa a pesar de contar con recursos limitados y es bien aceptado por los médicos prescriptores, que perciben las asesorías más como una ayuda que como una restricción. De acuerdo con Cobo et al²¹, las asesorías realizadas por expertos en infecciones tienen el beneficio añadido de aportar a otros clínicos una mayor seguridad en la prescripción de antibióticos. Es probable que un mayor tiempo de dedicación específica al programa por parte de los integrantes del equipo genere a largo plazo unos beneficios mayores.

En el diseño de un programa de control de antibióticos para el HULAMM, y aunque las mediciones óptimas para demostrar la valía de estos programas son desconocidas hasta la fecha²⁴, se han seleccionado indicadores de proceso clínicos, como mortalidad y reingresos, y de resultado para evaluar el impacto de la intervención.

Se observa que el consumo global de antibióticos en el HULAMM es marcadamente inferior al del HUSL, lo cual puede deberse a que es un hospital de complejidad algo menor. Pese a esto, el consumo de piperacilina-tazobactam y carbapenémicos, sobre todo meropenem, es significativamente superior, por lo que es necesaria una intervención para intentar moderar su uso.

Con el objetivo de potenciar la terapia secuencial en el HULAMM se evaluará la evolución del consumo intravenoso de antibióticos que disponen también de presentación oral con buena biodisponibilidad por vía digestiva, sobre todo las quinolonas. Los pacientes candidatos a secuenciación intravenosa-oral serán aquellos en que lo permita el tipo de infección, el estado clínico y la tolerancia digestiva. Se ha visto que la terapia secuencial permite un ahorro económico indirecto al disminuir los días de hospitalización y las infecciones relacionadas con catéteres intravenosos por el menor tiempo de permanencia de los mismos.

Como otros autores han señalado²⁴, dado que el impacto de los PROA puede estar limitado por el tiempo hasta disponer de los resultados finales de los cultivos, es interesante la incorporación de técnicas de diagnóstico microbiológico rápido, que podrían mejorar el rendimiento de estos programas.

7. CONCLUSIONES

La gran preocupación actual por la progresión de las resistencias bacterianas, el uso excesivo de antibióticos y la necesidad de contener el gasto farmacéutico hace que sea necesario desarrollar programas de optimización de uso de antibióticos dirigidos a rebajar tanto la presión antibiótica sobre los microorganismos como el gasto y, paralelamente, proporcionar una mejora en la calidad asistencial. La acogida del programa en el HUSL fue excelente y consiguió una reducción considerable del gasto económico en antibióticos. La implantación de un programa similar, con varias etapas de desarrollo y que contemple la elaboración de indicadores de proceso y de resultado para poder evaluar globalmente su impacto, es factible en hospitales de menor complejidad, adaptando las acciones a los recursos disponibles, y permitirá en el HULAMM mejorar el empleo de antibióticos.



8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2014. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf>.
2. U.S. Congress, Office of Technology Assessment, Impacts of antibiotic-resistant bacteria, OTA-H-629. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, September 1995.
3. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España. Informe EPINE 2015. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/Descargas>.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>.
5. Reimann HA, D'Ambola J. The use and cost of antimicrobials in hospitals. *Arch Environ Health*. 1966;13:631–636.
6. Gould IM. A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother*. 1999;43(4):459-465.
7. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin North Am*. 2011;25(1):245-260.
8. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(10):692-699.

9. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science*. 1992; 257(5073):1050-1055.
10. Dellit TH, Owens RC, Mcgowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP et al. Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):159-177.
11. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calvo E, Cercenado E et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp*. 2012;36(1):33.e1-33.e30.
12. Owens RC Jr. Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;61(1):110-128.
13. López-medrano F, San Juan R, Serrano O, Chaves F, Lumbreras C, Lizasoain M et al. PACTA: efecto de un programa no impositivo de control y asesoramiento del tratamiento antibiótico sobre la disminución de los costes y el descenso de ciertas infecciones nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(4):186-190.
14. Ohl CA, Dodds Ashley ES. Antimicrobial stewardship programs in community hospitals: the evidence base and case studies. *Clin Infect Dis*. 2011;53(S1):S23-S28.
15. Patel D, Lawson W, Guglielmo BJ. Antimicrobial stewardship programs: interventions and associated outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6(2):209-222.
16. Macdougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4):638-656.

17. Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):338-345.
18. Paño-Pardo JR, Padilla B, Romero-Gómez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Mora-Rillo M et al. Actividades de monitorización y mejora del uso de antibióticos en hospitales españoles: resultado de una encuesta nacional. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(1):19-25.
19. Drew RH. Antimicrobial stewardship programs: how to start and steer a successful program. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(2 Suppl):S18-23.
20. del Arco A, Tortajada B, de la Torre J, Olalla J, Padra JL, Montiel N et al. Programa de asesoramiento en tratamiento antibiótico en un hospital de segundo nivel: resultados de un año de actuación. *Rev Esp Quimioter.* 2011;24(2):96-98.
21. Cobo Reinoso J, Oliva Domínguez M, Soler Vigil M, Martínez-Beltrán J, Pedraza Cezón L, Moreno Guillén S. Evaluación de un programa de asesoría en terapia antibiótica. *Rev Clin Esp.* 2002;202(2):78-83.
22. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Jan;20(1):82-88.
23. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales. Programa PIRASOA. Programa integral de prevención, control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y uso apropiado de los antimicrobianos. 2014. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/gestioncalidad/pirasoa/ProgPIRASOA_20140404.pdf

24. Morrill HJ, Caffrey AR, Gaitanis MM, LaPlante KL. Impact of a prospective audit and feedback antimicrobial stewardship program at a Veterans Affairs Medical Center: a six-point assessment. PLoS One. 2016 Mar 15;11(3):e0150795.
25. Malani AN, Richards PG, Kapila S, Otto MH, Czerwinski J, Singal B. Clinical and economic outcomes from a community hospital's antimicrobial stewardship program. Am J Infect Control. 2013;41(2):145-148.
26. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo, 2012. Disponible en: http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf.
27. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis. 2008;46 (Suppl 1):S12-18.
28. Morris AM, Brener S, Dresser L, Daneman N, Dellit TH, Avdic E et al. Use of a structured panel process to define quality metrics for antimicrobial stewardship programs. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012; 33(5):500-506.
29. Morris AM. Antimicrobial stewardship programs: appropriate measures and metrics to study their impact. Curr Treat Options Infect Dis. 2014; 6(2):101-112.
30. CDC. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. Disponible en: www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html (último acceso en julio 2016).
31. 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.

32. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003; 24: 699-706.
33. Masiá M, Matoses C, Padilla S, Murcia A, Sánchez V, Romero I et al. Limited efficacy of a nonrestricted intervention on antimicrobial prescription of commonly used antibiotics in the hospital setting: results of a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27(7):597-605.

