



**“Efecto de la actividad de un equipo PROA sobre el consumo de carbapenémicos en un hospital comarcal: estudio piloto”**

**Máster Universitario de Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional**

**Curso 2023-2024**

**Trabajo fin de Máster**

**Autor: Ángel Escudero Jiménez**

**Tutor: Dr. Sergio Padilla Urrea**

## ÍNDICE

<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>Introducción</b>	<b>3</b>
<b>Justificación y Objetivo</b>	<b>4</b>
<b>Metodología</b>	<b>5</b>
<b>Resultados</b>	<b>10</b>
<b>Análisis e interpretación de resultados</b>	<b>20</b>
<b>Limitaciones</b>	<b>24</b>
<b>Conclusión</b>	<b>25</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>26</b>
<b>Anexo</b>	<b>29</b>



## Resumen

**Fundamento y objetivos:** La resistencia a antibióticos es una emergencia sanitaria de nivel internacional. Como consecuencia del elevado uso de carbapenémicos se ha producido la aparición y dispersión de enterobacterias productoras de carbapenemasas, limitando así el abordaje terapéutico cuando éstas ocasionan algún tipo de infección. La constitución de equipos PROA constituye uno de los niveles de actuación dentro del marco del plan de resistencia antimicrobiana nacional. El objetivo es evaluar el efecto de la actividad del equipo PROA hospitalario durante su primer año de funcionamiento sobre la optimización del uso de carbapenémicos.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo antes-después del inicio de la actividad del equipo PROA con registro prospectivo de las intervenciones realizadas mediante asesorías de prescripción no impositivas en pacientes ingresados en el hospital de Hellín. Se midieron los siguientes indicadores: consumo de antimicrobianos (DDD1000E y DDT1000E) y prevalencia de resistencia antibiótica a carbapenémicos para *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) y enterobacterias resistentes a cefalosporinas de 3ª generación. Se realizó un análisis comparativo de los indicadores durante el periodo de estudio (2018 – 2023).

**Resultados:** Los estudios comparativos para ambos indicadores de consumo de carbapenémicos (DDD1000E y DDT1000E) muestran diferencias significativas entre ambas fases del mismo, con una tendencia a lo largo del periodo de estudio. Se encontraron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en DDD1000E entre el periodo 2018-2019 y los años 2021, 2022 y 2023 y también en las DDT1000E ( $p < 0,001$ ), de forma que el año 2023 ha presentado valores inferiores al resto de años excepto el año 2021. Se aceptaron el 84,4% de las propuestas realizadas sobre tratamientos que incluían un carbapenémicos.

**Conclusión:** La implantación de un programa de asesorías no impositivas puede contribuir a reducir el consumo de carbapenémicos con una buena aceptación entre los clínicos.

## Abstract

**Background and aim:** Antibiotic resistance is a health emergency for all international health agencies. The emergence and spread of carbapenemase-producing enterobacterales as a consequence of the high use of carbapenems limits the therapeutic approach to infections caused by these. Antimicrobial stewardship teams (AST) formation is one of the action levels within the framework of the national antimicrobial resistance plan. The objective is to evaluate the AST activity effect for optimizing carbapenem use during its first year.

**Materials and methods:** Retrospective study after-before AST activity starts with counselling interventions carried out through non-restrictive advice about antibiotic treatment at the regional hospital of Hellín. Measure indicators were: antimicrobial consumption (DDD1000E and DDT1000E) and prevalence antibiotic resistance to carbapenems for *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and enterobacterales (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) and 3rd generation cephalosporins resistance for enterobacterales (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*). A comparative statistical analysis was carried during the study period (2018 – 2023).

**Results:** Carbapenem consumption indicators (DDD1000E and DDT1000E) show significant differences throughout the study period with a downward trend. There are significant differences ( $p < 0,05$ ) for DDD1000E comparisons between 2018-2019 period before AST activity and 2021, 2022 and 2023 year. There are significant differences ( $p < 0,001$ ) for DDT1000E comparisons in which 2023 presented lower values than rest of the years, except for 2021. A total of 84,4% carbapenem treatment AST counselling were accepted.

**Conclusion:** A non-mandatory counselling program implementation can help to reduce carbapenem consume with good clinical acceptance.

**Key words:** antimicrobial stewardship program; carbapenem; antimicrobial resistance; hospital infections; process measures

## INTRODUCCIÓN

El uso de antimicrobianos en la práctica clínica no está exento de efectos colaterales como el de la pérdida de la sensibilidad natural de los microorganismos a estos agentes con el paso del tiempo, debido a la selección y transmisión de mecanismos de resistencia (1). Este fenómeno depende en parte de factores como la transmisión horizontal de mecanismos de resistencia o la influencia de la exposición a los antimicrobianos (2). A lo largo de los años, la pérdida de sensibilidad era resuelta mediante el desarrollo de nuevos antimicrobianos, sin embargo las malas perspectivas actuales a ese desarrollo en estos últimos años y en un futuro inmediato indican que este modelo no puede mantenerse (3).

En cuanto a la elección de un tratamiento antimicrobiano empírico adecuado, cada vez es más difícil acertar en pacientes con infecciones graves, debido principalmente al incremento de la implicación en estas infecciones de microorganismos resistentes, lo que conlleva peores resultados clínicos. Este escenario, denominado «crisis antibiótica», se considera el preludio de una «era post-antibiótica» en la que se estima un número creciente de muertes de pacientes con infecciones graves por falta de disponibilidad de tratamientos antimicrobianos con garantías (4).

El proceso de adquisición de resistencias es en muchas ocasiones inherente a la propia bacteria, pero también la frecuencia y el patrón de uso de antimicrobianos son factores que influyen en la aparición de resistencias, y por lo tanto este hecho sugiere que existe margen de mejora en este aspecto. La resistencia a los antimicrobianos es considerada actualmente una de las mayores amenazas para la salud pública a nivel mundial que se traduce en un aumento de los costes de atención al paciente, el fracaso de los tratamientos antimicrobianos y el aumento de la mortalidad, provocando más de 35000 muertes al año en la Unión Europea (5).

Por estos motivos nacen los programas institucionales de optimización de tratamientos antimicrobianos (PROA), en inglés "*antimicrobial stewardship programs*". En 2014, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) elaboró el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) que se ha ido desarrollando a través de planes de acción, involucrando a todas las Comunidades Autónomas (6). El último plan de acción del PRAN 2022-2024 sirve como base para sentar las líneas estratégicas del plan regional que Castilla-La Mancha (PRAN-CLM) adoptó en 2020 como parte del Plan de Salud de CLM horizonte 2025, cuyo objetivo general es liderar e

impulsar acciones para reducir la selección y diseminación de las resistencias a los antimicrobianos en el ámbito de la salud humana, favoreciendo la coordinación y el trabajo en red de los profesionales sanitarios para preservar y mejorar la salud de la población castellanomanchega (7).

Los equipos PROA deben abarcar los ámbitos hospitalarios y comunitarios de manera coordinada, para garantizar una comunicación y colaboración multidisciplinar efectiva entre los distintos ámbitos asistenciales, y han de estar constituidos y nombrados por la Dirección o Gerencia correspondiente. La estructura, composición y dotación de los equipos PROA dependerá de las características de cada Gerencia, siendo el propio equipo PROA encargado del diseño, desarrollo, implantación, seguimiento y evaluación del programa. Se organizarán en torno a un equipo asistencial de carácter multidisciplinar, con conocimiento en el campo de los antimicrobianos y resistencias antimicrobianas, así como en el manejo, control y prevención de las infecciones, que trabaja de forma conjunta y alineada en la Institución Sanitaria a la que pertenecen. Un equipo PROA hospitalario debe estar compuesto al menos por un especialista en enfermedades infecciosas, un especialista en farmacia hospitalaria y un especialista en microbiología clínica, con dedicación parcial o total, pero en todo caso suficiente para el desarrollo de las actividades necesarias y el cumplimiento de los objetivos aprobados (7, 8). En resumen, los objetivos genéricos finales de un PROA son: mejorar los resultados clínicos de pacientes con infecciones, minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos y utilizar tratamientos antimicrobianos coste-efectivos (9).

## **JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO**

En los últimos años la resistencia a antibióticos ha aumentado notablemente hasta convertirse en una emergencia sanitaria para todas las agencias internacionales de salud. Las enterobacterias son una de las familias bacterianas que presentan con mayor frecuencia resistencia a múltiples antibióticos, pero además durante los últimos años se ha producido la aparición y dispersión de enterobacterias productoras de enzimas carbapenemasas (EPC), consecuencia del elevado uso de carbapenémicos, y que confieren resistencia a todos los antibióticos betalactámicos, lo que limita de forma importante el abordaje terapéutico frente a infecciones ocasionadas por estas bacterias (10).

La constitución de equipos PROA en las gerencias del SESCAM constituye uno de los niveles de actuación dentro del marco del PRAN-CLM. El equipo PROA hospitalario de la gerencia de atención integrada (GAI) de Hellín se constituyó a finales de 2021 en el marco de la Comisión de Infecciones y Política Antimicrobiana (CIPA), con el apoyo y autorización de la Dirección de la GAI de Hellín. El programa PROA fue presentado antes de su puesta en marcha en sesión general dirigida a todos los servicios médicos y quirúrgicos del hospital a principio del año 2022. La actividad del equipo durante el año 2022 fue irregular, debido a la falta de tiempo por parte de los miembros del equipo, pero ya durante el año 2023 se ha conseguido dar continuidad debido al aumento de los recursos humanos en el servicio de medicina interna.

En base a esto, se acuerda establecer un periodo de “prueba” para el desarrollo de la actividad por parte del equipo PROA hospitalario con especial prioridad en el seguimiento y optimización del tratamiento antibiótico empírico, y que además nos va a dar conocer las particularidades del proceso de la prescripción de antimicrobianos para poder establecer acciones y medidas necesarias dentro del programa PROA en nuestro centro.

### **Objetivo principal**

-Evaluar el efecto de la actividad del equipo PROA hospitalario sobre el consumo de antibióticos carbapenémicos en pacientes hospitalizados.

### **Objetivos secundarios**

-Describir el consumo global de antibióticos y su perfil de consumo en el periodo de estudio.

-Analizar el uso de antibióticos carpapenémicos mediante la comparación de indicadores de consumo en el periodo de estudio.

-Analizar los indicadores de resistencia antibiótica y de infección por *Clostridioides difficile* en el periodo de estudio.

-Describir las características de las propuestas realizadas por el equipo PROA de forma global y de forma específica sobre carbapenémicos durante el año 2023.

### **METODOLOGÍA**

Estudio retrospectivo tras un año de actividad continuada del equipo PROA hospitalario sobre pacientes ingresados en el hospital comarcal de Hellín, concretamente se realiza

estudio antes-después de la puesta en marcha de la actividad y registro prospectivo de las intervenciones realizadas por el equipo PROA hospitalario comparando para ello los resultados de los indicadores definidos entre las fases pre-intervención e intervención. Es un hospital con 140 camas que presta cobertura a un área de población de aproximadamente 53000 habitantes y que consta de una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con 10 camas. El equipo PROA hospitalario está constituido por un especialista en farmacia hospitalaria, un especialista en microbiología y dos internistas con experiencia en enfermedades infecciosas (de ahora en adelante “infectólogos”). No se incluyen en la actividad del equipo PROA hospitalario los pacientes pediátricos ni los ingresados en la UCI.

Tras la presentación del equipo PROA en sesión general del hospital desde el equipo PROA se han desarrollado varias actividades y acciones. Desde el año 2021 se vienen realizando sesiones formativas impartidas por los miembros del equipo PROA en colaboración con profesionales de otras unidades en materia relacionada con la interpretación del antibiograma y la toma correcta de muestras para estudio microbiológico. También se han actualizado los protocolos de profilaxis quirúrgica del centro en colaboración con los servicios implicados y posteriormente han sido aprobados por la CIPA. Además, durante el año 2023 se ha iniciado el proceso de elaboración de protocolos de tratamiento empírico para los distintos escenarios de infección también en colaboración con los servicios implicados.

**a) Fase pre-intervención** del equipo PROA (enero 2018 a diciembre 2021): en esta fase, los médicos responsables del paciente decidieron el tratamiento antimicrobiano del paciente sin intervención del equipo PROA.

**b) Fase intervención** del equipo PROA (enero 2022 a diciembre 2023): el equipo PROA interviene de forma activa y directa mediante asesorías no impositivas de ayuda a la prescripción. Existe una comunicación diaria entre los miembros del equipo PROA tanto de los tratamientos antimicrobianos en curso en las plantas de hospitalización como de los aislamientos microbiológicos en las muestras consideradas de mayor trascendencia clínica (hemocultivos, líquidos biológicos estériles, biopsias) o de microorganismos de especial control independientemente del tipo de muestra clínica (ESKAPE). A continuación los infectólogos revisan aquellos tratamientos antimicrobianos en curso, idealmente dentro de las primeras 72 horas desde su inicio o desde su traslado desde la UCI a la planta de hospitalización, priorizando la revisión de antibióticos de amplio espectro, donde se



incluyen los carbapenémicos, en función del diagnóstico o sospecha clínica, teniendo en cuenta la ecología local y las recomendaciones de guías nacionales o internacionales en cuanto al tratamiento empírico de las distintas entidades infecciosas, y si procede realizan asesorías para la optimización del tratamiento antimicrobiano así como el seguimiento del caso si se considera oportuno. Además, también se revisan los tratamientos antimicrobianos en curso en aquellos casos para los que ya existen resultados microbiológicos, y si procede realizan a su vez la asesoría pertinente. Toda asesoría realizada conlleva un seguimiento durante el tiempo estimado por el infectólogo en cuestión y son registradas, desde noviembre de 2022 en un formulario que ha sido diseñado por los propios miembros del equipo PROA. Este formulario se encuentra disponible en el soporte informático de historia clínica electrónica del hospital (Mambrino XXI ®, Siemens) de forma que sólo tienen acceso los infectólogos del equipo PROA (Anexo 1).

Desde el servicio de informática se ha desarrollado una “consulta” para obtener un archivo en formato hoja de cálculo con todos los registros correspondientes a las asesorías realizadas mediante el formulario desarrollado. El archivo ofrece los datos anonimizados, donde cada línea de la hoja se corresponde con una propuesta realizada, de esta forma se pueden realizar los cálculos estadísticos oportunos. De este modo podemos llevar a cabo un seguimiento y monitorización de la actividad realizada por el equipo PROA.

Los indicadores medidos son los que indica la normativa para la certificación de los PROA hospitalarios (11):

**\*Indicador de consumo de antimicrobianos** (responsabilidad farmacia):

- **DDD1000E:** Consumo de antimicrobianos según la clasificación ATC (12) en número de dosis diarias definidas para un determinado antimicrobiano o grupo de antimicrobianos por cada 1000 estancias hospitalarias. Se excluyen el consumo de todos aquellos servicios que no generen estancias.

$$\text{DDD1000E} = (\text{N}^{\circ}\text{DDD} * 1000) / \text{n}^{\circ} \text{ estancias (mes, año)}$$

Se define DDD como la dosis media de mantenimiento (gramos o UI) de un antimicrobiano para su indicación principal y para un paciente adulto de 70 kg. Las DDD las asigna y revisa anualmente el “*Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*”

de la OMS. Para calcular el número de DDD consumidas de un determinado antimicrobiano durante un periodo de tiempo definido.

$$\text{N}^{\circ}\text{DDD} = (\text{gramos (o UI) por unidad} * \text{n}^{\circ} \text{ unidades consumidas}) / \text{DDD (g)}$$

El dato relativo al número de estancias fue facilitado por la unidad de admisión del hospital. Se define estancia como una cama hospitalaria ocupada un día, por lo que el número de estancias se calcula como el número de camas del hospital multiplicado por el índice de ocupación (referido a uno) y multiplicado por los días de un periodo de tiempo definido (mes, año).

- **DDT1000E:** Consumo de antimicrobianos según la clasificación ATC en número de días de tratamiento para un determinado antimicrobiano o grupo de antimicrobianos por cada 1000 estancias hospitalarias (DDT1000E), independientemente de la dosis y frecuencia de administración, para un periodo de tiempo determinado.

$$\text{DDT1000E} = \text{DDT} * 1000 / \text{n}^{\circ} \text{ estancias (mes, año)}$$

El programa informático de gestión del servicio de farmacia (Farmatools®) permite obtener los datos de consumo de cada uno de los antimicrobianos por principio activo para el cálculo de los indicadores según el periodo de tiempo deseado (anual, mensual).

**\*Indicadores de resistencia antimicrobiana** (responsabilidad microbiología):

Los indicadores se obtienen a partir de los informes acumulados de sensibilidad antimicrobiana según los criterios que establece la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) en el procedimiento "Preparación de informes acumulados de sensibilidad a los antimicrobianos" (13), utilizando los puntos de corte recomendados por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). Estos informes se incluyen microorganismos aislados en muestras clínicas para el diagnóstico de pacientes ingresados y del servicio de urgencias remitidas al servicio de microbiología, incluyendo sólo el primer aislado para un microorganismo concreto para cada paciente considerando diferencias en el perfil de sensibilidad. Los datos reflejan el número total de cepas testadas (n) para cada microorganismo establecido como indicador y las cepas de éste sensibles (S+I) para cada antimicrobiano concreto. Los datos de sensibilidad se expresan en porcentaje (%) de aislados sensibles

sólo cuando el número de microorganismos testados es igual o superior a 30 de la especie considerada, y si el número total es inferior a 30 se registra el número de cepas sensibles (S+I). A partir de estos informes se obtienen los porcentajes de resistencia para aquellos antimicrobianos y microorganismos seleccionados.

La selección de los microorganismos y antimicrobianos incluidos en estos informes se realizan de acuerdo con la CIPA. De acuerdo al objetivo general de este estudio vamos a considerar los siguientes indicadores de resistencia antimicrobiana:

- ***Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos (ABRC)**
- **Enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) resistentes a cefalosporinas de 3ª generación (RC3G)**
- **Enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) resistentes a carbapenémicos (RC)**
- ***Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos (PARC)**

El sistema informático del laboratorio (Openlab®, Nexus) permite extraer los datos estadísticos de los aislados para cada microorganismos permitiendo establecer los filtros oportunos durante el periodo de tiempo deseado (anual, mensual).

Además también se han establecido otros indicadores específicos acordados por el equipo PROA de nuestro centro:

**\*Indicador efectos adversos:**

- **ICD1000E:** Episodios de Infección por *Clostridioides difficile* (ICD) en pacientes hospitalizados por cada 1000 estancias en un periodo de tiempo determinado (anual).

**\*Análisis estadístico de datos**

El análisis estadístico tanto de los datos de la parte descriptiva del estudio como el análisis comparativo de los indicadores incluidos en el estudio se realiza con el paquete estadístico SPSS® (IBM). Se realiza la comparación de los indicadores entre los distintos años incluidos en el estudio mediante la determina si existen diferencias significativas en los indicadores definidos durante los años incluidos en el estudio mediante la prueba de Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher para variables categóricas, y la prueba t de

Student o la prueba de Kruskal-Wallis para variables continuas, según el tipo de distribución que sigue cada uno de los indicadores (paramétricas o no paramétricas). En todos los análisis se considera significativo un valor de  $p < 0,05$  (bilateral).

### **\*Consideraciones éticas**

El proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación con Medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (Código CEIM: 2024-089) y ha obtenido el Código de Investigación Responsable (COIR) TFM.MEI.SPU.AEJ.240110 de la Universidad Miguel Hernández de Elche. Al tratarse de un estudio realizado a partir de indicadores de consumo y de resistencia bacteriana, y los datos de las propuestas se obtienen de un registro totalmente anonimizado, no existe posibilidad de identificación de personas por lo que no tiene implicaciones ético-legales.

## **RESULTADOS**

### **\*Descriptivo del consumo global de antibióticos y perfil de consumo.**

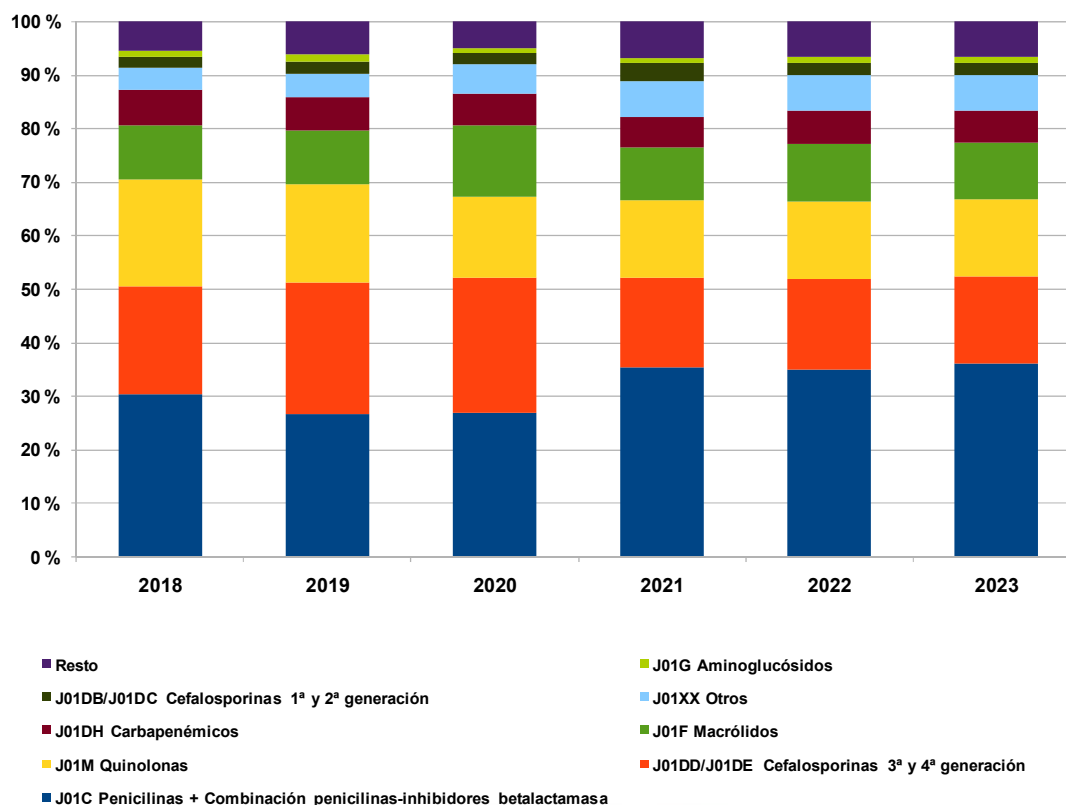
En líneas generales se observa que el consumo de antibióticos de uso sistémico (J01) ha experimentado una disminución a lo largo del periodo de estudio tal como se puede observar en la tabla 1:

**Tabla 1.** Indicadores de consumo de antibióticos de uso sistémico (J01) por año.

	<b>DDD</b>	<b>DHD(*)</b>	<b>Estancias</b>	<b>DDD1000E</b>
<b>2018</b>	63347,74	3,27	21844	2900,01
<b>2019</b>	69807,07	3,61	23505	2969,88
<b>2020</b>	32568,58	1,78	20485	1589,87
<b>2021</b>	24952,15	1,37	19299	1292,92
<b>2022</b>	24554,86	1,34	20028	1226,03
<b>2023</b>	26333,38	1,44	21993	1197,35

(\*) **DHD:** Dosis Diarias Definidas por 1000 habitantes y día)

A su vez, también se observa un cambio en el perfil de consumo del grupo de antibióticos según clasificación ATC (Figura 1).



**Figura 1.** Evolución del perfil de consumo de antibióticos dentro del grupo J01 durante el periodo de estudio.

La tabla 2 muestra los resultados obtenidos para los indicadores de medición del consumo anual de grupo de antibióticos carbapenémicos (J01DH).

**Tabla 2.** Pacientes e indicadores de consumo de carbapenémicos anual.

	Pacientes	DDD	DDD1000E	DDT	DDT1000E
<b>2018</b>	416	3782,68	173,19	1753	80,25
<b>2019</b>	352	3640,92	154,90	1402	59,65
<b>2020</b>	385	1962,08	95,78	1346	65,71
<b>2021</b>	292	1449,83	75,12	1137	58,91
<b>2022</b>	250	1529,92	76,39	1059	52,88
<b>2023</b>	221	1587,42	72,18	905	41,15

**\*Análisis estadístico comparativo de indicadores de consumo de carbapenémicos (J01DH).**

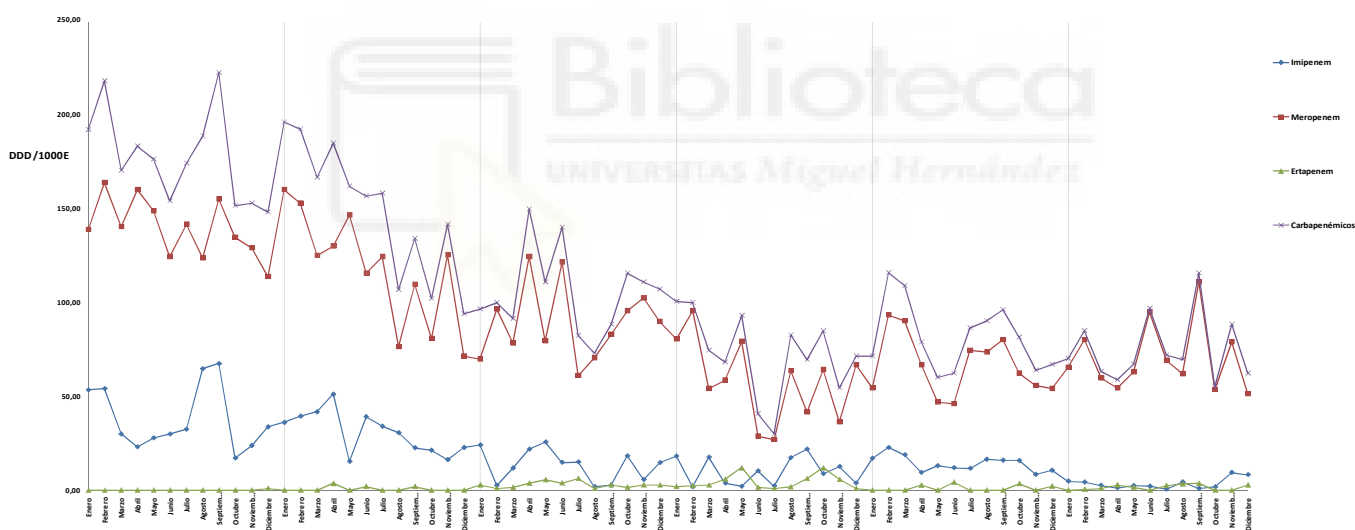
El estudio mediante la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov muestra que el indicador DDD1000E no sigue una distribución normal ( $p = 0,001$ ) por lo que en el análisis

estadístico comparativo se utilizan pruebas no paramétricas (Kruskal-Wallis), mientras que el caso del indicador DDT1000E los datos si se comportan como una distribución normal ( $p = 0,095$ ) por lo que se utilizan pruebas paramétricas en la comparación de medias (ANOVA).

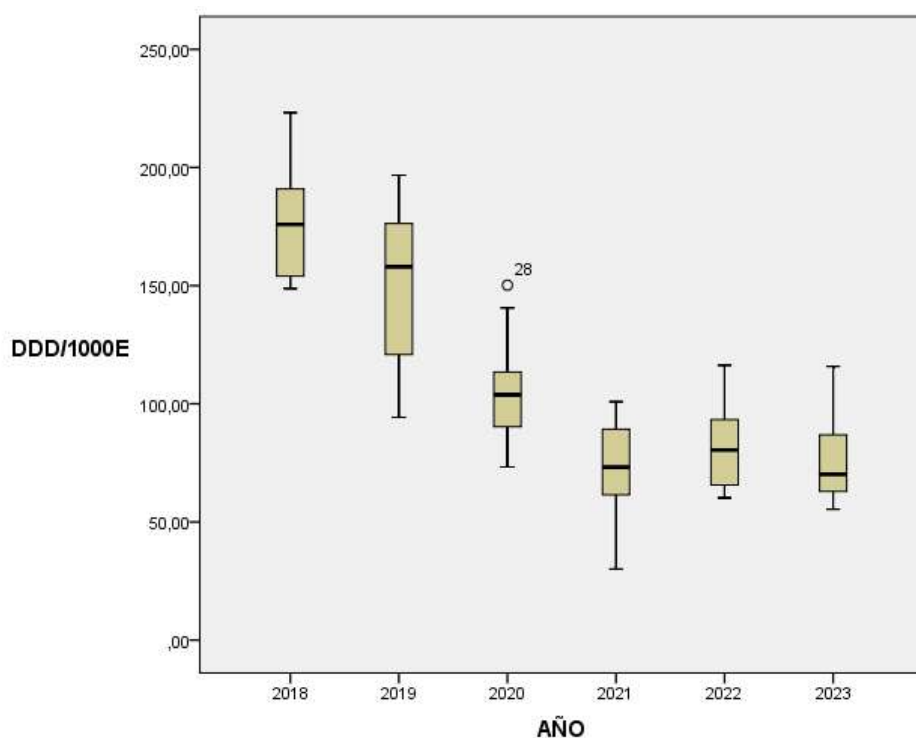
**Tabla 3.** Descriptivos de tendencia central y dispersión para indicadores de consumo.

Año	DDD1000E	DDT1000E
	Mediana (Rango intercuartílico)	Media (Desviación estándar)
2018	175,87 (38,19)	82,27 (20,72)
2019	157,96 (66,75)	59,16 (13,43)
2020	103,84 (25,15)	64,28 (27,06)
2021	73,17 (33,25)	56,39 (24,82)
2022	80,44 (29,92)	53,51 (11,86)
2023	70,16 (25,09)	41,31 (8,74)

### 1) DDD1000E Carbapenémicos



**Figura 2.** Evolución del indicador DDD1000E para antibióticos carbapenémicos durante el periodo de estudio (mensual).



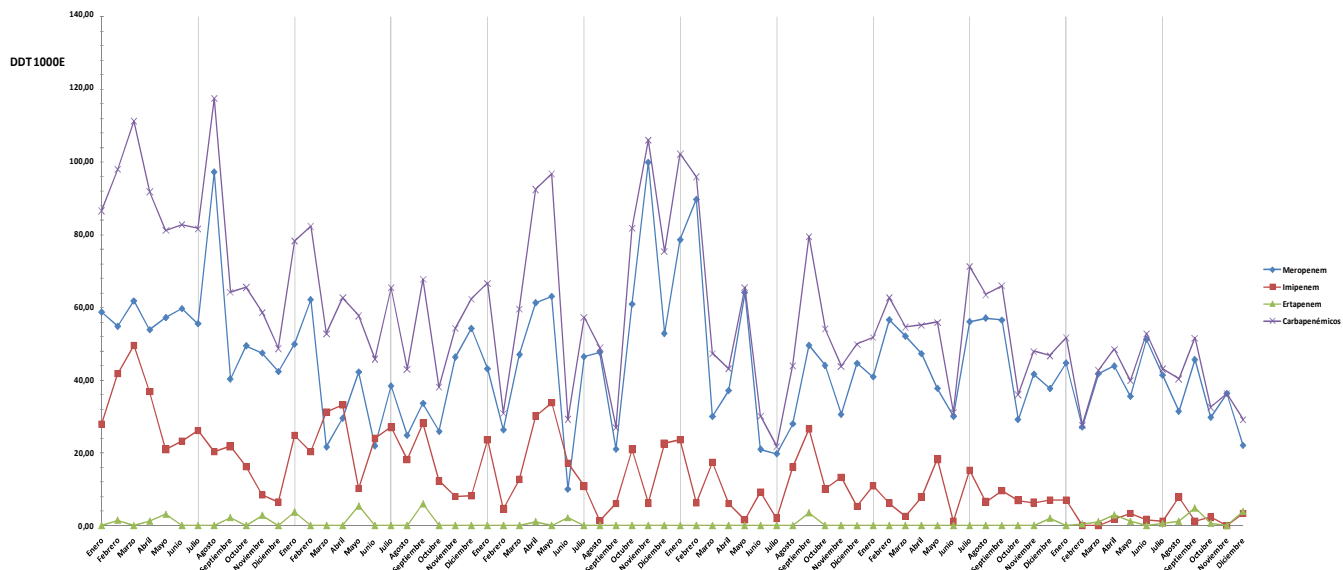
**Figura 3.** Diagrama de cajas del indicador DDD1000E (anual).

La prueba de Kruskal-Wallis para la comparación del indicador DDD1000E mensual durante el periodo de estudio muestra que existen diferencias significativas ( $p < 0,05$ ). El análisis de comparaciones múltiples post-hoc por pares se muestra en la tabla 4.

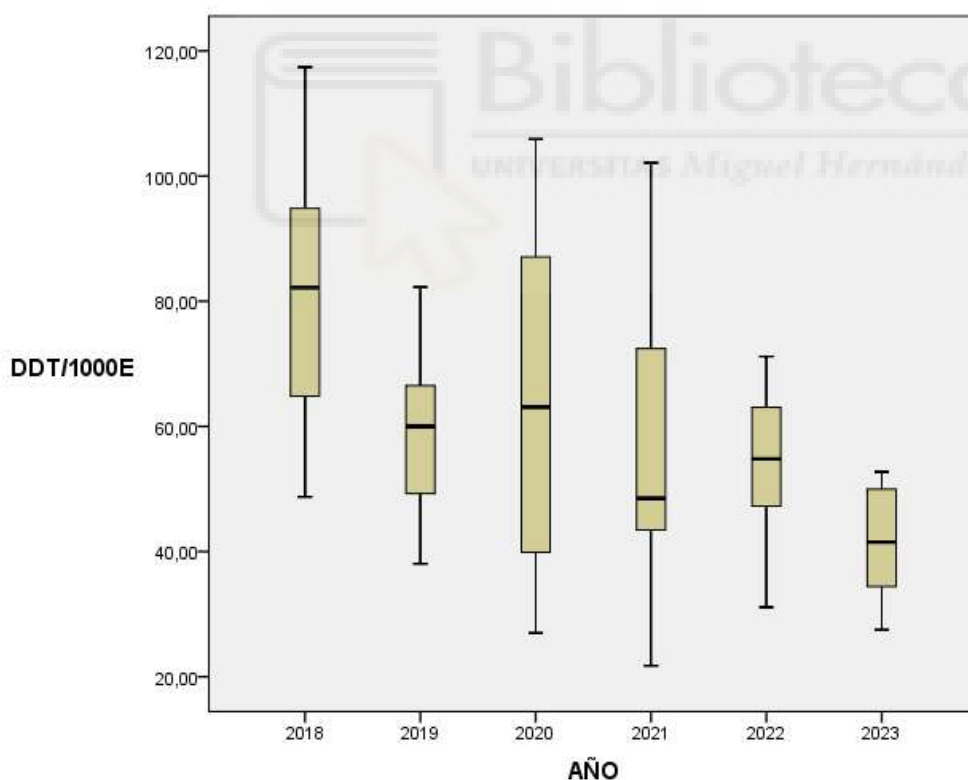
**Tabla 4.** Análisis de comparaciones múltiples post-hoc por pares.

Comparativa	Prueba Kruskal-Wallis	
	Estadístico	Nivel significación
<b>2023 vs 2022</b>	4,92	$p > 0,05$
<b>2023 vs 2021</b>	0,54	$p > 0,05$
<b>2023 vs 2020</b>	20,12	$p > 0,05$
<b>2023 vs 2019</b>	<b>36,29</b>	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>
<b>2023 vs 2018</b>	<b>43,87</b>	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>
<b>2022 vs 2021</b>	4,37	$p > 0,05$
<b>2022 vs 2020</b>	15,21	$p > 0,05$
<b>2022 vs 2019</b>	<b>31,37</b>	<b><math>p = 0,004</math></b>
<b>2022 vs 2018</b>	<b>38,99</b>	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>
<b>2021 vs 2020</b>	19,58	$p > 0,05$
<b>2021 vs 2019</b>	<b>35,75</b>	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>
<b>2021 vs 2018</b>	<b>43,33</b>	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>
<b>2020 vs 2019</b>	16,17	$p > 0,05$
<b>2020 vs 2018</b>	23,75	$p > 0,05$
<b>2019 vs 2018</b>	7,58	$p > 0,05$

## 2) DDT1000E Carbapenémicos



**Figura 4.** Evolución del indicador DDT1000E para antibióticos carbapenémicos durante el periodo de estudio (mensual).



**Figura 5.** Diagrama de cajas del indicador DDT1000E (anual).

El análisis ANOVA realizado para la comparación de las medias del indicador DDT1000E mensual entre los 6 años incluidos en el estudio muestra que existen diferencias



significativas (prueba F = 6,08; p < 0,001). ). El análisis de comparaciones múltiples por pares entre los años incluidos en el estudio se muestra en la tabla 5.

**Tabla 5.** Análisis de comparaciones múltiples post-hoc por pares.

Comparativa	Prueba T		
	Diferencia medias	IC95(*)	Nivel significación
<b>2023 vs 2022</b>	<b>-12,20</b>	[ -21,20 ; -3,38 ]	<b>p = 0,01</b>
<b>2023 vs 2021</b>	-15,08	[ -31,41 ; 1,25 ]	p > 0,05
<b>2023 vs 2020</b>	<b>-22,97</b>	[ -40,67 ; -5,27 ]	<b>p = 0,01</b>
<b>2023 vs 2019</b>	<b>-17,85</b>	[ -27,44 ; - 8,25 ]	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>2023 vs 2018</b>	<b>-40,96</b>	[ -54,81 ; -27,11 ]	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>2022 vs 2021</b>	-2,88	[ -19,35 ; 13,59 ]	p > 0,05
<b>2022 vs 2020</b>	-10,77	[ -28,95 ; 7,40 ]	p > 0,05
<b>2022 vs 2019</b>	-5,65	[ -16,38 ; 5,08 ]	p > 0,05
<b>2022 vs 2018</b>	<b>-28,76</b>	[ -43,06 ; -14,47 ]	<b>p = 0,007</b>
<b>2021 vs 2020</b>	-7,89	[ -29,87 ; 14,09 ]	p > 0,05
<b>2021 vs 2019</b>	-2,76	[ -19,66 / 14,13 ]	p > 0,05
<b>2021 vs 2018</b>	<b>-25,88</b>	-45,24 / -6,52	<b>p = 0,02</b>
<b>2020 vs 2019</b>	5,13	-13,35 / 23,60	p > 0,05
<b>2020 vs 2018</b>	-17,99	-38,40 / 2,41	p > 0,05
<b>2019 vs 2018</b>	<b>-23,11</b>	-37,90 / -8,33	<b>p = 0,01</b>

(\*) IC95: Intervalo de confianza 95%

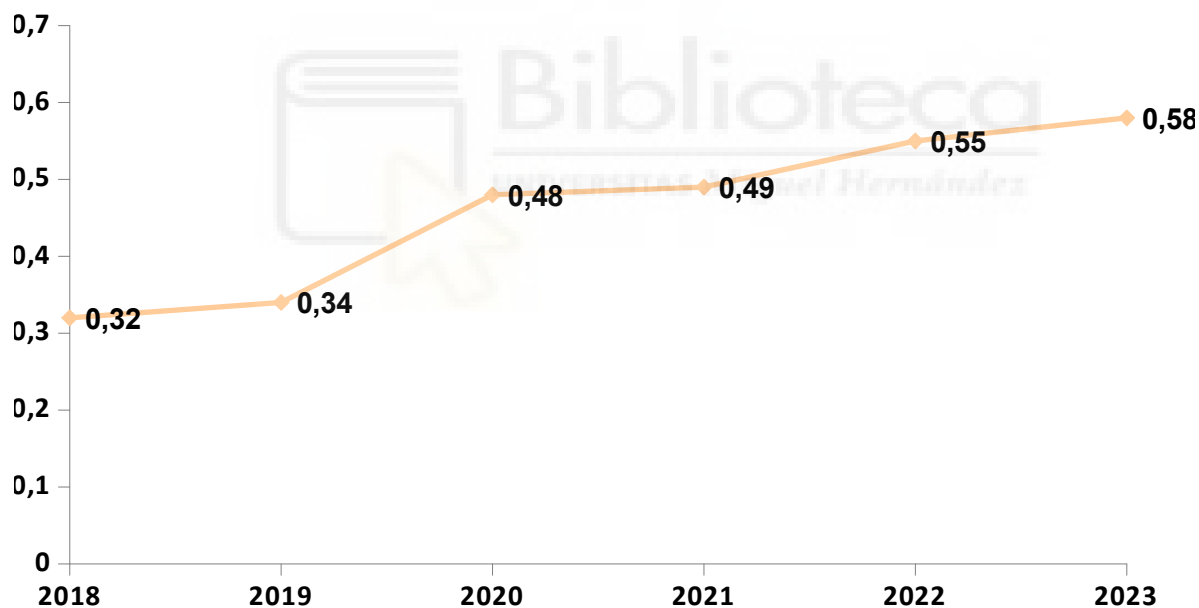
#### **\*Análisis estadístico comparativo de indicadores de resistencia microbiana**

En el estudio de comparación múltiple realizado evidencia que existen diferencias entre algunos de los años incluidos en el periodo de estudio para *K.pneumoniae* RC y *E.coli* RC3G (tabla 5). En el caso de *K.pneumoniae* RC las diferencias significativas se obtienen para la comparación del año 2023 frente al año 2018 (Diferencia: 4,5%; IC95: 1,5 – 7,4%; p = 0,004). En el caso de *E.coli* RC3G las diferencias significativas se obtienen para el año 2023 frente a los años 2018 (Diferencia: 4,9%; IC95: 1,8 – 7,9%; p = 0,002), 2019 (Diferencia: 5,1%; IC95: 2,1 – 8,2%; p = 0,001) y el año 2021 (Diferencia: 4,7%; IC95: 1,6 – 7,9%; p = 0,003).

**Tabla 6.** Evolución del porcentaje de resistencias para los microorganismos seleccionados durante el periodo de estudio (anual), diferencia 2018 vs 2023, y significación del análisis de comparación (Chi-cuadrado) para cada microorganismo.

Microorganismo – resistencia	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2023-2018	p
<i>K.pneumoniae</i> RC	0,4%	0,9%	1,1%	2,7%	4,1%	4,9%	<b>4,5%</b>	<b>(*)</b>
<i>E.coli</i> RC	0%	0%	0%	0%	0,1%	0,4%	<b>0,4%</b>	<b>NS</b>
<i>K.pneumoniae</i> RC3G	17,6%	18,9%	16,0%	21,0%	22,1%	21,5%	<b>3,9%</b>	<b>NS</b>
<i>E.coli</i> RC3G	9,2%	9,0%	10,0%	9,4%	12,7%	14,1%	<b>4,9%</b>	<b>(*)</b>
PARC	9,3%	9,6%	9,9%	9,4%	13,1%	12,2%	<b>2,9%</b>	<b>NS</b>
ABRC	71,4%	78,9%	83,9%	88,6%	89,3%	87,5%	<b>16,1%</b>	<b>NS</b>

**\*Análisis estadístico comparativo del indicador de efectos adversos**



**Figura 6.** Evolución anual de la ICD1000E

El análisis estadístico comparativo de la ICD1000E en el periodo de estudio no muestra diferencias significativas ( $p > 0,05$ ).

**\* Análisis descriptivo de las características de las propuestas realizadas por el equipo PROA de forma global y de forma específica sobre carbapenémicos.**

Durante el año 2023 se han registrado un total de 222 propuestas realizadas por el equipo PROA (tabla 7).

**Tabla 7.** Características de las propuestas según los items del formulario de registro.

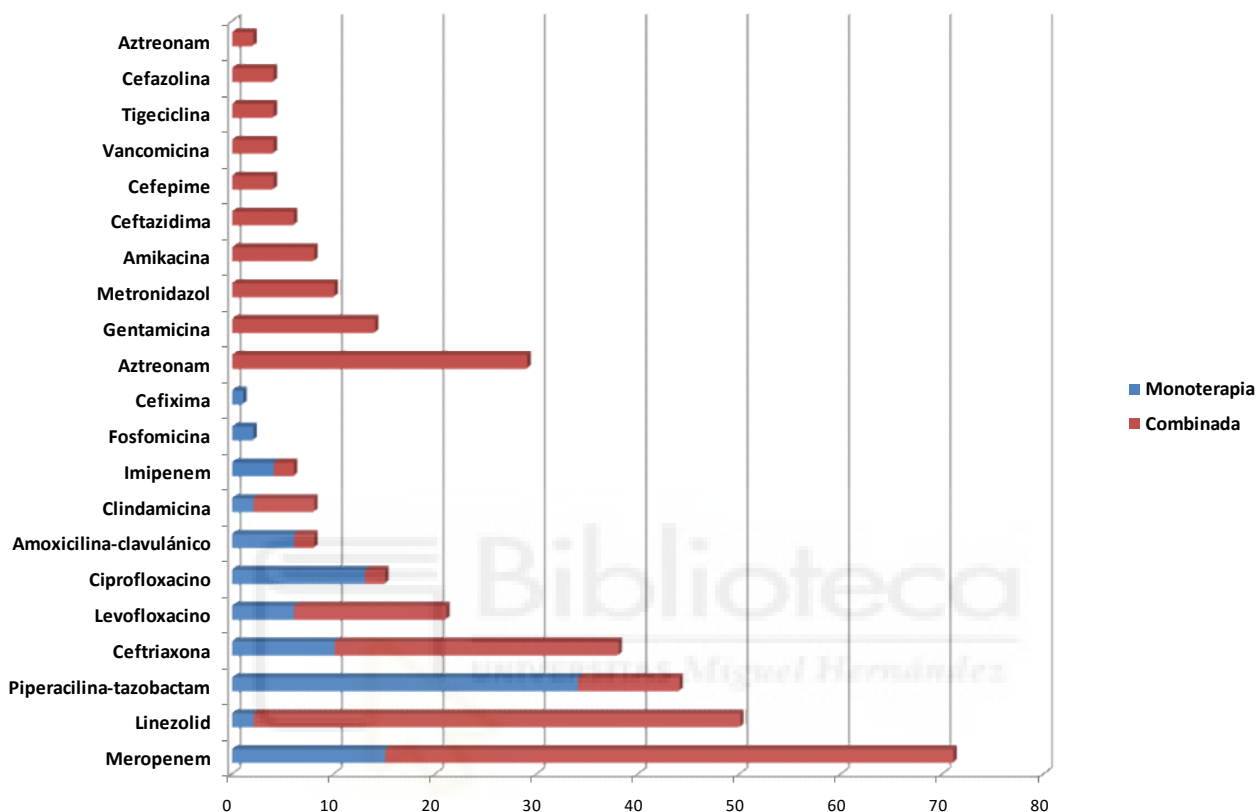
Sospecha clínica infección	MIR (N=102)	CGD (N=88)	COT (N=14)	URO (N=10)	OH (N=8)	Total (N=222)
Sí	100	80	14	6	8	208 (93,7%)
No	2	8	0	4	0	14 (6,3%)
Foco *	MIR (N=100)	CGD (N=80)	COT (N=14)	URO (N=6)	OH (N=8)	Total (N=208)
Abdominal-Biliar	5	78	0	0	0	83 (39,9%)
Respiratorio	70	0	0	0	6	76 (36,5%)
Urinario	17	0	0	6	0	23 (11,1%)
Piel y partes blandas	2	2	14	0	0	18 (8,7%)
Dispositivos	2	0	0	0	0	2 (1,0%)
Desconocido	4	0	0	0	2	6 (2,9%)
Muestra microbiológica	MIR (N=102)	CGD (N=88)	COT (N=14)	URO (N=10)	OH (N=8)	Total (N=222)
Sí	67	66	12	6	2	153 (68,9%)
No	35	22	2	4	6	69 (31,1%)
Tratamiento antimicrobiano	MIR (N=102)	CGD (N=88)	COT (N=14)	URO (N=10)	OH (N=8)	Total (N=222)
Monoterapia	47	36	2	8	2	95 (42,8%)
Combinada	55	52	12	2	6	127 (57,2%)
Propuesta	MIR (N=102)	CGD (N=88)	COT (N=14)	URO (N=10)	OH (N=8)	Total (N=222)
Inicio	0	4	0	0	0	4 (1,8%)
Modificación	54	46	12	10	4	126 (56,8%)
Suspensión	44	30	2	0	2	78 (35,1%)
No procede	4	8	0	0	2	14 (6,3%)
Aceptación	MIR (N=102)	CGD (N=88)	COT (N=14)	URO (N=10)	OH (N=8)	Total (N=222)
Sí	93	74	10	6	6	189 (85,1%)
No	5	6	4	0	0	15 (6,8%)
No procede	4	8	0	4	2	18 (8,1%)

MIR = Medicina interna; CGD = Cirugía general y digestiva; COT = Cirugía ortopédica y traumatología; URO = Urología; OH = Onco-Hematología

(\*) Sólo se han tenido en cuenta los casos con sospecha de infección.

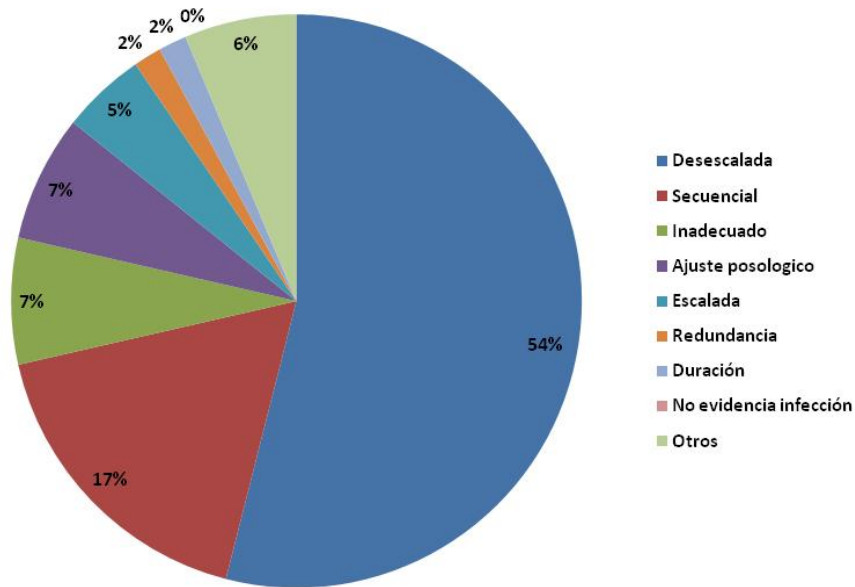
En cuanto a la toma de muestras para el estudio microbiológico, hay que destacar que no se recogieron muestras en 57 de los 208 casos (27,8%) en los que existía una sospecha clínica de infección, destacando en estos casos la sospecha de foco respiratorio (64,9%) y abdominal (24,6%).

En cuanto al tratamiento antibiótico, independientemente de que se trate de monoterapia o terapia combinada, un 34,7% se basaba en un carbapenem (principalmente meropenem), un 22,5% en linezolid y un 20,7% en piperacilina-tazobactam (Figura 7). De forma global, el equipo PROA ha realizado las propuestas con una media de 5,46 +/- 3,85 días de duración de tratamiento antibiótico.

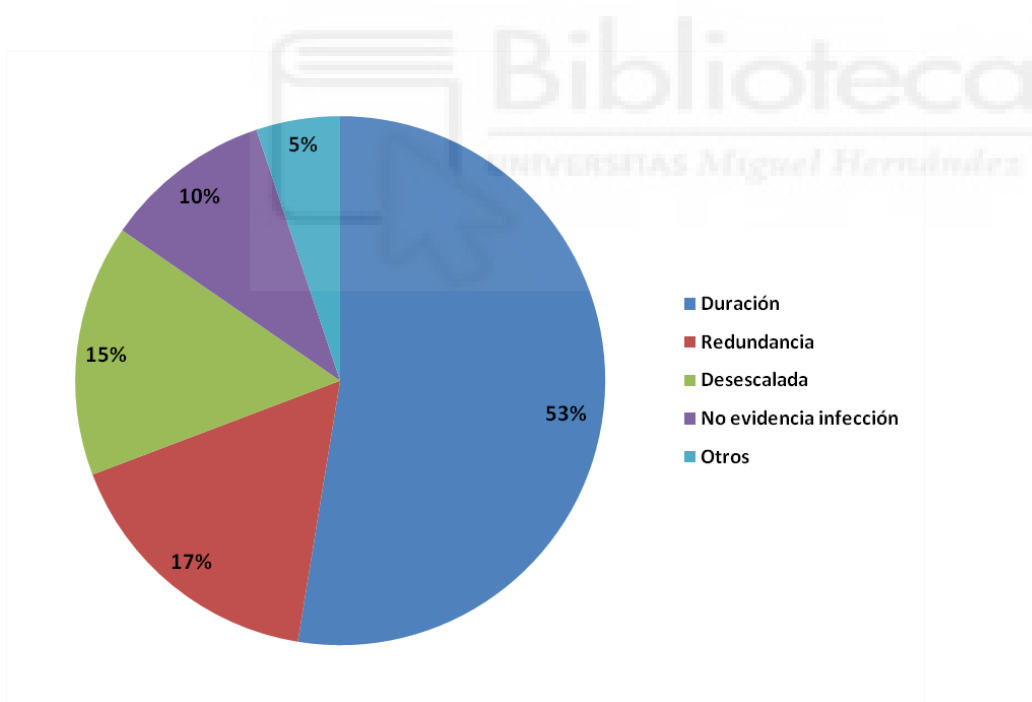


**Figura 7.** Número de propuestas realizadas por antibiótico y tipo de tratamiento.

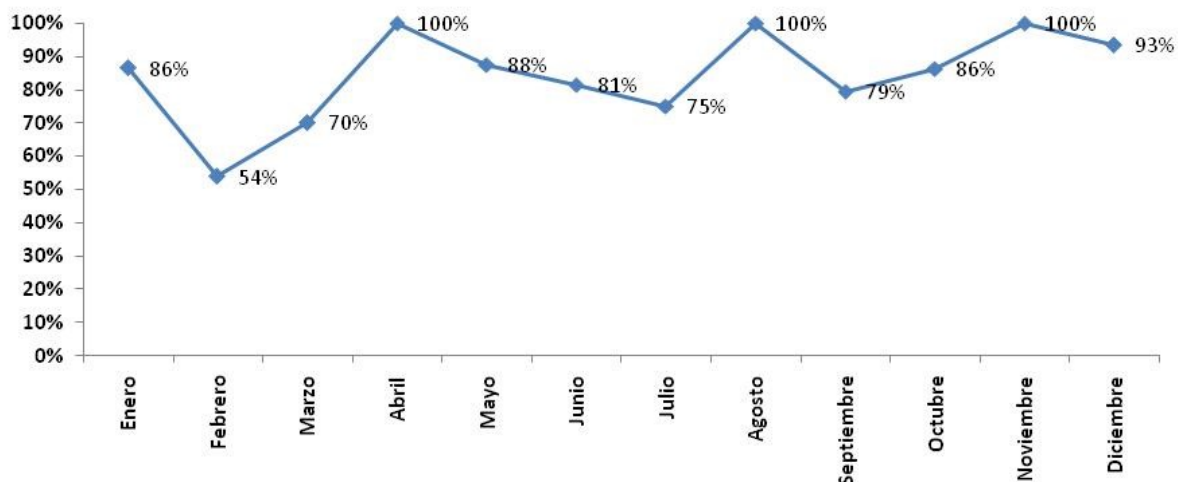
El principal tipo de propuesta realizada ha sido la modificación del tratamiento en curso, siendo las causas mayoritarias la desescalada (54%) y la terapia secuencial (17%), mientras que para las propuestas de suspensión del tratamiento realizadas, las causas fueron una duración excesiva (53%), la redundancia (17%), la simplificación (15%) o la ausencia de evidencia de infección (10%). A nivel global se aceptaron el 85,1% de las propuestas realizadas.



**Figura 8.** Porcentaje del tipo de propuestas PROA “Modificación” (n = 126).



**Figura 9.** Porcentaje del tipo de propuestas PROA “Suspensión” (n = 78).



**Figura 10.** Porcentaje de aceptación mensual de las propuestas realizadas durante el año 2023.

Un total de 77 propuestas sobre las 222 totales (34,7%) se realizaron sobre tratamientos antibióticos basados en carbapanémicos (meropenem 71/77 (92,2%), imipenem 6/77 (7,8%)), todos ellos con sospecha clínica de infección, y que habían sido prescritos por los servicios de cirugía general y digestiva (59,7%) y medicina interna (29,9%) principalmente.

El foco de infección en estos casos era predominantemente abdominal (61,0%) y de forma secundaria respiratorio (23,4%). En hasta un 33,7% de estos casos no se habían tomado muestras para su procesamiento microbiológico. El tratamiento estaba combinado con un segundo antibiótico en el 75,3% de los casos, principalmente con linezolid (44 de 58). La duración de los tratamientos antibióticos basados en carbapenémicos sobre los que se han realizado propuestas ha sido de 3,67 días (IC95%: 3,12-4,21) para meropenem y de 4,21 días (IC95%: 2,81-5,74) para imipenem. Las propuestas realizadas sobre tratamiento con carbapenémicos ha sido principalmente la modificación de tratamiento por desescalada (46,8%). Además se realizó seguimiento en casi de la mitad de los casos por parte del equipo PROA (49,4%) y se aceptaron el 84,4% de las propuestas realizadas sobre tratamientos que incluían un carbapenémico.

## ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Los informes que publica anualmente la AEMPS así como los datos de consumo de antibióticos que están disponibles para su consulta utilizan el indicador DHD (Dosis Diarias Definidas por 1000 habitantes y día) (14). A nivel nacional, los datos de consumo del grupo de antibióticos de uso sistémico (J01) no han mostrado mucha variación durante el periodo de estudio, siendo de 1,71 DDH en el año 2018 y 1,60 en el año 2023. En

cambio, si se observa una notable disminución en el consumo a nivel de la comunidad para Castilla-La Mancha, pasando de 2,02 DHD en el año 2018 a 1,63 en el año 2023. El consumo de antibióticos de uso sistémico (J01) en nuestro hospital también muestra un patrón de notable disminución, pasando de 3,27 DHD en el año 2018 a 1,44 en el año 2023. A pesar de partir de un mayor consumo de antibióticos de uso sistémico (J01) a nivel hospitalario, tanto en Castilla-La Mancha como en nuestro hospital en comparación con los datos nacionales, la tendencia durante el periodo de estudio ha permitido que en el último año éste sea ya inferior al de la media nacional.

En cambio estos mismos datos publicados por la AEMPS respecto al consumo de carbapenémicos (J01DH) muestran un ligero incremento a nivel nacional durante el periodo de estudio, pasando de 0,087 a 0,109 DHD, mientras que en Castilla-La Mancha a penas ha mostrado variación siendo de 0,101 DHD en 2018 y 0,107 en 2023 (14). En cambio, los datos de nuestro hospital muestran una disminución importante en el consumo de carbapenémicos, pasando de 0,195 DHD en el año 2018 a 0,087 DHD en el año 2023.

El análisis comparativo para los indicadores de consumo muestra una diferencia significativa en el indicador DDD1000E entre los años 2018-2019 y los años 2021, 2022 y 2023. Debido a que nuestro hospital está situado en Hellín, un municipio de apenas 30000 habitantes al sur de la provincia de Albacete ubicado en un área rural de baja densidad poblacional, la pandemia por SARS-CoV-2 vivida recientemente durante los años 2020 y 2021 ha afectado de una forma menos acusada que en otros hospitales ubicados en zonas metropolitanas de mayor densidad, esto sumado al miedo generado en la población por acudir a los hospitales y centros sanitarios son factores que podrían haber influido en que la disminución en el consumo de carbapenémicos haya resultado significativa antes de iniciar la actividad PROA. En cambio, el análisis del indicador DDT1000E muestra que en el año 2023 la duración de los tratamientos con carbapenémicos ha sido significativamente inferior a los años previos, exceptuando el año 2021, lo que interpretamos como una mayor efecto cuando existe una actividad equipo PROA a diario.

Otros factores que han podido influir en la tendencia a la baja observada en los indicadores de consumo antes del inicio de la actividad PROA, y se deben considerar en su interpretación tienen relación con la UCI, unidad donde ingresan los casos más graves y cuyo abordaje terapéutico resulta más complejo, siendo estas unidades las de mayor consumo de carbapenémicos. La evidencia científica respalda que la implementación de

actividades PROA en las UCI permite optimizar el uso de antibióticos sin aumentar la mortalidad (15). En nuestro estudio, a pesar de que las asesorías realizadas por el equipo PROA no han tenido en cuenta a los pacientes ingresados en esta unidad, se da el caso que desde octubre del año 2019 la plantilla de intensivistas cuenta con un facultativo especialista en cuidados intensivos y microbiología, que ha asumido desde entonces entre otras funciones la de asesor y consultor para el resto de intensivistas, y esto también ha podido tener un efecto a tener en cuenta. Además antes del inicio de las actividades PROA en nuestro hospital ya se habían puesto en marcha otro tipo de programas en esta línea de acción, concretamente el “Códigos Sépsis”, cuyo paquete de medidas tiene algunas en común con el PROA, como las sesiones formativas en determinados áreas de conocimiento o la incorporación de técnicas moleculares de diagnóstico microbiológico rápido y antibiogramas directos a partir de hemocultivos positivos según criterios EUCAST (16, 17).

A su vez, el perfil de consumo de antibióticos sistémicos (J01) en nuestro hospital durante el periodo de estudio también ha experimentado un cambio desde el año 2021 que se ha mantenido hasta el año 2023, caracterizado por un aumento en el porcentaje de penicilinas y sus combinaciones con inhibidores de betalactamasas (30,4% en 2018 vs 35,9 en 2023) y una disminución en el porcentaje de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación (20,1% en 2018 vs 16,4% en 2023) y de quinolonas (20,1% en 2018 vs 14,4%), y aunque no podemos asociarlo a la actividad del equipo PROA, la realización de sesiones formativas en el área de las enfermedades infecciosas desde el año 2021, y concretamente en relación con la interpretación del antibiograma y la toma correcta de muestras para estudio microbiológico, así como la actualización de los protocolos de profilaxis quirúrgica, han podido tener cierta influencia.

Existen publicados estudios a nivel nacional similares al nuestro (18-21). En todos ellos describen unos consumos de carbapenémicos inferiores tras la intervención mediante un sistema de auditoria no impositiva (18, 19) o asesorías sobre una selección de antibióticos (20, 21). En el caso del estudio de Ugalde-Espiñeira et al. (18) el resultado no es significativo pero no incluye el consumo de carbapenémicos de la UCI, que en nuestro caso si se incluye ya que es probablemente la unidad con mayor uso de este tipo de antibiótico. En cambio en otros describen una reducción del consumo de carbapenémicos próximas al 50% respecto a la fase pre-intervención (19, 20), que se asemeja a lo observado en nuestro estudio. Con otro diseño de estudio más adecuado para valorar una intervención, López-Viñau et al. (21) obtienen una disminución significativa de consumo



de carbapenémicos respecto al periodo previo a la intervención así como una tendencia descendente en el uso de combinaciones de penicilinas y combinaciones de betalactámicos e inhibidores de betalactamasas, al igual que en nuestro estudio se observa este cambio en el porcentaje de este grupo de antibióticos respecto al total.

En cuanto a los indicadores microbiológicos incluidos en el estudio se observa una tendencia al alza de la resistencia tanto para antibióticos carbapenémicos en *K.pneumoniae*, *E.coli*, *P.aeruginosa* y *A.baumannii* como para cefalosporinas de tercera generación para *K.pneumoniae* y *E.coli*, destacando la significación de las diferencias en el año 2023 para *K.pneumoniae* RC y *E.coli* RC3G. A pesar de esta tendencia, nos encontramos en niveles de resistencia inferiores para todos ellos en comparación con los datos de resistencia antimicrobiana publicados hasta la fecha por el ECDC para España, desde el año 2018 hasta el año 2022 (*K.pneumoniae* RC, *K.pneumoniae* RC3G, *E.coli* RC, *E.coli* RC3G y PARC) (22). Estos datos son probablemente la consecuencia de la sobreutilización que se viene realizando en los últimos años de los carbapenémicos.

Las revisiones sistemáticas recientes no han encontrado evidencia sólida de la eficacia de los PROA en la reducción de la resistencia a los antibióticos en los hospitales debido al pequeño número de estudios que evalúan esta relación, así como a una gran heterogeneidad en los diseños de los estudios y los criterios de valoración de los resultados (23, 24). Sin embargo, es importante señalar que estos estudios se basaron únicamente en estrategias educativas (auditoría y retroalimentación) sin presencia de medidas restrictivas. En el estudio de López-Viñau et al. (21) se observa un marcado cambio en la tendencia *K.pneumoniae* RC y *E.coli* RC, revirtiendo hacia una tendencia decreciente tras la intervención, siendo la reducción relativa de un 90% en ambos casos al final del período de estudio.

En cuanto al indicador de efectos adversos ICD1000E, en nuestro hospital hemos observado una incidencia ligeramente superior pero sin diferencias significativas respecto a los años previos a la pandemia por SARS-CoV-2, probablemente también debido a la mejora en la capacidad diagnóstica debido a la incorporación de técnicas moleculares en el laboratorio de nuestro hospital. Existen algunos estudios con resultados similares, como el de García-Rodríguez et al. (20), en el que la incidencia de diarrea asociada a *Clostridioides difficile* se mantuvo en niveles estables de 0,15 a 0,20 episodios ICD1000E durante el periodo entre 2015 y 2019 sin mostrar diferencias significativas.

A partir de los datos extraídos del registro de las asesorías realizadas, desde el equipo PROA se considera necesario realizar algún tipo de intervención de cara al futuro en determinados aspectos. El primer aspecto a destacar es la falta de toma de cultivos microbiológicos en el 27,8% de los casos a pesar de existir una sospecha de infección, principalmente de origen respiratorio y abdominal. Consideramos necesario incluir sesiones formativas para incidir sobre la importancia de la toma de muestras microbiológicas siempre que sea posible a pesar del bajo rendimiento que puedan tener en determinados tipos de infección. El segundo aspecto es la duración del tratamiento antibiótico, que en el caso de los tratamientos basados en carbapenémicos ha estado más controlada, realizando las asesorías dentro de los primeros seis días de tratamiento, pero consideramos necesario incidir en la posibilidad de realizar el desescalado tras las primeras 72 horas de tratamiento antibiótico en base a los resultados microbiológicos y evolución del paciente. Además también consideramos necesario incluir sesiones formativas para abordar por una parte los temas de la posibilidad de acortar los tratamientos en base a la evidencia (25) y de otra parte la importancia y beneficios de la terapia secuencial siempre que sea posible. El nivel de aceptación global de las propuestas realizadas alcanzado en nuestro estudio es del 85,1% que está en la línea de los resultados de otros estudios a nivel nacional (19, 20).

## **LIMITACIONES**

En primer lugar, no podemos demostrar causalidad entre la actividad llevada a cabo desde el equipo PROA y los resultados expuestos, principalmente porque el diseño del estudio no es el adecuado para este propósito. El tamaño de muestra no es suficiente para poder realizar un estudio de regresión de series temporales interrumpidas, considerado el diseño idóneo para el estudio del impacto de intervenciones después de los ensayos clínicos. El principal sesgo que caracteriza al tipo de estudio planteado en el que tratamos de analizar la validez de la actividad que realiza el equipo PROA para mejorar la prescripción de antibióticos es el sesgo de confusión, ya que no se controlan los factores y puede existir confusión o distorsión en los resultados obtenidos, por lo deberán ser interpretarlos con cautela. Otra limitación que encontramos en nuestro estudio es que este tipo de programas engloban múltiples actividades simultáneas así como coexiste con otros programas, como en nuestro caso el “Código Sépsis”, que hace aún más complejo el poder establecer cualquier relación causa-efecto. Además se trata

de un estudio unicéntrico por lo que los resultados no son extrapolables a otros centros de distintas características al nuestro.

No hemos utilizado indicadores de resultados clínicos puesto que nuestro interés se enfocaba en el análisis del proceso de la actividad diaria como equipo PROA, pero son indicadores que consideramos necesarios y si se tienen en cuenta en el diseño del cuadro de indicadores a monitorizar en nuestro centro.

## **CONCLUSIONES**

Nuestro estudio indica que, la actividad realizada por el equipo PROA hospitalario basada principalmente en la realización de asesorías terapéuticas no impositivas, ha contribuido a mantener un consumo de carbapenémicos inferior al existente antes de la pandemia por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados con un buen grado de aceptación entre los clínicos. Es necesario disponer de más tiempo de actividad PROA y un mejor diseño del estudio con monitorización de indicadores de resultados clínicos, para poder valorar el efecto real que tienen este tipo de intervenciones sobre la optimización de los antibióticos.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerg Infect Dis.* 2002 Apr;8(4):347-54. doi: 10.3201/eid0804.010312.
2. Martínez-Martínez L, Calvo J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública [Development of resistances to antibiotic drugs: causes, consequences and importance to the public health system]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010 Nov;28 Suppl 4:4-9. Spanish. doi: 10.1016/S0213-005X(10)70035-5. PMID: 21458693.
3. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, Cisneros JM, Cobo J, Delgado O, Garnacho-Montero J, Grau S, Horcajada JP, Hornero A, Murillas-Angoiti J, Oliver A, Padilla B, Pasquau J, Pujol M, Ruiz-Garbajosa P, San Juan R, Sierra R; Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria-Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012 Jan;30(1):22.e1-22.e23. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2011.09.018. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22178010.
4. Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother.* 2009 Sep;64 Suppl 1:i29-36. doi: 10.1093/jac/dkp255. PMID: 19675016.
5. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the European Union and the European Economic Area, 2016-2020. Stockholm: ECDC, 2022. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/health-burden-infections-antibiotic-resistant-bacteria-2016-2020>
6. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Julio 2014. Disponible en: [https://resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/documentos/plan\\_nacional\\_resistencia\\_antibioticos.pdf](https://resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/documentos/plan_nacional_resistencia_antibioticos.pdf)
7. Plan regional frente a la resistencia a los antibióticos (PRAN-CLM). Consejería de Sanidad, Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha, 2023.
8. Procedimiento general de trabajo PROA hospital. PRAN-CLM salud humana. Consejería de Sanidad, Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha, 2023.
9. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:638-56.
10. Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, Oliver A, Hornero A, Ruiz-Garbajosa P, Horcajada JP, Del Pozo JL, Riera M, Sierra R, Bou G, Salavert M. La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en España: documento de posicionamiento de los grupos de estudio GEIH y GEMARA de la SEIMC [The threat of the carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain: positioning report of the SEIMC study groups, GEIH and GEMARA]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014 Dec;32(10):666-70
11. Norma para la certificación de los equipos PROA Hospitalarios. Plan Nacional Resistencia Antibióticos (PRAN). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 2023.
12. Índice de Dosis Diaria Definida según clasificación ATC (actualizado año 2024). Disponible en: [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/?code=J01&showdescription=no](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=J01&showdescription=no)

13. Preparación de informes acumulados de sensibilidad a los antimicrobianos. Procedimientos en Microbiología Clínica, SEIMC 2014.
14. Mapas de consumo Salud Humana. PRAN - Plan Nacional Resistencia Antibióticos. AEMPS. Ministerio de Sanidad. [Consultado a 14/08/2024]. Disponible en <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/vigilancia/mapas-de-consumo/consumo-antibioticos-humana>
15. Mokrani D, Chommeloux J, Pineton de Chambrun M, Hékimian G, Luyt CE. Antibiotic stewardship in the ICU: time to shift into overdrive. *Ann Intensive Care*. 2023 May 6;13(1):39. doi: 10.1186/s13613-023-01134-9. PMID: 37148398; PMCID: PMC10163585.
16. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, Mcintyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Møller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papanthanasoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34599691; PMCID: PMC8486643.
17. Jonasson E, Matuschek E, Kahlmeter G. Evaluation of prolonged incubation time of 16-20 h with the EUCAST rapid antimicrobial susceptibility disc diffusion testing method. *J Antimicrob Chemother*. 2023 Dec 1;78(12):2926-2932. doi: 10.1093/jac/dkad332. PMID: 37864550
18. Ugalde-Espiñeira J, Bilbao-Aguirregomezcorra J, Sanjuan-Lopez A, Floristán-Imízcoz C, Elorduy-Otazua L, Viciola-García M. Programa de optimización del uso de antimicrobianos (PROA). Experiencia en un hospital secundario. *Rev Esp Quimioter*. 2016;39(4): 183-189.
19. Asencio Egea MA, Herráez Carrera O, Huertas Vaquero M, Patiño Ortega HD, Franco Huerta M, Alcázar Carmona P, Conde García MC, Muñoz-Cuevas C, Román Ortiz C, Gaitán Pitera J, Carranza González R, Barberá JR. Resultados de la implantación de un Programa de Optimización de Antimicrobianos en la Gerencia de Atención Integrada de Alcázar de San Juan (Castilla La Mancha). *Rev Esp Quimioter*. 2018 Jun;31(3):247-256. Spanish. Epub 2018 May 18. PMID: 29781595; PMCID: PMC6166249.
20. García-Rodríguez JF, Bardán-García B, Juiz-González PM, Vilariño-Maneiro L, Álvarez-Díaz H, Mariño-Callejo A. Long-Term Carbapenems Antimicrobial Stewardship Program. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Dec 26;10(1):15. doi: 10.3390/antibiotics10010015. PMID: 33375237; PMCID: PMC7823722.
21. López-Viñau T, Peñalva G, García-Martínez L, Castón JJ, Muñoz-Rosa M, Cano Á, Recio M, Cisneros JM, Pérez-Nadales E, Rumbao Aguirre J, García-Martínez E, Salcedo I, Del Prado JR, de la Fuente C, Martínez-Martínez L, Gracia-Ahufinger I, Torre-Cisneros J. Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on the Incidence of Carbapenem Resistant Gram-Negative Bacilli: An Interrupted Time-Series Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2021 May 16;10(5):586. doi: 10.3390/antibiotics10050586. PMID: 34065645; PMCID: PMC8190633.
22. Surveillance Atlas of Infectious Diseases - European Centre for Disease Prevention and Control [Consultado a 18/08/2024]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>

23. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, Gould IM, Ramsay CR, Michie S. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb 9;2(2):CD003543. doi: 10.1002/14651858.CD003543.pub4. PMID: 28178770; PMCID: PMC6464541.
24. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, van der Linden PD, Natsch S, Hertogh CPM, Wolfs TFW, Schouten JA, Kullberg BJ, Prins JM. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul;16(7):847-856. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00065-7. Epub 2016 Mar 3.
25. Spellberg B, Rice LB. The Shorter Is Better movement: past, present, future. *Clin Microbiol Infect.* 2023 Feb;29(2):141-142. doi: 10.1016/j.cmi.2022.04.005. Epub 2022 Apr 15. PMID: 35436612.



## ANEXO 1. Formulario PROA

**-Servicio clínico** (responsable del paciente)

**-Comorbilidades** (Enfermedad renal, Enfermedad hepática, Enfermedad respiratoria, Diabetes, Anciano, Inmunodeprimido, Enfermedad cardiovascular)

**-Sospecha clínica infección** (SI - NO)

**-Foco infeccioso** (Desconocido, Respiratorio, Urinario, Abdominal, PPB, SNC, Intravascular, ORL, Relacionada con dispositivos/prótesis articular).

**-Tratamiento antimicrobiano en curso** (SI – NO)

En caso "SI"

**Antimicrobiano 1** (desplegable) Posología (texto libre)

Vía (oral, parenteral, inhalado)

Duración (número días)

**Antimicrobiano 2...**

**-Microbiología**

**\*Muestra 1**(Desplegable: NO, Orina, Hemocultivos, Esputo...)

Microorganismo 1. (desplegable)

Si MMR (Desplegable: SARM, BLEE, EPC, PARC, PAMR, ABMR, ERV)

Microorganismo 2,3...

**\*Muestra 2...**

**Propuesta PROA**

**\*Antimicrobiano 1**(desplegable) Tipo (Inicio / Modificación / Suspensión)

Motivo (Desplegable)

Posología (texto libre)

Vía (oral, parenteral, inhalado)

Duración (número días)

**\*Antimicrobiano 2...**

**Aceptación** (SI – NO)

**Días de seguimiento** (número)