



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
FACULTAD DE MEDICINA

Análisis retrospectivo observacional de un programa de optimización del uso de antimicrobianos.

TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO EN MEDICINA

Autor:

Alfonso Sánchez Arriaga

Tutores:

José María Eiros Bouza

David Pérez Torres

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
3. PACIENTES Y MÉTODOS.....	5
- Contexto y diseño del estudio.....	5
- Participantes.....	7
- Variables.....	7
- Fuentes de datos.....	8
- Análisis estadístico.....	8
4. RESULTADOS.....	9
- Descripción de las recomendaciones emitidas por el PROA en el SMI.....	9
- Aceptación de las recomendaciones emitidas por el PROA.....	12
- Comparación de indicadores entre periodo no PROA y periodo PROA.....	12
5. DISCUSIÓN.....	15
- Hallazgos principales.....	15
- Relación de los hallazgos con la literatura previa.....	15
- Implicaciones de los hallazgos.....	18
- Fortalezas y limitaciones.....	18
6. CONCLUSIONES.....	19
7. BIBLIOGRAFÍA.....	19

1. Resumen estructurado

Objetivo: Determinar si la implementación de un programa de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) en un Servicio de Medicina Intensiva de tipo *audit and feedback* (evaluación y retroalimentación) es una estrategia aceptada por el personal sanitario, si tiene impacto sobre el consumo de antibióticos de relevancia ecológica, y si las recomendaciones emitidas tienen alguna repercusión sobre la seguridad de los pacientes.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de las intervenciones realizadas durante 15 meses en un Servicio de Medicina Intensiva polivalente de 19 camas de un hospital universitario de tercer nivel. Estudio comparativo del consumo de antibióticos e indicadores de seguridad en un periodo de 3 meses sin PROA y un periodo de 3 meses con PROA.

Resultados: Durante el periodo de 15 meses de PROA se emitieron un total de 241 recomendaciones sobre 117 pacientes. El 67.2% de las recomendaciones se englobaron dentro del concepto de desescalada terapéutica (reducción del espectro o retirada de antimicrobiano por resultado microbiológico). El principal determinante para que se emitiera una recomendación fue el resultado de los hemocultivos (46.5%), y el foco sospechado más frecuente fue el respiratorio (44.8%). El grado de aceptación de las recomendaciones fue elevado (96.3%). En el estudio comparativo entre un periodo no PROA y un periodo PROA, se concluyó que la implementación del PROA permitió reducir de forma significativa el número medio de antibióticos que recibió cada paciente (3.03 vs 2.47, $p=0.04$) y los días de tratamiento (199 DOT/100 PD vs 85 DOT/100 PD, con una diferencia de -114 DOT/100 PD, $p < 0.01$), lo que se asoció a una reducción de los costes derivados (20709.32 ± 4967.69 €/mes vs 8105.18 ± 8984.50 €/mes, con una diferencia de -12604.15 €/mes, IC 95% 2016.63-23191.66 €/mes, $p=0.02$). La implementación de las recomendaciones emitidas por el PROA no comprometió la seguridad de los pacientes ni produjo cambios significativos en los resultados clínicos.

Conclusión: La implementación de un PROA es ampliamente aceptada en un Servicio de Medicina Intensiva, permitiendo disminuir el consumo de antimicrobianos de relevancia ecológica y sus costes derivados, sin comprometer la seguridad de los pacientes.

2. Introducción

El desarrollo de mecanismos de resistencia a los antimicrobianos por parte de los microorganismos es un fenómeno natural descrito casi de forma paralela a la aparición de los primeros fármacos antimicrobianos [1]. Sin embargo, la utilización inadecuada de estos fármacos en los seres humanos y animales está acelerando este proceso convirtiéndose en una de las mayores amenazas globales para la salud, la industria alimentaria y el desarrollo. La aparición de estos mecanismos de resistencia hace que ciertos microorganismos sean cada vez más difíciles de tratar, lo que incrementa la estancia hospitalaria, los costes económicos y sociales, y la morbimortalidad [1, 2]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha desarrollado un “Plan de acción global para abordar la resistencia a los antimicrobianos”, que ha sido avalado por la Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 2015 [2].

Uno de los cinco objetivos estratégicos del “Plan de acción global para abordar la resistencia a los antimicrobianos” de la OMS consiste en optimizar el uso de fármacos antimicrobianos, tanto en uso humano como animal. Los Programas de Optimización del uso de Antimicrobianos (PROA) se definen como una estrategia del sistema sanitario o la organización sanitaria para promover el uso adecuado de los antimicrobianos a través de la implementación de intervenciones basadas en la evidencia. Los PROA se consideran uno de los tres pilares de enfoque integrado para el fortalecimiento de los sistemas de salud, junto con las políticas de prevención y control de la infección, y la seguridad del paciente [3]. En España, en 2012, varias sociedades científicas elaboraron un documento de consenso recomendando la creación de estas estructuras [4] y, en 2014, el Plan nacional de Resistencia a Antibióticos (PRAN), dentro del marco del “Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos” estableció como prioridad la “puesta en marcha de programas de promoción de uso prudente de antibióticos en hospitales y atención primaria” [5]. Para ello, constituyó un grupo de trabajo que elaboró un documento con los objetivos, marco institucional, cartera de servicios, estructura y composición para la implementación de los PROA a nivel nacional, que se publicó en 2017 [6]. Este documento prioriza cinco situaciones en las que existe posibilidad de mejorar el uso de antimicrobianos: duración de los tratamientos antibióticos, tratamiento antibiótico empírico, ajuste microbiológico y desescalada, paso a vía oral y profilaxis antibiótica. El documento prioriza las oportunidades de mejora en el uso antibióticos de elevada

importancia ecológica: carbapenems, antipseudomónicos, fármacos anti-SARM, quinolonas y antifúngicos.

Los Servicios de Medicina Intensiva (SMI) representan una de las unidades prioritarias en las que implementar un PROA, por su elevado consumo de antimicrobianos y su impacto sobre las resistencias, el beneficio potencial de la optimización del tratamiento a nivel individual y colectivo, y la trascendencia de estas intervenciones más allá de la unidad [3, 7]. Sin embargo, existen al menos dos barreras para su implementación: 1) La elevada complejidad clínica de los pacientes que requieren ingreso en estas unidades y su situación de gravedad toleran un bajo grado de incertidumbre: mientras un tratamiento antimicrobiano adecuado y precoz en la sepsis es esencial para mejorar la supervivencia, la mayoría de los tratamientos son empíricos y en más de la mitad de los casos se prescriben a pacientes en los que finalmente no se confirma infección; y 2) Es necesaria la optimización del diagnóstico etiológico, siendo imprescindible una comunicación fluida, ágil y bidireccional con el Microbiólogo Clínico: el diagnóstico microbiológico basado en las técnicas de cultivo requiere tiempos generalmente superiores a 48 horas, durante las cuales las técnicas de diagnóstico molecular podrían ayudar a reducir la incertidumbre sin perder sensibilidad ni especificidad [1, 3, 8]. Varios trabajos recientes revisan la evidencia y exponen posibles soluciones a estas dificultades [1, 8-12]. A pesar de las dificultades, algunos centros de nuestro país han implementado con éxito un PROA en su SMI, consiguiendo una importante mejoría en múltiples indicadores [13, 14].

Este estudio pretende determinar si la implementación de un PROA de un Servicio de Medicina Intensiva (SMI) es una estrategia aceptada por el personal sanitario, si tiene impacto sobre el consumo de antibióticos de relevancia ecológica y el coste derivado de los mismos, y si las recomendaciones emitidas mejoran los indicadores de calidad sin repercutir sobre los resultados clínicos.

3. Pacientes y métodos

a. Contexto y diseño del estudio

Se ha realizado un estudio de cohorte retrospectivo observacional en el Servicio de Medicina Intensiva (SMI) de 19 camas de un hospital universitario de tercer nivel con capacidad para 600 pacientes, referencia para patología neuroquirúrgica,

traumatológica, coronaria, trasplante hepático y quemados, y con capacidad para proporcionar soporte respiratorio avanzado con oxigenación mediante membrana extracorpórea (*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*, ECMO). El Servicio participa anualmente en el Registro del Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en UCI – *Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance* (ENVIN-HELICS)[15] y se encuentra adherido a los Proyectos Zero (Bacteriemia Zero, Neumonía Zero y Resistencia Zero)[16-18] patrocinados por el Ministerio de Sanidad y liderado por el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC).

En octubre de 2018, de acuerdo con la estrategia del Plan nacional de Resistencia a Antibióticos (PRAN), promovida por las autoridades españolas, se constituyó en nuestro centro un grupo de trabajo multidisciplinar PROA, formado por médicos especialistas y en formación en Medicina Intensiva, Microbiología, Medicina Preventiva, Farmacia Hospitalaria, y enfermería con experiencia en el control de infecciones. El grupo organizó reuniones diarias en las que se evaluó la necesidad teórica de cada prescripción antibiótica en los pacientes del SMI, cada vez que un nuevo resultado microbiológico se encontraba disponible. Para ello, se tuvo en cuenta el contexto clínico, el síndrome infeccioso, el microorganismo aislado y la farmacología de los antimicrobianos. Tras cada reunión, se emitieron recomendaciones no impositivas para optimizar el tratamiento antimicrobiano, que fueron comunicadas al médico responsable del paciente (estructura tipo *audit and feedback*). Estas recomendaciones y el grado de adherencia a las mismas se documentaron en el Registro PROA Hospitalario, una base de datos anonimizada.

Se describen las recomendaciones ofrecidas al SMI documentadas en el Registro PROA Hospitalario durante los primeros 15 meses de funcionamiento, desde octubre de 2018 a diciembre de 2019, dado que el programa fue interrumpido en el primer trimestre de 2020 por el avance de la pandemia de enfermedad por coronavirus (COVID-19). Se describe también el grado de aceptación de las recomendaciones propuestas y las causas más frecuentes de rechazo de las mismas.

Se comparan indicadores de consumo de antimicrobianos e indicadores de seguridad en dos periodos: 1) Periodo no PROA, correspondiente al periodo de “ENVIN completo” del año previo a la implementación del PROA (de abril a junio de 2018); y 2) Periodo PROA, correspondiente al periodo de “ENVIN completo” del primer año de implementación del PROA (de abril a junio de 2019). Durante los periodos de “ENVIN

completo” se registran todas las infecciones y los antimicrobianos que reciben los pacientes ingresados en el SMI como parte del Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en UCI, por lo que estos periodos resultan ideales para valorar el impacto de una intervención sobre la manera en que se utilizan los antimicrobianos.

El estudio se realizó de acuerdo con los estándares nacionales e institucionales, tras la aprobación por parte del Comité de Ética de la Investigación. Dado que el estudio consistió en el análisis de una base de datos anonimizada, no se requirió consentimiento informado por parte de los pacientes.

b. Participantes

Se evaluaron todos los pacientes ingresados por cualquier causa en el Servicio de Medicina Intensiva durante el periodo de intervención, siempre que se hubiera obtenido una muestra dirigida al tratamiento microbiológico de una potencial infección, o se hubiera iniciado un tratamiento antimicrobiano. No se evaluaron los pacientes que no cumplieron estas condiciones.

c. Variables

Las recomendaciones emitidas tras cada reunión del equipo PROA se documentaron de forma anonimizada en el Registro PROA Hospitalario, una base de datos en la que se consignaron características epidemiológicas del paciente, el tipo de muestra microbiológica que dio lugar a la evaluación del paciente, el foco sospechado clínicamente, el origen sospechado de la infección (comunitario/hospitalario), el microorganismo identificado, la recomendación propuesta, los tratamientos antimicrobianos implicados y el resultado (aceptación/no aceptación de la recomendación).

El grupo PROA emitió recomendaciones agrupadas bajo las siguientes definiciones, que se elaboraron a partir de varios trabajos [3, 6, 7, 19]:

- Reducción de espectro: modalidad de desescalada dirigida a disminuir el espectro de acción del antimicrobiano en función del antibiograma (tratamiento dirigido).
- Retirada por resultado microbiológico: modalidad de desescalada consistente en la retirada de tratamiento iniciado de forma empírica, que ya no resulta necesario de acuerdo con el microorganismo aislado o por ausencia de datos de infección.

- Secuenciación oral: transición a vía oral de aquellos fármacos que tengan alta biodisponibilidad oral.
- Ajuste de posología: ajuste de dosis según niveles farmacológicos, función renal, síndrome infeccioso o pK/pD.
- Revisión de la duración: evaluación de la necesidad de continuar tratamiento antimicrobiano más allá del tiempo recomendado en las guías de práctica clínica para el síndrome infeccioso que presenta el paciente.
- Inicio o cambio por resultado microbiológico: iniciar un nuevo tratamiento para un microorganismo que no se encontraba cubierto con el tratamiento antimicrobiano prescrito (tratamiento dirigido) o modificar el antimicrobiano por uno de espectro similar de acuerdo con las características del microorganismo aislado (tratamiento dirigido).
- Escalar: aumentar el espectro de acción del antimicrobiano en función del antibiograma (tratamiento dirigido).

El consumo de antimicrobianos se expresó como dosis diaria definida (DDD), tal como define el WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology [20]. Se utilizaron también los días de tratamiento (DOT, *days of therapy*), definidos como el número de días de utilización de cada antimicrobiano, independientemente de la dosis y número de dosis administradas cada día [3]. Ambos indicadores se normalizaron por cada 100 pacientes-día (PD).

d. Fuentes de datos

Los datos se obtuvieron del Registro PROA Hospitalario, la historia clínica electrónica del Servicio de Medicina Intensiva (IntelliSpace Critical Care and Anesthesia J.01, Koninklijke Philips N.V., Países Bajos), el sistema de gestión de laboratorio del Servicio de Microbiología (Modulab 3.1.04, Werfen, España), el Registro del Servicio de Farmacia Hospitalaria y el Registro del Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-HELICS).

e. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE). Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas o relativas (%). Para realizar comparaciones entre variables cuantitativas se aplicó la prueba de T de Student. Para comparar variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado. Se estableció

el nivel de significación en <0.05 . dado que el análisis estadístico se llevó a cabo sobre una base de datos de tipo registro, y con carácter retrospectivo, no se consideró necesario calcular el tamaño muestral [21].

4. Resultados

Durante el periodo de observación de los 15 meses PROA ingresaron un total de 1413 pacientes en el SMI (62.1% varones, edad 63.7 ± 17 años) de los cuales 555 correspondieron a patología médica, 525 pacientes con patología coronaria, 163 pacientes con cirugía programada, 122 pacientes politraumatizados, 27 pacientes en periodo postoperatorio inmediato de cirugía urgente y 21 pacientes grandes quemados. A lo largo del periodo de 15 meses PROA se realizaron un total de 300 reuniones, en las que se emitieron un total de 241 recomendaciones no impositivas sobre 117 pacientes (59.8% varones, edad 63.3 ± 15.1). Los 117 pacientes representan el 16.3% (117/725) de los pacientes considerados subsidiarios de recibir tratamiento antibiótico (los pacientes con patología coronaria no reciben antimicrobianos y los pacientes con cirugía programada reciben una dosis única profiláctica 30 minutos antes de la cirugía, de acuerdo con las guías de política antibiótica de nuestro centro).

a. Descripción de las recomendaciones emitidas por el PROA en el SMI.

i. Descripción de las infecciones sobre las que se propusieron recomendaciones.

Las muestras microbiológicas que desencadenaron con mayor frecuencia la elaboración de una recomendación por parte del equipo PROA fueron los hemocultivos (46.5%), seguidas de muestras respiratorias profundas (aspirado traqueal cuantitativo o lavado broncoalveolar) (29.1%), urocultivo (7.1%), cultivo de LCR (5%) y muestras de otros orígenes (12.3%).

En cuanto al foco sospechado clínicamente, las recomendaciones se propusieron mayoritariamente sobre infecciones respiratorias (44.8%), seguidas por infecciones intraabdominales (17.4%), infecciones urinarias (15.4%), infecciones del sistema nervioso central (7.9%), bacteriemia primaria sin otro foco sospechado (6.6%) y otras infecciones (7.9%).

La mayoría de recomendaciones se emitieron ante la identificación de microorganismos Gram- negativos (42.3%) y, con menor frecuencia, ante la identificación de Gram-positivos (30.3%), hongos (10.4%) o ausencia de aislamientos en los cultivos (17%). La mayor parte de las recomendaciones dieron respuesta a infecciones de adquisición comunitaria (48.1%), seguido de infecciones de adquisición intrahospitalaria (39.4%), con un bajo porcentaje de pacientes en el que no se confirmó infección (12.5%).

ii. Descripción de los tipos de recomendaciones.

Las recomendaciones más frecuentemente proporcionadas al médico prescriptor se englobaron dentro de las medidas de desescalada (67.2%), incluyendo la retirada por resultado microbiológico y la reducción de espectro, correspondientes al 47.7% y 19.5% del total de recomendaciones, respectivamente. Otras recomendaciones incluyeron la adecuación del tratamiento (14.5%), las medidas de optimización (ajuste posológico, ajuste de duración o secuenciación a vía oral) (12.9%) y, por último, la escalada (5.4%).

iii. Antibióticos sobre los que se propusieron las recomendaciones.

El antibiótico sobre el que más recomendaciones se propuso fue linezolid (20.7%, 50/241). La mayor parte de estas recomendaciones consistieron en la retirada del tratamiento (70%, 35/50). En un porcentaje menor, se realizó desescalada (10%, 5/50), de las cuales la mayoría se realizó hacia las penicilinas (80%, 4/5). El resto de intervenciones se reparten entre secuenciación oral (8%, 4/50), escalada (8%, 4/50) y ajuste de duración (4%, 2/50).

Los carbapenémicos fueron el segundo grupo de antibióticos en importancia sobre los que se propusieron recomendaciones (19.1%, 46/241). En este caso, la mayoría de las recomendaciones correspondieron con la desescalada (52.2%, 24/46), fundamentalmente hacia cefalosporinas (58.3%, 14/24) y, en menor medida, hacia quinolonas (8.3%, 2/24), penicilinas (8.3%, 2/24), tetraciclinas (8.3%, 2/24) y otros antimicrobianos. El resto de intervenciones se reparten entre retirada del tratamiento (30.3%, 14/46), ajuste de duración (13.1%, 6/46), optimización de posología (2.2%, 1/46) e inicio de nuevo tratamiento (2.2%, 1/46).

Las penicilinas fueron el tercer grupo sobre el que se propusieron recomendaciones con más frecuencia (11.6%, 28/241). La mayor parte de estas recomendaciones consistieron en la retirada del tratamiento (35.7%, 10/28). El resto de recomendaciones se reparten

entre desescalada (25%, 7/28), ajuste de duración (14.3%, 4/28), inicio de tratamiento (14.3%, 4/28), escalada (7.1%, 2/28) y ajuste posológico (3.6%, 1/28).

El último grupo sobre el que más recomendaciones se propusieron fueron las quinolonas (7.5%, 18/241). La mayoría de las recomendaciones consistieron en la retirada del tratamiento (61%, 11/18). El resto de recomendaciones se reparten entre inicio de tratamiento (22.2%, 4/18), desescalada (5.6%, 1/18), ajuste de duración (5.6%, 1/18) y escalada (5.6%, 1/18).

Las intervenciones propuestas sobre el resto de grupos de antimicrobianos se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Intervenciones propuestas por el PROA sobre cada grupo de antimicrobianos. RE=Reducción del espectro, RRM=Retirada por resultado microbiológico, SO=Secuenciación oral, AP= Ajuste de posología, RD=Revisión de la duración, I/C=Inicio o cambio por resultado microbiológico, ET=Escalada terapéutica. *La categoría J01XX Otros antibióticos incluyó únicamente linezolid.

Grupo antimicrobiano	RE	RRM	SO	AP	RD	I/C	ET	Total
J01A Tetraciclinas	0	2	0	0	1	0	0	3
J01C Penicilinas	7	10	0	1	4	4	2	28
J01D Cefalosporinas	1	7	0	0	3	1	1	13
J01DH Carbapenémicos	24	14	0	1	6	1	0	46
J01EE Cotrimoxazol	0	2	0	0	1	0	0	3
J01F Macrólidos	0	1	0	0	0	1	0	2
J01G Aminoglucósidos	0	2	0	0	2	0	0	4
J01M Quinolonas	1	11	0	0	1	4	1	18
J01XA Glucopéptidos	1	8	0	0	1	1	0	11
J01XB Polimixinas	0	1	0	0	1	0	0	2
J01XD Imidazólicos	1	1	0	0	0	0	0	2
J01XX Otros antibióticos*	5	35	4	0	2	4	0	50
J02AA Anfotericina B	1	2	0	0	0	0	0	3
J02AC Triazoles	0	6	0	1	0	0	6	13
J02AX Equinocandinas	5	4	0	0	1	0	1	11
J05AB Antivirales	0	2	0	0	0	0	0	2
Otros antibióticos	0	3	0	0	0	0	0	3

Otros antifúngicos	1	0	0	0	1	0	0	2
Otros antivirales	0	4	0	0	0	0	0	4
Ninguno	0	0	0	0	0	21	0	21
Total	47	115	4	3	24	35	13	241

b. Aceptación de las recomendaciones emitidas por el PROA

El 96.3% de las recomendaciones emitidas por el equipo PROA fueron ejecutadas por el médico responsable de paciente. en el 3.7% de recomendaciones que no fueron aceptadas, el principal motivo que se argumentó fue la situación clínica del paciente (77.8% de las recomendaciones rechazadas), siendo mínima la negativa del médico responsable (22.2% de las recomendaciones rechazadas, y 0.8% del total de las recomendaciones).

c. Comparación de indicadores entre periodo no PROA y periodo PROA

Para determinar si la implementación del PROA modificó los indicadores de consumo de antimicrobianos o comprometió la seguridad de los pacientes, se compararon un periodo no PROA (de abril a junio de 2018) y un periodo PROA (de abril a junio de 2019). Las principales características de los pacientes en ambos periodos se resumen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Características clínicas y factores de riesgo de infección de los pacientes en un periodo no PROA y en un periodo PROA.

	No PROA (n=236)	PROA (n=224)	P valor
Edad, años (media±DE)	61.6±17.9	63.7±16.5	0.19
Sexo, masculino	54.7%	62.9%	0.07
APACHE-II, puntos (media±DE)	16.3±7.7	16.5±7.7	0.78
Pacientes no coronarios	68.6%	62.1%	0.13
Antibioterapia previa a ingreso en UCI	17.4%	15.6%	0.61

Ventilación mecánica	33.9%	28.1%	0.18
Sonda urinaria	63.1%	65.2%	0.65
Catéter venoso central	52.5%	42.9%	0.04
Técnicas de depuración extrarrenal	3.4%	5.8%	0.21
Nutrición parenteral	5.9%	2.7%	0.08
Cirugía urgente	7.2%	7.1%	0.98
Cirugía previa	23.3%	16.9%	0.09
Ingreso en UCI procedente de comunidad	53.8%	58.9%	0.27

i. Comparación de indicadores de consumo de antimicrobianos

La proporción de pacientes que recibió antibióticos no cambió de manera significativa en ambos periodos, representando el 50% de los pacientes en el periodo no PROA frente al 51.8% en el periodo PROA, $p=0.70$. Sin embargo, se objetivó una reducción en el número medio de antibióticos con el que fue tratado cada paciente que requirió tratamiento antimicrobiano, que se redujo de 3.03 a 2.47, $p=0.04$. En los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico, el número de días libre de antibiótico (DLA) aumentó de 8 DLA/100 PD durante el periodo no PROA, a 13 DLA/100 PD durante el periodo PROA, $p<0.01$.

El consumo global de antibióticos fue de 160.2 DDD/100 PD durante el periodo no PROA, frente a 164.6 DDD/100 PD durante el periodo PROA, con una diferencia de +4.4 DDD/100 PD $p=0.98$. En cambio, cuando se analizaron los días de tratamiento (DOT), el consumo fue de 199 DOT/100 PD en el periodo no PROA, frente a 85 DOT/100 PD en el periodo PROA, con una diferencia de -114 DOT/100 PD, $p<0.01$. Las tendencias en el consumo en varios antimicrobianos de relevancia ecológica se describen en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Tendencia en el consumo de varios antimicrobianos de relevancia ecológica durante los periodos de estudio.

Antimicrobiano	No PROA (n=236)	PROA (n=224)	Diferencia	P valor

Todos, DOT/100 PD	199	85	-114	<0.01
Amikacina, DOT/100 PD	4.6	1.3	-3.3	<0.01
Amoxicilina-Clavulánico, DOT/100 PD	4.8	8.9	+4.1	<0.01
Anidulafungina, DOT/100 PD	4.8	5.4	+0.6	0.46
Azitromicina, DOT/100 PD	0.8	0.7	-0.1	0.87
Cefepime, DOT/100 PD	3.2	2.1	-1.1	0.07
Ceftriaxona/Cefotaxima, DOT/100PD	9.5	6.7	-2.8	<0.01
Fluconazol, DOT/100 PD	7.7	6.1	-1.6	0.09
Imipenem, DOT/100 PD	62.3	62.3	0	0.99
Levofloxacino, DOT/100 PD	8.8	8.2	-0.6	0.57
Linezolid, DOT/100 PD	17.2	12.5	-4.7	<0.01
Meropenem, DOT/100 PD	13.9	15.7	+1.8	0.18
Piperacilina-Tazobactam, DOT/100 PD	9.3	9.1	-0.2	0.84
Vancomicina, DOT/100 PD	10.9	4.2	-6.7	<0.01

El gasto medio mensual en antimicrobianos se redujo de un promedio de 20709.32 ± 4967.69 €/mes durante el periodo no PROA, a 8105.18 ± 8984.50 €/mes durante el periodo PROA, lo que supuso una reducción del gasto de 12604.15 €/mes, IC95% 2016.63-23191.66 €/mes, p=0.02. Esto se traduciría en un ahorro aproximado de 2705 €/100 PD.

ii. Comparación de indicadores de seguridad

La comparación entre los principales indicadores de seguridad entre ambos periodos se describe en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Comparación entre los indicadores de seguridad en ambos periodos.

Indicador	No PROA (n=236)	PROA (n=224)	P valor
Mortalidad	6.8%	10.3%	0.18

Estancia	6.1±14.4	6.2± 7.5	0.86
Adquisición de microorganismos multirresistentes	4.7%	4.9%	0.90
Infección <i>Clotridioides difficile</i>	2.1%	0.4%	0.11
Infección respiratoria asociada a ventilación mecánica	4.2%	4%	0.90
Bacteriemia asociada a catéter	1.2%	0.4%	0.34
Infección urinaria relacionada con sonda uretral	0.4%	1.3%	0.29
Tasa de reingreso a los 30 días	7.6%	8%	0.88

5. Discusión

a. Hallazgos principales

En este estudio se describen las principales recomendaciones emitidas por un PROA basado en una estrategia *audit and feedback* en un Servicio de Medicina Intensiva (SMI) durante un periodo de 15 meses. La mayoría de las recomendaciones se dirigieron a optimizar el tratamiento antimicrobiano mediante estrategias englobadas en el concepto de desescalada terapéutica (reducción del espectro o retirada de antimicrobiano por resultado microbiológico), contando con un elevado grado de aceptación. El resultado de los hemocultivos fue el principal determinante para que se emitiera una recomendación, siendo el aislamiento más frecuente un Gram-negativo en infecciones con sospecha de foco respiratorio. Este hallazgo se asocia con el hecho de que el antibiótico sobre el que más intervenciones se propusieron fue linezolid, con una reducción significativa de los días de tratamiento con este fármaco en el periodo de estudio. La implementación del PROA permitió reducir de forma significativa el número medio de antibióticos que recibió cada paciente y los días de tratamiento (DOT), incrementando los días libres de antibiótico en pacientes con necesidad de tratamiento antimicrobiano, lo que se asoció a una reducción global del consumo de antibióticos y los costes derivados. La implementación de las recomendaciones emitidas por el PROA no comprometió la seguridad de los pacientes ni produjo cambios significativos en los resultados clínicos.

b. Relación de los hallazgos con la literatura previa

Nuestro PROA se ha basado en la estrategia de reevaluación formal de la prescripción antibiótica ante criterios previamente especificados (cada vez que se emitió un resultado microbiológico), lo que supone una estrategia activa. De acuerdo con la revisión de Kaki R et al.[22] este tipo de estrategias se asocian a resultados más favorables que las acciones pasivas. La aceptación de las recomendaciones emitidas por el PROA por parte del personal sanitario del Servicio de medicina Intensiva (SMI) fue elevada (96.3%). De acuerdo con Pickens CI et al. [1] y Ruiz-Ramos J et al. [7], con independencia de quién lidere el PROA, el liderazgo compartido con un intensivista con experiencia en patología infecciosa grave, que actúe como interlocutor entre el PROA y el equipo asistencial es crucial para conseguir implementar con éxito el programa en un SMI. La amplia aceptación de las recomendaciones PROA cuando el intensivista es copartícipe del liderazgo también se ha observado en otros trabajos realizados en nuestro país, como el de Ruiz et al.[13] o Álvarez-Lerma et al.[14], con tasas de aceptación >90%.

La reducción del consumo de antimicrobianos de relevancia ecológica es uno de los objetivos de los PROA [6]. El PROA implementado en nuestro centro emitió recomendaciones no impositivas mediante un mecanismo de retroalimentación activa, dado que las políticas restrictivas sobre el consumo de determinados antibióticos se han asociado a incrementos compensatorios que duplican o triplican la utilización de otros agentes de espectro similar, tal como se recoge en la revisión sistemática de Kaki et al [22]. En este sentido, el estudio de Ruiz J et al.[13], de características similares al nuestro en cuanto a tamaño muestral, duración y carácter no impositivo, consiguió reducciones significativas en el consumo de linezolid (-5.71 DDD/100 PD), cefalosporinas (-7.93 DDD/100 PD), aminoglucósidos (-8.59 DDD/100 PD) y en el consumo global de antibióticos (-85.40 DDD/100 PD), reconociendo como limitación el hecho de no haber utilizado los días de tratamiento (DOT, *days of therapy*) como indicador de consumo. Nuestro estudio no encuentra diferencias significativas en el consumo cuando se utilizan DDD/100 PD. Sin embargo, tal como han descrito recientemente Vallès J et al.[23], los DOT parecen representar de forma más fiel el consumo de antimicrobianos en el paciente crítico, evitando la potencial sobreestimación que podría derivarse de la utilización de las DDD. Utilizando este indicador, encontramos una reducción significativa en el consumo de linezolid (-4.7 DOT/100 PD, $p<0.01$), cefalosporinas (-2.8 DOT/100 PD, $p<0.01$) y aminoglucósidos (-3.3 DOT/100 PD, $p<0.01$), así como en el consumo global de antibióticos (-114 DOT/100 PD, $p<0.01$). Por su parte, Álvarez-Lerma F et al.[14] realizaron un estudio con un tamaño muestral ampliamente superior al nuestro (5002 pacientes), comparando un periodo de 4 años sin PROA vs un periodo de 5 años con PROA, destacando por presentar los resultados

de consumo en DDD/100 PD y DOT/100 PD. La principal limitación de este trabajo, en cambio, radica en que la implementación de los Proyectos Zero durante el periodo de estudio tiene una clara repercusión a la baja en las tasas de infecciones nosocomiales, lo que podría justificar parcialmente el menor consumo de antimicrobianos, que no sería atribuible al PROA, sino a una mejor política de prevención y control de la infección. A pesar de esta limitación, este trabajo identificó un descenso significativo en el consumo de cefalosporinas de tercera generación (-1.9 DOT/100 PD, $p < 0.01$), amikacina (-2.1 DOT/100 PD, $p < 0.01$) y vancomicina (-2.2 DOT/100 PD, $p < 0.01$), sin conseguir modificar el consumo de linezolid (+0.8 DOT/100 PD, $p = 0.74$), ni de carbapenémicos (-0.3 DOT/100 PD, $p = 0.82$), y asociando un incremento en la utilización de amoxicilina-clavulánico (+2.3 DOT/100 PD, $p < 0.01$)[14]. En nuestro estudio no se implementó ninguna medida adicional al PROA para reducir la incidencia de infecciones, ni para reducir el consumo de antibióticos, puesto que los Proyectos Zero ya se encontraban implementados, lo que elimina este factor como fuente potencial de confusión y confirma la utilidad del PROA para mejorar la prescripción antibiótica incluso en un centro en el que ya se han implementado previamente medidas dirigidas a prevenir y controlar la infección nosocomial. Los investigadores de este estudio no creemos que la menor frecuencia de catéter venoso central identificada durante el periodo PROA desempeñe un papel crucial en el consumo de antibióticos, puesto que solo un pequeño número de intervenciones (6.6%) se dirigió a bacteriemias sin otro foco sospechado. Nuestro PROA identificó un menor consumo de los mismos agentes antimicrobianos que Álvarez-Lerma J et al.[14], en términos de DTO/100 PD, con excepción de los agentes anti-SARM, en los que nuestro PROA consiguió disminuir no solo el consumo de vancomicina (-6.7 DOT/100 PD, $p < 0.01$), sino también el de linezolid (-4.7 DOT/100 PD, $p < 0.01$). Consideramos que el incremento en el consumo de amoxicilina-clavulánico (+4.1 DOT, $p < 0.01$) es atribuible al elevado número de recomendaciones de tipo desescalada. La reducción del consumo global de antibióticos en nuestro estudio se asoció a un ahorro mensual promedio de 12604.15 €/mes (IC95% 2016.63-23191.66 €/mes, $p = 0.02$), similar a lo descrito por Ruiz J et al[13].

En cuanto a la seguridad de la implementación de los PROA, la revisión sistemática realizada por el grupo anteriormente citado de la Universidad de Toronto determinó que la reducción en el consumo de antibióticos derivada de la implementación de un PROA no se asociaba a un incremento de las infecciones nosocomiales, estancia o mortalidad en los pacientes críticos [22]. Al igual que ocurrió en el trabajo de Ruiz J et al.[13], la implementación del PROA en nuestro SMI no se asoció a cambios en la mortalidad, estancia, tasa de reingreso a 30 días, adquisición de microorganismos multirresistentes, ni infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Encontramos una menor

frecuencia de infección por *Clostridioides difficile* durante el periodo PROA, sin alcanzar la significación estadística, que podría deberse al menor consumo de cefalosporinas durante dicho periodo. El estudio de Álvarez-Lerma F et al.[14], por su parte, consigue mejorar indicadores como la mortalidad, estancia o tasa de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Sin embargo existen importantes factores que pueden haber producido cambios en estos indicadores en su estudio, como la extensa duración del mismo, las pequeñas modificaciones que se producen a lo largo del tiempo en los estándares de cuidados o la implementación de los Proyectos Zero. Así, una revisión sistemática con meta-análisis reciente realizada por Lindsay PJ et al.[24] no fue capaz de encontrar que los PROA activos basados en evaluación y retroalimentación (*audit and feedback*), como el nuestro, se asocien con cambios de mortalidad en las unidades de críticos, por lo que se pueden considerar una estrategia segura.

c. Implicaciones de los hallazgos

Este estudio observacional implica que la implementación de un PROA activo basado en la evaluación y retroalimentación en un SMI es ampliamente aceptada, y se asocia a un menor consumo de antimicrobianos, sin producir efectos sobre la mortalidad. Estas estrategias pueden ser especialmente relevantes durante la pandemia por SARS-CoV-2, que han producido un incremento notable del consumo de antibióticos. También implica que la administración de ciclos de tratamiento antibiótico más cortos en pacientes graves es segura, a la vez que coste-efectiva. Así, por ejemplo, en un SMI de características similares al nuestro, de 20 camas, con una tasa de ocupación media anual del 90%, la implementación de un PROA podría suponer un ahorro mensual anual de 180675€ en consumo de antimicrobianos.

d. Fortalezas y limitaciones

La presente serie analiza el impacto de las intervenciones recomendadas por un PROA en un SMI. La población de pacientes que utilizamos como control fue homogénea, a diferencia de lo que ocurre en estudios más amplios y prolongados en el tiempo[14]. Nuestro estudio no se encuentra influenciado por la implementación de medidas diferentes al PROA dirigidas a la prevención y control de la infección nosocomial[14] y tiene la fortaleza de haber conseguido reducir el consumo de antibióticos en un centro en el que se habían implementado con anterioridad todos los Proyectos Zero. Además,

este consumo de antimicrobianos se ha expresado en DOT/100 PD, lo que supone un valor añadido a otros estudios previos[13].

La contribución que realizamos presenta algunas limitaciones, entre las que cabe señalar en primer término que se trata de un estudio unicéntrico retrospectivo, con un bajo número de pacientes y un corto periodo de tiempo, lo que limita la generalización de los resultados. En segundo lugar, el consumo de antimicrobianos pudo resultar influenciado por el elevado número de casos de gripe grave que fueron ingresados durante el periodo PROA. En tercera instancia, nuestro estudio no evalúa la tasa de adecuación del tratamiento antibiótico empírico, que puede resultar clave para una desescalada terapéutica exitosa. Finalmente, el precio de algunos antimicrobianos, particularmente antifúngicos, resultó modificado como consecuencia de la comercialización de diversos genéricos en el año 2019, de forma que los resultados económicos deben interpretarse con precaución.

6. Conclusiones

La implementación de un Programa de Optimización del uso de Antimicrobianos es ampliamente aceptada en un Servicio de Medicina Intensiva, permitiendo disminuir el consumo de antimicrobianos de relevancia ecológica y sus costes derivados, sin comprometer la seguridad de los pacientes.

7. Bibliografía

1. Pickens CI, Wunderink RG (2019) Principles and Practice of Antibiotic Stewardship in the ICU. *Chest* 156:163–171. <https://doi.org/10.1016/J.CHEST.2019.01.013>
2. World Health Organization (2020) Antibiotic resistance. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>. Accessed 4 Jan 2022
3. World Health Organization (2019) Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. A WHO practical toolkit. Geneva
4. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, et al (2012) Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Enferm Infec Microbiol Clin* 30:. <https://doi.org/10.1016/J.EIMC.2011.09.018>

5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (2014) Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Madrid
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (2017) Programas de optimización de uso de antibióticos (PROA). Madrid
7. Ruiz-Ramos J, Ramirez P (2016) Antimicrobial stewardship programs in the critical care setting. *Med Intensiva* 40:586–589. <https://doi.org/10.1016/J.MEDIN.2016.04.010>
8. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, et al (2019) Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med* 45:172–189. <https://doi.org/10.1007/S00134-019-05520-5>
9. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al (2016) Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 62:e51–e77. <https://doi.org/10.1093/CID/CIW118>
10. De Waele JJ, Dhaese S (2019) Antibiotic stewardship in sepsis management: toward a balanced use of antibiotics for the severely ill patient. *Expert Rev Anti Infect Ther* 17:89–97. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1568239>
11. Mertz D, Brooks A, Irfan N, Sung M (2015) Antimicrobial stewardship in the intensive care setting--a review and critical appraisal of the literature. *Swiss Med Wkly* 145:. <https://doi.org/10.4414/SMW.2015.14220>
12. De Waele JJ, Akova M, Antonelli M, et al (2018) Antimicrobial resistance and antibiotic stewardship programs in the ICU: insistence and persistence in the fight against resistance. A position statement from ESICM/ESCMID/WAAAR round table on multi- drug resistance. *Intensive Care Med* 44:189–196. <https://doi.org/10.1007/S00134-017- 5036-1/FIGURES/3>
13. Ruiz J, Ramirez P, Gordon M, et al (2018) Antimicrobial stewardship programme in critical care medicine: A prospective interventional study. *Med intensiva* 42:266–273. <https://doi.org/10.1016/J.MEDIN.2017.07.002>
14. Álvarez-Lerma F, Grau S, Echeverría-Esnaol D, et al (2018) A Before-and-After Study of the Effectiveness of an Antimicrobial Stewardship Program in Critical Care. *Antimicrob Agents Chemother* 62:. <https://doi.org/10.1128/AAC.01825-17>
15. Sociedad Española de Medicina Intensiva C y UC (SEMICYUC), Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en UCI - Hospital In Europe Link for Infection Control through Surveillance (ENVIN-HELICS). Informes de los años 2016-2020. <https://hws.vhebron.net/envin-helics/>. Accessed 4 Jan 2022

16. Palomar M, Álvarez-Lerma F, Riera A, et al (2013) Impact of a national multimodal intervention to prevent catheter-related bloodstream infection in the ICU: the Spanish experience. *Crit Care Med* 41:2364–2372. <https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E3182923622>
17. Álvarez Lerma F, Sánchez García M, Lorente L, et al (2014) Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia and their implementation. The Spanish 'Zero-VAP' bundle. *Med intensiva* 38:226–236. <https://doi.org/10.1016/J.MEDIN.2013.12.007>
18. Garnacho Montero J, Lerma FÁ, Galleymore PR, et al (2015) Combatting resistance in intensive care: the multimodal approach of the Spanish ICU 'Zero Resistance' program. *Crit Care* 19:. <https://doi.org/10.1186/S13054-015-0800-5>
19. Tabah A, ICU for the WG for AU in the, Cotta MO, et al (2016) A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* 62:1009–1017. <https://doi.org/10.1093/CID/CIV1199>
20. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology International language for drug utilization research. <https://www.whocc.no/>. Accessed 4 Jan 2022
21. Hernán MA (2021) Causal analyses of existing databases: no power calculations required. *J Clin Epidemiol*. <https://doi.org/10.1016/J.JCLINEPI.2021.08.028>
22. Kaki R, Elligsen M, Walker S, et al (2011) Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 66:1223–1230. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKR137>
23. Vallès J, Fernández S, Cortés E, et al (2020) Comparison of the defined daily dose and days of treatment methods for evaluating the consumption of antibiotics and antifungals in the intensive care unit. *Med intensiva* 44:294–300. <https://doi.org/10.1016/J.MEDIN.2019.06.008>
24. Lindsay PJ, Rohailla S, Taggart LR, et al (2019) Antimicrobial Stewardship and Intensive Care Unit Mortality: A Systematic Review. *Clin Infect Dis* 68:748–756. <https://doi.org/10.1093/CID/CIY550>

ANÁLISIS RETROSPECTIVO OBSERVACIONAL DE UN PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS

Autor: Alfonso Sánchez Arriaga
Tutores: José María Eiros Bouza y David Pérez Torres



Universidad de Valladolid
Facultad de medicina

OBJETIVOS

Determinar si la implementación de un PROA en un SMI:

1. Es una estrategia aceptada por el personal sanitario.
2. Si tiene impacto sobre el consumo de antibióticos de relevancia ecológica.
3. Si las recomendaciones emitidas tienen alguna repercusión sobre la seguridad de los pacientes.

CONCLUSIONES

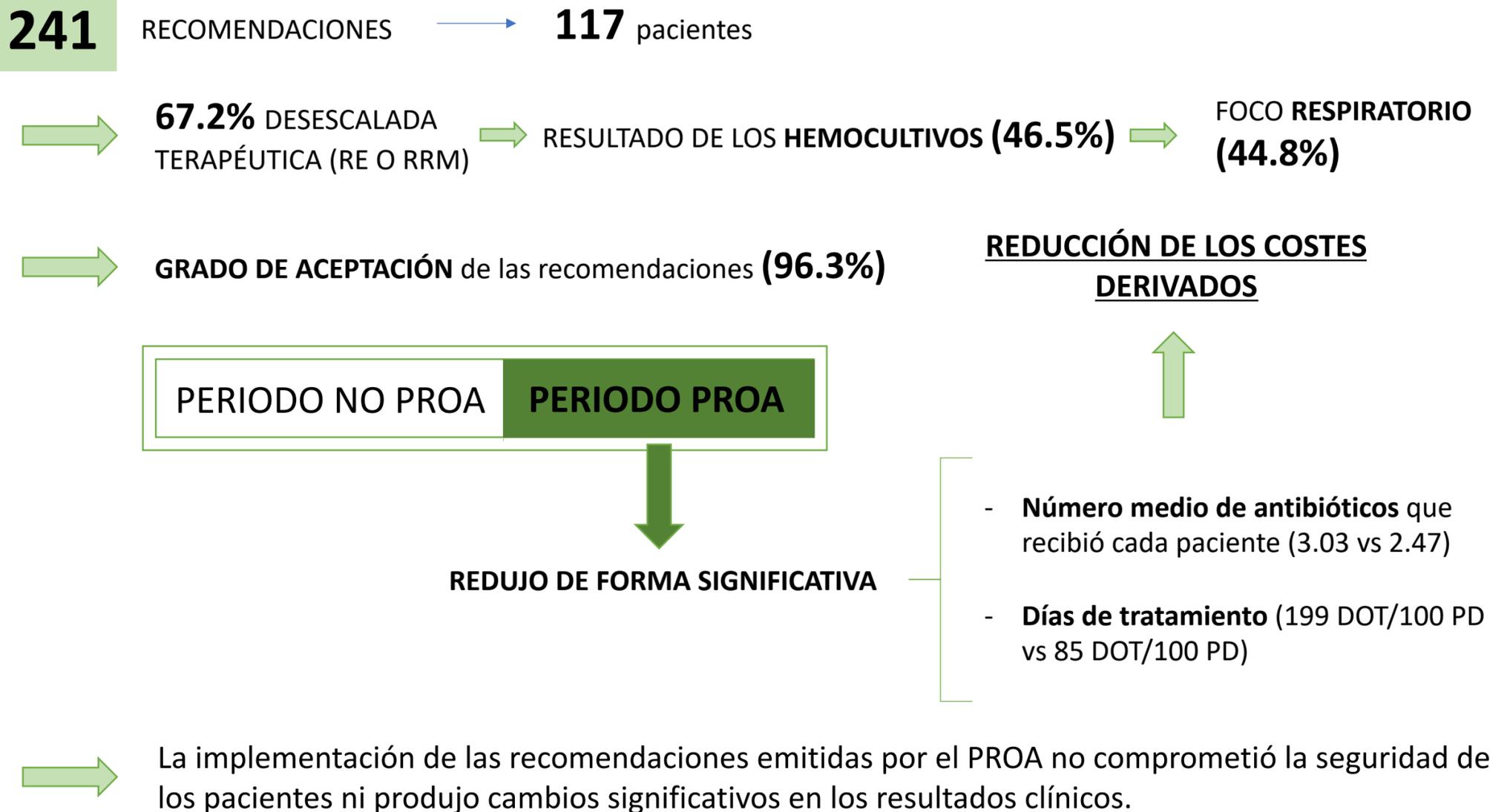
La implementación de un PROA es ampliamente aceptada en un SMI, permitiendo disminuir el consumo de antimicrobianos de relevancia ecológica y sus costes derivados, sin comprometer la seguridad de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de las intervenciones realizadas durante 15 meses en un SMI polivalente de 19 camas de un hospital universitario de tercer nivel.

Estudio comparativo del consumo de antibióticos e indicadores de seguridad en un periodo de 3 meses sin PROA y un periodo de 3 meses con PROA.

RESULTADOS



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (2014) Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Madrid
2. World Health Organization (2019) Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. A WHO practical toolkit. Geneva