



UNIVERSIDAD DE GRANADA

TESIS DOCTORAL

**Beneficios en salud de un programa de optimización de
antimicrobianos liderado por un farmacéutico en
distintos niveles asistenciales**

M^a Rosa Cantudo Cuenca

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: María Rosa Cantudo Cuenca
ISBN: 978-84-1117-013-8
URI: <https://hdl.handle.net/10481/84495>

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR II

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Farmacia

Beneficios en salud de un programa de optimización de antimicrobianos liderado por un farmacéutico en distintos niveles asistenciales

Tesis Doctoral para optar al grado de Doctora presentada por
María Rosa Cantudo Cuenca

Director: Dr. Juan Enrique Martínez de la Plata

Granada, Junio de 2023

El doctorando / *The doctoral candidate* **María Rosa Cantudo Cuenca** y los directores de la tesis / *and the thesis supervisor/s*: **Juan Enrique Martínez de la Plata**

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Guarantee, by signing this doctoral thesis, that the work has been done by the doctoral candidate under the direction of the thesis supervisor/s and, as far as our knowledge reaches, in the performance of the work, the rights of other authors to be cited (when their results or publications have been used) have been respected.

Lugar y fecha / *Place and date*:

En Granada, a 31 de mayo de 2023

Director/es de la Tesis / *Thesis supervisor/s*;

Doctorando / *Doctoral candidate*:

Firma / *Signed*

Firma / *Signed*

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| RESUMEN | 11 |
| ABREVIATURAS | 13 |
| ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS | 14 |
| INTRODUCCIÓN | 16 |
| 1. Las resistencias a antimicrobianos | 17 |
| 1.1. Descubrimiento y evolución de los antimicrobianos | 17 |
| 1.2. Definición de resistencia antimicrobiana | 19 |
| 2. Microorganismos resistentes y situación en Europa | 20 |
| 2.1. Enterobacterias BLEE y carbapenem-resistentes..... | 22 |
| 2.2. <i>Enterococcus</i> spp. vancomicina-resistente | 25 |
| 2.3. <i>Staphylococcus aureus</i> meticilin-resistente (MRSA) | 27 |
| 2.4. <i>Acinetobacter</i> spp. multirresistente | 27 |
| 2.5. <i>P. aeruginosa</i> multirresistente | 28 |
| 2.6. <i>Enterobacter</i> spp..... | 30 |
| 2.7. <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 30 |
| 3. Consecuencias e importancia de las resistencias..... | 30 |
| 4. Consumo de antimicrobianos y relación con las resistencias | 32 |
| 4.1. Uso inadecuado de antimicrobianos..... | 34 |
| 5. Medidas adoptadas frente a las resistencias | 38 |
| 5.1. A nivel internacional..... | 38 |
| 5.2. A nivel europeo | 39 |
| 5.3. A nivel nacional | 40 |
| 5.4. A nivel regional..... | 42 |
| 6. Programas de Optimización del uso de los Antimicrobianos (PROA) | 42 |
| 6.1. Concepto, objetivos y estructura | 42 |
| 6.2. Actividades o estrategias..... | 43 |
| 6.3. Indicadores de medición de resultados | 45 |
| 7. Papel del farmacéutico en los PROA | 49 |
| JUSTIFICACIÓN | 55 |
| HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES | 58 |
| PARTE 1. Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA) en un hospital segundo nivel | 60 |
| 1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 61 |

| | |
|---|-----|
| 2. MATERIAL Y MÉTODOS | 61 |
| 2.1. Diseño y período del estudio | 61 |
| 2.2. Ámbito de estudio | 61 |
| 2.3. Población de estudio: criterios de inclusión y exclusión | 62 |
| 2.4. Intervención | 62 |
| 2.5. Variables | 66 |
| 2.6. Fuentes de información y recogida de datos | 70 |
| 2.7. Análisis estadístico..... | 71 |
| 2.8. Consideraciones éticas | 72 |
| 3. RESULTADOS | 73 |
| 3.1. Características de la prescripción de antimicrobianos | 73 |
| 3.2. Recomendaciones farmacéuticas..... | 75 |
| 3.3. Consumo de antimicrobianos | 79 |
| 3.4. Influencia del SARS-CoV2 en el consumo de antimicrobianos..... | 84 |
| 3.5. Infecciones por microorganismos resistentes a antimicrobianos | 84 |
| PARTE 2. Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA) en un centro socio-sanitario | 86 |
| 1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 87 |
| 2. MATERIAL Y MÉTODOS | 87 |
| 2.1. Diseño y período del estudio | 87 |
| 2.2. Ámbito de estudio | 87 |
| 2.3. Población de estudio: criterios de inclusión y exclusión | 88 |
| 2.4. Intervención | 88 |
| 2.5. Variables | 91 |
| 2.6. Fuentes de información y recogida de datos | 95 |
| 2.7. Análisis estadístico..... | 96 |
| 2.8. Consideraciones éticas | 96 |
| 3. RESULTADOS | 97 |
| 3.1. Características de la prescripción de antimicrobianos | 97 |
| 3.2. Calidad de la prescripción de antimicrobianos | 100 |
| 3.3. Consumo de antimicrobianos | 104 |
| 3.4. Influencia del SARS-CoV2 en el consumo de antimicrobianos..... | 105 |
| 3.5. Infecciones por microorganismos resistentes a antimicrobianos..... | 106 |
| DISCUSIÓN | 107 |
| Parte 1. Programa de Optimización del uso de los Antimicrobianos (PROA) en un hospital de segundo nivel | 109 |

| | |
|--|-----|
| Parte 2. Programa de Optimización del uso de los Antimicrobianos (PROA) en un centro socio-sanitario | 117 |
| CONCLUSIONES | 122 |
| BIBLIOGRAFÍA | 125 |
| ANEXOS | 142 |
| Anexo 1. Díptico Infección respiratoria | 143 |
| Anexo 2. Díptico Infección urinaria | 145 |
| Anexo 3. Díptico Infección intraabdominal | 147 |
| Anexo 4. Cuaderno de recogida de datos en el HSA | 149 |
| Anexo 5. Certificado del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIM) | 150 |
| Anexo 6. Tríptico Síndromes infecciosos más prevalentes en los centros socio-sanitarios..... | 151 |
| Anexo 7. Infografía «Higiene de manos en Centro Residenciales..... | 153 |
| Anexo 8. Infografía «Transporte sanitario y bacterias multirresistentes»..... | 154 |
| Anexo 9. Infografía «Información para el paciente y su familia sobre bacterias multirresistentes a los antibióticos en Centros Residenciales» | 155 |
| Anexo 10. Cuaderno de recogida de datos en el CRPM | 156 |
| PRODUCCIÓN CIENTÍFICA | 160 |

RESUMEN

Introducción

La resistencia a los antimicrobianos está aumentando en todo el mundo y se ha convertido en una de las amenazas más graves para la salud pública, siendo el uso excesivo e inadecuado de los antibióticos una de sus principales causas, por lo que es necesario implementar acciones específicas que ayuden a mejorar el uso de los mismos. Los Programas de Optimización del uso de Antimicrobianos (PROA) promueven el uso responsable de los antibióticos con el objetivo de mejorar los resultados en salud y minimizar los efectos adversos, incluido el desarrollo de resistencias. Estos programas están ampliamente implantados en hospitales de mayor nivel asistencial, donde han demostrado su beneficio, generalmente a través de intervenciones educativas como las auditorías post-prescripción con *feedback*, sin embargo, existe escasa evidencia en hospitales de primer y segundo nivel y en centros sociosanitarios. Esto es debido a que su implementación puede ser dificultosa en estos centros, dado que es frecuente que no dispongan de uno de los profesionales claves del equipo multidisciplinar, como es el médico experto en enfermedades infecciosas. En este sentido el farmacéutico clínico con formación en antimicrobianos puede desempeñar un papel clave en la optimización de los antimicrobianos en estos centros.

Los objetivos generales de esta Tesis Doctoral son diseñar e implantar un PROA coordinado por un farmacéutico, basado en formación y recomendaciones clínicas, en un hospital de segundo nivel asistencial y un centro sociosanitario adscrito al anterior, sin especialista en enfermedades infecciosas, y cuantificar su impacto clínico, mediante la reducción de la presión antimicrobiana total, y su impacto económico.

Material y métodos

Estudio de intervención cuasi-experimental antes-después para evaluar la implantación de un PROA en un hospital de segundo nivel tamaño (194 camas), con medida del impacto clínico, económico y organizativo de las recomendaciones farmacéuticas mediante la herramienta CLEO (en 24 meses) y en un centro sociosanitario (264 camas), con el análisis de la adecuación de la prescripción de los antimicrobianos (en 18 meses). Para ello se creó el equipo PROA y se presentó el programa, se difundieron las guías de referencia y se realizó la formación y las recomendaciones clínicas, además de la evaluación periódica de indicadores con informes para los prescriptores. Las variables principales del estudio fueron la presión antimicrobiana total medida como DDD por 1000 estancias (DED), en el hospital, y DDD por 1000 residentes-día (DRD), en el centro sociosanitario, y el gasto en antimicrobianos, que se compararon con los datos del período pre-intervención.

Resultados

Se propusieron 847 recomendaciones farmacéuticas sobre las prescripciones de antimicrobianos realizadas en el hospital, con una aceptación del 88,3%, siendo la discontinuación de la terapia antimicrobiana debido a una duración excesiva la de mayor frecuencia (23,4%) y, el ajuste de dosis o modificación del intervalo posológico (15,3%), la de mayor aceptación. En cuanto al impacto de éstas según la herramienta CLEO, el 94,2% se clasificó como mejoría en el impacto clínico, el 79,2% como potencial disminución del coste y el 37,4% como impacto organizativo positivo.

En relación a la adecuación, se identificaron 46,6% prescripciones de antimicrobianos inadecuadas en el centro sociosanitario, siendo la causa más frecuente el uso no recomendado en las guías (63,2%), seguido de una duración excesiva (13,4%). La terapia dirigida [OR 3,396 (1,027-11,234)], la prescripción de fosfomicina-trometamol [OR 0,072 (0,006-0,839)] y las prescripciones realizadas por geriatras del centro [OR 5,771 (2,214-15,047)] se identificaron, en el análisis multivariante, como factores protectores de recibir una antibioterapia inadecuada. Por el contrario, algunas clases de antibióticos, cefalosporinas [OR 0,059 (0,013-0,268)], fluoroquinolonas [OR 0,227 (0,054-0,949)], fosfomicina cálcica [OR 0,072 (0,006-0,839)] y macrólidos [OR 0,025 (0,003-0,221)], fueron predictores independientes de inadecuación.

En relación al consumo de antimicrobianos, se detectó una reducción significativa en el período de intervención, tanto a nivel hospitalario, de 907,1 a 693,8 DED (-23,5%), con mejoras en los indicadores de carbapenems (de 73,3 a 34,9 DED; -52,4%), fluoroquinolonas (de 181,9 a 95,8 DED; -47,3%) y el ratio agentes anti-MSSA / anti-MRSA (de 1,3 a 1,8 DED; -27,8%), como en el centro sociosanitario, de 63,2 a 22,8 DRD (-63,8%), con reducciones importantes en amoxicilina-clavulánico (de 20,8 a 4,3; -79,3%) y fluoroquinolonas (de 18,8 a 3,5; -81,4%). El gasto en antimicrobianos también se redujo en un 26,8% en el hospital y en un 46,5% en el centro sociosanitario, con un ahorro total en el período de estudio de 164.953,5€ y 2.285,5€, respectivamente. No se detectaron cambios en la tasa de reingresos, en la duración de la hospitalización ni en la mortalidad.

Conclusiones

De la presente Tesis Doctoral se concluye que la implantación de un PROA coordinado por un farmacéutico en un hospital de segundo nivel y un centro sociosanitario, contribuye a optimizar el uso de los antimicrobianos, con la consiguiente reducción en la presión antimicrobiana total, así como la disminución del coste asociado a los mismos, sin afectar a la seguridad en cuanto a hospitalización y mortalidad.

ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química

AVAD: Años de vida ajustados por discapacidad

BGN: Bacilos Gram Negativos

BLEE: Betalactamasa de Espectro Extendido

DDD: Dosis Diaria Definida

DDP: Dosis diaria prescrita

DDT: Días de Tratamiento

DE: Desviación Estándar

ECDC: Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades

EEUU: Estados Unidos

GFT: Guía Farmacoterapéutica

GPP: Buenas Prácticas Farmacéuticas (*Good Pharmacy Practice*)

IF: Intervenciones Farmacéuticas

IPPB: Infecciones de Piel y Partes Blandas

IRAS: Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria

ITR: Infecciones del Tracto Respiratorio

ITU: Infecciones del Tracto Urinario

MSSA: *S.aureus* Sensible a Meticilina

MRSA: *S.aureus* Resistente a Meticilina

NAVM: Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

PRAN: Plan Nacional Resistencia Antibióticos

PROA: Programa de Optimización de Antimicrobianos

RIC: Rango Intercuartílico

SAS: Servicio Andaluz de Salud

SSPA: Sistema Sanitario Público de Andalucía

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UE: Unión Europea

URM: Uso Racional de los Medicamentos

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figuras

Figura 1. Línea temporal de descubrimiento de antibióticos.

Figura 2. Desarrollo de la resistencia a antimicrobianos.

Figura 3. El panorama de riesgos globales en 2015.

Figura 4. Porcentaje de aislamientos de *E.coli* resistente a fluoroquinolonas por país/área en los Estados Miembros de la OMS en Europa en 2020.

Figura 5. Porcentaje de aislamientos de *K.pneumoniae* resistente a cefalosporinas de 3ª generación por país/área en los Estados Miembros de la OMS en Europa en 2020.

Figura 6. Porcentaje de aislamientos de *K.pneumoniae* resistente a carbapenems por país/área en los Estados Miembros de la OMS en Europa en 2020.

Figura 7. Porcentaje de aislamientos de *K.faecium* resistente a vancomicina por país/área en los Estados Miembros de la OMS en Europa en 2020.

Figura 8. Porcentaje de aislamientos de *S.aureus* resistente a meticilina (MRSA) por país/área en los Estados Miembros de la OMS en Europa en 2020.

Figura 9. Porcentaje de aislamientos de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems por país/área en los Estados Miembros de la OMS en Europa en 2020.

Figura 10. Estimación de las muertes globales en 2050 agrupadas por causa.

Figura 11. Consumo comunitario de antibacterianos para uso sistémico (grupo ATC J01) en Europa en 2021 (expresado como DDD por 1000 habitantes por día).

Figura 12. Factores que influyen en el uso irracional de antibióticos.

Figura 13. Algoritmo de evaluación de la calidad de la prescripción de antimicrobianos.

Figura 14. Clasificación del impacto clínico, económico y organizativo de las intervenciones farmacéuticas según la herramienta CLEO.

Figura 15. Diagrama de flujo del diseño del estudio en el Hospital San Agustín (HSA).

Figura 16. Grado de aceptación de las recomendaciones.

Figura 17. Impacto clínico, económico y organizativo de las recomendaciones farmacéuticas realizadas en el HSA según la herramienta CLEO.

Figura 18. Comparación por años del período de estudio del consumo de antimicrobianos.

Figura 19. Correlación entre DED y gasto en antimicrobianos.

Figura 20. Comparativa media de DED por trimestres.

Figura 21. Comparativa media de gasto en antimicrobianos por trimestres.

Figura 22. Media del número de pacientes infectados por microorganismo resistentes por 1000 estancias según el año.

Figura 23. Diagrama de flujo del diseño del estudio en Centro Residencial para Personas Mayores de Linares (CRPM).

Figura 24. Prescripciones de antimicrobianos incluidas en el CRPM.

Figura 25. Tipos de antimicrobianos prescritos en el CRPM.

Figura 26. Médicos prescriptores de los antimicrobianos.

Figura 27. Curva ROC

Figura 28. Antibioterapia recibida en pacientes con infección confirmada por COVID-19 en el CRPM.

Tablas

Tabla 1. Categorías de la calidad del uso de antimicrobianos.

Tabla 2. Ventajas e inconvenientes de las unidades de medida del consumo de antimicrobianos

Tabla 3. Características de las prescripciones de antimicrobianos en las que se realizaron las recomendaciones farmacéuticas en el HSA y tasa de aceptación.

Tabla 4. Recomendaciones farmacéuticas realizadas en el HSA clasificadas por tipo de intervención y tasa de aceptación.

Tabla 5. Comparación entre períodos de los indicadores de uso de antimicrobianos basados en el consumo y el gasto de antimicrobianos en el HSA.

Tabla 6. Comparación entre períodos de DED de antibióticos en el HSA.

Tabla 7. Número de pacientes infectados por microorganismos resistentes por 1000 estancias.

Tabla 8. Características de los residentes del CRPM con prescripción de antimicrobianos.

Tabla 9. Causas de prescripción inadecuada de antimicrobianos en el CRPM.

Tabla 10. Análisis univariante de las variables relacionadas con la adecuación de la prescripción de antimicrobianos en el CRPM.

Tabla 11. Análisis multivariante de las variables relacionadas con la adecuación de la prescripción de antimicrobianos en el CRPM.

Tabla 12. Comparación del consumo en DRD y el gasto de antimicrobianos en el CRPM entre períodos.

INTRODUCCIÓN

1. Las resistencias a antimicrobianos

1.1. Descubrimiento y evolución de los antimicrobianos

El descubrimiento de la penicilina en 1928 por Alexander Fleming marcó el comienzo de la medicina moderna, la «era de los antibióticos»¹, siendo uno de los hitos más importantes del siglo XX en el ámbito médico. La aparición de nuevos antibióticos, tanto naturales como de síntesis, se reprodujo como una onda expansiva en los siguientes años. Entre 1930 y 1960 se desarrollaron la mayoría de fármacos antimicrobianos de los que disponemos en la actualidad, en lo que se conoce como la «época dorada» (Figura 1). Su disponibilidad supuso un aumento drástico de la supervivencia ya que, hasta entonces, las infecciones producidas por microorganismos eran una de las principales causas de muerte².

Tras esta etapa inicial de esplendor y su posterior declive debido a la aparición de resistencias de los microorganismos a los antibióticos, se comenzó a tomar conciencia de la necesidad de búsqueda de alternativas a los tratamientos existentes hasta la fecha. En 1962 se descubrió el primer representante del primer grupo que surgió de esta búsqueda, las quinolonas. Posteriormente, la mayoría de antibióticos que han llegado al mercado han sido derivados sintéticos de otros ya existentes, por lo que en el período comprendido entre 1962 y 2000 se produjo una «brecha de innovación». Los últimos representantes de nuevas clases de antibióticos incorporados al arsenal antimicrobiano, linezolid y daptomicina, se introdujeron en los años 2000 y 2003, respectivamente, aunque estas clases químicas (oxazolidinonas y lipopéptidos) se descubrieron en 1978 y 1987² (Figura 1).

En los siguientes años entramos en la denominada «crisis antibiótica», disminuyendo notablemente el número de nuevos antimicrobianos en fase de desarrollo, y poniendo en cuestión la disponibilidad de opciones terapéuticas para determinadas infecciones en el futuro. Esto, unido a la resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos, hace que, si no se toman medidas urgentes, demos paso a una «era post-antibiótica», en la que muchas infecciones comunes volverán a ser potencialmente mortales, siendo el fin de la medicina moderna tal como la conocemos hoy en día².

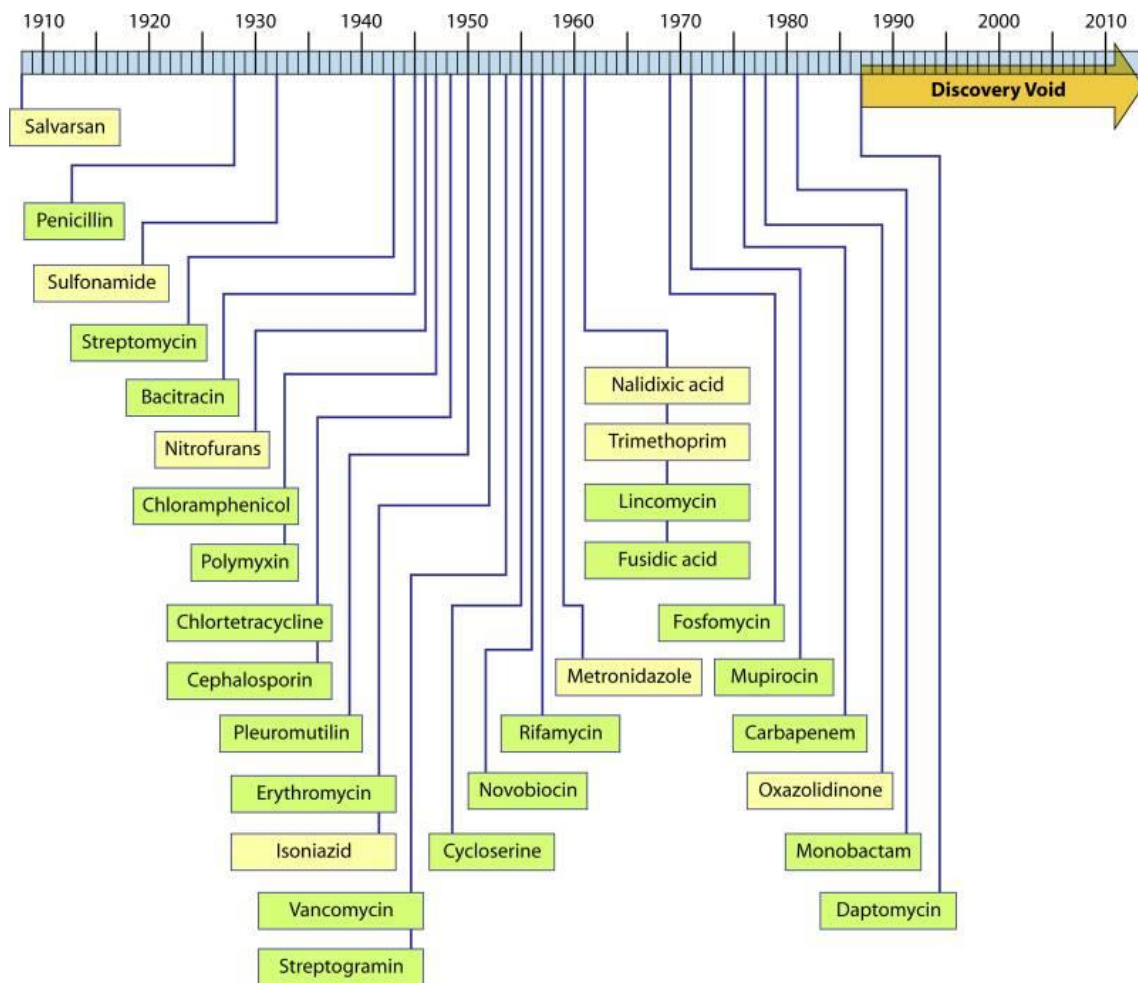


Figura 1. Línea temporal de descubrimiento de antibióticos.

Fuente: Silver LL. Challenges of Antibacterial Discovery. Clin Microbiol Rev. 2011;24(1):71-109².

Existen varios factores que han contribuido a que en los últimos años las compañías farmacéuticas hayan reducido significativamente el desarrollo de nuevas terapias antibacterianas. En primer lugar, el proceso de comercialización de nuevos medicamentos es largo, incierto, con una elevada tasa de fracasos, y costoso. La identificación de nuevas dianas terapéuticas es compleja, por ello, como ya se ha mencionado, en los últimos años la mayoría de nuevos antimicrobianos han sido derivados de los ya existentes o bien combinaciones de fármacos con diferentes mecanismos de acción. En segundo lugar, mientras que los medicamentos para tratar enfermedades crónicas tienen el potencial de lograr rápidamente una amplia penetración en el mercado y ofrecer un mayor retorno potencial de la inversión para las compañías farmacéuticas, los antibióticos tienen un mercado limitado. Esto es debido a que estos últimos se administran durante un período de tiempo corto, de días o semanas, además se restringe el uso de los nuevos antimicrobianos para evitar la aparición de resistencias³.

La aprobación por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) en la pasada década de nuevos antimicrobianos en esta era de resistencias está dejando paso a una ligera esperanza. Entre ellos nos encontramos, beta-lactámicos combinados o no con inhibidores de beta-lactamasas (ceftarolina, ceftobiprol, ceftozolano/tazobactam, ceftazidima/avibactam, meropenem/vaborbactam), plazomicina y eravaciclina⁴. Además de otros activos frente cocos gram positivos (tedizolid, dalbavancina y oritavancina). A esto se suma el hallazgo de un nuevo antibiótico denominado teixobactina, descubrimiento publicado en la revista *Nature* bajo el título «Un nuevo antibiótico mata a los patógenos sin resistencia detectable». Sin embargo, aún está en fase de investigación⁵.

1.2. Definición de resistencia antimicrobiana

La resistencia antimicrobiana se define como la capacidad de una bacteria para sobrevivir en concentraciones de antibiótico que inhiben o matan a otras de la misma especie⁶. Esta capacidad es consecuencia de la expresión de múltiples mecanismos, que se producen de forma natural a lo largo del tiempo. Sin embargo, desde el uso en exceso e incorrecto de los antibióticos se ha producido un aumento importante de la prevalencia de la resistencia. Por tanto, podemos diferenciar dos tipos de resistencia. Una es la capacidad innata de los microorganismos para adaptarse al medio ambiente (resistencia natural o intrínseca). Y otra, las estrategias de defensa de los microorganismos para resistir los efectos de los antibióticos, por mutación de sus genes o por transferencia horizontal de otras bacterias resistentes (resistencia adquirida)⁷ (Figura 2).

Ya en 1945, en su discurso al recibir el Premio Nobel por el descubrimiento de la penicilina, Alexander Fleming alertó de este problema de uso imprudente de los antimicrobianos⁷:

«Llegará un día en que cualquiera pueda comprar penicilina en las tiendas. Entonces existirá el peligro de que un hombre ignorante pueda fácilmente aplicarse una dosis insuficiente de antibiótico, y, al exponer a los microbios a una cantidad no letal del medicamento, los haga resistentes. Aquí una ilustración hipotética. El señor X tiene dolor de garganta. Compra penicilina y utiliza una dosis insuficiente para matar estreptococos, pero suficiente para que desarrollen resistencia. Luego infecta a su esposa. La señora X contrae neumonía y es tratada con penicilina. Como los estreptococos son ahora resistentes a la penicilina, el tratamiento falla. La señora X muere. ¿Quién es el principal responsable de la muerte de la Sra. X?»

Las primeras resistencias se identificaron en los años 60, *Staphylococcus aureus* metilicilina-resistente (MRSA) (1960) y *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina (1967)², cumpliendo las frases premonitorias de Fleming.

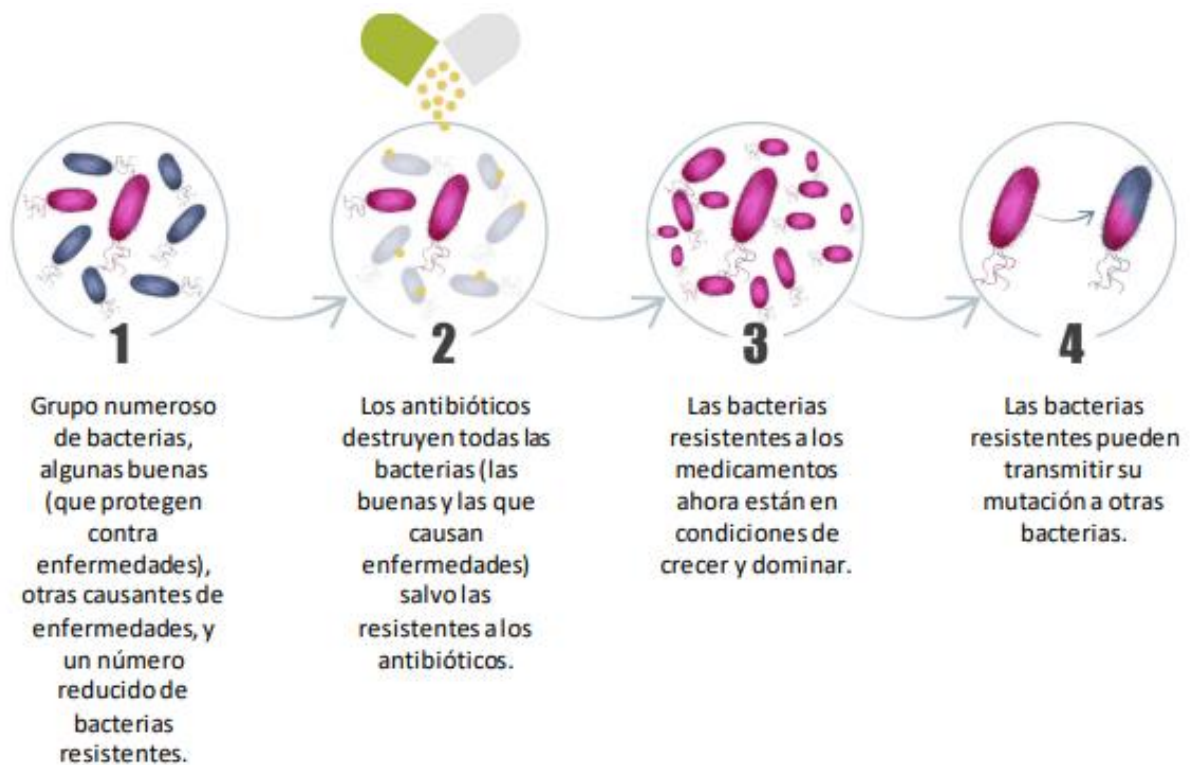


Figura 2. Desarrollo de la resistencia a antimicrobianos.

Fuente: Actuación contra la resistencia a los antimicrobianos. ES 2019. Nº 21. Tribunal de Cuentas Europeo³.

2. Microorganismos resistentes y situación en Europa

La propagación de las resistencias de las bacterias a los antimicrobianos es uno de los principales problemas mundiales de salud pública, de tal calibre que el 30 de abril de 2014 la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió un comunicado de prensa sobre el primer informe acerca de la resistencia a los antibióticos⁸, e hizo un llamamiento a todos los países para optimizar el uso de los mismos. En 2015, el Foro Económico Mundial situó por primera a la propagación de las enfermedades infecciosas en segunda posición en términos de impacto⁹ y continúa haciéndolo desde entonces en sus reportes anuales (Figura 3).

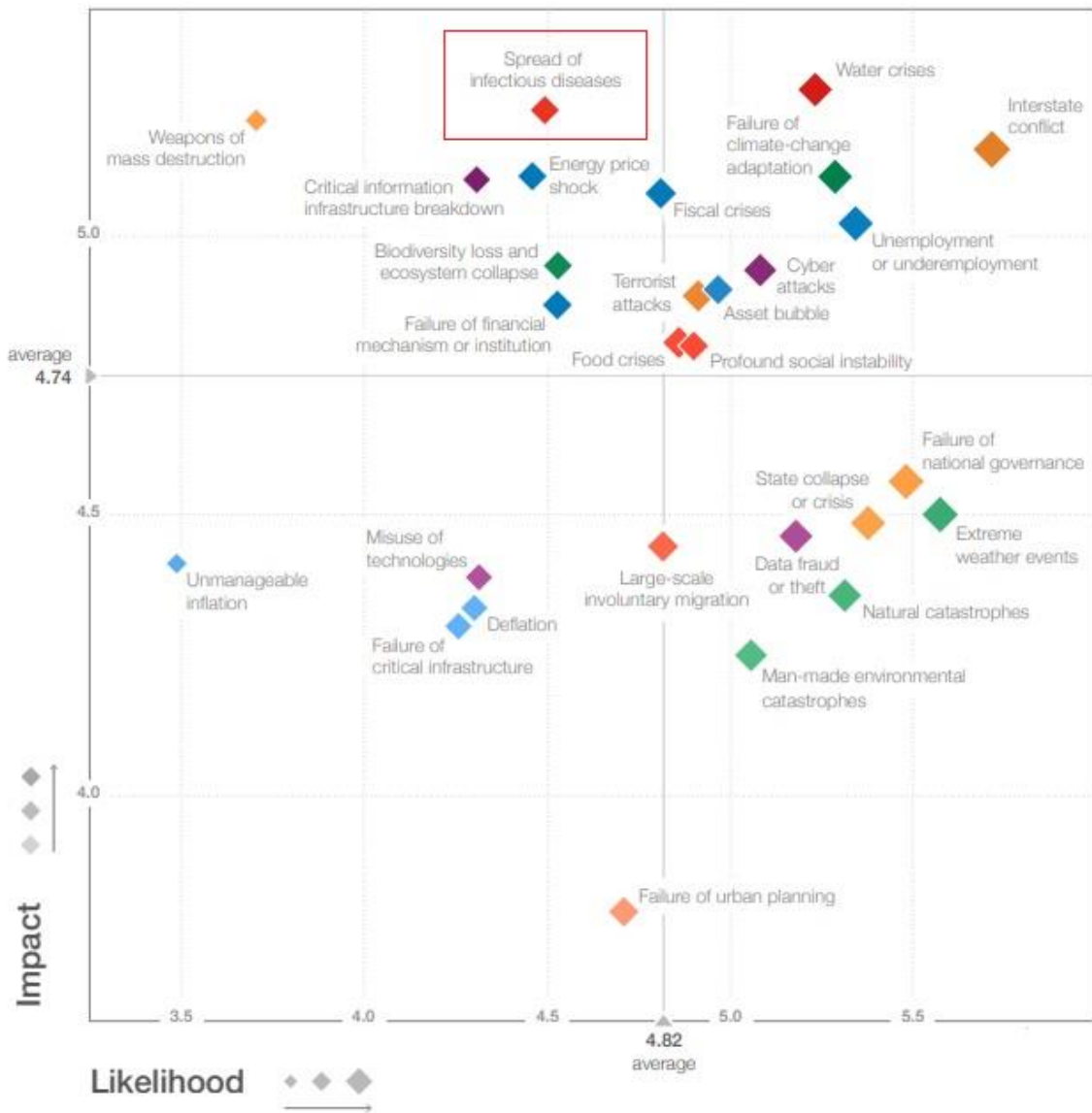


Figura 3. El panorama de riesgos globales en 2015.

Fuente: Global Risks 2015. Tenth Edition. An Initiative of the Risk Response Network. *Howell L. World Economic Forum*⁹.

Las resistencias a los antimicrobianos pueden ocurrir en diferentes tipos de microorganismos, incluyendo hongos, parásitos, virus y bacterias, siendo las últimas las que suponen una mayor importancia a nivel mundial. Aunque a nivel europeo las tasas de resistencia a los antibióticos muestran amplias variaciones dependiendo de las especies bacterianas, la clase de antimicrobianos y la zona geográfica, los altos niveles reportados de determinados patógenos para algunos grupos de antimicrobianos son una amenaza creciente para la salud pública¹⁰.

Los microorganismos ESKAPE, término que alude a los gérmenes que escapan a los efectos de algunos antimicrobianos, son la principal causa de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS), con opciones de tratamiento limitadas¹¹. ESKAPE engloba los siguientes microorganismos: *Enterococcus faecium* (*E. faecium*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) y *Enterobacter* spp. Además de éstos, otros de los principales microorganismos resistentes son *Escherichia coli* (*E. coli*), microorganismo de la familia Enterobacteriaceae al igual que *K. pneumoniae*, y *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*). Por otro lado, a pesar de no ser considerado un microorganismo especialmente problemático, en nuestro entorno directo (sur de Europa) destaca también la incidencia de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, con ratios de resistencia superiores al 30%¹².

2.1. Enterobacterias betalactamasa de espectro extendido y carbapenem-resistentes

Tanto *E. coli* como *K. pneumoniae* son causa frecuente de infecciones del tracto respiratorio (ITR), intraabdominales, sanguíneas e infecciones del tracto urinario (ITU). A diferencia de la primera, *K. pneumoniae* tiene una beta-lactamasa de clase A codificada cromosómicamente que la hace intrínsecamente resistente a aminopenicilinas. En la actualidad se han reportado altas tasas de resistencia (entre un 25-50%) en algunos países de Europa, entre los que se encuentra España, a algunos agentes antimicrobianos como las fluoroquinolonas en el caso de *E. coli* (28,6%) (Figura 4) y las cefalosporinas de 3ª generación en *K. pneumoniae* (26,8%) (Figura 5)¹¹.

Por otro lado, en los últimos años, muchas cepas de *Enterobacteriaceae* spp. han adquirido una variedad de enzima beta-lactamasa, conocida como betalactamasa de espectro extendido (BLEE), que hidrolizan el anillo beta-lactámico, anulando el efecto terapéutico de algunos antibióticos beta-lactámicos^{11,12}. Éstas se identificaron por primera vez en 1983 en *E. coli*² y actualmente se encuentran distribuidas por todo el mundo. En Europa, las tasas más altas se han visto en países del este, como Rumania y Bulgaria, donde llegan a ser superiores al 50%¹¹. La incidencia de las BLEE se ha asociado al uso de determinados antibióticos entre los que se encuentran las cefalosporinas de 3ª generación y las quinolonas, en el ámbito hospitalario, y la amoxicilina/clavulánico, en el comunitario. Por lo tanto, las intervenciones encaminadas a optimizar el uso de estos antibióticos se han relacionado con una menor incidencia de estas bacterias. Además de la sobreutilización de estos antibióticos, otros factores que aumentan el riesgo de BLEE son el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), una estancia hospitalaria prolongada, las hospitalizaciones previas, la presencia de catéteres y sondas permanentes o ciertas comorbilidades¹².

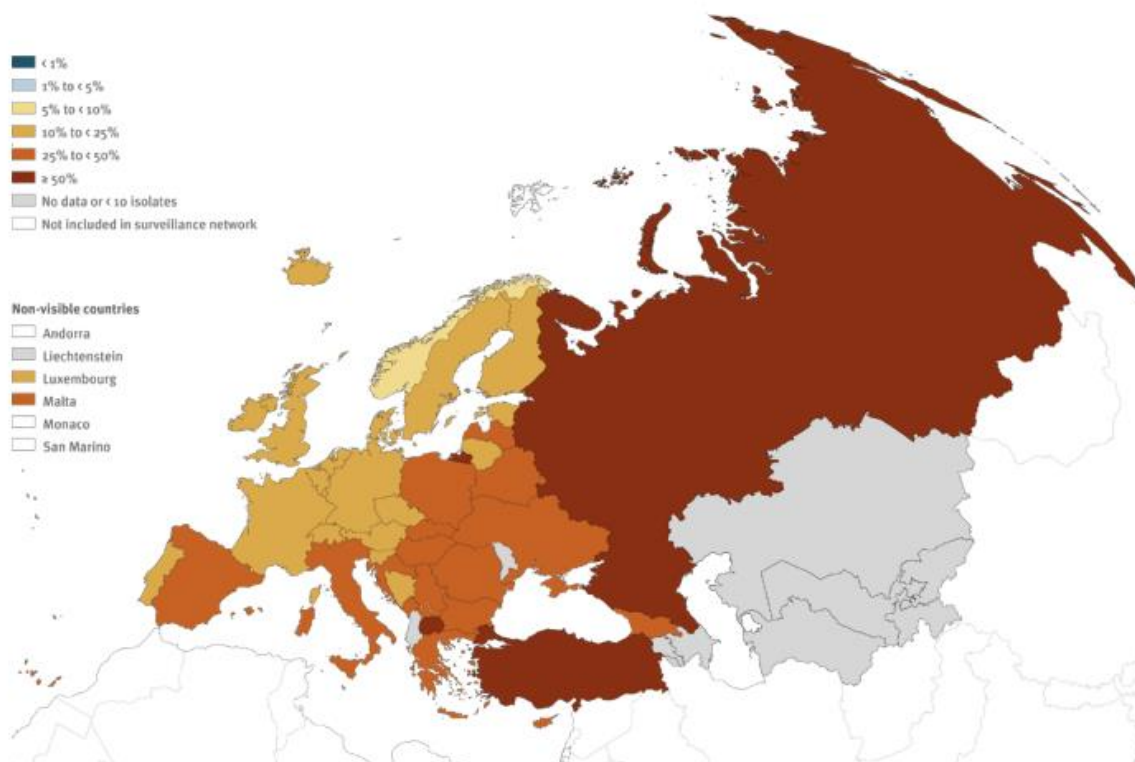


Figura 4. Porcentaje de aislamientos de *E. coli* resistente a fluoroquinolonas por país/área en los Estados Miembros de la OMS en Europa en 2020.

Fuente: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2022¹⁰.

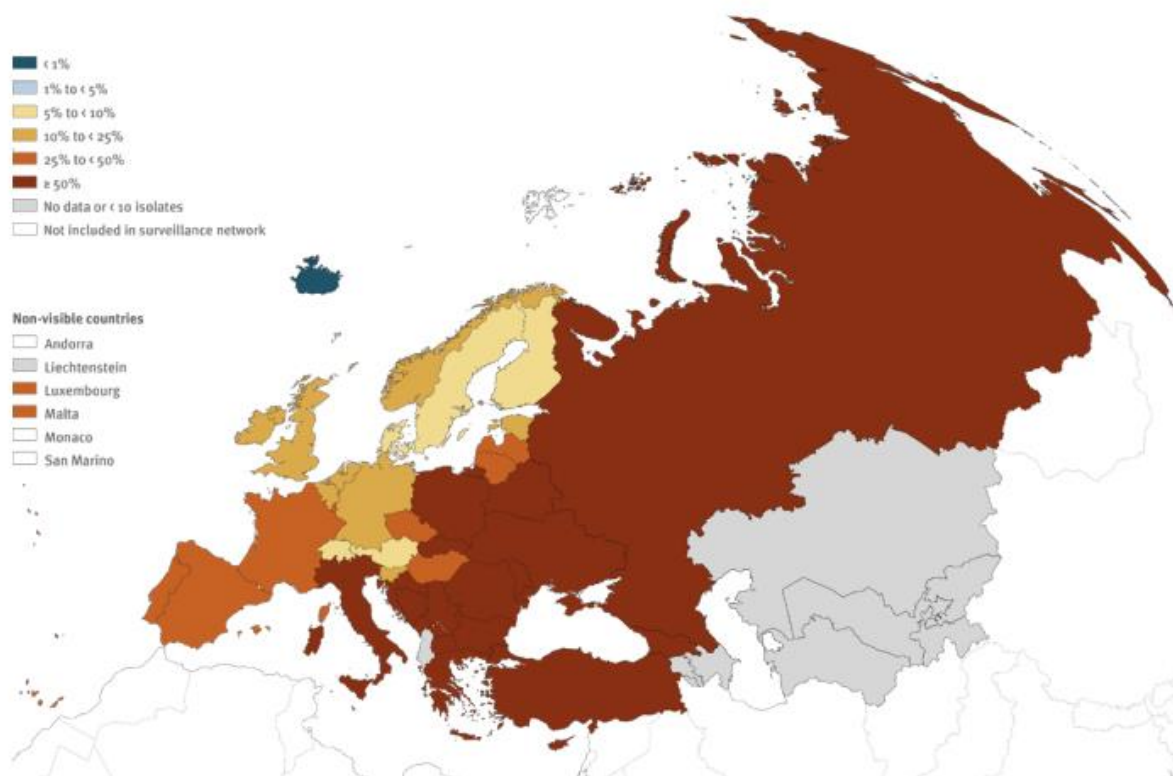


Figura 5. Porcentaje de aislamientos de *K. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de 3ª generación por país/área en los Estados Miembros de la OMS en Europa en 2020.

Fuente: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2022¹⁰.

Los carbapenems son de los pocos fármacos activos frente a las cepas productoras de BLEE. Sin embargo, una amenaza para el tratamiento de las infecciones producidas por estos microorganismos es la prevalencia creciente de cepas carbapenem-resistentes¹⁰. Existen tres tipos fundamentales:

- Clase A: enzimas tipo KPC.
- Clase B: metalo-betalactamasas (VIM, IMP, NDM).
- Clase D: OXA-48.

Afortunadamente, la prevalencia de *E. coli* productor de carbapenemasas es baja en la mayor parte de Europa (<1%). Sin embargo, preocupan las elevadas tasas de *K. pneumoniae* carbapenem-resistente en países como Grecia y de Europa del este (>50%) (Figura 6).

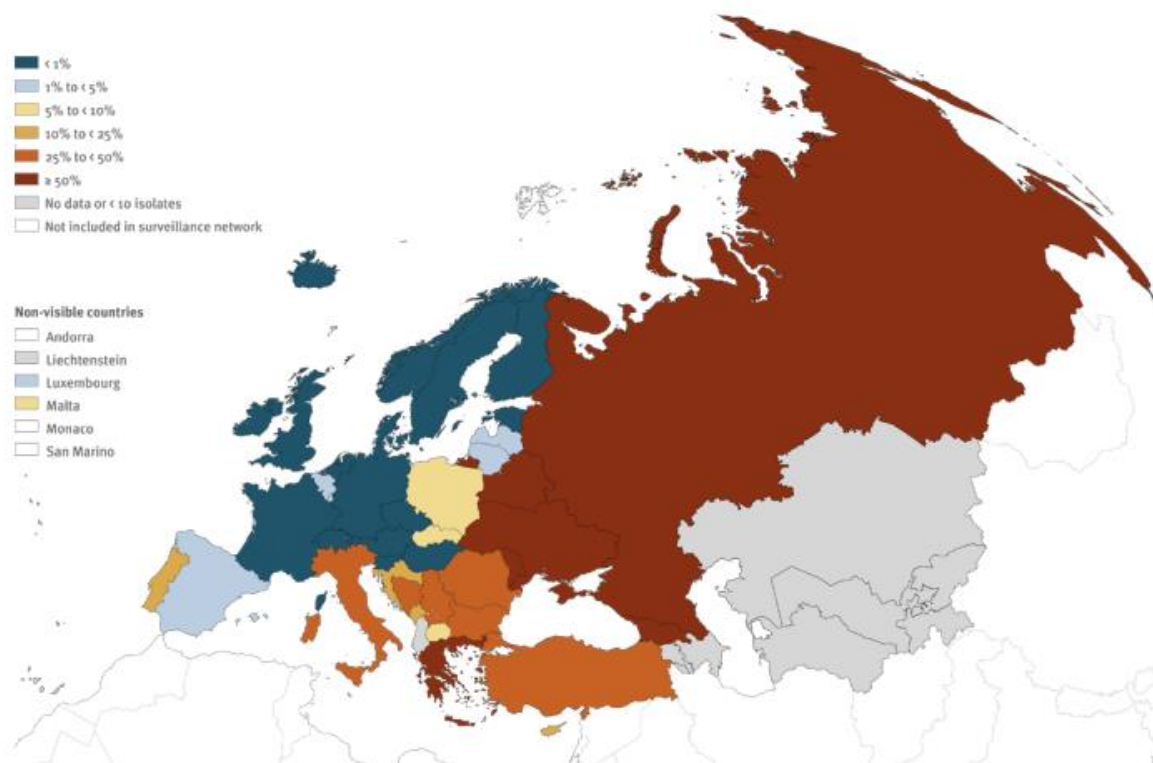


Figura 6. Porcentaje de aislamientos de *K. pneumoniae* resistente a carbapenems por país/área en los Estados Miembros de la OMS en Europa en 2020.

Fuente: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2022¹⁰.

Aunque en España, este dato fue de un 4,7% en 2020, inferior a la media europea (10%), este porcentaje se ha ido incrementado en los últimos años, siendo en años anteriores de 2,8% (2017) y de 3,8% (2018)¹⁰. Las carbapenemasas se han convertido en un problema clínico y de salud pública, por su alta velocidad de diseminación, el aumento de los costes asociados y las limitadas opciones de tratamiento (colistina, tigeciclina, fosfomicina, gentamicina o amikacina).

2.2. *Enterococcus* ssp. vancomicina-resistente

Aunque los enterococos pertenecen a la microbiota normal del tracto gastrointestinal en humanos, pueden causar infecciones fundamentalmente en tracto urinario, intraabdominales, endocarditis y bacteriemias. *E. faecalis* y *E. faecium* representan hasta el 85% de las infecciones por *Enterococcus* spp. en humanos. Estos microorganismos tienen resistencia intrínseca a varias clases de antimicrobianos y cualquier resistencia adicional adquirida limita de forma severa las opciones de tratamiento.

2.3. *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente (MRSA)

S. aureus es una bacteria gram-positiva que coloniza con frecuencia la piel, especialmente el perineo y las fosas nasales de los humanos. Sin embargo, también es un oportunista involucrado en infecciones comunitarias e IRAS, principalmente de piel y partes blandas, osteoarticulares, pulmón y sanguíneas. *S. aureus* adquiere resistencia a meticilina y algunos otros agentes beta-lactámicos a través de la expresión del gen *mecA* o, con menos frecuencia *mecC*, que codifican una variante de proteína de unión a penicilina (PBP2a) con baja afinidad por beta-lactámicos¹¹. Las tasas de resistencia de este microorganismo han ido disminuyendo en los últimos años pasando de un 19% en 2015 a un 16,7% en 2020, siendo éstas más elevadas en los países del sur de Europa, con valores que van del 23,3% de España y el 29,7% de Portugal hasta el 33,5% de Italia y el 40,2% de Grecia¹⁰ (Figura 8). A pesar de que las causas de estas diferencias no están claramente definidas, diversos factores como las diferencias en implantación de estrategias de prevención y control y el consumo de antibióticos parecen contribuir a ellas¹⁴. Aunque disponemos de opciones terapéuticas para las infecciones por MRSA, como vancomicina, linezolid, daptomicina, ceftarolina y cotrimoxazol, entre otros, se han descrito casos de resistencia a algunos de éstos. La presión selectiva de los glicopéptidos sobre estas bacterias ha inducido la aparición de algunas cepas con resistencia intermedia a vancomicina (VISA) o resistencia total (VRSA), limitando aún más el tratamiento¹¹.

2.4. *Acinetobacter* spp. multirresistente

Las especies que pertenecen al complejo *A. baumannii* son patógenos oportunistas principalmente asociados con IRAS, incluida la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVME), bacteriemia asociada a catéter venoso central, ITU e infecciones de heridas. Los factores de riesgo para la infección por este microorganismo incluyen edad avanzada, inmunosupresión, traumatismos, quemaduras graves, procedimientos invasivos, catéteres permanentes, ventilación mecánica, hospitalización prolongada y antibioterapia previa, especialmente carbapenems, cefepime y beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasas¹⁰. La presencia de esta bacteria se relaciona con un aumento de la estancia hospitalaria y de la mortalidad¹⁵. *A. baumannii* son intrínsecamente resistentes a la mayoría de los antimicrobianos debido a su capacidad para impedir que los fármacos atraviesen su membrana externa. Colistina es el fármaco de elección, en asociación con otro fármaco con actividad (carbapenems, aminoglucósidos, fluoroquinolonas)¹⁰. Sin embargo, más de la mitad de los aislamientos reportados en 2020 en Europa fueron resistentes a al menos uno de los grupos de antibióticos mencionados anteriormente y hasta un 34,1% a los tres grupos.

España, al igual que otros países del sur y del este de Europa es uno de los países con tasas de resistencia más elevadas a las fluoroquinolonas (62,6%), aminoglucósidos (52,8%) y carbapenems (61,5%), y a los tres grupos (51,6%)¹⁰.

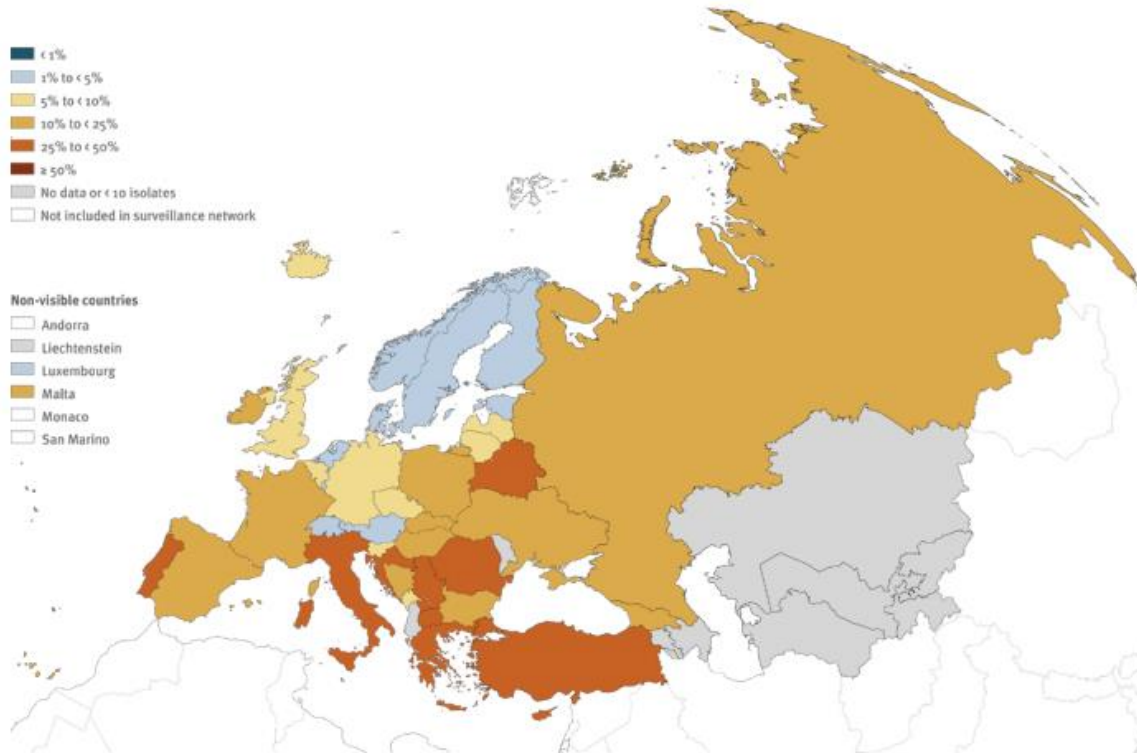


Figura 8. Porcentaje de aislamientos de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) por país/área en los Estados Miembros de la OMS en Europa en 2020.

Fuente: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2022¹⁰.

2.5. *P. aeruginosa* multirresistente

P. aeruginosa es un patógeno oportunista y una causa importante de infección en pacientes hospitalizados, principalmente inmunodeprimidos. Comúnmente causa neumonía nosocomial (incluida la NAVM), infecciones sanguíneas e ITU. También es intrínsecamente resistente a la mayoría de antimicrobianos por su capacidad para evitar que los fármacos penetren en su membrana externa¹⁰.

El porcentaje medio de *P. aeruginosa* multirresistente, definida como la resistencia a al menos tres grupos de los siguientes: piperacilina/tazobactam, ceftazidima, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y

carbapenems, disminuyó significativamente en Europa de 2016 (15%) a 2020 (12,1%), tendencia similar a la observada en España (de 14% a 9,1%)¹⁰. Los factores asociados a mayor riesgo de adquisición de *P. aeruginosa* multirresistente son la estancia en UCI, exposición previa a antibióticos anti-pseudomónicos, hospitalización previa, estancia en centros residenciales, ventilación mecánica, colonización o infección previa por este microorganismo. La presencia de este microorganismo se asocia a mayores costes, estancias prolongadas y aumento de la mortalidad¹⁶. Especialmente preocupante son las elevadas tasas de resistencia a los carbapenems en toda Europa con una media de 17,8% (Figura 9), es por esto que la OMS ha incluido a *P. aeruginosa* resistente a los carbapenémicos como patógeno de prioridad crítica que requiere investigación y desarrollo de nuevos antibióticos¹⁷. Con *P. aeruginosa* resistente a estos antibióticos de amplio espectro, las opciones de tratamiento son escasas e incluyen colistina o las nuevas combinaciones de cefalosporinas recientemente aprobadas, ceftolozano/tazobactam y cefatzidima/avibactam¹⁸.



Figura 9. Porcentaje de aislamientos de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems por país/área en los Estados Miembros de la OMS en Europa en 2020.

Fuente: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2022¹⁰.

2.6. *Enterobacter* ssp.

Las especies de *Enterobacter* ssp. pueden causar infecciones oportunistas en pacientes inmunodeprimidos, generalmente hospitalizados, y contienen una amplia gama de mecanismos de resistencia. Muchas cepas contienen BLEE y carbapenemasas, incluidas VIM, OXA, metalo- β -lactamasa, KPC y AmpC β , que son resistentes a casi todos los antimicrobianos disponibles, excepto tigeciclina y colistina¹¹.

2.7. *Streptococcus pneumoniae*

S. pneumoniae causa una amplia variedad de infecciones, desde afecciones leves y autolimitadas, como otitis media, a infecciones más graves como la neumonía y la meningitis adquirida en la comunidad, con alta mortalidad en grupos de pacientes vulnerables. Aunque se observan grandes variaciones entre países para todos los grupos de antimicrobianos, más de una quinta parte (22,6%) de los aislamientos de *S. pneumoniae* en Europa en 2020 fueron resistentes a al menos uno de los siguientes antimicrobianos: penicilinas, cefalosporinas de 3ª generación, fluoroquinolonas y macrólidos¹⁰.

3. Consecuencias e importancia de las resistencias

Como consecuencia inmediata, el incremento de las resistencias de los microorganismos compromete gravemente la efectividad del tratamiento antimicrobiano ya que las opciones terapéuticas para tratar las infecciones causadas por estas bacterias resistentes son menores, y generalmente menos eficaces. Distintas revisiones sistemáticas confirman que las infecciones por microorganismos resistentes aumentan de forma considerable la morbimortalidad y el coste sanitario, aunque la información disponible sobre este impacto clínico y económico es limitada y variable^{19,20}.

En relación al impacto clínico, varios estudios han demostrado la prolongación de la estancia hospitalaria y un aumento de la morbimortalidad en los pacientes con infecciones graves que reciben un tratamiento inadecuado, y que este riesgo aumenta de forma paralela con las tasas de resistencia²¹. En 2015, se estimaron 671.689 casos de infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos (un 74% de incremento respecto a 2007), causando 33.000 fallecimientos (un 32% más) y 170 años de vida perdidos por discapacidad por cada 100.000 habitantes (AVAD)²².

Los patógenos ESKAPE son los que se asociaron con mayor mortalidad¹⁹, siendo las muertes atribuibles a infecciones por *K. pneumoniae* resistente a carbapenems las que más han aumentado en los últimos años²¹. Las infecciones por bacterias resistentes a antibióticos de última línea como colistina y carbapenems representan casi un 39% de AVAD²². En este sentido, si no se llevan a cabo medidas adecuadas para detener la propagación de las resistencias, el número de muertes podría llegar a alcanzar los 10 millones al año para 2050, superando los fallecimientos por cáncer²³ (Figura 10).

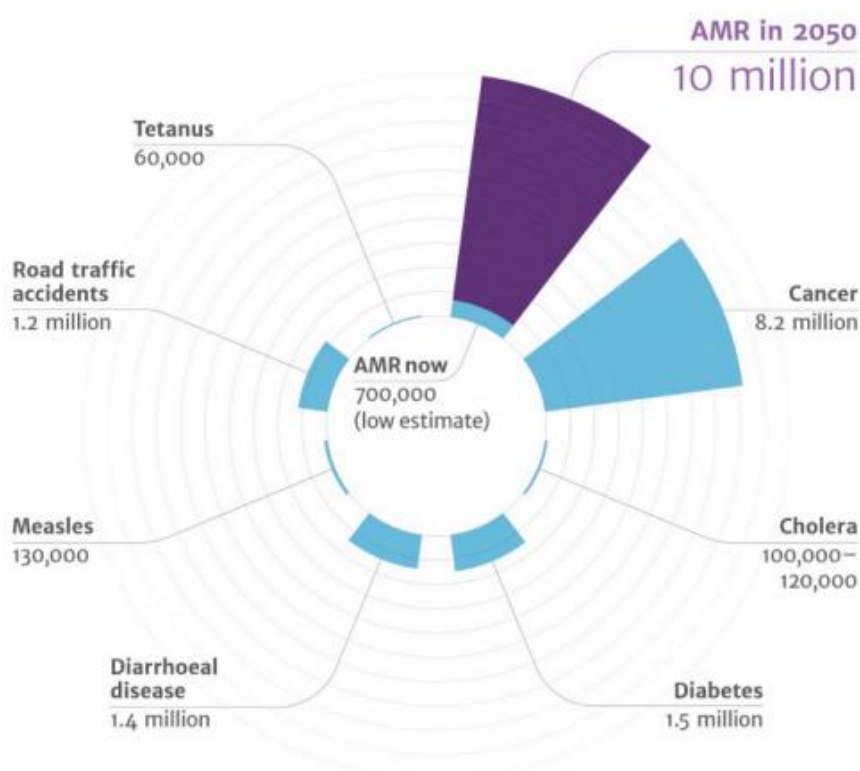


Figura 10. Estimación de las muertes globales en 2050 agrupadas por causa.

Fuente: O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report And Recommendations. The Review On Antimicrobial Resistance Chaired. London; 2016²³.

De forma paralela al impacto clínico, las resistencias suponen un importante impacto económico, tanto a nivel del paciente ya que requieren tratamientos más caros y prolongados, estancias hospitalarias más largas y mayor consumo de recursos, como a nivel colectivo debido a una mayor mortalidad y pérdidas de productividad¹⁹⁻²¹. En Europa, se estima que los costes sanitarios asociados a las resistencias y aquellos por pérdida de productividad podrían suponer 1,5 billones de euros anuales, con más de 900 millones de euros correspondientes a costes hospitalarios²⁴.

4. Consumo de antimicrobianos y relación con las resistencias

Uno de los principales problemas sanitarios actuales es el aumento global del consumo de antimicrobianos, sobre todo en humanos. En Europa, aunque el consumo global medio de antibacterianos para uso sistémico se ha mantenido estable a lo largo de los años, 21,2 Dosis Diaria Definida (DDD) por 1000 habitantes y día en 2012, 21,7 en 2015 y 20,3 en 2018, en los últimos años ha experimentado un descenso, siendo de 16,4 tanto en 2020 como en 2021. Sin embargo, existen grandes diferencias entre los distintos países europeos, oscilando entre 8,3 de los Países Bajos y 25,7 en Rumanía. Mientras que en los países nórdicos se ha ido observando un descenso significativo en el uso de antibióticos, países como España y Grecia tenían una tendencia incremental, hasta tal punto que España fue el segundo país europeo con mayor consumo en 2018 (26,3 DDD por 1000 habitantes y día). Al igual que la media europea, España ha disminuido considerablemente este consumo que fue de 19,8 en 2020 y 20 en 2021²⁵.

En relación al consumo de antibióticos en el ámbito comunitario, se produjo una disminución estadísticamente significativa durante 10 años, de 19,3 DDD por 1000 habitantes y día en 2012 a 15,0 en 2020, manteniéndose constante en 15,0 en 2021²⁵. España se situó en 2021 en el sexto puesto de los países de mayor consumo (18,5), encabezado por Rumania con 24,3 (Figura 11).

Aunque solo un 10% del consumo global de antibióticos a nivel europeo corresponde a hospitales, este ámbito es de especial importancia ya que es donde se utilizan los antibióticos de última línea, como carbapenémicos, antibióticos para cocos gram positivos multirresistentes y polimixinas, cuyo consumo ha aumentado considerablemente en algunos países, como Bulgaria, Malta y Portugal, entre otros. Si bien es cierto, que el consumo global medio hospitalario en Europa ha tenido una tendencia decreciente en estos 10 años, de 1,65 DDD por 1000 habitantes y día en 2012 a 1,5 en 2021. España se sitúa justo por debajo de la media con 1,49, mientras que el país de mayor consumo fue República Checa y el de menor, Países Bajos²⁵.

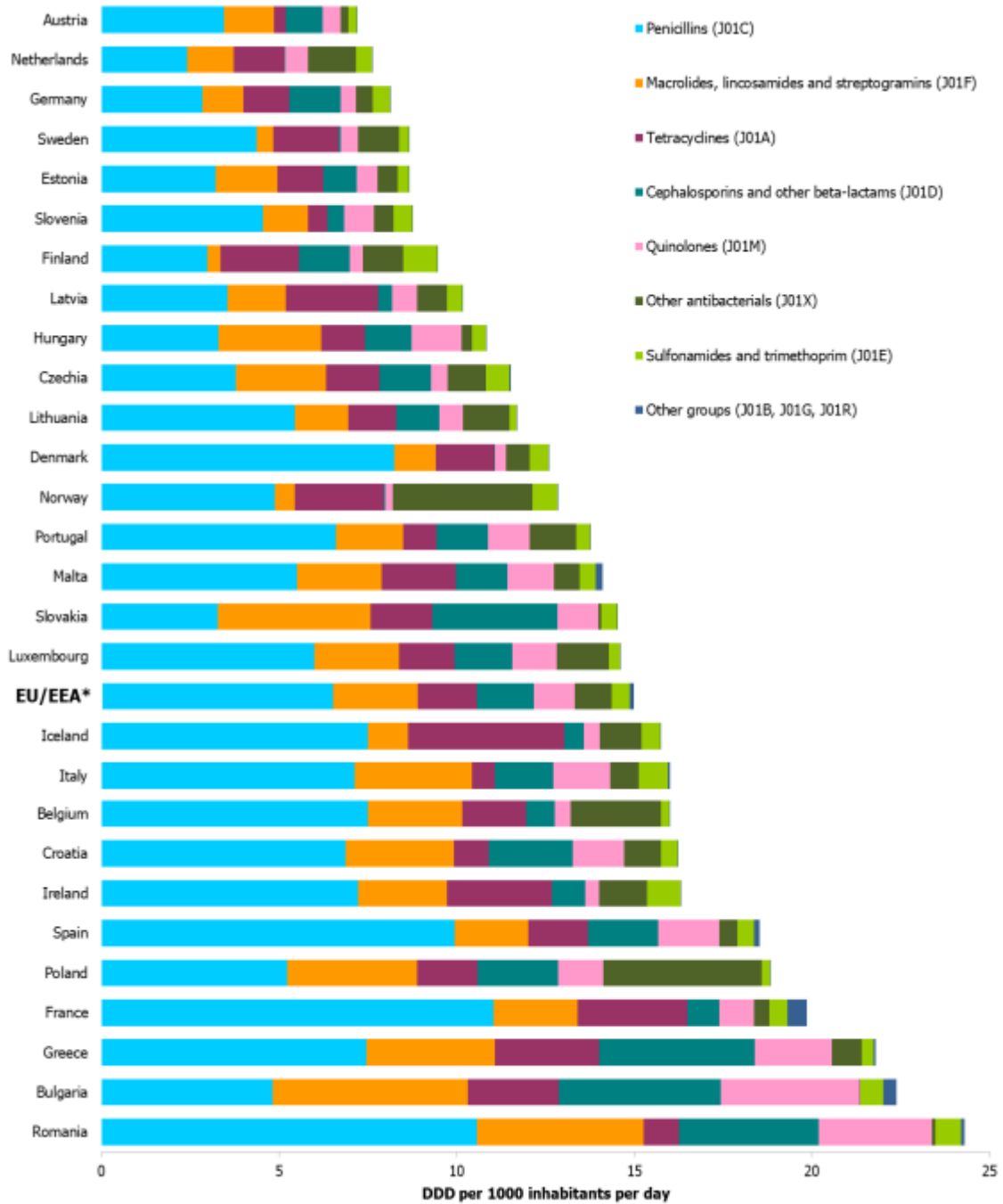


Figura 11. Consumo comunitario de antibacterianos para uso sistémico (grupo ATC J01) en Europa en 2021 (expresado como DDD por 1000 habitantes por día).

Fuente: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial consumption in the EU/EEA, 2021²⁵.

Tanto en medicina humana como en medicina veterinaria, en muchas ocasiones no se ha podido correlacionar el consumo de antibióticos con los porcentajes de resistencia, sin embargo, esto no quiere decir que su uso no incremente la prevalencia de resistencia. El informe JIACRA demuestra la

existencia de correlaciones positivas entre el consumo de antibióticos y la resistencia. Por ejemplo, se ha demostrado una correlación significativa entre el uso humano de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación y carbapenémicos en el ámbito hospitalario y la prevalencia de resistencias a cefotaxima e imipenem, respectivamente, en las cepas invasivas de *K. pneumoniae*²⁶. Cabe mencionar que los países donde las tasas de resistencia son más altas (sur y este de Europa)¹⁰, son aquellos que tienen un mayor consumo de antibióticos²⁷. Sin embargo, aunque parece plausible, la evidencia de que una reducción en la presión antibiótica produzca una disminución en la incidencia de las resistencias es aún escasa.

Los antimicrobianos tienen un impacto clínico no sólo en el paciente, sino que existe una relación entre el uso de los antimicrobianos y la aparición de resistencias tanto a nivel individual como colectivo, y tanto en la comunidad como en el hospital. Junto al excesivo consumo de antimicrobianos, el otro eje en la problemática actual de esta selección de bacterias resistentes es su uso inadecuado²⁸. Por ello, el uso adecuado de los antimicrobianos en cuanto a cantidad y a calidad, parecer ser clave para frenar la amenaza de las resistencias.

4.1. Uso inadecuado de antimicrobianos

Todos los agentes antimicrobianos tienen el potencial de seleccionar subpoblaciones de microorganismos resistentes. Cada vez que una persona toma antibióticos, mueren las bacterias que son sensibles a éstos, pero quedan vivas las bacterias resistentes, que pueden crecer y reproducirse (Figura 2). El uso inadecuado de los antibióticos, tanto en humanos como en veterinaria, puede contribuir a la aparición de estas bacterias resistentes, así como aumentar el riesgo de *Clostridioides difficile* (*C. difficile*). Paradójicamente, la infrautilización de un antibiótico debido a dosis excesivamente bajas, una discontinuación temprana del tratamiento, un retraso en la administración en pacientes críticos, el uso de antibióticos de espectro terapéutico demasiado estrecho, entre otros, puede ser tan importante en cuanto a la contribución a la resistencia como el uso excesivo, donde se incluye la prescripción de antibióticos en casos innecesarios, dosis elevadas sin estar indicadas, tratamientos excesivamente largos, etc. Dentro del uso inadecuado también englobamos el empleo de antibioterapia de amplio espectro en infecciones sin gravedad o no ajustar el tratamiento cuando se disponen de datos microbiológicos²⁹. De forma repetida, a lo largo del tiempo y en distintos ámbitos geográficos, los estudios han demostrado que un alto porcentaje de las prescripciones de antimicrobianos son consideradas inapropiadas³⁰⁻³², siendo esto un factor de riesgo de fracaso del tratamiento y de selección y propagación de microorganismos resistentes.

En atención primaria, algunos estudios europeos han mostrado un inadecuado cumplimiento de las guías de terapéutica antimicrobiana. En Irlanda hasta un 78,1% de las prescripciones de antibióticos no son acordes a las guías y el 71,8% son consideradas innecesarias³³. Datos similares ha mostrado un estudio español en ITR de la comunidad, donde se observó una alta prescripción de penicilinas de amplio espectro en casos donde estaba indicado otro antibiótico como primera opción³⁴. Otro estudio español transversal de prescripción-indicación muestra un alto grado de inadecuación en la prescripción de antibióticos (80,1%), según las recomendaciones de las guías locales en un distrito de atención primaria en Andalucía, identificándose como principal factor el infra-registro de la infección, seguido de una duración de tratamiento errónea y una selección incorrecta del antibiótico³⁵.

A nivel hospitalario, entre un 30-60% de las prescripciones en Europa no cumplen las guías³⁶⁻³⁸. Un estudio realizado en un hospital universitario de Rumania³⁹, uno de los países con mayor consumo de antimicrobianos y de tasa de resistencias, el 42,9% de las prescripciones de antibióticos se consideraron inapropiadas debido a una incorrecta indicación, dosis o duración. En este estudio los antibióticos prescritos con mayor frecuencia fueron vancomicina, imipenem y meropenem, considerados de amplio espectro, y detectándose un alto grado de prescripción inapropiada, superior al 40%. Sin embargo, en Holanda, país con menor consumo de antibióticos y resistencias a los mismos, se ha visto una inadecuación algo menor (29,3%), siendo la prescripción injustificada el motivo más frecuente⁴⁰.

De igual forma, en centros sociosanitarios se ha observado alrededor del 50% de inadecuación en las prescripciones de antibióticos^{41,42}. En Europa, aunque un estudio holandés muestra un porcentaje de inadecuación menor, identificando el 24% de las prescripciones de antibióticos como inapropiadas⁴³, otro estudio ha reportado niveles superiores de inadecuación (54%)⁴⁴.

Los principales factores que influyen en el uso irracional de los antibióticos son (Figura 12)⁴⁵:

- Falta de conocimiento y conciencia de la población general.
Muchas personas tienen percepciones erróneas sobre la resistencia a los antibióticos y sus causas y no creen que contribuyan a su desarrollo. No entienden que son las bacterias, y no los humanos, las que se vuelven resistentes⁴⁶.
- Disponibilidad de medicamentos sin restricciones.
A pesar de que la dispensación de antibióticos sin receta médica es ilegal en la mayoría de los Estados Miembros de la Unión Europea (UE), el 4% de los europeos obtuvieron su último ciclo de antibióticos sin receta. Además, un problema creciente es la compra de antibióticos a través de internet, donde existen farmacias que operan ilegalmente.

- **Automedicación.**
Los antibióticos restantes de recetas anteriores, bien por no adherencia al tratamiento o porque la cantidad de antibiótico recetado excedió la duración del tratamiento, facilita la práctica de la automedicación.
- **Conocimiento, actitud y percepción de los prescriptores.**
Los resultados de un estudio español indican que el miedo a las complicaciones de las infecciones, una actitud complaciente hacia los pacientes y el conocimiento insuficiente con respecto a las resistencias son factores relacionados con la prescripción de antibióticos por parte de los médicos que trabajan en atención primaria⁴⁷. En una revisión sistemática se demostró que los médicos generalmente creían que las resistencias eran un problema grave, pero no en su ámbito cercano⁴⁸.
- **Falta de formación y sobrecarga de trabajo de los prescriptores.**
La capacitación insuficiente sobre antibióticos durante la formación académica y durante la práctica clínica puede contribuir a una prescripción inadecuada. En una encuesta a médicos junior de Londres se encontró que solo un 5-13% de los participantes pensaba que su educación previa sobre el uso de antibióticos era suficiente. La falta de tiempo para actualizar conocimientos, sumado al escaso tiempo para dedicar a cada paciente, puede producir diagnósticos deficientes, dándose prescripciones inadecuadas.
- **Promoción por parte de la industria farmacéutica.**
Muchos prescriptores obtienen información sobre los medicamentos de las empresas farmacéuticas, y no de fuentes independientes, lo que puede conducir a menudo a un uso excesivo de algunos fármacos.
- **Falta de pruebas de diagnóstico rápidas y datos locales de susceptibilidad a los antibióticos.**
La falta de pruebas diagnósticas suficientes para identificar rápidamente el patógeno y su perfil de susceptibilidad a los antibióticos, con el fin de guiar la prescripción y reducir la necesidad de antibióticos de amplio espectro, es un factor que influye en su uso inadecuado. De igual forma es importante disponer de datos locales de sensibilidad a antibióticos para las bacterias e infecciones más comunes.
- **Interacción médico-paciente.**
Más del 50% de los médicos se sienten bajo presión a la hora de recetar antibióticos sintiendo temor a posibles reclamaciones.
- **Conocimiento, actitud y percepción de los farmacéuticos.**
Los farmacéuticos deben garantizar el uso racional del medicamento (URM), es decir, el uso efectivo, seguro y prudente de los medicamentos, para el paciente adecuado, en el

momento adecuado y para la patología adecuada. Según un estudio de la OMS, los farmacéuticos se encuentran entre los profesionales mejor posicionados para influir en el uso racional de los antibióticos con un papel crucial en la lucha contra las resistencias⁴⁹.



Figura 12. Factores que influyen en el uso irracional de antibióticos.

Fuente: Adaptada de Machowska A et al. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;16(1):27⁴⁵.

5. Medidas adoptadas frente a las resistencias

La gravedad del desarrollo de resistencias a los antimicrobianos a nivel mundial ha hecho que se lleven a cabo diversas acciones a nivel internacional, europeo, nacional y regional.

5.1. A nivel internacional

La OMS publicó en 2001 un documento con estrategias de salud pública, orientaciones técnicas y recomendaciones prioritarias para combatir las resistencias conocido como «Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos»⁵⁰. La situación era ya entonces tan preocupante que alerta sobre el riesgo de que la resistencia a los antibióticos se convierta en la pandemia del siglo XXI.

En 2015, La 68ª Asamblea Mundial de la Salud aprueba el Plan de acción mundial para la lucha contra la resistencia antimicrobiana⁵¹. Su objetivo es garantizar la continuidad de la prevención y el tratamiento satisfactorio de las enfermedades infecciosas con fármacos que sean eficaces y seguros y que se usen de modo responsable. El plan de acción contiene cinco objetivos estratégicos:

1. Mejorar la sensibilización y los conocimientos con respecto a la resistencia a los antimicrobianos.
2. Reforzar la vigilancia y la investigación.
3. Reducir la incidencia de las infecciones.
4. Optimizar la utilización de antimicrobianos.
5. Asegurar inversiones sostenibles en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos.

Desde entonces, la OMS ha actuado como líder mundial en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos promoviendo múltiples iniciativas⁵²:

- Semana Mundial de Concienciación sobre el Uso de los Antibióticos, que se celebra en el mes de noviembre desde 2015 bajo el lema «Antibióticos: manéjalos con cuidado».
- Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos, para la recopilación, análisis e intercambio de datos sobre la resistencia a los antimicrobianos a nivel mundial para orientar la adopción de decisiones e impulsar acciones.
- Alianza Mundial para la Investigación y el Desarrollo de Antibióticos, que fomenta la investigación y el desarrollo mediante colaboraciones público-privadas.
- Grupo de coordinación interinstitucional sobre la resistencia a los antimicrobianos, copresidido por el Vicesecretario General de las Naciones Unidas y el Director General de la OMS, para mejorar la coordinación entre las organizaciones internacionales.

Otra iniciativa a nivel internacional es *Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR)*⁵³, creada en 2009 para abordar la amenaza de la resistencia a los antibióticos. Es una colaboración conjunta entre Canadá, Estados Unidos (EEUU) y la UE (y Noruega desde 2015) cuyos objetivos son:

- Mejorar el uso de los antimicrobianos en veterinaria y medicina.
- Prevenir las infecciones por microorganismos multirresistentes.
- Desarrollar estrategias para mejorar la producción de nuevos antibióticos.

Inicialmente plantearon 17 recomendaciones. En mayo de 2014 publicaron un informe que resume el progreso y los resultados de la implementación de las mismas y decidieron retirar dos de ellas y crear una nueva para la colaboración 2014-2016. En octubre de 2015, TATFAR revisó el plan de trabajo y lo extendió para 2016-2020. Actualmente se está desarrollando un nuevo plan para que la colaboración continúe hasta 2025.

5.2. A nivel europeo

El Consejo y el Parlamento Europeo también reconocen la resistencia antimicrobiana como un problema. En noviembre de 2001, el Consejo Europeo publicó su primera «Recomendación sobre la Utilización Prudente de los Agentes Antimicrobianos en la Medicina Humana (2002/77/CE)»⁵⁴, recomendando a los Estados Miembros a desarrollar y aplicar estrategias para la utilización prudente de los antimicrobianos. Las diferentes estrategias llevadas a cabo se reflejaron en dos informes publicados en 2005⁵⁵ y 2010⁵⁶. Por otro lado, el éxito de las campañas nacionales de Bélgica y Francia sobre concienciación del uso apropiado de antibióticos dirigidas tanto al público como a los profesionales sanitarios estimuló una iniciativa europea, coordinada por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC), denominada «Día Europeo de Concienciación sobre los Antibióticos», teniendo lugar cada año, desde 2008 hasta la actualidad, el 18 de noviembre⁵⁷. Posteriormente, el ECDC adquirió las competencias en cuanto a coordinación de la Red Europea de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (EARS-Net)⁵⁸ y de Consumo de Antimicrobianos (ESAC-Net)⁵⁹. En mayo de 2011, el Parlamento Europeo adoptó una Resolución no legislativa sobre la resistencia bacteriana, en la que resalta el enorme problema en que se ha convertido en los últimos años, y pide a la Comisión Europea que elabore un plan de acción. Así, la Comisión propone establecer un plan quinquenal, el Plan de Acción contra la amenaza creciente de las resistencias bacterianas, basado en doce acciones clave⁶⁰:

1. Reforzar la sensibilización sobre el uso apropiado de los antimicrobianos.
2. Reforzar la legislación de la UE sobre los medicamentos veterinarios y los piensos medicamentosos.

3. Efectuar recomendaciones sobre el uso responsable de los antimicrobianos en veterinaria, con inclusión de informes de seguimiento.
4. Reforzar la prevención y el control de las infecciones en hospitales, clínicas, etc.
5. Introducir nuevos instrumentos jurídicos en la nueva legislación de sanidad animal de la UE a fin de reforzar la prevención y el control de las infecciones de los animales.
6. Fomentar una colaboración sin precedentes para que los pacientes dispongan de nuevos antimicrobianos.
7. Apoyar los esfuerzos para analizar la necesidad de nuevos antibióticos en veterinaria.
8. Establecer o reforzar los compromisos multilaterales y bilaterales por la prevención y el control de las resistencias bacterianas.
9. Reforzar los sistemas de vigilancia de las resistencias bacterianas y del consumo de antimicrobianos en medicina.
10. Reforzar los sistemas de vigilancia de las resistencias bacterianas y de la administración de antimicrobianos en veterinaria.
11. Reforzar y coordinar la investigación.
12. Mejorar la comunicación sobre las resistencias bacterianas dirigida a los ciudadanos.

La evaluación de este Plan de Acción, publicada en octubre de 2016 por la Comisión Europea, muestra que ha servido para estimular distintas acciones dentro de los Estados Miembros y fortalecer la cooperación internacional. También ha proporcionado un marco para guiar y coordinar actividades sobre monitorización y vigilancia de las resistencias bacterianas y de investigación y desarrollo.

El segundo Plan de Acción sobre Resistencia a los Antibióticos de la UE, publicado en junio de 2017, estableció el marco global para una acción más amplia destinada a reducir la aparición y propagación de las resistencias y a incrementar la investigación y la disponibilidad de nuevos antibióticos. En él se establecen tres objetivos clave:

1. Convertir Europa en una región de buenas prácticas en todos los aspectos relacionados con la resistencia a los antibióticos (vigilancia, prevención, control, accesibilidad y medioambiente).
2. Potenciar la investigación, el desarrollo y la innovación.
3. Coordinar todas las acciones internacionales.

5.3. A nivel nacional

Para dar respuesta a la Comisión Europea, en julio de 2012, la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) constituye un grupo coordinador para la elaboración del Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los

antibióticos⁶¹ conocido como Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos (PRAN). El PRAN, publicado en noviembre de 2014 con un período de vigencia de cinco años (2014-2018), se estructuró en seis líneas estratégicas, comunes para la sanidad humana y veterinaria, subdivididas en medidas y acciones concretas. Las líneas son:

- I. Vigilancia del consumo y de la resistencia a los antibióticos.
- II. Controlar las resistencias bacterianas.
- III. Identificar e impulsar medidas alternativas y/o complementarias de prevención y tratamiento.
- IV. Definir prioridades en materia de investigación.
- V. Formación e información a los profesionales sanitarios.
- VI. Comunicación y sensibilización de la población en su conjunto y de subgrupos de población.

Posteriormente, se publicó la actualización del PRAN 2019-2021⁶² para dar continuidad al primero y a sus líneas estratégicas de trabajo. Además, en el ámbito internacional, el PRAN marca como su objetivo principal desempeñar un papel activo en los grupos de trabajo que combaten la resistencia en los principales organismos internacionales, tales como EU-JAMRAI, Proyecto ARNA, Programa *Better Training for Safer Food*, CHAFEA/DG SANTE, AMR One Health Network, G20, JPI-AM, Red EAMI, entre otros.

Recientemente, se ha publicado el nuevo PRAN 2022-2024⁶³, que incluye como novedades ampliar la vigilancia de otros antimicrobianos, como antifúngicos y antituberculosos en salud humana, y antivirales y antiprotozoarios en sanidad animal, así como el control de otros microorganismos como hongos resistentes u otros microorganismos de relevancia clínica que surjan. También refleja la importancia de continuar las acciones previas valoradas positivamente, además de consolidar los sistemas de vigilancia de resistencia a los antimicrobianos.

Dentro de la línea estratégica II del primer PRAN⁶¹ se incluyó como medida «diseñar y difundir herramientas para la promoción de las buenas prácticas de uso de antibióticos», mediante la implementación de Programas de Optimización de los Antimicrobianos (PROA) dentro de las Comunidades Autónomas, tanto en hospitales como en atención primaria. La actualización posterior del PRAN⁶² incluyó como medida «consolidar la implementación de los PROA». Por otro lado, en el año 2019 se creó un grupo de trabajo para abordar la optimización de antibióticos en centros sociosanitarios, cuya actividad se vio interrumpida a causa de la pandemia por SARS-CoV2. Es por esto que en el PRAN 2022-2024⁶³ se ha incluido por primera vez como objetivo, «identificar acciones o mecanismos que logren mejorar la optimización de antibióticos y disminuir las infecciones en el ámbito sociosanitario», es decir, se incluyen por primera vez medidas para combatir las resistencias en este ámbito y no sólo a nivel hospitalario y comunitario.

5.4. A nivel regional

Paralelamente, en Andalucía ya se estaban realizando diferentes acciones de vigilancia y control de la infección nosocomial, enmarcadas dentro del Plan de Vigilancia y Control de las Infecciones Nosocomiales (PVCIN) y del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía (SVEA).

Además, la Consejería de Salud estableció en el Contrato Programa con los centros sanitarios del Sistema Sanitario Público Andaluz (SSPA) de 2010-2013, un objetivo de reducción del gasto farmacéutico en la prescripción de todos los medicamentos en su conjunto, incluyendo los antimicrobianos⁶⁴. Posteriormente, desde el año 2019, se ha incluido en los Contratos Programas tanto en hospitales como en distritos sanitarios, un indicador de presión antibiótica global dentro de los indicadores de URM del área estratégica de calidad asistencial⁶⁵.

Por otro lado, el 22 de febrero de 2013 se aprobó el Programa Integral de Prevención y Control de las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria y Uso Apropiado de Antimicrobianos (PIRASOA), para su implantación en todo el SSPA. Es un programa institucional de la Consejería de Salud y Bienestar Social y el Servicio Andaluz de Salud (SAS), a través de la Secretaría General de Salud Pública, Inclusión Social y Calidad de Vida, la Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud, y la Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación, de la Junta de Andalucía, con el objetivo de reducir las IRAS y optimizar el uso de los antimicrobianos en todo el SSPA. Está dividido en dos subprogramas, el de IRAS, cuyo objetivo es reducir la incidencia de estas infecciones, y el de PROA, cuya finalidad es optimizar el uso de antimicrobianos. Ambos son de aplicación en los hospitales del SSPA, mientras que en Atención Primaria se aplica únicamente el subprograma de PROA⁶⁶.

6. Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA)

6.1. Concepto, objetivos y estructura

Los PROA han sido definidos como el esfuerzo mantenido de una institución sanitaria por optimizar el uso de antimicrobianos con la intención de mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos (incluyendo la aparición y diseminación de resistencias), y garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces⁶⁷. En este sentido, la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), la *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA)⁶⁸, la *International Society of Chemotherapy* (ISC)⁶⁹ y la *European*

*Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*⁷⁰, entre otras sociedades científicas, recomiendan estos programas para promover el uso prudente de los antibióticos. En España contamos con el documento PROA, una guía de consenso publicada en 2012 por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) junto a la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH)⁷¹.

En cuanto a la estructura de los PROA, las distintas sociedades recomiendan la creación de un equipo multidisciplinar con un número reducido de miembros, siendo imprescindible la presencia de un infectólogo o clínico experto en enfermedades infecciosas (que habitualmente es el líder del equipo), un farmacéutico clínico experto en antimicrobianos y un microbiólogo experto en resistencia a antimicrobianos. Además, se pueden añadir los profesionales de los servicios clínicos que se estimen necesarios^{68,71}.

6.2. Actividades o estrategias

Existen distintos tipos de intervenciones para mejorar el uso de los antimicrobianos dentro de los PROA, distinguiendo fundamentalmente dos grandes estrategias, restrictivas y no impositivas^{68,71}:

- **Restrictivas:**

Las estrategias restrictivas, como su nombre indica, se basan en restringir el uso de determinados antimicrobianos a unas indicaciones concretas, es decir, la actuación es previo a la prescripción.

Dado que en nuestro país, en el ámbito hospitalario, es necesario que los fármacos se incluyan en la Guía Farmacoterapéutica (GFT) para su disponibilidad, el no incluir un antimicrobiano en la GFT o incluirlo con recomendaciones específicas es una medida restrictiva. Otras medidas serían la aprobación por el equipo o algún miembro del mismo previa a la dispensación, la aprobación diferida (tras dispensar las primeras dosis se evalúa la prescripción, autorizándola o no) y la aprobación mediante una solicitud específica, como un formulario.

Se ha visto que este tipo de estrategias consiguen una reducción del consumo de los antimicrobianos restringidos y de los costes de los mismos. La principal ventaja es que garantizan que los pacientes reciban el fármaco más apropiado y evitan que reciban un tratamiento antimicrobiano que puede no ser necesario, además aumentan la probabilidad de solicitar muestras microbiológicas antes del inicio de la terapia. Sin embargo, no es posible aplicarlo a todos los antimicrobianos disponibles en la GFT ya que requeriría gran cantidad de recursos humanos para asegurar la disponibilidad y no demorar el inicio del tratamiento. Como desventajas, señalar que el perder la autonomía de prescripción de

determinados fármacos, puede hacer que el prescriptor seleccione otros menos indicados para evitar esta solicitud restrictiva y su trámite. Además tampoco permite realizar actuaciones como desescalar, suspender o reducir la duración de un tratamiento, cuando la disponibilidad de datos clínicos lo permite.

- **No impositivas**

Las estrategias no impositivas de ayuda a la prescripción son las que han demostrado mejor aceptación por los profesionales, ya que mantienen la autonomía del prescriptor y las recomendaciones no son de obligado cumplimiento⁷². Se actúa post-prescripción mediante auditorías sobre tratamientos susceptibles de optimización, es decir, el médico puede prescribir libremente un antibiótico que será evaluado posteriormente por el equipo PROA en base a los datos clínicos del paciente y recomendará al prescriptor, en caso necesario, la optimización de la terapia antimicrobiana seleccionada. Aunque el médico tiene la potestad de aceptar o no dicha recomendación, mediante las auditorías y *feedback*, se realiza una tarea docente de gran valor. Sus principales dianas de actuación son el desescalado, el ajuste de la dosis a función hepática o renal o en pacientes obesos, la terapia secuencial, las interacciones farmacológicas, la duración del tratamiento y la suspensión del mismo, entre otras⁷³.

Este tipo de estrategias generalmente requieren más tiempo y recursos humanos por lo que pueden ser más difíciles de implantar, sin embargo, se ha visto que son más efectivas en comparación con las restrictivas⁷⁴. No obstante, una revisión sistemática de la *Cochrane* indica que se necesitan ensayos clínicos para conocer qué tipo de estrategia es superior⁷⁵, por lo que se recomienda que los PROA incorporen una combinación de ambas⁷⁴.

- **Otras estrategias**

Además de estas dos grandes estrategias, existen otras como la aplicación de guías de práctica clínica externas, de protocolos y guías locales de tratamiento empírico y dirigido y de protocolos de profilaxis antibiótica. Por otro lado, los sistemas informáticos de apoyo a la decisión clínica en la prescripción de antibióticos son un complemento al juicio clínico, eficaz para reducir los errores de prescripción y mejorar la adherencia a las recomendaciones⁷⁶. Un elemento esencial en los PROA es la formación a los prescriptores, sin embargo, por sí sola, mediante los tradicionales cursos o sesiones, el efecto es mínimo. Se ha visto que es más eficaz la formación que se realiza en las recomendaciones de las auditorías, ya que el clínico se implica de forma activa en la decisión sobre el tratamiento⁷⁷.

6.3. Indicadores de medición de resultados

Medir los resultados de un PROA es una tarea compleja ya que el beneficio no depende únicamente del efecto aislado de una estrategia, sino que suele depender de varios factores o intervenciones. Los indicadores son los parámetros que se utilizan para establecer comparaciones entre los resultados observados y otros ya existentes, ya sean resultados de un período previo o bien externos, por ejemplo, de otros centros. La gran limitación es la falta de armonización en la metodología y selección de los indicadores empleados. Por tanto, es esencial que los indicadores sean específicos, medibles, realizables, relevantes y precisos en el tiempo y además, respondan a un objetivo clínico, microbiológico o económico determinado⁷¹.

Para medir el impacto de los PROA, se recomienda el uso de 2 tipos de indicadores: los de proceso y los de resultado. Los indicadores de proceso permiten evaluar la calidad de la atención, siendo útiles para evaluar el funcionamiento de los programas, sin embargo no permiten evaluar los beneficios en salud en los pacientes. Los indicadores de resultado son los más relevantes, siendo los que las instituciones miden con mayor frecuencia, pero pueden estar influidos por otros factores externos al programa. Los más habituales son los de presión antibiótica, gasto económico en antimicrobianos e incidencia de bacterias multirresistentes^{71,78}. La medición de otros indicadores de resultado de mayor relevancia clínica, como mortalidad o tasas de reingreso hospitalario, se ha visto limitada por la dificultad para diseñar estudios controlados que evalúen los mismos, unido a la falta de financiación y recursos⁷⁹. El programa PIRASOA de Andalucía, incluye indicadores de proceso, como la tasa global de tratamientos inadecuados, e indicadores de resultado, como la incidencia de bacterias multirresistentes, presión antibiótica y gasto económico⁶⁴.

- **Indicadores de proceso: calidad de la prescripción de antimicrobianos**

Mejorar la calidad de la prescripción de antimicrobianos, y no solo reducir su consumo, es uno de los objetivos de los PROA^{68,80,81}. Es decir, usar los antibióticos de la mejor forma posible en cuanto a efectividad y seguridad, tanto individual (toxicidad) como colectiva (impacto ecológico)⁸⁰. Para ello debemos comparar los resultados observados con un patrón de referencia, siendo este patrón las guías y protocolos de tratamiento antimicrobiano de cada hospital o, si no existieran, recomendaciones y guías externas, por ejemplo de sociedades científicas o de otros hospitales, teniendo en cuenta las características epidemiológicas locales. La evaluación de la calidad de la prescripción debe realizarse por profesionales expertos en el área, que no hayan participado en la prescripción de la terapia analizada.

Mientras que los indicadores para la monitorización del consumo de antimicrobianos están más estandarizados, a la hora de evaluar la calidad de la prescripción, no hay un estándar establecido. La mayoría de los estudios publicados sobre la idoneidad de los antimicrobianos se han llevado a cabo a nivel hospitalario y simplemente evalúan la selección del antibiótico con algunas evaluaciones de la dosificación y duración de la terapia⁸². Estudios más recientes han incluido también la adecuación de la indicación antimicrobiana en relación al diagnóstico⁸³. No obstante algunos métodos de evaluación de la calidad son subjetivos, basándose en opiniones de expertos, y utilizando a menudo definiciones que carecen de detalles, lo que lleva a la falta de reproducibilidad en otros centros. Para reducir esta subjetividad, Gyssens y cols.⁸⁴ y, posteriormente, Apisarnthanarak y cols.⁸⁵ modificaron los criterios desarrollados por Kunin y cols.⁸⁶, para proporcionar explicaciones detalladas del tipo de inadecuación, por ejemplo, diagnóstico, dosis, vía, duración o espectro (Tabla 1 y Figura 13). Más recientemente, los esfuerzos se han centrado en definir indicadores y métodos para medir la calidad de la prescripción de los antimicrobianos basada en criterios objetivos. En un intento de estandarización, Spivak y cols.⁸² han propuesto definiciones del uso de antimicrobianos clasificando la prescripción en innecesaria, inapropiada y subóptima.

Independientemente de la clasificación empleada en la evaluación de la prescripción antimicrobiana, la indicación de la terapia, la elección del fármaco, la vía, la dosis, la frecuencia y la duración han de ser rigurosamente analizados para emitir un juicio de adecuación⁸⁰.

Tabla 1. Categorías de la calidad del uso de antimicrobianos.

| |
|---|
| Categoría I. De acuerdo con la indicación de uso de antimicrobianos (profiláctico/terapéutico); la prescripción es adecuada |
| Categoría II. De acuerdo con la indicación de uso de antimicrobianos (profiláctico/terapéutico): - No se puede descartar una infección bacteriana potencialmente mortal - Probablemente exista indicación de profilaxis, pero la ventaja del uso es discutible |
| Categoría III. De acuerdo con la indicación de uso de antimicrobianos (profiláctico/terapéutico), pero es preferible utilizar un fármaco distinto (habitualmente más eficiente o menos tóxico) |
| Categoría IV. De acuerdo con la indicación de uso de antimicrobianos (profiláctico/terapéutico), pero se debería utilizar otra dosis o duración |
| Categoría V. En desacuerdo con la indicación de tratamiento antimicrobiano; no se puede justificar su administración |

Fuente: Adaptada de Apisarnthanarak A, et al. Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand. Clin Infect Dis. 2006;42(6):768–75⁸³.

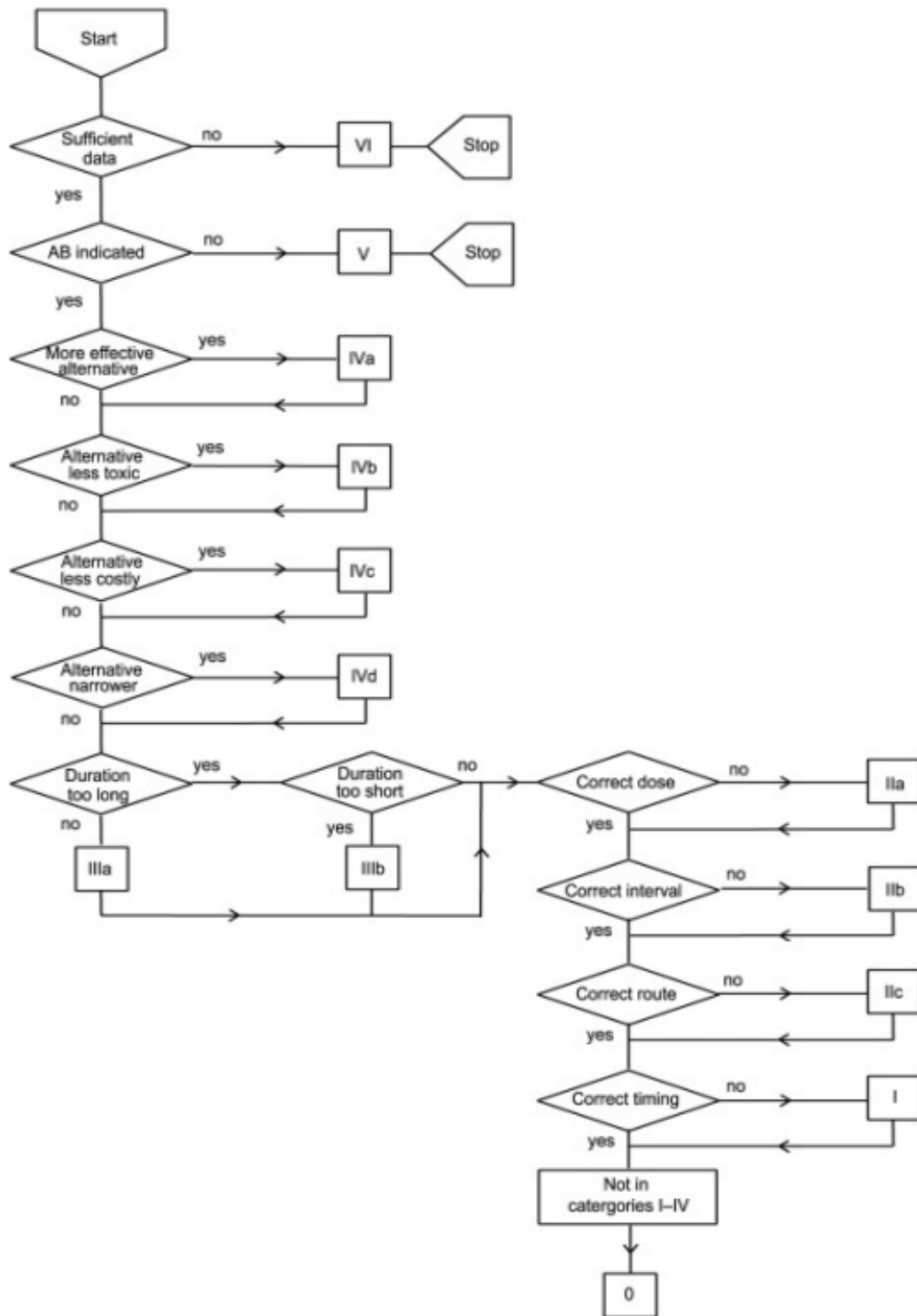


Figura 13. Algoritmo de evaluación de la calidad de la prescripción de antimicrobianos.

Fuente: Gyssens IC, et al. Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug use evaluation. J Antimicrob Chemother. 1992;30(5):724-7⁸⁴.

- **Indicadores de resultado: indicadores de consumo de antimicrobianos**

La medición del consumo de antimicrobianos permite monitorizar la evolución de su consumo en el hospital, en la comunidad o en un centro sociosanitario de forma global, por áreas o servicios clínicos y por grupos de fármacos, así como establecer, comparaciones con otros centros⁶⁶. Para ello, existen 3 principales unidades de medida de presión antibiótica⁷¹:

- **Dosis diaria definida (DDD):** Dosis media de mantenimiento diaria de un fármaco utilizado para su principal indicación en adultos. Definido por la OMS, su cálculo es el más sencillo y estandarizado, según la siguiente fórmula: Número de DDD de principio activo = Cantidad de principio activo en unidades físicas (mg) / DDD del principio activo.
- **Dosis diaria prescrita (DDP):** Dosis habitualmente prescrita de un determinado antibiótico. Con frecuencia se utilizan las dosis recomendadas en protocolos locales.
- **Días de tratamiento (DDT):** Número de días que un paciente recibe un determinado antibiótico, independientemente de la cantidad y dosis utilizadas.

Tabla 2. Ventajas e inconvenientes de las unidades de medida del consumo de antimicrobianos.

| Unidad | Ventajas | Inconvenientes |
|------------|--|---|
| DDD | Sencillez de cálculo. Uso muy extendido que facilita comparaciones evolutivas en una unidad o centro y con otros centros (estándar) | No útil para poblaciones con dosificaciones especiales (niños, insuficiencia renal, etc.). Las dosis reales con frecuencia difieren de las DDD (sobreestima el consumo cuando se utilizan dosis mayores y lo infraestima con dosis bajas) |
| DDP | Mayor aproximación a las dosis empleadas. Utilidad para comparación entre mismas unidades en centros distintos | Cálculo no estandarizado. Pueden existir variaciones para la DDP dentro de un mismo hospital y entre indicaciones. Dificultad para establecer comparaciones entre centros |
| DDT | Minimiza el impacto de la variabilidad de dosis empleadas (discrepancia DDD/DDP). Útil para medir consumo en pacientes pediátricos o insuficiencia renal | No considera las dosis empleadas. Precisa de una mayor inversión de tiempo para su cálculo que las DDD y DDP |

DDD: Dosis diaria definida; DDP: Dosis diaria prescrita; DDT: Días de tratamiento

Fuente: Rodríguez-Baño J, et al. Programas de optimización del uso de antimicrobianos en los hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:22.e1-22.e23⁷¹.

Actualmente, la DDD es la unidad más utilizada ya que permite establecer comparaciones en un mismo centro y con otros centros, sin embargo tiene ciertas limitaciones (Tabla 2). En el denominador, se utilizan tanto las estancias como los ingresos hospitalarios, para indicar la población potencialmente expuesta.

Es importante tener en cuenta a la hora de monitorizar el consumo hospitalario incluir todos los antimicrobianos, ya que la reducción de una clase específica de antibiótico puede asociarse al aumento en el uso de otros, lo que se conoce como «*squeezing the antibiotic balloon*»⁸⁷, pudiendo tener incluso mayor repercusión ecológica o suponer cambios en la efectividad clínica. En este sentido, en el documento PROA de 2012⁷¹ ya se indicó la importancia de medir no solo el consumo de los antimicrobianos de forma global, sino además el de los antibióticos de forma individual y el conjunto de fármacos basados en las indicaciones de prescripción (por ejemplo, medir conjuntamente el consumo de todos los fármacos anti-grampositivos resistentes). Como un paso más, en 2019, Gutiérrez-Urbón y cols.⁸⁸ presentaron un paquete de indicadores basados en el consumo de antimicrobianos, seleccionados por un panel de expertos, constituido por médicos de enfermedades infecciosas, microbiólogos clínicos y farmacéuticos hospitalarios, mediante metodología Delphi, para su utilización en el medio hospitalario. Además de los indicadores clásicos como DDD/100 estancias de fármacos seleccionados por su alto impacto ecológico como son los carbapenémicos y las fluoroquinolonas, se propusieron otros indicadores que se relacionan de forma más directa con los objetivos de los PROA en cuanto a efectividad, seguridad y eficiencia, por ejemplo el ratio de fármacos frente a *S. aureus* sensible a meticilina (MSSA) y MRSA o un indicador de terapia secuencial. La mayor limitación de estos indicadores es la inherente a su propio diseño y la dependencia exclusiva de datos de consumo, por lo que se ha señalado la necesidad de complementarlos con otros indicadores clínicos y microbiológicos^{88,89}.

7. Papel del farmacéutico en los PROA

Las directrices conjuntas de la *International Pharmaceutical Federation* (FIP) y la OMS sobre Buenas Prácticas Farmacéuticas (GPP) afirman que «la misión de la práctica farmacéutica es contribuir a la mejora de la salud y ayudar a los pacientes con problemas de salud a lograr el mejor uso de sus medicamentos»⁹⁰. Un estudio de la OMS, basado en la revisión de la literatura sobre las GPP relacionadas con las resistencias a antimicrobianos y una encuesta realizada a los Estados Miembros europeos de la OMS, indica que los farmacéuticos se encuentran entre los profesionales mejor

posicionados para influir en el uso adecuado de los antibióticos y, por lo tanto, tienen un papel crucial en la lucha contra las resistencias, junto con los responsables políticos y los médicos⁴⁹.

Como ya hemos mencionado, las distintas sociedades científicas⁶⁸⁻⁷¹ recomiendan que los equipos PROA cuenten con un clínico experto en enfermedades infecciosas y un farmacéutico clínico experto en antimicrobianos. Las actividades de los farmacéuticos clínicos en estos equipos han sido descritas tanto en EEUU por la *American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)*⁹¹ como en Europa, concretamente en Reino Unido⁹², e incluyen:

1. Promoción del uso óptimo de los agentes antimicrobianos:

- Garantizar la selección adecuada del antimicrobiano, la dosis óptima, el inicio rápido del tratamiento, la duración recomendada, así como el desarrollo de criterios de uso restringido para determinados antimicrobianos, protocolos de intercambio terapéutico y guías clínicas.
- Evaluación de la inclusión de nuevos antimicrobianos en la GFT, incluyendo la evaluación crítica de la evidencia disponible y su posicionamiento terapéutico.
- Generar y analizar datos cuantitativos sobre el uso de medicamentos antimicrobianos, así como datos cualitativos, como el cumplimiento de las guías de práctica clínica, para realizar análisis de resultados clínicos y económicos.
- Fomentar el empleo de las tecnologías para difundir las políticas de prescripción antimicrobiana basadas en evidencia y el desarrollo de herramientas de apoyo a la toma de decisiones clínicas.
- Monitorización de antimicrobianos.

2. Reducción de la transmisión de infecciones:

- Participar en el comité de prevención y control de infecciones (o equivalente) para prevenir o reducir las IRAS.

3. Actividades de educación sanitaria:

- Educación sobre la resistencia a los antimicrobianos y el URM, prevención y control de infecciones y técnicas y procedimientos asépticos a través de boletines, conferencias, sesiones y otros tipos de foros educativos para profesionales sanitarios.
- Educar y asesorar a pacientes y a sus familias y cuidadores sobre cumplimiento de las instrucciones para el uso y administración de antimicrobianos, almacenamiento y manipulación de medicamentos y dispositivos de administración, y otros procedimientos de prevención y control de infecciones, por ejemplo, eliminación de desechos.
- Participar en la formación de estudiantes, becarios y residentes en relación al uso de los antimicrobianos y las resistencias a los mismos.

4. Investigación clínica:

- Participación tanto en ensayos clínicos con nuevos antimicrobianos como en estudios de investigación que generen evidencia sobre los resultados asociados a los PROA.

Mediante las actividades anteriores, los farmacéuticos tienen un claro papel en la optimización del tratamiento antimicrobiano, con el fin de mejorar los resultados clínicos y reducir el desarrollo de resistencias. De hecho, a lo largo de los años, múltiples estudios han demostrado el impacto clínico y económico de las intervenciones farmacéuticas (IF) relacionadas con los antimicrobianos^{93,94}. Una de las variables más analizadas en relación al tratamiento antimicrobiano es el impacto de estas IF en la duración de la terapia^{94,95}. Algunos estudios llevados a cabo por farmacéuticos para mejorar la efectividad y seguridad del uso de carbapenems, han logrado reducciones en la duración del tratamiento, con la consiguiente reducción en el coste y en los efectos adversos^{96,97}. En otro estudio pre-post intervención, se observó una reducción significativa de la presión antibiótica de los carbapenems tras las IF⁹⁸. La reducción de la prescripción inadecuada de antimicrobianos es otra de las variables analizadas con mayor frecuencia y que mejora con la presencia del farmacéutico en los PROA⁹⁵. Por otro lado, en relación a los resultados clínicos, aunque son numerosos los estudios que muestran una reducción en la duración de la estancia hospitalaria, los datos son más controvertidos en cuanto a la reducción de la mortalidad^{94,95}, de la misma forma que la disminución en el desarrollo de resistencias⁹⁴. Otro punto a favor de la participación del farmacéutico en la optimización de los antimicrobianos es la relacionada con el consumo global de antimicrobianos y el coste de los mismos^{94,95}.

Sin embargo, a pesar de los múltiples estudios que aportan evidencia sobre el impacto de las IF en la optimización del uso de los antimicrobianos, pocos estudios han clasificado estas IF en función del impacto que suponen⁹⁹. En este sentido puede ser de gran utilidad la herramienta, publicada en 2015, y desarrollada y validada por la Sociedad Francesa de Farmacia Clínica (SFPC), denominada CLEO (*Clinical, Economic and Organizational*)¹⁰⁰. Ésta incluye tres dimensiones independientes para evaluar el impacto clínico, económico y organizativo de las IF (Figura 14). La dimensión clínica se centra en el impacto relacionado con los beneficios en salud desde la perspectiva del paciente: daños evitados, mejora de la calidad de vida y mejora de la adherencia. La dimensión económica evalúa el impacto inmediato de las IF en los costes de la terapia desde la perspectiva de la institución. La dimensión organizativa evalúa el impacto en el proceso de atención, centrándose en la visión de los profesionales de la salud, como reducción del tiempo y disminución de la carga de trabajo. Recientemente ha sido validada para su uso en la práctica clínica habitual¹⁰¹.

1. Clinical Impact

| Score | Impact | Definition: The clinical impact is evaluated according to <u>the most likely case expected</u> , not the worst / best case |
|--|-----------------|--|
| -1C | Negative | The PI can lead to adverse outcomes on clinical status, knowledge, satisfaction, patient adherence and/or quality of life of the patient. |
| 0C | Null | The PI can have no influence on the patient regarding the clinical status, knowledge, satisfaction, patient adherence and or quality of life of the patient. |
| 1C | Minor | The PI can improve knowledge, satisfaction, medication adherence and/or quality of life OR the PI can prevent harm that does not require monitoring/treatment. |
| 2C | Moderate | The PI can prevent harm that requires further monitoring/treatment, but does not lead to or does not extend a hospital stay. |
| 3C | Major | The PI can prevent harm which causes or lengthens a hospital stay OR causes permanent disability or handicap. |
| 4C | Avoids Fatality | The PI can prevent an accident that potentially causes the need for intensive care or death of the patient. |
| UND | Undetermined | The available information does not allow to evaluate clinical impact. |
| <ul style="list-style-type: none"> • The clinical impact is evaluated in terms of the benefit to the patient. • Harm: alteration of physical and mental capacities arising from an accident or illness. • Quality of life: physical function (autonomy, physical abilities, capacity to perform the tasks of daily life etc.), psychological (anxiety, depression, emotions etc.), social (relative to family environment, friends or professional contacts, engaging in personal relationships, participation in social and leisure activities etc.) and somatic (symptoms related to the disease). • Monitoring: monitoring clinically relevant (physiological or psychological) variables, and/or biological parameters. • Treatment: changing therapy or adding an additional medical / surgical treatment. | | |

2. Economic impact

| Score | Impact | Definition |
|--|------------------|---|
| -1E | Increase in cost | The PI increases the cost of the drug treatment. |
| 0E | No change | The PI does not change the cost of drug treatment. |
| 1E | Decrease in cost | The PI cuts the cost of drug treatment. |
| UND | Undetermined | The available information does not allow to evaluate economic impact. |
| <ul style="list-style-type: none"> • The cost of drug therapy contains two main elements: <ul style="list-style-type: none"> ◦ The cost of the drugs ◦ The cost of monitoring drug therapy (e.g., clinical monitoring, kinetics, biological monitoring etc.). • The cost of drug therapy is based on the financial cost for the hospital. | | |

3. Organizational impact

| Score | Impact | Definition |
|---|--------------|---|
| -1O | Negative | The PI reduces the quality of care. |
| 0O | Null | The PI does not change the quality of care. |
| 1O | Positive | The PI increases the quality of care. |
| UND | Undetermined | The available information does not allow to evaluate organizational impact. |
| <ul style="list-style-type: none"> • The organizational impact is coded in terms of the overall impact on the quality of the care process from the perspective of the health care providers (e.g., time saving; improved security, knowledge or job satisfaction for nursing staff; facilitating tasks or teamwork, continuity of care etc.) | | |

Figura 14. Clasificación del impacto clínico, económico y organizativo de las intervenciones farmacéuticas según la herramienta CLEO.

Fuente: Vo HT, et al. CLEO: a multidimensional tool to assess clinical, economic and organisational impacts of pharmacists' interventions. Eur J Hosp Pharm. 2021;28(4):193-200¹⁰⁰.

Dada la evidencia científica de las aportaciones del farmacéutico en el área de los antimicrobianos, algunos países como Inglaterra han incrementado de manera importante el número de farmacéuticos especialistas en los mismos entre 2005 y 2011, con un alto porcentaje de participación en las actividades del PROA¹⁰². Aunque esta misma implicación del farmacéutico también se ha observado en países como Australia, con un papel principalmente clínico, en otros países europeos como Francia, el farmacéutico tiene menor participación en el equipo PROA, desempeñando un rol más relacionado con la monitorización del consumo de antibióticos y la gestión de antimicrobianos restringidos, en comparación con otras actividades. Estas diferencias parecen deberse a que muy pocos hospitales franceses han creado nuevos puestos de trabajo (para farmacéuticos, médicos expertos en enfermedades infecciosas o microbiólogos) para realizar las actividades de los PROA¹⁰³.

Por otro lado, se ha identificado una correlación significativa entre la presencia de un PROA hospitalario y un mayor número de camas¹⁰³. Típicamente, los PROA se han implementado en hospitales universitarios donde los recursos económicos y humanos suelen ser mayores, mientras que hay menor evidencia de la implementación de estos programas en hospitales de menor nivel y en otros ámbitos, como los centros sociosanitarios. Sin embargo, en estos hospitales también se ha identificado un aumento de bacterias resistentes a los antimicrobianos, incluso superior que en los de mayor número de camas¹⁰⁴. Asimismo, se estima que un tercio de los residentes de centros sociosanitarios están colonizados por microorganismos multirresistentes, actuando estos centros como reservorios¹⁰⁵. Por otro lado, los residentes tienen mayor riesgo de padecer una infección debido a las múltiples comorbilidades que padecen, a la fragilidad y a la inmunosenescencia, lo que conduce a una frecuente prescripción de antibióticos¹⁰⁶. Además, el diagnóstico de las enfermedades infecciosas en los residentes es más complejo que en otros pacientes, dadas las características particulares de los mismos como la falta de signos típicos ante infecciones (fiebre, leucocitosis), la presencia de enfermedades concurrentes con síntomas inespecíficos asociados y la alta prevalencia de deterioro cognitivo, lo que dificulta la comunicación de los síntomas¹⁰⁷. Esto se une a que la mayoría de los centros sociosanitarios no tienen instalaciones radiológicas y clínicas ubicadas en los mismos. Por ello, no sólo es importante implementar los PROA en hospitales de tercer nivel y superiores, sino que es necesario desarrollar también estrategias de optimización del uso de antimicrobianos en hospitales de menor tamaño¹⁰⁸ y en centros sociosanitarios^{109,110}.

Una de las barreras para implementar un PROA formal en estos centros, donde los recursos pueden ser más limitados, es que uno o más de estos profesionales no estén presentes. A diferencia de los médicos especialistas en enfermedades infecciosas, cuya figura habitualmente no se contempla en estos hospitales, el farmacéutico sí que está disponible. Según la legislación vigente, es obligatorio el

establecimiento de un Servicio de Farmacia Hospitalaria propio en todos los hospitales, centros de asistencia social y centros psiquiátricos que tengan cien o más camas¹¹¹, por lo que el farmacéutico podría monitorizar las prescripciones de antimicrobianos de estos centros y hacer las recomendaciones necesarias. De hecho, se ha sugerido que el farmacéutico clínico podría desempeñar el papel de liderazgo del PROA, siendo cada vez más frecuente ver estudios publicados de resultados de estos programas dirigidos por farmacéuticos, en lugar de un clínico experto en enfermedades infecciosas¹¹²⁻¹¹⁴. Además, se ha estimado que los beneficios económicos derivados de las IF, aunque difíciles de cuantificar, serían superiores al salario de un farmacéutico¹¹⁵.

JUSTIFICACIÓN

La resistencia a los antimicrobianos está aumentando en todo el mundo y se ha convertido en una de las amenazas más graves para la salud pública. La elevada presión antibiótica y el uso inadecuado de los antibióticos se asocian con mayores tasas de eventos adversos, incluida la infección por *C. difficile*, y el desarrollo y expansión de bacterias resistentes, tanto en hospitales como en la comunidad y centros sociosanitarios, lo que lleva a un aumento de la morbimortalidad y de los costes.

Un alto porcentaje de las prescripciones de antibióticos se consideran innecesarias, y, cuando son necesarias, los antibióticos prescritos suelen ser de un espectro excesivamente amplio o una duración superior a la indicada, por lo que es necesario implementar acciones específicas que ayuden a optimizar el uso de los antimicrobianos.

Aunque la resistencia a los antibióticos no es un problema nuevo, en los últimos años las agencias gubernamentales y reguladoras han desarrollado estrategias para paliar esta crisis mundial. Dado que la reducción del uso excesivo e inadecuado de los antimicrobianos se ha convertido en una prioridad, la mayoría de los países desarrollados han implementado los PROA, que son intervenciones coordinadas que promueven el uso responsable de los antibióticos para mejorar los resultados en salud en los pacientes y reducir las bacterias resistentes a los antibióticos. Para su puesta en marcha, las distintas sociedades científicas recomiendan un equipo multidisciplinar, que incluya, al menos, un médico especialista en enfermedades infecciosas, un microbiólogo experto en resistencias y un farmacéutico clínico experto en antimicrobianos.

Existe amplia evidencia sobre los PROA en hospitales de mayor número de camas, sin embargo, pocos estudios han examinado la implementación de estos programas en hospitales de primer y segundo nivel, donde el problema de las resistencias también es evidente, al igual que en los centros sociosanitarios, que actúan como reservorios de microorganismos multirresistentes. La implementación de los PROA puede ser dificultosa en estos centros, dado que es frecuente que no dispongan de un clínico experto en enfermedades infecciosas. Por esto, cada vez es más frecuente que las actividades del PROA se lleven a cabo por un farmacéutico con formación en antimicrobianos en estos centros. De hecho, múltiples estudios han indicado que el farmacéutico puede desempeñar un papel clave en la promoción del uso óptimo de los agentes antimicrobianos y en la educación de los profesionales sanitarios. Si bien numerosos estudios han reportado un aumento notable de la participación del farmacéutico en los PROA y el impacto en la optimización de la terapia antimicrobiana después de sus intervenciones, e incluso de su liderazgo a la hora de implementar estos programas, se necesita más investigación sobre el impacto clínico y económico.

Por todo lo anterior, hemos llevado a cabo esta Tesis Doctoral, con el fin de diseñar e implantar un PROA, con medidas de intervención educativas y recomendaciones farmacéuticas, tanto en un hospital de segundo nivel como en un centro sociosanitario. Al no disponer de un clínico especialista en enfermedades infecciosas en estos centros, el PROA ha sido desarrollado y coordinado por un farmacéutico, cuantificándose el impacto clínico y económico del mismo.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES

HIPÓTESIS

La hipótesis de este estudio es que el diseño e implantación de un PROA dirigido por un farmacéutico, basado en formación y recomendaciones clínicas, en distintos ámbitos asistenciales (un hospital de segundo nivel asistencial, de menos de 200 camas, y un centro sociosanitario adscrito al anterior), redundará en un mejor uso de los antimicrobianos y en una reducción en el consumo de los mismos, especialmente de los de mayor espectro, así como de los costes asociados a su uso. La disminución del consumo de antimicrobianos, unido a la modificación del perfil de prescripción, se acompañará de una disminución de las resistencias bacterianas, con el consiguiente impacto ecológico.

OBJETIVOS GENERALES

Los objetivos generales de esta Tesis Doctoral son diseñar e implantar un PROA coordinado por un farmacéutico, basado en formación y recomendaciones farmacéuticas, en un hospital de segundo nivel asistencial y un centro sociosanitario adscrito al anterior, sin especialista en enfermedades infecciosas, y cuantificar su impacto clínico, mediante la reducción de la presión antimicrobiana total, y económico.

Para responder a estos objetivos, se divide el estudio en dos partes, una centrada en la implantación del PROA en un hospital de segundo nivel, con medida del impacto clínico, económico y organizativo de las recomendaciones farmacéuticas, y una segunda parte donde se analiza la implantación del PROA en el centro sociosanitario, con el análisis de la adecuación de la prescripción de los antimicrobianos, además del impacto.

PARTE 1.

PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE LOS ANTIMICROBIANOS (PROA) EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL

1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Los objetivos específicos del PROA en un hospital de segundo nivel son:

1. Describir las características de la prescripción de antimicrobianos en el hospital.
2. Evaluar la aceptación de las recomendaciones farmacéuticas realizadas sobre el tratamiento antimicrobiano prescrito.
3. Evaluar el impacto clínico, económico y organizativo de las recomendaciones farmacéuticas.
4. Analizar la reducción de la presión antibiótica tras la implantación del PROA.
5. Modificar el perfil de prescripción, mejorando los indicadores de uso de antimicrobianos basados en el consumo.
6. Mejorar la eficiencia del uso de los antimicrobianos, disminuyendo el coste directo de los mismos.
7. Analizar la influencia de la pandemia por SARS-CoV2 en el consumo de antimicrobianos.
8. Disminuir la densidad de incidencia de infecciones causadas por microorganismos resistentes.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño y período del estudio

Estudio prospectivo de intervención cuasi-experimental antes-después.

El período de estudio del diseño e implantación del PROA en el hospital fue (Figura 15):

- Período pre-intervención:
24 meses (del 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre de 2018).
- Período de intervención:
24 meses (del 1 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2020).

2.2. Ámbito de estudio

El estudio se ha llevado a cabo en el Hospital San Agustín de Linares (HSA), Jaén, perteneciente al SAS, que cuenta con 194 camas de hospitalización de las siguientes especialidades:

- Cirugía general y digestiva.
- Cirugía ortopédica y traumatología.

- UCI.
- Ginecología y obstetricia.
- Hematología.
- Medicina interna.
- Oftalmología
- Otorrinolaringología.
- Pediatría.
- Urología.

2.3. Población de estudio: criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los pacientes adultos hospitalizados en el HSA, que recibieron al menos 24 horas de terapia antimicrobiana y sobre los que se haya realizado una recomendación al prescriptor en relación al tratamiento antimicrobiano prescrito durante el período de estudio.

Se excluyeron los pacientes pertenecientes a servicios clínicos que no generan estancias, es decir, pacientes admitidos en el servicio de urgencias con alta domiciliaria desde el mismo, pacientes ambulatorios o de hospital de día, y pacientes que ingresaron para un procedimiento médico o una cirugía y fueron dados de alta antes de 24 horas (Figura 15).

2.4. Intervención PROA

La intervención general consistió en la implantación de un PROA coordinado por un farmacéutico en un hospital de segundo nivel asistencial (HSA), basado en formación y recomendaciones clínicas, con el fin de optimizar el uso de los antimicrobianos (Figura 15).

a) Creación del equipo PROA

En primer lugar se crea el equipo local PROA en el HSA. El equipo PROA es multidisciplinar generalmente formado, a nivel hospitalario, por el Director Médico, que es a su vez el director del programa, un clínico experto en enfermedades infecciosas, el cuál actúa como coordinador, y, como miembros fijos, un farmacéutico, un microbiólogo y un preventivista. Puede incluir miembros opcionales como un intensivista y un pediatra, entre otros. Dado que el HSA no disponía de un clínico experto en enfermedades infecciosas, ha sido el farmacéutico hospitalario, con formación específica en antimicrobianos, el coordinador del equipo PROA.

Las funciones del equipo PROA fueron las siguientes: presentación del programa a los distintos servicios clínicos del hospital, selección de las guías de tratamiento antimicrobiano, realización de la formación y entrega de material educativo de apoyo, propuesta de recomendaciones clínicas para mejora de la prescripción de antimicrobianos, evaluación periódica de resultados mediante la cumplimentación de indicadores y elaboración de informes trimestrales.

b) Medidas adoptadas por el PROA

- **Presentación del programa**

Explicación y difusión del programa indicando los motivos, objetivos y metodología a los profesionales. Esta tarea es clave para dar a conocer el programa y motivar al personal para su implicación en el mismo. Para ello se realizó una sesión general en el HSA para los responsables y facultativos de los servicios clínicos principalmente implicados en la prescripción de antimicrobianos.

- **Difusión de las guías de referencia y formación**

Durante el período de pre-intervención se revisaron las distintas guías disponibles de tratamiento de enfermedades infecciosas. Se seleccionó la Guía para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas del PRIOAM¹¹⁶, como referencia para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas más comunes en pacientes hospitalizados. Además se elaboraron dípticos de algunos de los síndromes infecciosos más frecuentes en los hospitales de primer y segundo nivel, infecciones respiratorias ([Anexo 1](#)), ITU ([Anexo 2](#)) e infecciones intraabdominales ([Anexo 3](#)), para facilitar el uso en la práctica clínica diaria.

En el período de intervención, se programó un calendario de sesiones en los diferentes servicios clínicos del hospital para difusión de la guía y protocolos. En dichas sesiones se revisaron los contenidos de las guías del PRIOAM, los datos de la epidemiología local difundidos por el laboratorio de microbiología del HSA y los datos de los indicadores basados en el consumo del período pre-intervención. Además se entregó el material educativo de apoyo elaborado en forma de dípticos, cuya versión electrónica se incorporó a la estación clínica digital, accesible para los prescriptores desde cualquier ordenador del hospital.

Por otro lado, al inicio de la pandemia, principalmente en los meses de marzo y abril de 2020, se generalizó el uso de la azitromicina para tratar las infecciones por SARS-CoV2 con el fin de reducir el alto riesgo de las infecciones respiratorias bacterianas asociadas a la infección por COVID-19 y por el efecto antiinflamatorio adicional que tiene este antibiótico¹¹⁷. En este sentido, en junio de 2020, se proporcionó la siguiente información por escrito sobre consideraciones de seguridad en el uso de azitromicina en pacientes con COVID-19: «Aunque existe evidencia in vitro sobre el potencial terapéutico de la azitromicina contra SARS-CoV-2, sugiriéndose que reduce la entrada, replicación y propagación del virus¹¹⁸, en la actualidad la evidencia in vivo es insuficiente. Sólo disponemos de estudios observacionales, con limitaciones y sesgos, que explican una posible sinergia terapéutica del uso de azitromicina e hidroxiclороquina. Ante esta situación y considerando su elevado uso en el tratamiento de pacientes con COVID-19, es importante tener en cuenta que, azitromicina puede producir reacciones adversas graves, tales como riesgo de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes. Los resultados de un estudio prospectivo de cohortes para estimar el riesgo de muerte cardiovascular asociado con la exposición a azitromicina frente a amoxicilina indicaron que la azitromicina se asocia con un aumento significativo del riesgo de muerte cardiovascular dentro de los cinco días de exposición»¹¹⁹.

- **Recomendaciones clínicas**

Las recomendaciones clínicas son intervenciones formativas realizadas por el farmacéutico al médico prescriptor, con el fin de optimizar el uso de los antimicrobianos y modificar los comportamientos de prescripción, cuando son inapropiados, y reforzándolos, cuando son correctos.

El farmacéutico evaluaba la adecuación global de la prescripción calificándose como adecuada o inadecuada e informaba al médico prescriptor, de forma presencial o vía telefónica de la evaluación. El objetivo no era modificar la prescripción del paciente evaluado, sino explicar la razón de la inadecuada o adecuada prescripción con el fin de mejorar la misma. Es decir, son medidas educativas, no impositivas.

Para realizar las recomendaciones clínicas, todos los días lectivos (de lunes a viernes) el farmacéutico identificaba, a través de la prescripción electrónica, a los pacientes hospitalizados en el HSA con prescripción de medicamentos pertenecientes al Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC) clase J01 (antibacterianos de uso sistémico) y clase J02 (antimicóticos de uso sistémico). El farmacéutico exportaba un informe

electrónico que incluía información de la fecha de ingreso, el servicio hospitalario de ingreso y el agente antimicrobiano prescrito con dosis, vía, frecuencia y duración.

- **Evaluación periódica de indicadores: informes para la retroalimentación a los prescriptores**

Se registraron los indicadores del PROA basados en el consumo en una base de datos y se elaboraron trimestralmente informes con la evolución de cada uno de ellos, comparativamente respecto al período pre-intervención y al trimestre anterior. Estos informes se enviaban a los responsables de los servicios clínicos del HSA para su análisis y discusión.

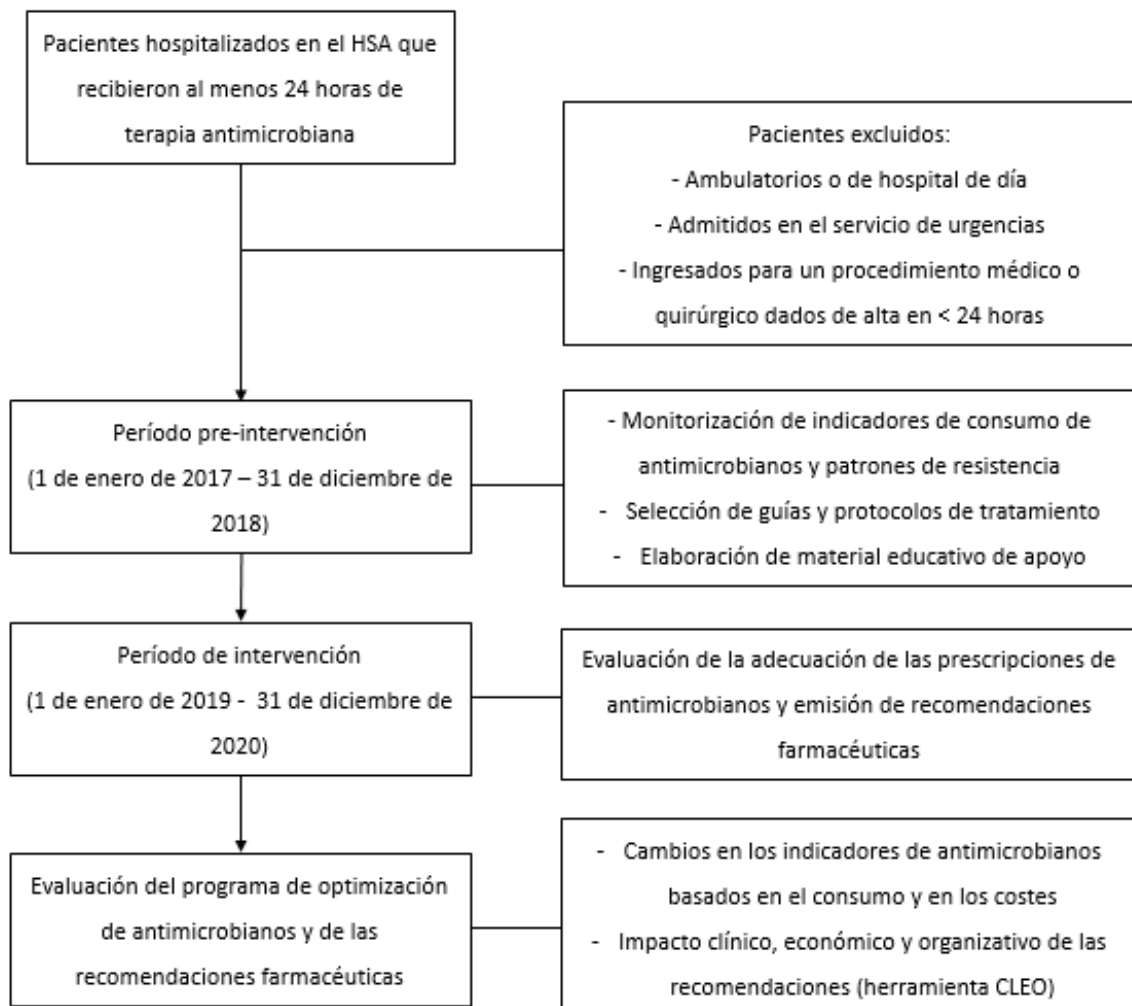


Figura 15. Diagrama de flujo del diseño del estudio en el Hospital San Agustín (HSA).

2.5. Variables

2.5.1. Variables independientes

- **Variables demográficas**

Edad: variable cuantitativa discreta. Definida como el período transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el momento de la inclusión, expresada en años.

Sexo: variable cualitativa dicotómica (hombres/mujeres).

- **Variables clínicas y relacionadas con el tratamiento antimicrobiano**

Alergia a antimicrobianos: variable cualitativa dicotómica (SI/NO).

Servicio clínico prescriptor: variable cualitativa politómica. Los servicios clínicos del HSA se clasificaron en: cirugía general y digestiva, cirugía ortopédica y traumatología, UCI, medicina interna, urología, otros (ginecología y obstetricia, hematología, oftalmología, otorrinolaringología, pediatría).

Tipo de adquisición de la infección: variable cualitativa dicotómica. Las infecciones podían ser de adquisición en la comunidad o IRAS.

Diagnóstico infeccioso al ingreso: variable cualitativa politómica. Se clasificó en: ITR, ITU, infecciones del tracto biliar e infecciones intraabdominales, infecciones osteoarticulares, infecciones de piel y partes blandas (IPPB), fiebre o sepsis sin foco, infecciones de la herida quirúrgica, infecciones gastrointestinales, infecciones relacionadas con el catéter, otras (por ejemplo, infecciones del sistema nervioso central, infecciones oculares, etc.).

Tipo de terapia antimicrobiana: variable cualitativa politómica. La prescripción de la terapia antimicrobiana se clasificó como empírica, si se desconocía el microorganismo causal, o bien dirigida, cuando se identificaba el microorganismo causal. También se tuvo en cuenta si el antimicrobiano estaba prescrito como profilaxis.

Clasificación del antimicrobiano prescrito: variable cualitativa politómica. Los grupos de antimicrobianos fueron: cefalosporinas, penicilinas, carbapenems, quinolonas, nitroimidazoles, glicopéptidos y lipopéptidos, lincosamidas, oxazolidinonas, aminoglucósidos, macrólidos, sulfonamidas, tetraciclinas, antifúngicos, otros.

Duración del tratamiento antimicrobiano: variable cuantitativa continua. Se define como el período transcurrido desde el inicio de la prescripción del antimicrobiano hasta el momento de la suspensión del mismo, expresada en días.

Duración de la hospitalización: variable cuantitativa discreta. Definida como el período transcurrido desde el inicio de la hospitalización hasta el momento del alta hospitalaria, expresada en días.

Clasificación del antimicrobiano prescrito al alta: variable cualitativa politómica. Los grupos de antimicrobianos fueron: cefalosporinas, penicilinas, carbapenems, quinolonas, nitroimidazoles, glicopéptidos y lipopéptidos, lincosamidas, oxazolidinonas, aminoglucósidos, macrólidos, sulfonamidas, tetraciclinas, antifúngicos, otros.

Duración del tratamiento antimicrobiano al alta: variable cuantitativa continua. Definida como el período transcurrido desde el alta del paciente hasta la fecha de fin del tratamiento antimicrobiano en la receta electrónica, expresada en días.

Adecuación de la prescripción del antimicrobiano prescrito al alta: variable cualitativa dicotómica (adecuada/inadecuada).

Resultado clínico tras finalizar la terapia antimicrobiana: variable cualitativa politómica. A los 30 días de finalizar la terapia antimicrobiana se evaluó el resultado clínico clasificándose en: mejoría clínica y resolución de los síntomas, necesidad de otro curso de antibioterapia, no evaluable, exitus.

2.5.2. Variables dependientes

- Variables relacionadas con las recomendaciones farmacéuticas

Aceptación de las recomendaciones farmacéuticas: variable cualitativa politómica. Se clasificó en: aceptación total, aceptación parcial, no aceptada, no evaluable.

Impacto clínico, económico y organizativo de las recomendaciones farmacéuticas: variable cualitativa politómica.

Las recomendaciones realizadas se registraron en la prescripción electrónica y se enfocaron principalmente a medicamentos altamente restringidos como carbapenémicos, antibióticos frente MRSA y fluoroquinolonas¹²⁰, así como en las prescripciones de duración superior a diez días.

Las recomendaciones propuestas se categorizaron en los siguientes tipos:

1. Ajuste de dosis o modificación del intervalo, incluidos los ajustes por enfermedad renal y/o hepática y por razones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas.
2. Cambio de la administración de la vía intravenosa a la oral.
3. Cambio de la terapia antimicrobiana empírica debido a inadecuación (es decir, sustitución por un antimicrobiano más apropiado para optimizar la eficacia o la toxicidad o bien cambio a un régimen equivalente más eficiente).
4. Desescalada terapéutica (cambio del fármaco a uno con menor espectro de actividad antimicrobiana tras identificar el patógeno causante).
5. Escalado terapéutico (cambio de fármaco a uno de mayor espectro porque los patógenos identificados son resistentes al tratamiento que está prescrito).
6. Interrupción debido a una duración excesiva (días de terapia antimicrobiana más allá de la duración indicada sin ninguna justificación clínica para prolongar el curso de la misma).
7. Suspensión por falta de indicación clínica (es decir, uso de antimicrobianos para síndromes no infecciosos o antibióticos para infecciones no bacterianas o bien situación paliativa).
8. Suspensión de uno de los antimicrobianos del tratamiento completo debido a un uso redundante.
9. Otras recomendaciones tales como interacciones o alergias, entre otras.

Para evaluar el impacto potencial de las recomendaciones farmacéuticas se utilizó la herramienta CLEO¹⁰⁰, que evalúa el impacto clínico, económico y organizativo de las mismas (Figura 14).

- **Variables relacionadas con el consumo de antimicrobianos**

Presión antimicrobiana total: variable cuantitativa continua.

La variable principal fue la reducción de la presión antimicrobiana total medida como el cambio en el consumo total de antimicrobianos para el período de intervención frente al período pre-intervención.

Para la monitorización del consumo de los antimicrobianos se utilizó el sistema ATC/DDD, medida de comparación entre centros sanitarios y regiones o países, desarrollado por el *Drug Utilization Research Group* y el *Nordic Council of Medicines*, y revisado y actualizado periódicamente por el *WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology*. La clasificación ATC es un sistema de clasificación internacional de los fármacos que los clasifica en diferentes grupos según el órgano o sistema sobre el que actúan y según sus propiedades químicas, farmacológicas y terapéuticas. Se incluyeron los antibióticos de uso sistémico (grupo J01 del sistema de clasificación ATC de la OMS) y los antimicóticos de uso sistémico (grupo J02). Se excluyeron los consumos de los servicios que no generan estancias: urgencias, consultas externas, dispensación ambulatoria y hospital de día.

Para el cálculo del indicador de consumo total de antimicrobianos se utilizó la DDD media por 1000 estancias (DED). La estancia hospitalaria se define como una cama hospitalaria ocupada por un día, de forma que para un determinado período de tiempo:

Número de estancias = Nº camas x días x ocupación, siendo la ocupación = Nº días cama ocupada / Nº días en que la cama podría haber estado ocupada.

Por tanto, se calculó de la siguiente manera:

$$DED = [\text{Consumo total (en gramos) de antimicrobiano utilizado} / (\text{DDD (en gramos)} \times \text{Total de días de estancia hospitalaria})] \times 1000$$

Ejemplo: Amoxicilina 1 g + ácido clavulánico 200 mg inyectable

Consumo (g): 1404 viales x 1 g = 1404

DDD (g) de amoxicilina/clavulánico parenteral: 3

Estancias (trimestral): 9101

DED (DDD/1000 estancias) = $[1404 / (3 \times 9101)] \times 1000 = 51,42$

Indicadores del uso de antimicrobianos basados en el consumo: variable cuantitativa continua.

Para el objetivo específico de mejora de los indicadores del uso de antimicrobianos basados en el consumo también se utilizó el sistema ATC/DDD. Se tuvieron en cuenta los indicadores consensuados por Gutiérrez-Urbón y cols.⁸⁸ tales como el consumo de

carbapenémicos, por ser agentes de amplio espectro con alto impacto ecológico, el consumo de fluoroquinolonas, por su relación con la selección de resistencias, y el ratio de amoxicilina frente amoxicilina/clavulánico, para potenciar el uso de amoxicilina en infecciones donde el inhibidor no es necesario, entre otros.

Gasto de antimicrobianos: variable cuantitativa continua.

Para el objetivo específico de mejora de la eficiencia del uso de los antimicrobianos, se analizó la reducción del gasto en antimicrobianos para el periodo de intervención versus período pre-intervención, calculado según el coste directo de adquisición de los antimicrobianos, definido como precio de venta al público (PVP), ajustado a las variaciones en el precio.

Análisis de la influencia de la pandemia por SARS-CoV2 en el consumo de antimicrobianos: variable cuantitativa continua.

Se utilizó el sistema ATC/DDD para analizar diferencias en el patrón de prescripción de antimicrobianos. Dado que el primer caso de SARS-CoV2 confirmado en el HSA fue el 8 de marzo de 2020, se comparó el consumo de antimicrobianos del 1 de marzo al 30 de abril de 2020, con el mismo período del año anterior.

Incidencia de infecciones producidas por microorganismos multirresistentes: variable cuantitativa continua.

Se midió la densidad de incidencia de infecciones causadas por microorganismos multirresistentes, definida como el número de aislamientos de MRSA, *K. pneumoniae* BLEE, *E. coli* BLEE, enterobacterias productoras de carbapenemasas, *P. aeruginosa* multirresistente y *C. difficile* en las muestras enviadas para cultivo. Se comparó la media del número de pacientes infectados por microorganismo resistentes por 1000 estancias en los dos períodos.

2.6. Fuentes de información y recogida de datos

2.6.1. Período pre-intervención

Desde el 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre de 2018 (24 meses) se realizó un análisis de los datos a partir de los registros de consumo de antimicrobianos disponibles en el programa de prescripción

electrónica Athos-PRISMA y se elaboraron informes con los indicadores de antimicrobianos basados en el consumo, los cuáles se enviaron trimestralmente a los responsables de los servicios clínicos del HSA. A través del programa electrónico de gestión Athos-GESTION se obtuvieron los informes de consumo de antimicrobianos con el fin de difundir el gasto asociado a los mismos. Asimismo, el servicio de microbiología del HSA elaboró un informe anual de los patrones de resistencia locales a los antimicrobianos.

2.6.2. Período de intervención

Desde el 1 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2020 (24 meses) se realizó la intervención del PROA. Para la identificación de pacientes con prescripción de antimicrobianos se utilizó el programa de prescripción electrónica Athos-PRISMA, mediante el que se obtenía un informe diario de los pacientes con medicamentos prescritos pertenecientes al Sistema ATC clase J01 (antibacterianos de uso sistémico) y clase J02 (antimicóticos de uso sistémico). Para la evaluación de la adecuación global de la prescripción de antimicrobianos se consultaron los datos clínicos y microbiológicos de la historia clínica electrónica del SSPA, DIRAYA. Una vez clasificada en adecuada o inadecuada se informaba al médico prescriptor de la recomendación, de forma presencial o vía telefónica. Dicha recomendación se registró en Athos-PRISMA y en DIRAYA. Además, al igual que en el período de pre-intervención, se elaboraron y enviaron los informes con los indicadores de antimicrobianos basados en el consumo, obtenidos de Athos-PRISMA, y los informes de coste del consumo de antimicrobianos, obtenidos de Athos-GESTIÓN, junto a los informes de los patrones locales de resistencia a antimicrobianos elaborados para cada uno de estos dos años.

Los datos fueron recogidos en papel en un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) diseñado a tal efecto ([Anexo 4](#)). Posteriormente, se registraron en hojas de cálculo de Excel del paquete *Microsoft Office 2013* para *Windows*.

2.7. Análisis estadístico

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo. Las variables cualitativas se presentaron con su distribución de frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas se utilizó la media y la desviación estándar (DE) o bien la mediana y el rango intercuartílico (RIC), en caso de asimetría.

Se estudió la normalidad en ambas variables con el test Shapiro-Wilk. Se realizaron pruebas no paramétricas para las comparaciones. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado (o la prueba exacta de Fisher para frecuencias esperadas menores de 5) para comparar variables cualitativas y la prueba t de Student para variables continuas (o la prueba U de Mann-Whitney para variables continuas no distribuidas normalmente). El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

Para el análisis estadístico se utilizó el software *SPSS Statistics para Windows*, Versión 21.0 (IBM Corp, Armonk, NY, EEUU).

2.8. Consideraciones éticas

El protocolo de estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que son coherentes con la guía de Buena Práctica Clínica (BPC) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), y la legislación vigente. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIM) de la Provincia de Jaén ([Anexo 5](#)).

Todos los datos de carácter personal obtenidos en este estudio son confidenciales y se trataron conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99, y la Ley de Investigación Biomédica (LIB) 14/2007.

Todos los datos recogidos en el estudio fueron registrados de forma anónima, siguiendo estrictamente siguiendo las leyes y normas de protección de datos en vigor a fecha del inicio del estudio (Ley 41/2002 de 14 de noviembre; Ley 15/99 de 15 de diciembre).

Se solicitó la exención administrativa del consentimiento informado de los pacientes ya que las actividades de recomendaciones clínicas y la recogida de información de la historia clínica corresponden con la práctica clínica habitual de los centros asistenciales sanitarios, sin necesidad de realizar entrevista clínica personal al paciente y/o cuidador.

3. RESULTADOS

3.1. Características de la prescripción de antimicrobianos

Se realizaron recomendaciones farmacéuticas en 696 pacientes, con una mediana de edad de 69,5 años (RIC: 59-83) y una media de $59,3 \pm 16,5$, siendo el 41,2% mujeres. El 12,6% eran alérgicos a algún antibiótico, de los cuáles el 68,2% correspondía a alergia a beta-lactámicos.

La [Tabla 3](#) describe las características de las prescripciones de antimicrobianos en las que se realizaron las recomendaciones farmacéuticas. El servicio clínico prescriptor, en más de la mitad de los casos (55,5%), fue medicina interna. La infección adquirida en la comunidad fue el tipo de adquisición de la infección más frecuente (78,3%). La ITR fue el foco de infección más común (29,8%), seguido de la ITU (25,7%) y la infección del tracto biliar e intraabdominal (17,2%). La terapia antimicrobiana fue prescrita mayoritariamente de forma empírica (71,8%). La prescripción en monoterapia fue superior en recomendaciones propuestas a la politerapia (64% vs 36%), al igual que la vía de administración parenteral respecto la oral (94,7 vs 5,3%). Las recomendaciones sobre cefalosporinas, quinolonas, penicilinas y carbapenémicos representaron más de dos tercios del total (67,8%). Los antimicrobianos más comunes en los que se realizaron las recomendaciones fueron levofloxacino (16,3 %) y ceftriaxona (14,3%).

La mediana de duración del tratamiento (sin incluir la profilaxis) fue de 9 días (RIC: 6-14), la media de $10,5 \pm 8,7$ días. Se tomaron muestras microbiológicas en el 66,8% de los casos. La mediana de duración de la hospitalización fue de 11 días (RIC: 6-18), la media de $14,7 \pm 13,3$ días.

A más de un tercio de los pacientes (37,9%) se le prescribió un antimicrobiano al alta, con una mediana de duración de 20 días (RIC: 13-23) y una media de $17,3 \pm 10,3$ días. De estas prescripciones realizadas al alta, el 32,8% se clasificaron como inadecuadas. Tan solo el 4,4% de los pacientes dados de alta reingresaron por causas relacionadas con la patología infecciosa. No hubo diferencias en relación a la tasa de reingreso por infección entre los pacientes con recomendaciones aceptadas (4,5%) frente a aquellos con recomendaciones no aceptadas (5,3%). Tampoco encontramos diferencias en la duración de la hospitalización entre las recomendaciones aceptadas, con una media de $15,0 \pm 13,6$ días y una mediana de 11 (RIC: 6-18) días, y las no aceptadas, media: $15,2 \pm 11,6$ días; mediana: 12 (RIC: 8-20) días. Sin embargo, aunque no hay significación estadística, sí que vemos un impacto positivo en cuanto a reingresos y duración de la estancia hospitalaria en las recomendaciones aceptadas frente a las no aceptadas.

Tabla 3. Características de las prescripciones de antimicrobianos en las que se realizaron las recomendaciones farmacéuticas en el HSA y tasa de aceptación.

| Recomendaciones clínicas | N (%) | Aceptación (%) |
|--|--------------|-----------------------|
| Servicios clínico prescriptor | | |
| Medicina interna | 470 (55,5) | 403 (85,7) |
| Cirugía general y digestiva | 124 (14,6) | 113 (91,1) |
| Urología | 104 (12,3) | 96 (92,3) |
| Cirugía ortopédica y traumatología | 101 (11,9) | 95 (94,1) |
| Unidad de cuidados intensivos | 28 (3,3) | 25 (89,3) |
| Otros | 20 (2,4) | 16 (80,0) |
| Tipo de adquisición de la infección | | |
| Infección adquirida en la comunidad | 663 (78,3) | 590 (89,0) |
| IRAS | 184 (21,7) | 158 (85,7) |
| Síndrome clínico | | |
| Infección del tracto respiratorio | 252 (29,8) | 222 (88,1) |
| Infección urinaria | 218 (25,7) | 188 (86,2) |
| Infección de la vía biliar e intraabdominal | 146 (17,2) | 134 (91,7) |
| Infección osteoarticular | 83 (9,8) | 81 (97,6) |
| Infección de piel y partes blancas | 42 (5,0) | 32 (76,2) |
| Fiebre o sepsis sin foco | 29 (3,4) | 23 (79,3) |
| Infección de la herida quirúrgica | 22 (2,6) | 18 (81,8) |
| Infección gastrointestinal | 9 (1,1) | 7 (77,8) |
| Infección de sangre relacionada con el catéter | 8 (0,9) | 8 (100) |
| Otras (p.e. infección del SNC, uveítis, etc.) | 38 (4,5) | 35 (92,1) |
| Tipo de terapia | | |
| Empírica | 608 (71,8) | 536 (88,2) |
| Dirigida | 165 (19,5) | 139 (84,2) |
| Profilaxis | 74 (8,7) | 73 (98,6) |
| Número de antimicrobianos prescritos | | |
| Monoterapia | 542 (64,0) | 473 (87,3) |
| Politerapia | 305 (36,0) | 275 (90,2) |
| Vía de administración | | |
| Parenteral | 802 (94,7) | 709 (88,4) |
| Oral | 45 (5,3) | 39 (86,7) |
| Clase de antimicrobiano | | |
| Cefalosporinas | 233 (27,5) | 205 (88,0) |
| Fluoroquinolonas | 194 (22,9) | 169 (87,1) |
| Penicilinas | 160 (18,9) | 143 (89,4) |
| Carbapenémicos | 87 (10,3) | 70 (80,5) |
| Nitroimidazoles | 54 (6,4) | 52 (96,3) |
| Glicopéptidos y lipopéptidos | 29 (3,4) | 26 (89,7) |
| Lincosamidas | 26 (3,1) | 25 (96,2) |
| Oxazolidinonas | 23 (2,7) | 21 (91,3) |

| | | |
|-----------------|---------|----------|
| Antifúngicos | 8 (0,9) | 6 (75,0) |
| Aminoglucósidos | 7 (0,8) | 6 (85,7) |
| Macrólidos | 6 (0,7) | 6 (100) |
| Tetraciclinas | 6 (0,7) | 6 (100) |
| Sulfonamidas | 6 (0,7) | 5 (83,3) |
| Otros | 8 (0,9) | 8 (100) |

IRAS: infección relacionada con la asistencia sanitaria; SNC: sistema nervioso central

3.2. Recomendaciones farmacéuticas

Durante el período de intervención se propusieron 847 recomendaciones farmacéuticas sobre la prescripción de antimicrobianos (correspondientes a los 696 pacientes). La mediana de días desde el inicio del tratamiento hasta el día de la recomendación propuesta fue de 4 (RIC: 1-8), con una media de $5,5 \pm 5,7$.

La tasa de aceptación general de las recomendaciones fue del 88,3%. No se aceptaron el 5% de las mismas, por no estar el médico de acuerdo con la recomendación en ese momento, mientras que el resto no se pudieron evaluar por alta domiciliaria u otros motivos (Figura 16).

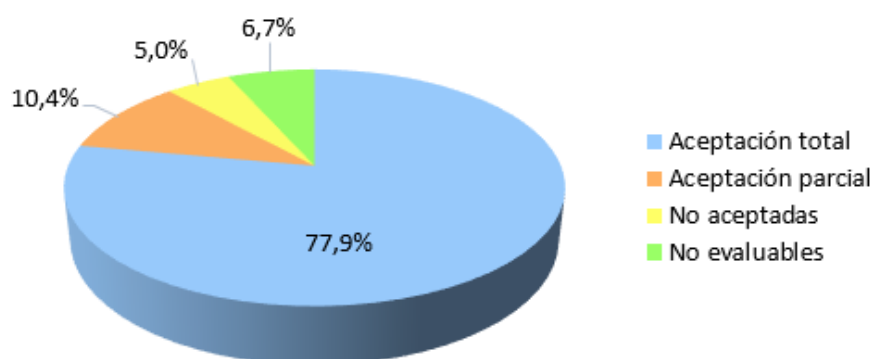


Figura 16. Grado de aceptación de las recomendaciones.

En la Tabla 3 se describe la tasa de aceptación de las recomendaciones farmacéuticas según las características de la prescripción de antimicrobianos. El porcentaje de aceptación fue superior en pacientes mujeres (90,4%) que en hombres (86,9%), al igual que en pacientes sin alergia a antimicrobianos (88,7%) respecto a aquellos con alergia (85,2%). Medicina interna fue el servicio prescriptor con menor aceptación de las recomendaciones (85,7%), mientras que cirugía ortopédica y

traumatología fue el de mayor aceptación (91,1%). Las recomendaciones realizadas en infecciones adquiridas en la comunidad tuvieron mejor aceptación (89%) que las IRAS (85,7%). Las recomendaciones propuestas en bacteriemias relacionadas con el catéter (100%) e infecciones osteoarticulares (97,6%) fueron las de mejor aceptación, mientras que la IPPB (76,2%) y la infección gastrointestinal (77,8%) fueron las de peor aceptación. La aceptación fue superior en la terapia empírica que en la terapia dirigida (88,2% vs 84,2%) e inferior a la profilaxis (88,2% vs 98,6%).

En la [Tabla 4](#) se muestran los tipos de recomendaciones farmacéuticas propuestas y la tasa de aceptación de las mismas. La interrupción de la terapia antimicrobiana debido a una duración excesiva fue la recomendación de mayor frecuencia (23,4%), seguida de la desescalada terapéutica (15,3%). El cambio de la administración intravenosa a la oral tuvo la tasa de aceptación más baja (80,6%), mientras que la aceptación fue del 100% en el ajuste de dosis o modificación del intervalo posológico.

Tabla 4. Recomendaciones farmacéuticas realizadas en el HSA clasificadas por tipo de intervención y tasa de aceptación.

| Recomendaciones farmacéuticas | N (%) | Aceptación (%) |
|---|------------------|-----------------------|
| Discontinuación debido a una duración excesiva | 198 (23,4) | 172 (86,9) |
| Desescalada terapéutica | 130 (15,3) | 105 (80,8) |
| Ajuste de dosis o modificación del intervalo posológico | 128 (15,1) | 128 (100) |
| Suspensión de uno de los antimicrobianos del tratamiento debido a un uso redundante | 103 (12,2) | 97 (94,2) |
| Cambio de la administración de la vía intravenosa a la oral | 93 (11,0) | 75 (80,6) |
| Cambio de la terapia antimicrobiana empírica debido a inadecuación | 85 (10,0) | 72 (84,7) |
| Escalado terapéutico | 58 (6,9) | 55 (94,8) |
| Suspensión por falta de indicación clínica | 44 (5,2) | 37 (84,1) |
| Otras | 8 (0,9) | 7 (87,5) |
| Total recomendaciones farmacéuticas | 847 (100) | 748 (88,3) |

La [Figura 17](#) describe el impacto clínico, económico y organizativo potencial de las recomendaciones farmacéuticas clasificadas a través de la herramienta CLEO ([Figura 14](#))¹⁰⁰.

A continuación se describen algunos ejemplos de recomendaciones de cada tipo según los distintos impactos analizados.

En cuanto al impacto clínico, el número de recomendaciones evitadas o fatales fue de 30 (3,5%), por ejemplo, daptomicina utilizada para tratar una neumonía complicada en paciente con sepsis o con un shock séptico causado por *P. aeruginosa* tratada con ceftriaxona. Casi la mitad (n=353) se clasificaron como mayores (41,7%), por ejemplo, trombocitopenia en un paciente tratado con linezolid o paciente con alergia conocida a beta-lactámicos tratado con amoxicilina/ácido clavulánico. El 37,8% de las recomendaciones (n=320) se clasificaron como moderadas, por ejemplo, el cambio de formulación intravenosa a oral o ciprofloxacino para tratar una ITU no complicada. Las recomendaciones de impacto menor (n=95) o nulo (n=49) representaron el 17% del total, por ejemplo, discontinuación de metronidazol en combinación con meropenem en una apendicitis perforada. No se observaron eventos adversos después aceptar una recomendación, por lo que ninguna se clasificó como impacto clínico negativo.

En relación al impacto económico, la mayoría ocasionaron una disminución en el coste (n=671, 79,2%), por ejemplo, la desescalada de daptomicina a cloxacilina en paciente con aislamiento de MRSA, la suspensión de metronidazol en terapia combinada con un antibiótico con cobertura anaerobia como meropenem o piperacilina/tazobactam en infecciones del tracto biliar e intraabdominales o la terapia secuencial de vía intravenosa a oral. Algunas de las recomendaciones (n=153, 18,1%) ocasionaron un incremento en el coste, por ejemplo, el escalado terapéutico de amoxicilina/clavulánico a piperacilina/tazobactam en una neumonía tras identificación del microorganismo causante (*P. aeruginosa*) o de ceftriaxona a ertapenem en una ITU complicada tras aislar *E. coli* BLEE en el urocultivo. Una minoría (n=23, 2,7%) no ocasionaron cambios en el coste, por ejemplo, fosfomicina/trometamol pauta en el desayuno en lugar de 2 horas después de la cena, al acostarse, o prescripción de ceftriaxona 1 g viales cada 24 horas sin especificar la vía de administración (intravenosa, subcutánea o intramuscular).

En cuanto al impacto organizativo de las recomendaciones farmacéuticas, el 47,5% (n=402) tuvieron un impacto positivo, por ejemplo, prescripción de cefditoreno 200 mg comprimidos cada 12 horas en paciente con ITU no complicada (presentación de fármaco no disponible en la GFT del hospital) en la que se recomienda el cambio a fosfomicina/trometamol 3 g sobres en dosis única. El 37,4% (n=317) tuvieron un impacto organizativo nulo, por ejemplo, paciente con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina=15 ml/min) con prescripción de piperacilina 4 g/tazobactam 0,5 g cada 8 horas en el que se cambió el intervalo posológico a cada 12 horas. Un 15,1% (n=128) se clasificaron como impacto organizativo negativo, por ejemplo, prescripción de vancomicina vía intravenosa en lugar de vía oral para un paciente con *C. difficile*, ya que la elaboración de la solución oral se realiza de forma habitual en el servicio de farmacia hospitalaria.

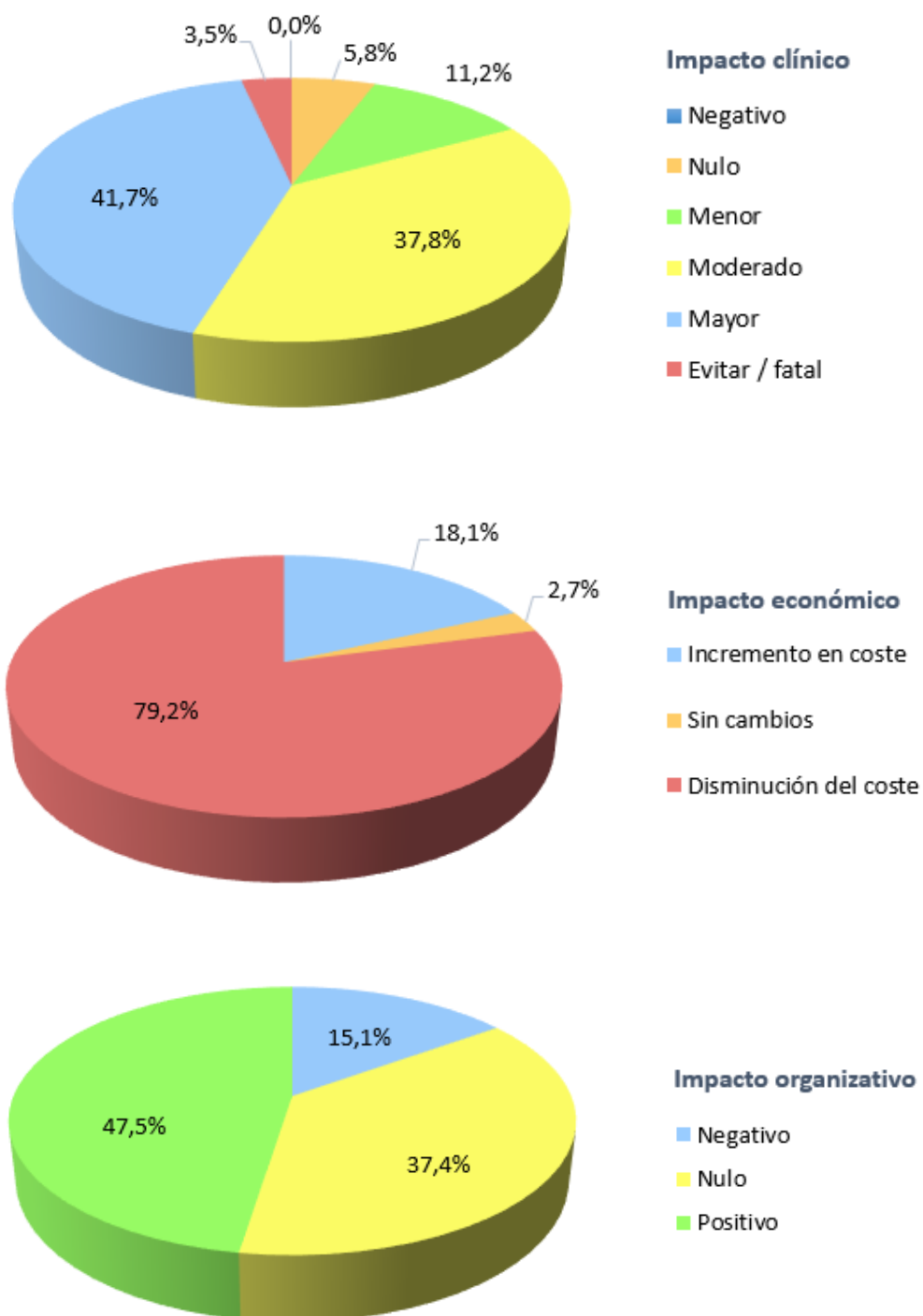


Figura 17. Impacto clínico, económico y organizativo de las recomendaciones farmacéuticas realizadas en el HSA según la herramienta CLEO¹⁰⁰.

3.3. Consumo de antimicrobianos

La prueba de Q de Cochran para comparar los 4 años del período de estudio dos a dos mostró diferencias en las DED entre los años pre-intervención e intervención, mientras que no hubo diferencias significativas en las DED entre los años 2017 y 2018 ni entre los años 2019 y 2020, los cuáles, al no haber diferencia, se unieron para las comparaciones.

Gráficamente se observa cómo los valores más altos en gasto de antimicrobianos fueron en 2017 y en 2018, mientras que existe una similitud en los años 2019 y 2020 exceptuando el primer trimestre de 2020 donde el gasto en antimicrobianos fue mayor comparado con los demás trimestres de su mismo año y el anterior (Figura 18).

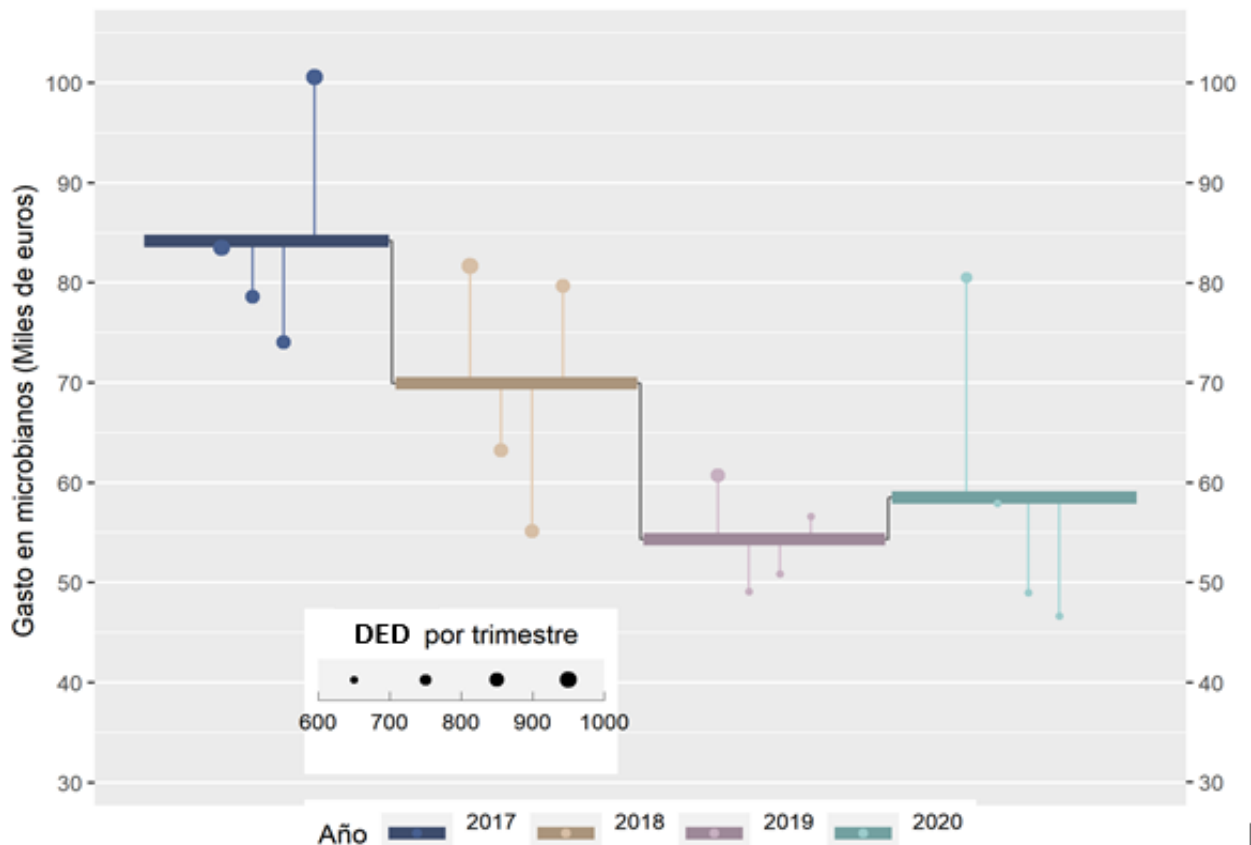


Figura 18. Comparación por años del período de estudio del consumo de antimicrobianos.

DED: DDD por 1000 estancias.

Además, se puede observar una clara correlación entre las DED y el gasto en antimicrobianos. Por esta razón, para el gasto en antimicrobianos también se hicieron las comparaciones entre los años pre-intervención (2017-2018) y post-intervención (2019-2020) (Figura 19).

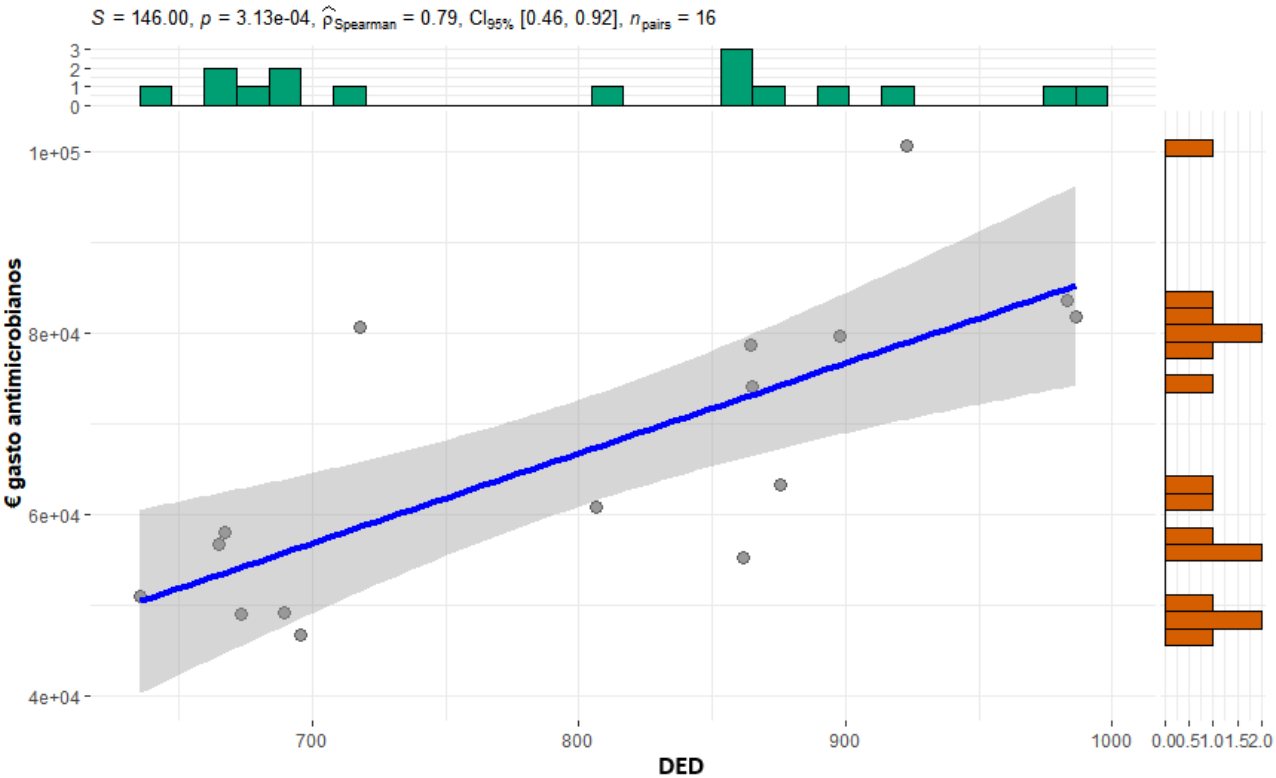


Figura 19. Correlación entre DED y gasto en antimicrobianos.

DED: DDD por 1000 estancias.

En la Figura 20 se representa la comparativa media de DED por trimestres del período pre-intervención e intervención, mientras que en la Figura 21 se representa la comparativa media del gasto en antimicrobianos por trimestres de ambos períodos. Gráficamente se observa como la tendencia entre los trimestres es similar entre los períodos, con diferencias entre los años pre-intervención e intervención, teniendo los años pre-intervención un valor superior tanto en DED total como en gasto en antimicrobianos.

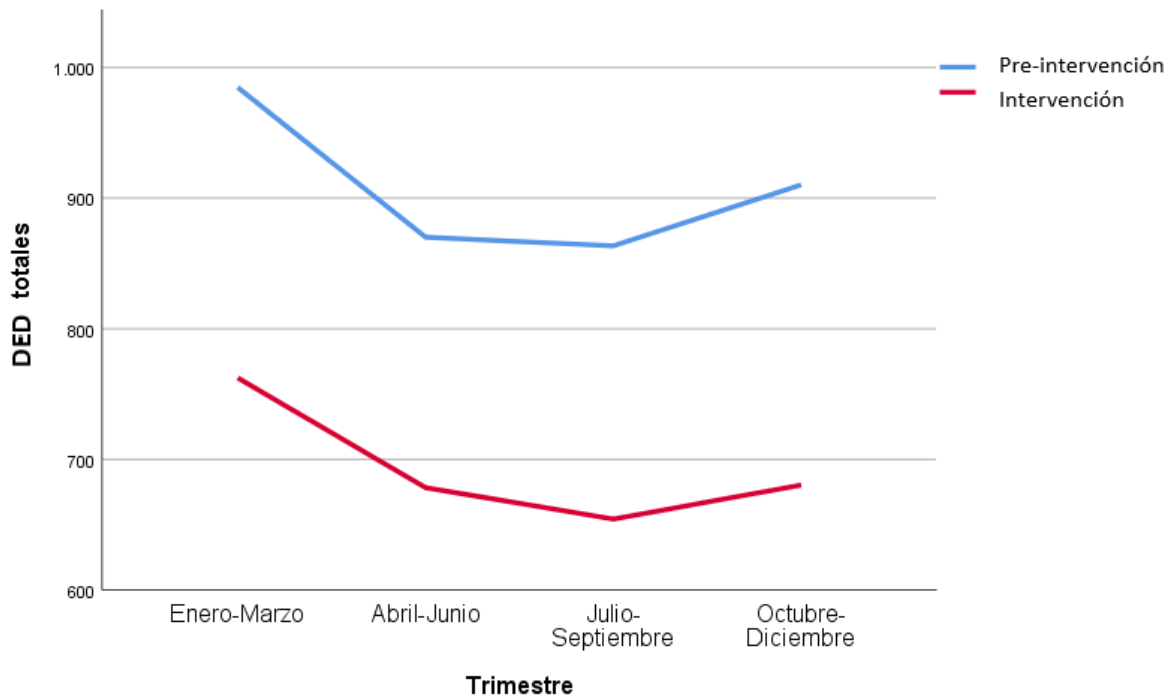


Figura 20. Comparativa media de DED por trimestres.

DED: DDD por 1000 estancias.

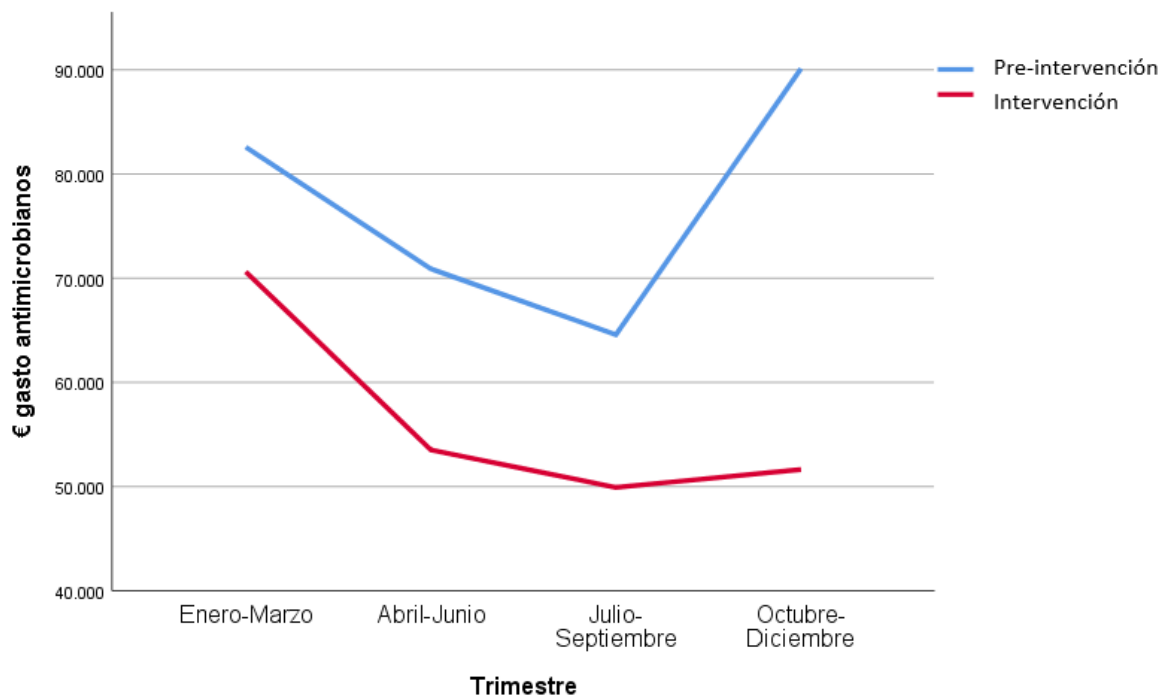


Figura 21. Comparativa media de gasto en antimicrobianos por trimestres.

En la [Tabla 5](#) se comparan los indicadores basados en el consumo⁸⁸ y el gasto en antimicrobianos entre los dos períodos.

El consumo total de antimicrobianos tuvo una reducción estadísticamente significativa de 907,1 DED en el periodo pre-intervención a 693,8 DED en el periodo de intervención (-23,5%; p=0,012) y, en concreto el de antibacterianos sistémicos (-23,1%; p=0,012). En cuanto a los antibióticos de uso restringido¹¹⁹, hubo una reducción muy significativa, tanto en carbapenémicos, con una reducción superior al 52,4% (73,3 vs 34,9 DED; p=0,012), como en fluoroquinolonas con un 47,3% (181,9 vs 95,8 DED; p=0,012). También en el otro grupo de antibióticos restringidos, los agentes anti-MRSA, con un aumento del ratio agentes anti-MSSA (cloxacilina y cefazolina) / agentes anti-MRSA (glucopéptidos, daptomicina, linezolid, tedizolid, dalbavancina y ceftarolina) del 27,8% (1,3 vs 1,8; p=0,025). No se encontraron diferencias en el resto de indicadores del uso de antimicrobianos basados en el consumo⁸⁸, exceptuando el de fosfomicina que aumentó en un 184,2%.

Tabla 5. Comparación entre períodos de los indicadores de uso de antimicrobianos basados en el consumo⁸⁸ y el gasto de antimicrobianos en el HSA.

| DED, media por trimestre | Pre-intervención^a | Intervención^b | p-valor |
|--|-------------------------------------|---------------------------------|----------------|
| Consumo total de antimicrobianos | 907,1 | 693,8 | 0,012 |
| Consumo global de antibacterianos sistémicos | 874,6 | 672,5 | 0,012 |
| Consumo global de antifúngicos sistémicos | 32,5 | 21,3 | 0,069 |
| Consumo de carbapenémicos | 73,3 | 34,9 | 0,012 |
| Consumo de fluoroquinolonas | 181,9 | 95,8 | 0,012 |
| Consumo de macrólidos | 31,1 | 35,9 | 0,401 |
| Consumo de metronidazol | 32,1 | 19,6 | 0,069 |
| Consumo de fosfomicina | 1,9 | 5,4 | 0,012 |
| Terapia secuencial | 0,4 | 0,5 | 0,484 |
| Ratio agentes anti-MSSA / agentes anti-MRSA | 1,3 | 1,8 | 0,025 |
| Ratio amoxicilina / amoxicilina-clavulánico | 0,1 | 0,1 | 0,779 |
| Ratio amoxicilina-clavulánico / piperacilina-tazobactam | 4,6 | 3,7 | 0,093 |
| Coste de antimicrobianos (€), media por trimestre | 77.044,5 | 56.425,3 | 0,012 |

^a1 de enero de 2017 – 31 de diciembre de 2018; ^b1 de enero de 2019 – 31 de diciembre de 2020

En la tabla no se han incluido algunos indicadores como el consumo de nuevos betalactámicos y ratio fluconazol/equinocandinas por tener un consumo muy bajo.

DED: dosis diaria definida (DDD) por 1000 estancias; MRSA: *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente; MSSA: *Staphylococcus aureus* meticilin-sensible; RIC: rango intercuartílico.

De la misma manera que las DED, el gasto en antimicrobianos también se redujo significativamente ($p=0,012$) en un 26,8%, siendo la mediana de ahorro por trimestre entre el periodo pre-intervención y el de intervención de 20.619,2€. El gasto total del período pre-intervención fue de 616.356,1€, mientras que en el período de intervención fue de 451.402,6€, siendo el ahorro total durante el período de estudio de 164.953,5€.

Si analizamos los distintos antibióticos (Tabla 6), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las DED de amoxicilina, amoxicilina/clavulánico, ertapenem, meropenem e imipenem, fluoroquinolonas, vancomicina y aminoglucósidos, con una reducción de las mismas, y de fosfomicina, con un aumento de las DED. En el resto de antibióticos no hubo diferencias.

Tabla 6. Comparación entre períodos de DED de antibióticos en el HSA.

| DED, media por trimestre | Pre-intervención ^a | Intervención ^b | p-valor |
|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------|
| Amoxicilina | 23,3 | 18,0 | 0,012 |
| Amoxicilina-ácido clavulánico | 176,4 | 136,7 | 0,017 |
| Piperacilina-tazobactam | 39,3 | 37,8 | 0,674 |
| Ertapenem | 7,9 | 3,0 | 0,012 |
| Meropenem e imipenem | 65,4 | 31,8 | 0,012 |
| Cefazolina | 31,0 | 39,3 | 0,05 |
| Ceftriaxona y cefotaxima | 105,8 | 120,4 | 0,263 |
| Ceftazidima y cefepime | 10,8 | 8,1 | 0,327 |
| Fluoroquinolonas | 181,9 | 95,8 | 0,012 |
| Tigeciclina | 2,4 | 1,1 | 0,401 |
| Cloxacilina | 20,2 | 17,1 | 0,327 |
| Vancomicina | 9,0 | 5,9 | 0,036 |
| Teicoplanina | 4,4 | 2,7 | 0,263 |
| Daptomicina | 6,4 | 5,3 | 0,575 |
| Linezolid | 19,8 | 18,4 | 0,575 |
| Sulfametoxazol-trimetoprim | 4,2 | 2,6 | 0,575 |
| Clindamicina | 19,1 | 19,4 | 1 |
| Metronidazol | 32,1 | 19,6 | 0,069 |
| Azitromicina | 31,1 | 35,9 | 0,401 |
| Aminoglucósidos | 22,4 | 10,5 | 0,012 |
| Fosfomicina | 1,9 | 5,4 | 0,012 |
| Fluconazol | 23,4 | 16,9 | 0,123 |
| Otros azoles | 3,2 | 2,5 | 0,674 |
| Anfotericina | 4,6 | 0,9 | 0,063 |
| Equinocandinas | 1,4 | 1,1 | 0,499 |

^a1 de enero de 2017 – 31 de diciembre de 2018 ^b1 de enero de 2019 – 31 de diciembre de 2020
DED: dosis diaria definida (DDD) por 1000 estancias.

3.4. Influencia del SARS-CoV2 en el consumo de antimicrobianos

A nivel hospitalario, no se encontraron diferencias entre el período comprendido entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020 (498,6 DED), comparado con el mismo período del año anterior (471,6 DED), observándose incluso una reducción en el consumo de antimicrobianos del 5,4%. Sin embargo, sí que se observó un mayor consumo en este período de las cefalosporinas de 3ª generación, cefotaxima y ceftriaxona (97,3 DED en 2020 frente 77,1 DED en 2019; $p < 0,001$), al igual que de macrólidos, en concreto, azitromicina (44,9 DED en 2020 frente 19,9 DED en 2019; $p < 0,001$).

3.5. Infecciones por microorganismos resistentes a antimicrobianos

En relación a las resistencias a antimicrobianos, no se observaron diferencias entre el período pre-intervención e intervención en los microorganismos reflejados en la [Tabla 7](#).

Tabla 7. Número de pacientes infectados por microorganismos resistentes por 1000 estancias.

| N pacientes con infección por microorganismos resistentes por 1000 estancias, media por trimestre | Pre-intervención | Intervención | p-valor |
|---|------------------|--------------|---------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> meticilin-resistente | 0,36 | 0,35 | 0,889 |
| <i>Escherichia coli</i> BLEE | 0,58 | 0,58 | 0,944 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE | 0,26 | 0,24 | 0,575 |
| Enterobacterias productoras de carbapenemasas | 0,01 | 0,02 | 0,655 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente | 0,03 | 0,15 | 0,058 |
| <i>Clostridioides difficile</i> | 0,10 | 0,11 | 0,833 |

BLEE: Betalactamasas de Espectro Extendido

En la [Figura 22](#) se representa gráficamente la media del número de pacientes infectados por microorganismos resistentes por 1000 estancias en cada año.

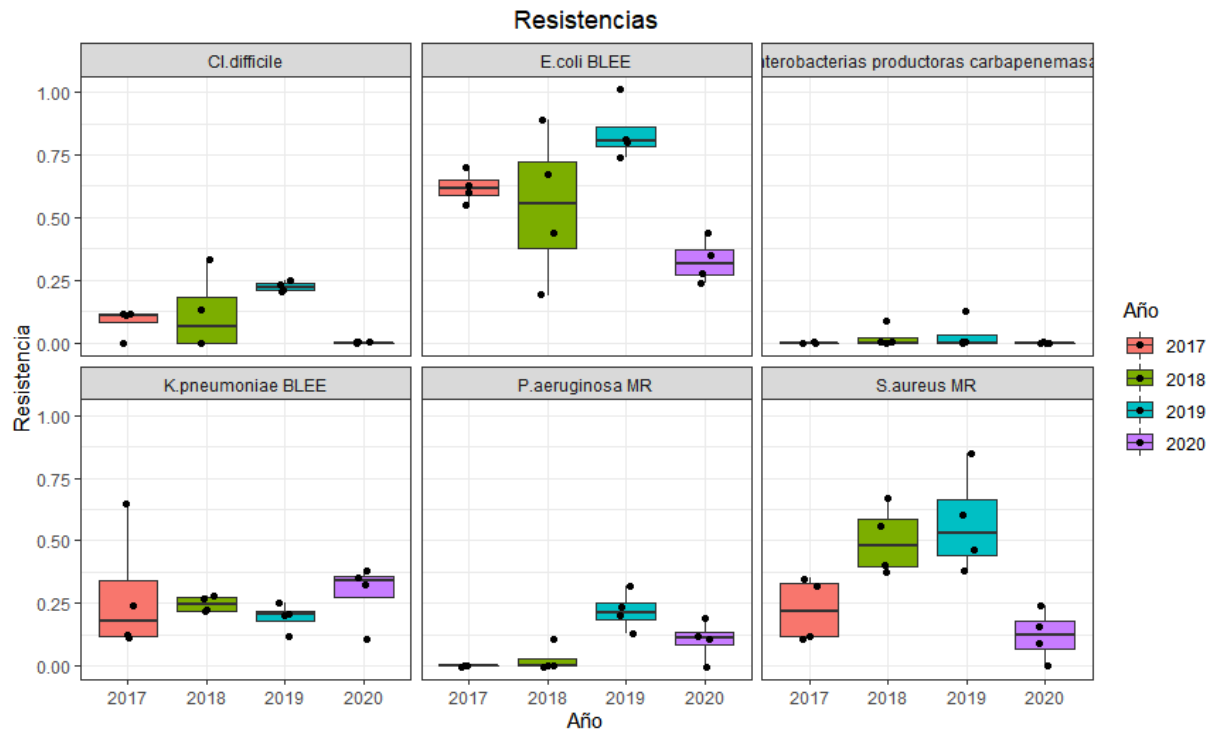


Figura 22. Media del número de pacientes infectados por microorganismo resistente por 1000 estancias según el año.

BLEE: Betalactamasas de Espectro Extendido

PARTE 2.

PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE LOS ANTIMICROBIANOS (PROA) EN UN CENTRO SOCIOSANITARIO

1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Los objetivos específicos del PROA en un centro sociosanitario son:

1. Describir las características de los residentes con prescripción de antimicrobianos.
2. Evaluar la adecuación de las prescripciones de antimicrobianos.
3. Identificar factores relacionados con las prescripciones inadecuadas de antimicrobianos.
4. Analizar la reducción de la presión antibiótica tras la implantación del PROA.
5. Modificar el perfil de prescripción, mejorando los indicadores de uso de antimicrobianos basados en el consumo.
6. Mejorar la eficiencia del uso de los antimicrobianos, disminuyendo el coste directo de los mismos.
7. Analizar la influencia de la pandemia por SARS-CoV2 en el consumo de antimicrobianos.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño y período del estudio

Estudio prospectivo de intervención cuasi-experimental antes-después.

El período de estudio del diseño e implantación del PROA en el centro sociosanitario fue (Figura 23):

- Período pre-intervención:
18 meses (del 1 de enero de 2018 al 30 de junio de 2019).
- Período de intervención:
18 meses (del 1 de julio de 2019 al 31 de diciembre de 2020).

2.2. Ámbito de estudio

Centro Residencial para Personas Mayores de Linares (CRPM), Jaén, con 264 camas y prestación farmacéutica adscrita al Servicio de Farmacia Hospitalaria del HSA¹²¹. El CRPM cuenta con cuatro plazas de médicos geriatras, actuando uno de ellos como Director Asistencial.

2.3. Población de estudio: criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron los residentes institucionalizados en el CRPM, sobre los que se hubiera prescrito algún tratamiento antimicrobiano durante el período de estudio. Sólo se incluyeron los antimicrobianos prescritos por sospecha de ITR, ITU e IPPB, dada su alta prevalencia en los centros sociosanitarios en comparación con otras enfermedades infecciosas. Para el análisis de la adecuación, se excluyeron las infecciones confirmadas por SARS-CoV2 sin sospecha de coinfección bacteriana o fúngica y las prescripciones de antimicrobianos para profilaxis (Figura 23).

2.4. Intervención

La intervención general consistió en la implantación de un PROA coordinado por un farmacéutico en un centro sociosanitario (CRPM), basado en formación y recomendaciones clínicas, con el fin de optimizar el uso de los antimicrobianos (Figura 23).

a) Creación del equipo PROA

En primer lugar se crea el equipo local PROA en el CRPM. El equipo PROA es multidisciplinar generalmente formado, a nivel comunitario, por el Director de Salud, que es a su vez el director del programa, por lo que uno de los médicos geriatras del centro, Director Asistencial del mismo, representó esta figura en el equipo. Dado que, ni el centro sociosanitario ni el hospital al que está adscrito, disponía de un clínico experto en enfermedades infecciosas, fue el farmacéutico de hospital el coordinador del equipo PROA. Además se incorporó un microbiólogo y un preventivista.

Las funciones del equipo PROA fueron las mismas que en el hospital: presentación del programa al resto de médicos del CRPM, selección de las guías de tratamiento antimicrobiano; realización de la formación y entrega de material educativo de apoyo, propuesta de recomendaciones clínicas para mejora de la prescripción de antimicrobianos, evaluación periódica de resultados mediante la cumplimentación de indicadores y elaboración de informes trimestrales.

b) Medidas adoptadas por el PROA

- **Presentación del programa**

Explicación y difusión del programa indicando los motivos, objetivos y metodología a los profesionales. Esta tarea es clave para dar a conocer el programa y motivar al personal para su implicación en el mismo. Para ello se realizó una sesión general en el CRPM dirigida a los médicos geriatras del centro.

- **Difusión de las guías de referencia y formación**

Durante el período de pre-intervención se revisaron las distintas guías disponibles de diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas en atención primaria. Se estableció la Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Área Aljarafe¹²² como referencia para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas más comunes en centros sociosanitarios, ya que esta guía contempla un apartado específico para el tratamiento en ancianos institucionalizados. También se tuvieron en cuenta el cumplimiento de los criterios de Loeb¹²³. Se programó una sesión clínica para revisar los contenidos de la guía, los datos de patrones de resistencia locales y los indicadores. También se entregó un tríptico de los síndromes infecciosos más prevalentes en los centros sociosanitarios (ITR, ITU e IPPB) (Anexo 6).

Con el fin de reducir los riesgos de transmisión de microorganismos de una persona a otra o desde una localización a otra, se realizó un taller dirigido al personal de enfermería y resto de profesionales del centro con difusión de infografías sobre higiene de manos (Anexo 7) y sobre transporte y bacterias multirresistentes (Anexo 8). También se entregó a los familiares de los residentes una infografía con información sobre bacterias multirresistentes en centros residenciales (Anexo 9).

De igual forma que en el hospital, en el CRPM, también se proporcionó, en junio de 2020, la información por escrito sobre las consideraciones de seguridad en el uso de azitromicina en pacientes con COVID-19¹¹⁷⁻¹¹⁹.

- **Recomendaciones clínicas**

El farmacéutico evaluó la adecuación global de la prescripción antimicrobiana calificándola como adecuada o inadecuada e informó al médico prescriptor, vía telefónica de la evaluación, explicándole la razón, con el fin de mejorar la adecuación en las siguientes prescripciones.

Para ello, todos los días lectivos (de lunes a viernes) el farmacéutico identificaba, a través de la prescripción electrónica, a los pacientes institucionalizados en el CRPM con prescripción de medicamentos pertenecientes al Sistema ATC clase J01 (antibacterianos de uso sistémico) y clase J02 (antimicóticos de uso sistémico). El farmacéutico exportaba un informe electrónico

que incluía información de la fecha de ingreso y el agente antimicrobiano prescrito con dosis, vía, frecuencia y duración.

- **Evaluación periódica de indicadores: informes para la retroalimentación a los prescriptores**

El equipo PROA registró los indicadores basados en el consumo en una base de datos y elaboró trimestralmente informes con evolución de cada uno de ellos, comparativamente respecto al período pre-intervención y al trimestre anterior. Estos informes se enviaban a los médicos geriatras del CRPM, para su análisis y discusión.

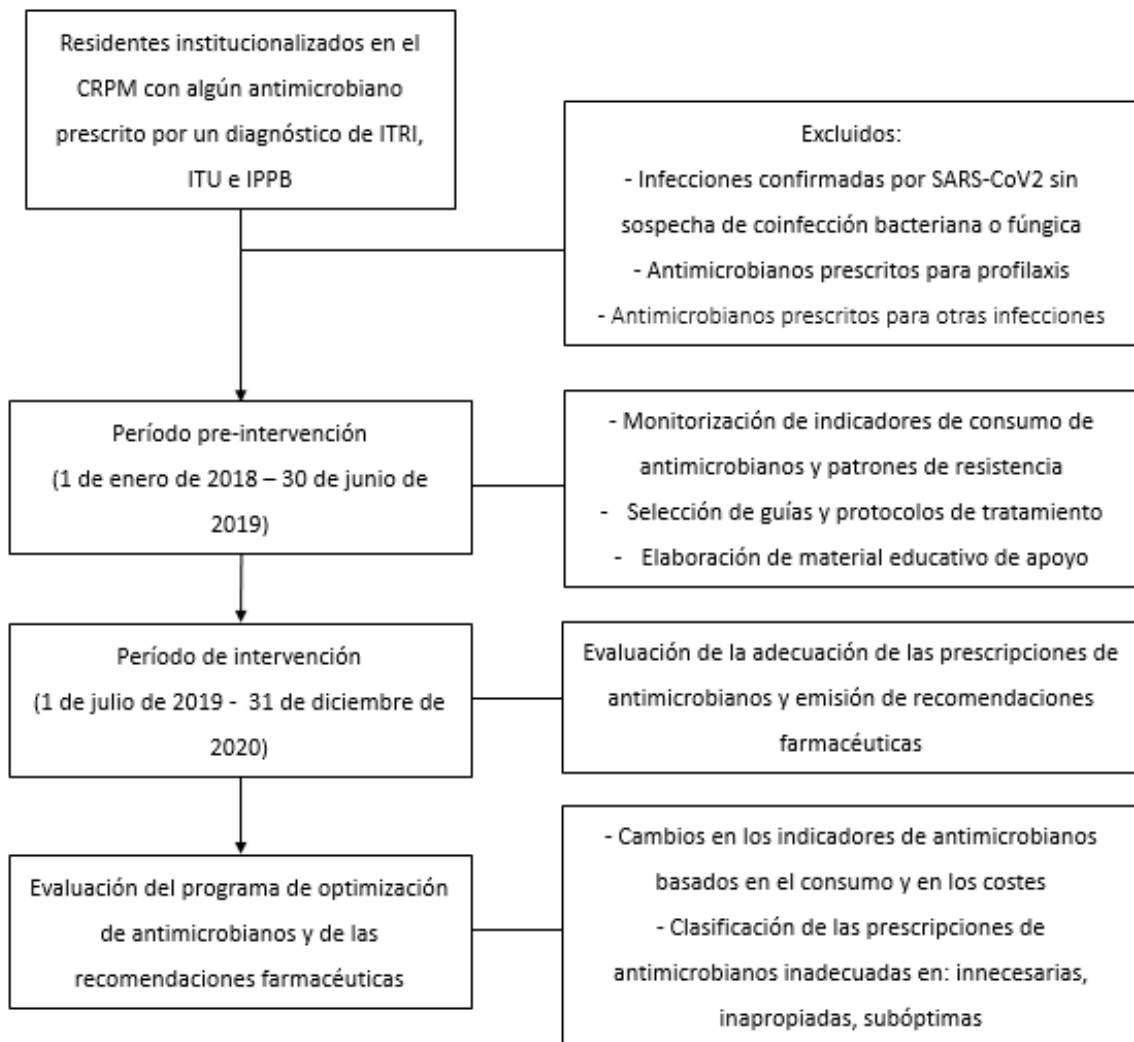


Figura 23. Diagrama de flujo del diseño del estudio en Centro Residencial para Personas Mayores de Linares (CRPM).

2.5. Variables

2.5.1. Variables independientes

- **Variables demográficas**

Edad: variable cuantitativa discreta. Definida como el período transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el momento de la inclusión, expresada en años.

Sexo: variable cualitativa dicotómica (hombres/mujeres).

- **Variables clínicas y relacionadas con el tratamiento antimicrobiano**

Alergia a antimicrobianos: variable cualitativa dicotómica (SI/NO).

Tipo de comorbilidades: variables cualitativas dicotómicas (SI/NO). Presencia de las siguientes comorbilidades: infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio, deterioro cognitivo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, úlcera péptica, insuficiencia hepática (leve o moderada a grave), diabetes mellitus (no complicada o con daño orgánico), hemiplejía, enfermedad renal crónica moderada a grave, tumor sólido, leucemia o linfoma, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad: variable cuantitativa continua. El índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad¹²⁴ es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 ítems.

Índice de Barthel: variable cuantitativa continua. El índice de Barthel¹²⁵ es una escala funcional basada en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD). Mide hasta qué punto una persona puede funcionar de forma independiente y tiene movilidad en las actividades de su vida diaria. En este índice, los pacientes reciben puntuaciones numéricas en función de si necesitan asistencia física para realizar la tarea o pueden completarla de forma independiente. La puntuación final va de 0 a 100, siendo 100 la máxima independencia y 0

la máxima dependencia. No es una escala continua, ya que varía de 5 en 5 puntos, de forma que a mayor puntuación, mayor grado de independencia funcional. Según la puntuación de Barthel se clasificó el grado de dependencia en: total (<20 puntos), grave (20-35 puntos), moderada (40-55 puntos), leve (≥ 60 puntos), independiente (100 puntos).

Incontinencia fecal y/o urinaria: variable cualitativa dicotómica (SI/NO).

Úlceras por presión: variable cualitativa dicotómica (SI/NO).

Dispositivos médicos: variables cualitativas dicotómicas (SI/NO). Presencia de catéter urinario, catéter vascular para diálisis, traqueotomía, sonda de alimentación.

Diagnóstico infeccioso al ingreso: variable cualitativa politómica. Se clasificó en: ITR, ITU, IPPB, otras (por ejemplo, infecciones dentales, infecciones gastrointestinales, etc.)

Tipo de terapia antimicrobiana: variable cualitativa politómica. La prescripción de la terapia antimicrobiana podía ser empírica, si se desconocía el microorganismo causal, o bien dirigida, cuando se identificaba el microorganismo causal.

Clasificación del antimicrobiano prescrito: variable cualitativa politómica. Los grupos de antimicrobianos fueron: amoxicilina, cloxacilina, amoxicilina/ácido clavulánico, cefalosporinas, macrólidos, quinolonas, fosfomicina/trometamol, fosfomicina cálcica, sulfonamidas, otros.

Duración del tratamiento antimicrobiano: variable cuantitativa continua. Se define como el período transcurrido desde el inicio de la prescripción del antimicrobiano hasta el momento de la suspensión del mismo, expresada en días.

Ámbito asistencial del prescriptor del antimicrobiano: variable cualitativa politómica. Según el ámbito asistencial del médico prescriptor se clasificó en: médicos de urgencias, bien del hospital, de los Dispositivos de Cuidados Críticos y Urgencias (DCCU) o del 061; médicos de atención especializada (hospital), de las siguientes especialidades: cirugía general y digestiva, cirugía ortopédica y traumatología, medicina interna y urología u otras; y geriatras del centro sociosanitario.

Exposición a antimicrobianos en los últimos seis meses: variable cualitativa dicotómica (SI/NO).

Resultado clínico tras finalizar la terapia antimicrobiana: variable cualitativa politómica. A los 30 días de finalizar la terapia antimicrobiana se evaluó el resultado clínico clasificándose en: mejoría clínica y resolución de los síntomas, necesidad de otro curso de antibioterapia, no evaluable, exitus.

2.5.2. Variables dependientes

- **Variables relacionadas con la calidad de la prescripción de antimicrobianos**

Adecuación de las prescripciones de antimicrobianos: variable cualitativa dicotómica (adecuada/inadecuada).

Para la evaluación de la adecuación de la prescripción de antimicrobianos, se tuvo en cuenta la dosis, vía, frecuencia y tipo de antimicrobiano prescrito, los signos y síntomas en el día de la prescripción y durante el seguimiento, la terapia antimicrobiana previa (prescrita en las últimas dos semanas) y los datos microbiológicos.

Para evaluar la adecuación se utilizó la clasificación de Spivak y cols.⁸²:

1. Innecesaria:

- 1.1. Uso de antimicrobianos para síndromes no infecciosos o infecciones no bacterianas.
- 1.2. Días de terapia antimicrobiana más allá de la duración indicada sin ninguna justificación clínica para un curso prolongado.
- 1.3. Uso de terapia antimicrobiana redundante y/o continuación de la terapia empírica de amplio espectro tras identificación del patógeno infeccioso.

2. Inapropiada:

- 2.1. Uso de terapia antimicrobiana en el contexto de una infección establecida a la que el patógeno es resistente.
- 2.2. Uso de terapia antimicrobiana no recomendada en las guías.

3. Subóptima: Uso de terapia antimicrobiana en el contexto de una infección establecida que puede mejorarse en una de las siguientes categorías:

- 3.1. Elección del fármaco.
- 3.2. Vía del fármaco.
- 3.3. Dosis del fármaco.

Factores relacionados con las prescripciones inadecuadas de antimicrobianos: variable cualitativa politómica.

Tras clasificar las prescripciones de antimicrobianos en adecuadas y no adecuadas, se identificaron los factores predictores de adecuación de la prescripción.

- **Variables relacionadas con el consumo de antimicrobianos**

Presión antimicrobiana total: variable cuantitativa continua.

La variable principal fue la reducción de la presión antimicrobiana total medida como el cambio en el consumo total de antimicrobianos para el período de intervención frente al período previo a la intervención. Al igual que en el hospital, para la monitorización del consumo de los antimicrobianos se utilizó el sistema ATC/DDD.

En el ámbito sociosanitario, se utilizó la DDD media por 1000 residentes-día (DRD), calculada de la siguiente manera:

$$\text{DRD} = [\text{Consumo total (en gramos) de antimicrobiano utilizado} / (\text{DDD (en gramos)} \times \text{Número medio de camas ocupadas} \times \text{días})] \times 1000$$

Ejemplo: Amoxicilina 875 mg + clavulánico 125 mg comprimidos

Consumo (g): 30 comprimidos x 0.875 g = 26.25

DDD (g) de amoxicilina/clavulánico oral: 1.5

Residentes (mes de 31 días): 233

DRD (DDD/1000 residentes-día) = $[26.25 / (1.5 \times 233 \times 31)] \times 1000 = 2.42$

Indicadores de uso de antimicrobianos basados en el consumo: variable cuantitativa continua.

Para el objetivo específico de mejora de los indicadores de uso de antimicrobianos basados en el consumo también se utilizó el sistema ATC/DDD. Se tuvieron en cuenta los indicadores consensuados por Gutiérrez-Urbón y cols.⁸⁸ tales como el consumo de fluoroquinolonas, por su relación con la selección de resistencias, con el fin de potenciar el uso de fosfomicina en las ITU.

Gasto de antimicrobianos: variable cuantitativa continua.

De la misma forma que a nivel hospitalario, para el objetivo específico de mejora de la eficiencia del uso de los antimicrobianos, se analizó la reducción del gasto en

antimicrobianos para el periodo de intervención versus período pre-intervención, calculado según el coste directo de adquisición de los antimicrobianos.

Análisis de la influencia de la pandemia por SARS-CoV2 en el consumo de antimicrobianos: variable cuantitativa continua.

Se utilizó el sistema ATC/DDD para analizar diferencias en el patrón de prescripción de antimicrobianos.

La fecha en la que se hizo la primera prueba PCR para determinación de SARS-CoV2 al primer residente con sospecha de infección por COVID-19 fue el 20 de marzo de 2020. Por tanto, se comparó el consumo de antimicrobianos del 1 al 30 de abril de 2020, con el mismo período del año anterior.

2.6. Fuentes de información y recogida de datos

2.6.1. Período pre-intervención

Desde el 1 de enero de 2018 al 30 de junio de 2019 (18 meses) se realizó un análisis de los datos a partir de los registros de consumo de antimicrobianos disponibles en el programa de prescripción electrónica Athos-PRISMA y se elaboraron informes con los indicadores de antimicrobianos basados en el consumo, los cuáles se enviaron trimestralmente a los médicos geriatras del CRPM. A través del programa electrónico de gestión Athos-GESTION se obtuvieron los informes de consumo de antimicrobianos con el fin de difundir los costes asociados a los mismos. Asimismo, el servicio de microbiología elaboró informes de los patrones de resistencia locales a antimicrobianos del área.

2.6.2. Período de intervención

Desde el 1 de julio de 2019 al 31 de diciembre de 2020 (18 meses) se realizó la intervención del PROA.

Para la identificación de pacientes con prescripción de antimicrobianos se utilizó el programa de prescripción electrónica Athos-PRISMA, mediante el que se obtenía un informe diario de los pacientes con medicamentos prescritos pertenecientes al Sistema ATC clase J01 (antibacterianos de uso sistémico) y clase J02 (antimicóticos de uso sistémico). Para la evaluación de la adecuación en el CRPM se realizaron visitas tres veces a la semana al CRPM para la revisión de los registros médicos en la historia clínica en papel, ya que el centro no dispone de registros electrónicos.

Además, al igual que en el período de pre-intervención, se elaboraron y enviaron los informes con los indicadores de antimicrobianos basados en el consumo, obtenidos de Athos-PRISMA, y los informes de coste del consumo de antimicrobianos, obtenidos de Athos-GESTION, junto a los informes de los patrones locales de resistencia a antimicrobianos.

Los datos fueron recogidos en papel en un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) diseñado a tal efecto ([Anexo 10](#)). Posteriormente se registraron en hojas de cálculo de Excel del paquete *Microsoft Office 2013* para *Windows*.

2.7. Análisis estadístico

De igual forma que en el hospital, en primer lugar se realizó un análisis descriptivo y se compararon las variables cualitativas (Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher) y continuas (prueba t de Student o prueba U de Mann-Whitney). El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

Para identificar predictores independientes de la adecuación se construyó un modelo de regresión logística multivariante. Para ello se realizó un modelo de regresión logística univariable y se analizó la colinealidad entre las variables. Posteriormente, las variables que mostraron significancia estadística en el análisis univariable y aquellas con p-valor $< 0,2$ fueron incluidas en un modelo multivariante. Los riesgos relativos se expresaron como odds ratio (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Para evaluar la discriminación del modelo predictivo se calculó el área bajo la curva (ROC).

2.8. Consideraciones éticas

Ver apartado 2.8. Consideraciones éticas de la Parte 1. PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS (PROA) EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL.

3. RESULTADOS

3.1. Características de la prescripción de antimicrobianos

Durante el período de intervención se realizaron 489 prescripciones de antimicrobianos de las cuáles se excluyeron 73 (Figura 24).

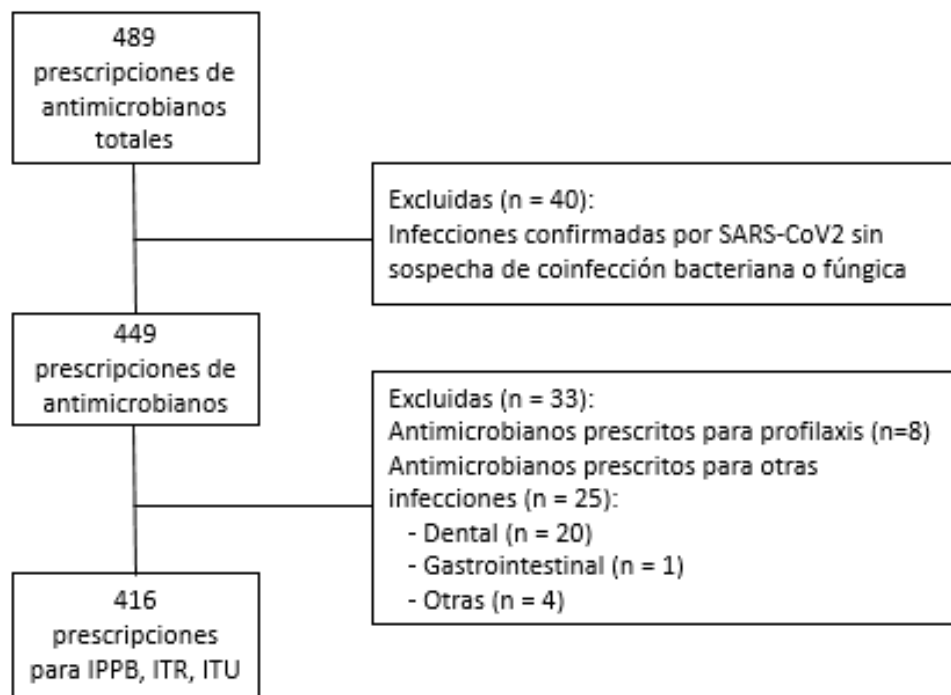


Figura 24. Prescripciones de antimicrobianos incluidas en el CRPM.

COVID-19 = enfermedad por coronavirus 2019; IPPB: infecciones de piel y partes blancas; ITR: infecciones del Tracto Respiratorio; ITU: infecciones del tracto urinario.

Estas prescripciones de antimicrobianos correspondieron a 159 residentes. Las características demográficas y clínicas de estos residentes se muestran en la [Tabla 8](#).

Tabla 8. Características de los residentes del CRPM con prescripción de antimicrobianos.

| Características | N | Frecuencia (%) |
|--|------------|-----------------------|
| Edad (años), media (DE) | 83,2 (9,6) | - |
| Sexo: Hombre | 113 | 43,6 |
| Antecedentes de alergia a antimicrobianos | | |
| Alergia a beta-lactámicos | 14 | 8,8 |
| Alergia a otros | 5 | 3,1 |
| Índice de comorbilidad de Charlson, media (DE) | 6,1 (2,0) | - |
| Comorbilidades | | |
| Infarto de miocardio | 16 | 10,1 |
| Insuficiencia cardíaca congestiva | 15 | 9,4 |
| Enfermedad vascular periférica | 17 | 10,7 |
| Accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio | 32 | 20,1 |
| Deterioro cognitivo | 87 | 54,7 |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) | 18 | 11,3 |
| Úlcera péptica | 11 | 6,9 |
| Insuficiencia hepática | | |
| Leve | 3 | 1,9 |
| Moderada a grave | 0 | 0 |
| Diabetes mellitus | | |
| No complicada | 49 | 30,8 |
| Daño orgánico | 11 | 6,9 |
| Hemiplejía | 0 | 0 |
| Insuficiencia renal moderada a grave | 40 | 25,2 |
| Tumor sólido | 6 | 3,8 |
| Leucemia y/o linfoma | 0 | 0 |
| Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) | 0 | 0 |
| Índice de Barthel | | |
| < 20 puntos | 18 | 11,3 |
| 20 – 35 puntos | 25 | 15,7 |
| 40 – 55 puntos | 35 | 22,1 |
| ≥ 60 puntos | 81 | 50,9 |
| 100 puntos | 0 | 0 |
| Incontinencia fecal y/o urinaria | 68 | 42,8 |
| Úlceras por presión | 8 | 5,0 |
| Dispositivos médicos | | |
| Catéter urinario | 6 | 3,8 |
| Catéter vascular para diálisis | 0 | 0 |
| Traqueotomía | 1 | 0,6 |
| Sonda de alimentación | 5 | 3,1 |

DE: desviación estándar

En relación a la terapia antimicrobiana prescrita, la mayoría de las prescripciones fueron en monoterapia (97,4%), utilizando la vía parenteral sólo en el 4,8% de los casos. La indicación más frecuente para el uso de antimicrobianos fue la ITU (43,3%), seguida de la ITR (34,6%) y la IPPB (22,1%). La terapia dirigida supuso tan sólo el 16,8% de las prescripciones, siendo la ITU la indicación más frecuente (62,9%). Fosfomicina/trometamol fue el antibiótico prescrito con mayor frecuencia (25%), seguido de las cefalosporinas (18,8%), la amoxicilina/ácido clavulánico (15,9%) y las fluoroquinolonas (13%), representando estos cuatro más de dos tercios de las prescripciones (72,9%) (Figura 25). Para la ITU, fosfomicina/trometamol fue el antibiótico prescrito con mayor frecuencia (57,8%), seguido de las cefalosporinas (11,1%). La ITR se trató con cefalosporinas (36,8%), amoxicilina/ácido clavulánico (24,3%) y fluoroquinolonas (21,5%). Las penicilinas sin inhibidor de beta-lactamasa (amoxicilina o cloxacilina) fueron la clase de antibióticos prescritos mayoritariamente para la IPPB (43,5%), seguido de la amoxicilina/ácido clavulánico (17,4%).

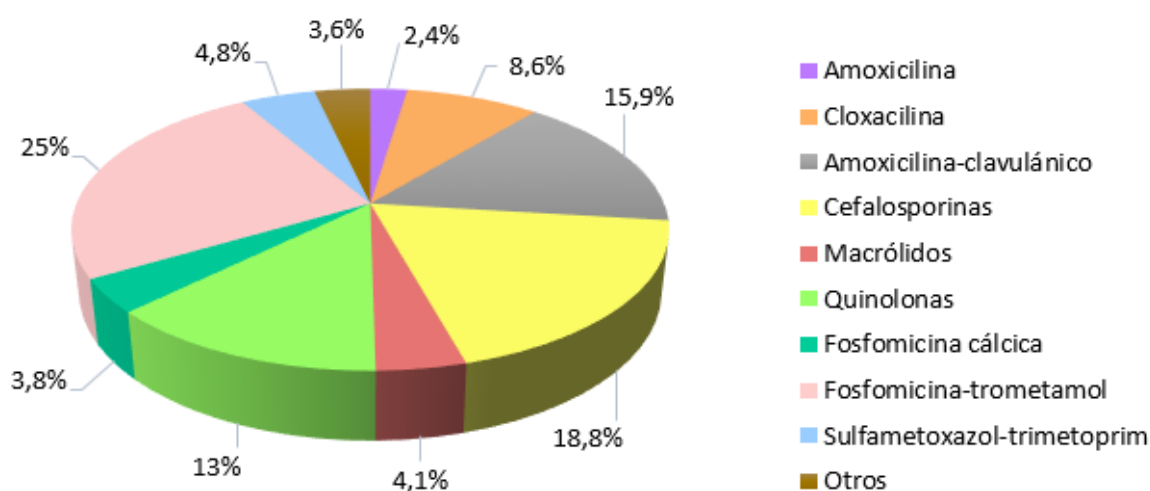


Figura 25. Tipos de antimicrobianos prescritos en el CRPM.

La mediana de duración del tratamiento fue de 5 días (RIC: 1-7), la media de $4,8 \pm 3,1$ días. Sólo el 9,4% de las prescripciones tuvieron una duración superior a 7 días.

En la Figura 26 se indica el ámbito asistencial del prescriptor de los antimicrobianos: médicos geriatras del centro, médicos de urgencias y médicos de atención especializada (hospital).

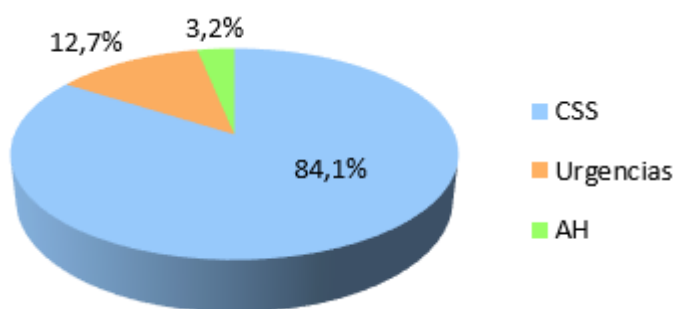


Figura 26. Médicos prescriptores de los antimicrobianos.

AH: médicos de atención especializada (hospital); CSS: médicos geriatras del centro sociosanitario.

El 64,9% de los residentes habían tomado un antimicrobiano en los seis meses anteriores a la prescripción evaluada.

El 10,6% de las prescripciones de antimicrobianos se suspendieron antes de la fecha estimada de fin del tratamiento por optimización tras un resultado microbiológico (9,1%), falta de eficacia (6,8%), toxicidad (9,1%), hospitalización (40,9%), tras acudir a urgencias (15,9%), por exitus (11,4%) u otra causa (6,8%), por ejemplo, pérdida de seguimiento por traslado a otro centro. En el 77,3% de los casos se inició otro antibiótico.

El resultado clínico tras finalizar la terapia antimicrobiana (evaluado a los 30 días) fue el siguiente: mejoría clínica y resolución de los síntomas (66,1%), necesidad de otro curso de antibioterapia (23,1%), no evaluable (2,4%) y exitus (8,4%), siendo la mitad de los casos de muerte (51,6%) a causa de la infección.

3.2. Calidad de la prescripción de antimicrobianos

En relación a la adecuación de la terapia antimicrobiana, se identificaron 194 prescripciones inadecuadas (46,6%) según la clasificación de Spivak y cols⁸². Teniendo en cuenta que algunas prescripciones resultaron calificadas como inadecuadas por más de una causa, el total de causas de inadecuación fue de 231 (Tabla 9). La causa más frecuente fue el uso de una terapia antimicrobiana no recomendada en las guías de práctica clínica (63,2%).

Tabla 9. Causas de prescripción inadecuada de antimicrobianos en el CRPM.

| Tipo de inadecuación | N | Frecuencia (%) |
|---|------------|-----------------------|
| Innecesaria | 39 | 16,9 |
| Uso para síndromes no infecciosos o infecciones no bacterianas | 3 | 1,3 |
| Duración de tratamiento inadecuada | 31 | 13,4 |
| Uso redundante y/o continuación de la terapia empírica de amplio espectro cuando los cultivos han revelado el patógeno infeccioso | 5 | 2,2 |
| Inapropiada | 163 | 70,6 |
| Uso en una infección establecida donde el patógeno es resistente | 17 | 7,4 |
| Uso no recomendado en las guías de práctica clínica | 146 | 63,2 |
| Subóptima | 29 | 12,5 |
| Uso en una infección establecida que puede mejorarse en la: | | |
| Elección del fármaco | 9 | 3,9 |
| Vía del fármaco | 1 | 0,4 |
| Dosis del fármaco | 19 | 8,2 |

En la [Tabla 10](#) se muestran las variables incluidas en el análisis univariante para identificar factores predictores de la adecuación de la terapia antimicrobiana. No se encontraron diferencias en la adecuación según edad y sexo. La adecuación fue significativamente mayor para las ITU (66,7%) en comparación con las IPTB (53,3%) y las ITR (36,8%). Hubo diferencias estadísticamente significativas en la adecuación según el tipo de tratamiento ($p=0,012$), siendo la terapia dirigida adecuada en el 67,1% de los casos frente al 32,9%.

Además, encontramos diferencias estadísticamente significativas para algunas clases de antibióticos: cefalosporinas ($p<0,001$), fluoroquinolonas ($p=0,008$), fosfomicina cálcica ($p=0,004$), fosfomicina/trometamol ($p<0,001$) y macrólidos ($p=0,004$). De estos, sólo fosfomicina/trometamol se asoció con una terapia antimicrobiana adecuada, 97,1% frente 2,9% de inadecuación. En relación a otras clases de antibióticos, como penicilinas (amoxicilina y cloxacilina), amoxicilina-ácido clavulánico y sulfonamidas, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la adecuación de la prescripción. Tampoco hubo diferencias en el caso de que el paciente hubiera sido expuesto a antimicrobianos en los últimos seis meses.

El uso adecuado de los antibióticos varió significativamente según el ámbito del prescriptor, siendo mayor el número de prescripciones clasificadas como inadecuadas en el caso de los médicos de urgencias (84,9%). Por el contrario, las terapias antimicrobianas prescritas por geriatras del centro sociosanitario y por médicos de atención especializada (hospital) fueron adecuadas en un porcentaje mayor de casos que las inadecuadas (59,1% y 53,8%, respectivamente).

Tabla 10. Análisis univariante de las variables relacionadas con la adecuación de la prescripción de antimicrobianos en el CRPM.

| Variable | Total N = 416 | Adecuada N = 222 | Inadecuada N = 194 | p-valor | Odds Ratio (IC 95%) |
|---|------------------|---------------------|-----------------------|---------|-----------------------|
| Edad (años), media (DE) | 82,8 (9,8) | 82,9 (9,7) | 82,6 (9,9) | 0,792 | 1,003 (0,983-1,023) |
| Sexo | | | | | |
| Hombre, n (%) | 134 (32,2) | 68 (30,6) | 66 (34,0) | 0,461 | 0,856 (0,567-1,293) |
| Tipo de terapia, n (%) | | | | | |
| Dirigida | 70 (16,8) | 47 (67,1) | 23 (32,9) | 0,012 | 1,997 (1,162-3,431) |
| Tipo de infección, n (%) | | | | | |
| IPPB | 92 (22,1) | 49 (53,3) | 43 (46,7) | 0,013 | 1,957 (1,150-3,329) |
| ITU | 180 (43,3) | 120 (66,7) | 60 (33,3) | <0,001 | 3,434 (2,170-5,435) |
| ITR | 144 (34,6) | 53 (36,8) | 91 (63,2) | | |
| Clase de antimicrobiano, n (%) | | | | | |
| Amoxicilina y cloxacilina | 46 (11,1) | 29 (63,0) | 17 (37,0) | 0,800 | 0,853 (0,250-2,916) |
| Amoxicilina-clavulánico | 66 (15,9) | 37 (56,1) | 29 (43,9) | 0,455 | 0,638 (0,196-2,073) |
| Cefalosporinas | 78 (18,8) | 11 (14,1) | 67 (85,9) | <0,001 | 0,082 (0,024-0,286) |
| Fluoroquinolonas | 54 (13) | 15 (27,8) | 39 (72,2) | 0,008 | 0,192 (0,056-0,656) |
| Fosfomicina cálcica | 16 (3,8) | 1 (6,3) | 15 (93,8) | 0,004 | 0,033 (0,003-0,330) |
| Fosfomicina/trometamol | 104 (25) | 101 (97,1) | 3 (2,9) | <0,001 | 16,833 (3,495-81,068) |
| Macrólidos | 17 (4,1) | 2 (11,8) | 15 (88,2) | 0,004 | 0,067 (0,011-0,413) |
| Sulfonamidas | 20 (4,8) | 16 (80,0) | 4 (20,0) | 0,376 | 2,000 (0,431-9,273) |
| Otros antibióticos | 15 (3,6) | 10 (66,7) | 5 (33,3) | | |
| Terapia antimicrobiana previa (6 últimos meses), n (%) | | | | | |
| No | 146 (35,1) | 85 (55,8) | 61 (41,8) | 0,145 | 0,739 (0,492-1,110) |
| Prescriptor | | | | | |
| AH | 13 (3,1) | 7 (53,8) | 6 (46,2) | <0,001 | 8,142 (3,726-17,792) |
| CSS | 350 (84,1) | 207 (59,1) | 143 (40,9) | 0,005 | 6,562 (1,745-24,680) |
| Urgencias | 53 (12,7) | 8 (15,1) | 45 (84,9) | | |

AH: médicos de atención especializada; CSS: geriatras del centro sociosanitario; DE: desviación estándar; ITR: infecciones del tracto respiratorio; ITU: infecciones urinarias; IPPB: infecciones de piel y partes blandas.

Posteriormente, el análisis multivariante mostró diferencias estadísticamente significativas en algunas de las variables incluidas en el univariante. La terapia dirigida, la prescripción de fosfomicina/trometamol y las prescripciones realizadas por geriatras del CRPM fueron predictores independientes de adecuación de la prescripción de antimicrobianos. Por el contrario, algunas clases de antibióticos (cefalosporinas, fluoroquinolonas, fosfomicina cálcica y macrólidos) fueron predictores independientes de inadecuación de la prescripción de antimicrobianos (Tabla 11).

Tabla 11. Análisis multivariante de las variables relacionadas con la adecuación de la prescripción de antimicrobianos en el CRPM.

| Variable | p-valor | Odds Ratio (IC 95%) |
|--|---------|------------------------|
| Terapia dirigida | 0,045 | 3,396 (1,027-11,234) |
| Clases de antibióticos | | |
| Cefalosporinas | <0,001 | 0,059 (0,013-0,268) |
| Fluoroquinolonas | 0,042 | 0,227 (0,054-0,949) |
| Fosfomicina cálcica | 0,036 | 0,072 (0,006-0,839) |
| Fosfomicina/trometamol | <0,001 | 61,586 (9,335-406,295) |
| Macrólidos | 0,001 | 0,025 (0,003-0,221) |
| Terapia antimicrobiana prescrita por CSS | <0,001 | 5,771 (2,214-15,047) |

CSS: geriatras del centro sociosanitario.

A través de las probabilidades pronosticadas del modelo se comprobó que la capacidad pronóstica del mismo, medido a través del área bajo la curva (AUC o ROC), fue de un 90,8% (IC 95%: 87,9-93,6), siendo la sensibilidad del 87,4% (IC 95%: 82,8-91,9) y la especificidad del 82% (IC 95%: 76,3-87,6) (Figura 27).

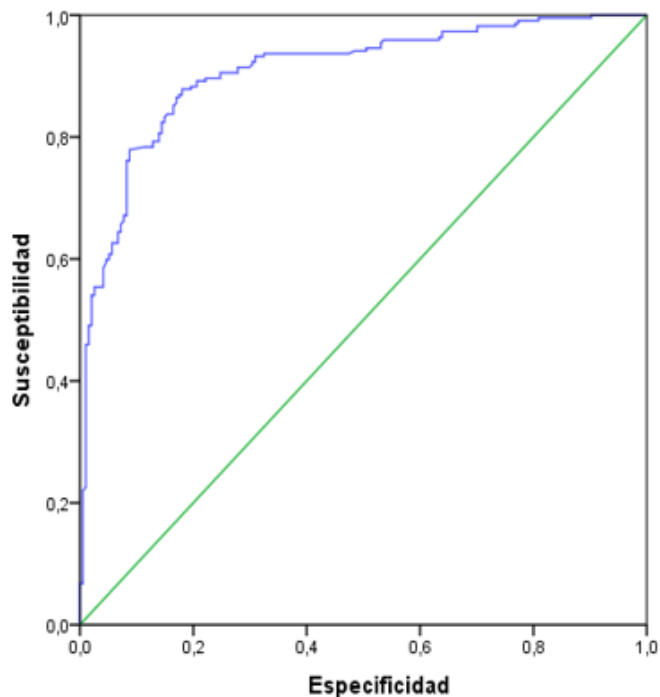


Figura 27. Curva ROC.

3.3. Consumo de antimicrobianos

Para el cálculo de las DRD se tuvo en cuenta la media mensual de camas ocupadas, siendo la ocupación media de camas en el CRPM de $234,8 \pm 8,6$ en el período pre-intervención y de $213,2 \pm 9,2$ en el período de intervención.

En la [Tabla 12](#) se comparan las DRD y el gasto en antimicrobianos entre los dos períodos. El uso total de antimicrobianos se redujo en un 63,8%, de 63,2 DRD en el período pre-intervención a 22,8 DRD en el período de intervención ($p < 0,001$). Además se produjo un descenso estadísticamente significativo de amoxicilina/clavulánico (-79,3%), fluoroquinolonas (-81,4%), fosfomicina cálcica (-57,1%) y macrólidos (-17,9%). En el resto de antibióticos no se encontraron diferencias.

De la misma manera que las DRD, el gasto en antimicrobianos también se redujo significativamente en un 46,5%, siendo la mediana de ahorro por trimestre entre el periodo pre-intervención y el de intervención de 380,9€. El gasto total en antimicrobianos del período pre-intervención fue de 4.913,8€, mientras que en el período de intervención fue de 2.628,3€, siendo el ahorro total durante el período de estudio de 2.285,5€.

No se encontraron diferencias en la hospitalización, con un total de 86 ingresos hospitalarios en el período pre-intervención y 83, en el de intervención, al igual que en la mortalidad (82 vs 76 muertes; $p > 0,05$), si bien se muestra una tendencia de resultados positivos en el período de intervención.

Tabla 12. Comparación del consumo en DRD y el gasto de antimicrobianos en el CRPM entre períodos.

| DRD, media por mes (DE) | Pre-intervención ^a | Intervención ^b | p-valor |
|--|-------------------------------|---------------------------|------------------|
| Total antimicrobianos | 63,2 (15,1) | 22,8 (13,7) | <0,001 |
| Penicilinas (amoxicilina, cloxacilina) | 4,6 (3,4) | 3,3 (2,2) | 0,282 |
| Amoxicilina-ácido clavulánico | 20,8 (5,0) | 4,3 (3,3) | <0,001 |
| Cefalosporinas | 9,6 (6,9) | 5,8 (4,9) | 0,052 |
| Fluoroquinolonas | 18,8 (9,5) | 3,5 (2,4) | <0,001 |
| Fosfomicina cálcica | 1,4 (0,9) | 0,6 (1,0) | 0,002 |
| Fosfomicina/trometamol | 1,7 (1,0) | 1,1 (0,6) | 0,058 |
| Macrólidos | 2,8 (2,7) | 2,3 (7,0) | 0,013 |
| Sulfonamidas | 1,6 (1,3) | 0,9 (0,6) | 0,070 |
| Otros antibióticos | 1,9 (1,7) | 1,0 (1,6) | 0,055 |
| Coste antimicrobianos (€), media por trimestre (DE) | 818,9 (194,3) | 438,0 (239,4) | 0,013 |

^a1 de enero de 2018 – 30 de Junio de 2019 ^b1 de julio de 2019 – 31 de diciembre de 2020

DE: desviación estándar; DRD: dosis diaria definida (DDD) por 1000 residentes-día.

3.4. Influencia del SARS-CoV2 en el consumo de antimicrobianos

El día de la confirmación del primer paciente con SARS-CoV, 20 de marzo de 2020, se encontraban 231 residentes institucionalizados en el CRPM. Desde este día al 30 de abril de 2020, fecha en la que se dio por finalizado el primer brote de infección por COVID-19, 68 residentes (29,4%) dieron positivo en SARS-CoV2. Más de la mitad de los residentes con infección confirmada por COVID-19 recibieron antibióticos (n=36, 52,9%). Los antibióticos prescritos con mayor frecuencia fueron los macrólidos (azitromicina), solos o en combinación con otro antibiótico (86,1%), y las cefalosporinas (38,9%) (Figura 28).

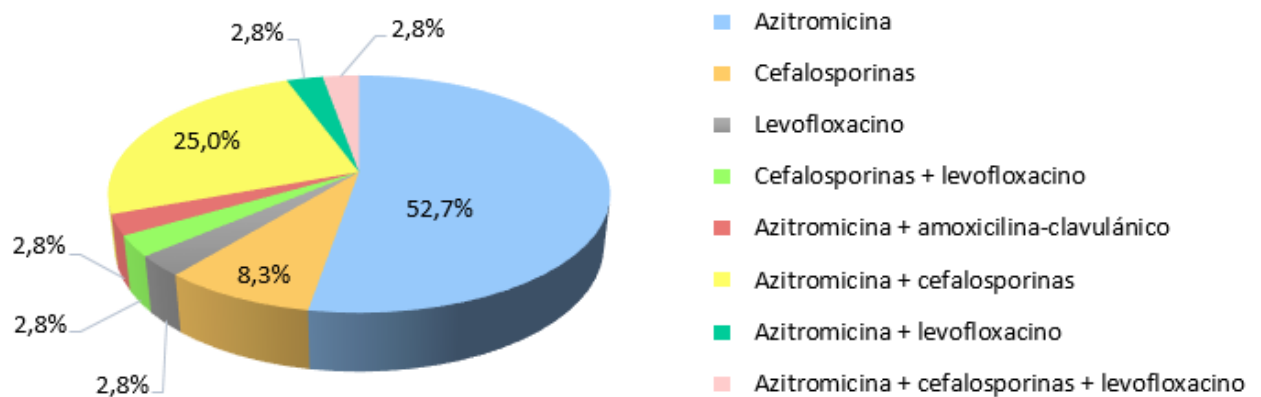


Figura 28. Antibioterapia recibida en pacientes con infección confirmada por COVID-19 en el CRPM.

Los datos de DRD mostraron un aumento del 82,7% en el consumo de antibióticos en el CRPM durante el período comprendido entre el 1 y el 30 de abril de 2020 en comparación con el mismo período de 2019, de 33,6 DRD a 61,4 DRD ($p < 0,001$). Por clase de antibióticos se observaron diferencias en el consumo de azitromicina (0,2 vs 29,9 DRD, $p < 0,001$) y de cefditoreno (5,0 vs 15,6, $p < 0,001$).

3.5. Infecciones por microorganismos resistentes a antimicrobianos

La toma de muestras microbiológicas se realizó en el 29,6% de las prescripciones, siendo la mayoría (88,6%) antes de iniciar la terapia antimicrobiana. De éstos, el 74% fueron urocultivos, el 16,3% cultivos de exudados de heridas, el 4,1% cultivo de esputo, el resto, otro tipo de cultivos. Se encontró un resultado positivo en el 82,9% de los cultivos (el 85,3% identificando un solo microorganismo).

Los microorganismos más prevalentes aislados fueron los bacilos gram negativos (BGN) (76,1%), siendo *E. coli* y *P. aeruginosa* los más prevalentes (43,8% y 18%, respectivamente) y los cocos gram positivos (17,9%), con *S.aureus* como máximo representante (66,7%).

De los microorganismos aislados, el 34,2% poseía alguna resistencia antimicrobiana encontrándose: 32,5% de MRSA, 27,5% *E. coli* resistente a quinolonas, 25% de enterobacterias BLEE y un 15% de *P. aeruginosa* multirresistente. Esto representa un 92,8% de MRSA de entre todos los aislados, un 28,2% de *E. coli* resistentes a quinolonas, un 19,2% de BLEE entre las enterobacterias aisladas y un 37,5% de *P. aeruginosa* multirresistente del total de *Pseudomonas*.

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra la experiencia de la implantación de un PROA dirigido por un farmacéutico en un hospital de segundo nivel y un centro sociosanitario, y su impacto, demostrando que es eficaz para optimizar y reducir el uso de los antimicrobianos y el coste asociado a los mismos, en ambos niveles asistenciales.

Los PROA son una de las medidas recomendadas por las sociedades científicas para la lucha contra las resistencias bacterianas⁶⁸⁻⁷². Gran parte de los hospitales de mayor número de camas han desarrollado estos programas, mostrando mejoras en la tasa de tratamientos inadecuados y en la presión antibiótica^{75,126}. Sin embargo, la ausencia de profesionales clave del equipo, como el médico experto en enfermedades infecciosas, puede ser un impedimento importante para implementar un PROA¹²⁷, algo frecuente en hospitales de menor nivel y en centros sociosanitarios. Tal y como muestran los resultados de una revisión sistemática de estos programas en hospitales de primer y segundo nivel (<500 camas) con participación de farmacéuticos clínicos, los datos son limitados, estando implantados sólo en 26 hospitales¹⁰⁸. Esto mismo ocurre en centros sociosanitarios, donde una revisión sistemática de 14 estudios, con sólo tres de ellos desarrollados en Europa, muestra como el PROA mejora el cumplimiento de las guías y reduce el consumo de antibióticos, sin embargo no se encontró evidencia de que estos programas mejoren la incidencia de infecciones por *C. difficile* y bacterias resistentes, las tasas de hospitalización o la mortalidad¹⁰⁹. Por ello, existe una necesidad urgente de diseñar e implantar los PROA adaptados a estos centros, basados en medidas educativas^{128,129}.

Los resultados indican que los PROA en los que participa activamente el farmacéutico clínico representan una estrategia efectiva para disminuir tanto el uso de antimicrobianos como el coste^{108,109}, sin embargo, existe escasa evidencia de la efectividad de estos programas cuando son dirigidos por farmacéuticos sin el apoyo de médicos especialistas en enfermedades infecciosas. De hecho, aunque el número de estudios a nivel hospitalario está creciendo en los últimos años¹¹²⁻¹¹⁴, a nuestro conocimiento, hasta la fecha no hay estudios en España que evalúen el impacto de un PROA dirigido por un farmacéutico en pacientes hospitalizados en un hospital de segundo nivel ni en residentes de un centro sociosanitario, objetivo de esta Tesis Doctoral.

A continuación, se discuten los resultados obtenidos y las limitaciones encontradas en cada uno de los ámbitos asistenciales.

PARTE 1. PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS (PROA) EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL.

En esta parte describimos la implementación del PROA, con medidas educativas, en un hospital de segundo nivel, el HSA (<200 camas), haciendo hincapié en las recomendaciones realizadas por el farmacéutico para optimizar la prescripción de los antimicrobianos para mejorar los resultados en salud de los pacientes y minimizar el desarrollo de efectos adversos, como las resistencias antimicrobianas.

Aunque la combinación de distintas estrategias aumenta las probabilidades de éxito de un PROA, las auditorías post-prescripción y *feedback* han mostrado mejoras en la prescripción de antimicrobianos y la práctica profesional^{75,130}, siendo una de las actividades más eficaces y componente central de cualquier PROA¹³¹. En una revisión sistemática, las intervenciones no restrictivas como las auditorías con retroalimentación, la publicación y difusión de guías y las sesiones formativas, de manera aislada únicamente, no demostraron influir positivamente en el cambio del hábito prescriptor, sino que estas estrategias son útiles en combinación⁷⁵, tal y como hemos realizado en este trabajo. Así, el análisis de la efectividad de la intervención PROA de nuestro estudio en el ámbito hospitalario, muestra que, es segura en cuanto a reingresos hospitalarios, mortalidad y desarrollo de infecciones por bacterias multirresistentes, con un impacto positivo en la reducción de la presión antibiótica y el coste.

Durante el período de intervención de dos años, se realizaron 847 recomendaciones farmacéuticas en 696 pacientes, con una tasa de aceptación del 88,3%. El número de intervenciones realizadas en los distintos estudios es muy variable, según distintos factores como el período analizado, el tamaño y el tipo de hospital y el tiempo de dedicación de los profesionales, entre otros. En un estudio de las IF sobre la prescripción de antimicrobianos en un hospital privado de 164 camas sin PROA formal implementado, durante el mismo período de tiempo, realizaron menos de la mitad de IF (386) en 303 pacientes⁹⁸ en comparación con nuestro trabajo, mientras que en otro estudio, similar al nuestro, con un PROA dirigido por el farmacéutico en un hospital con 325 camas, sin médico especialista en enfermedades infecciosas, se realizaron 2.457 IF en 33 meses¹¹². En un hospital universitario de 500 camas, se realizaron 1.526 por 13 farmacéuticos en el período de un año⁹⁹. Sin embargo, la tasa de aceptación reportada habitualmente en los estudios de IF tiene un rango más estrecho, del 70% al 97,5%⁹⁴. En el caso del primer estudio mencionado anteriormente fue del 83,4%, mientras que en el segundo estudio fue del 91,8%.

Son muchos los factores que pueden afectar a la aceptación de las recomendaciones, siendo uno de ellos el tipo de intervención. En este estudio se observa que las recomendaciones dirigidas a ajustar la dosis o modificar el intervalo posológico del antimicrobiano fueron las de mayor aceptación (100%), lo que coincide con otros estudios donde la aceptación para este tipo de intervenciones fue muy elevada, del 89,6%¹³² y del 92,5% si era por insuficiencia renal o 89,4% si se debía a otras razones⁹⁸. Las recomendaciones con menor aceptación de nuestro estudio fueron la desescalada terapéutica (80,8%) y el cambio de la administración de la vía intravenosa a la oral (80,6%), lo que coincide con lo descrito por Mas-Morey y cols.⁹⁸ con tasas de aceptación del 58,3% y del 75,7%, respectivamente. Esto sugiere que los médicos se sienten más confiados en las intervenciones que implican riesgo de toxicidad, por ejemplo, el ajuste dosis por insuficiencia renal o hepática o la administración de betalactámicos en perfusión extendida en lugar de corta en infecciones graves con sospecha de BGN, situaciones que además suelen contemplarse en las guías para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas¹¹⁷, y la suspensión de uno de los antimicrobianos del tratamiento debido a un uso redundante. Sin embargo, el prescriptor es más escéptico ante otras intervenciones como la terapia secuencial y la desescalada terapéutica, probablemente porque la exposición del paciente a espectros más reducidos y a vías habitualmente con menor absorción del antimicrobiano, les genera más inseguridad. De hecho, se ha visto como la conversión de antimicrobianos de vía intravenosa a oral se retrasa innecesariamente en una proporción significativa de pacientes hospitalizados con infección moderada a grave clínicamente estables debido a una variedad de barreras diferentes, como la presencia de comorbilidades o la percepción de que el paciente siempre debe completar el curso intravenoso como práctica estandarizada¹³³. Igualmente, los médicos no perciben la necesidad de utilizar antimicrobianos de menor impacto ecológico o menor coste, tras los resultados microbiológicos, si hay cobertura del microorganismo con el tratamiento prescrito.

A diferencia de otros estudios en los que el ajuste de la dosis del fármaco, generalmente por insuficiencia renal, fue la intervención más frecuente^{98,99} (en tercera posición con un 15,1% en nuestro estudio), se ha propuesto la discontinuación del tratamiento por duración excesiva en casi la cuarta parte de las IF (23,4%) en este estudio.

Una práctica muy extendida es prolongar la terapia antimicrobiana más allá de la resolución de los síntomas, por la falsa creencia de prevenir la aparición de resistencias. Un editorial, publicado hace unos años, desmiente este dogma y señala un nuevo mantra en relación a la duración antibiótica basado en la evidencia: «cuanto más corto, mejor»¹³⁴. En este sentido, existe suficiente evidencia para recomendar ciclos cortos de terapia antimicrobiana en determinadas indicaciones, pues se ha demostrado que presentan la misma efectividad que terapias más largas, logrando importantes ventajas: reducir las presiones selectivas de los antibióticos y la probabilidad de patógenos

resistentes, menor toxicidad, incluyendo la menor incidencia de *C. difficile*, mayor adherencia y menor coste.

Dos revisiones sistemáticas publicadas recientemente han analizado la efectividad de los PROA dirigidos por farmacéuticos para mejorar el uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados, mostrando mejoras en el cumplimiento de las guías y reduciendo la duración de la terapia antimicrobiana^{95,128}. Dada la fuerte evidencia disponible en cuanto a la reducción de la duración de los tratamientos con antibióticos para la neumonía adquirida en la comunidad y las bronquitis, las ITR han sido las infecciones más frecuentes donde se han propuesto las IF en este estudio, siendo las cefalosporinas la principal clase de antibióticos. Las fluoroquinolonas, grupo de antibióticos incluido en la lista de restringidos¹²⁰, representan casi una cuarta parte de las IF, siendo la siguiente clase con mayor porcentaje (22,9%). Por otro lado, aunque ciprofloxacino es uno de los antibióticos más eficaces para tratar las ITU, las altas tasas de resistencia (entre un 25-50%) en algunos países de Europa, entre los que se encuentra España, de *E. coli* y *Klebsiella* spp. a las fluoroquinolonas (Figura 4), hacen que las guía seleccionadas en este estudio no lo recomienden como tratamiento empírico de primera elección^{116,122}.

Evaluar el impacto de las IF es esencial para demostrar el valor añadido de los farmacéuticos, sin embargo los métodos y herramientas para su evaluación son diversos, y su validez y confiabilidad son cuestionables. En una revisión sistemática de las herramientas disponibles para evaluar la importancia potencial de las IF concluyeron que la mayoría de éstas se centraron principalmente en evaluar aspectos clínicos y/o en el ahorro de costes, sin evaluar otra dimensión¹³⁵. Sin embargo, algunas IF, que no tienen un impacto clínico o económico directo, pueden beneficiar a los profesionales de la salud. La dimensión organizativa de la herramienta CLEO¹⁰⁰ tiene como objetivo detectar dicho efecto. Esta herramienta, que incluso se ha traducido al alemán¹³⁶, evalúa el impacto Clínico, Económico y Organizativo de las IF, siendo empleada y validada en distintos estudios, en el ámbito onco-hematológico^{137,138}, en una unidad cognitivo-conductual¹³⁹, en pacientes al ingreso hospitalario¹⁴⁰ y en el servicio de cirugía ortopédica y traumatología¹⁴¹, entre otros. En nuestro estudio, la mayoría de las IF han tenido un impacto clínico positivo (94,2%), mientras que en los anteriores estudios, el porcentaje es muy variable, entre el 67,7% y el 96%. En relación al impacto económico, en nuestro estudio, el número de IF que suponen disminución del coste (79,2%) es ligeramente superior respecto a otros estudios, 44,3%¹³⁷ y 55,2%¹³⁹. El impacto organizativo positivo también es muy diverso en los distintos trabajos, 35,9%¹³⁹, 67,5%¹³⁷ y 84,4%¹⁴¹, siendo en el presente estudio del 47,5%.

Hasta la fecha, este es el primer estudio que describe el impacto de las IF para las prescripciones de antimicrobianos de manera multidimensional. Aunque algunos estudios sí que han analizado el

impacto clínico de las IF realizadas sobre antimicrobianos^{97,98}, sólo hemos identificado un estudio que incluye también el impacto económico⁹⁹. Estos autores clasifican las IF en categorías o grados, de forma similar al nuestro, de acuerdo con una escala predefinida de cinco puntos, que va desde la muerte, que implica que, sin la intervención, el error puede conducir potencialmente a la muerte o a una lesión importante permanente, hasta un nivel de atención subóptimo que no causa lesiones o daño. El resto se clasificaban como mayores, si impedían un daño temporal significativo o un error de medicación que potencialmente pueda causar un aumento de la estancia hospitalaria o la morbilidad; moderadas y menores, si prevenían lesiones o daños moderados y menores, respectivamente⁹⁹. Sus resultados, un 63,7% de IF mayores y un 27,1% de moderadas, son similares al de nuestro estudio, 41,7% y 37,8%, respectivamente. En relación al impacto económico, utilizaron un modelo diferente al nuestro, donde asignaban un valor a cada IF, basándose en la literatura¹⁴².

La implementación del PROA y la elevada aceptación por los médicos prescriptores de las recomendaciones propuestas han resultado en una optimización del uso de los antibióticos utilizados en el HSA, con una reducción significativa de la presión antimicrobiana total y, por tanto, del gasto económico, sin que ello haya conllevado a la aparición de eventos adversos.

Aunque la forma de medición suele diferir entre los estudios, muchos de ellos reportan una disminución del uso general de antimicrobianos después de la implementación del PROA en el hospital^{95,107} y otros informan sólo de disminuciones en ciertos antibióticos específicos, habitualmente clasificados como de especial vigilancia o restringidos¹²⁰ y foco de la mayoría de actuaciones de los PROA, como los carbapenems^{96-99,111,143-145}, linezolid^{111,143,145}, daptomicina¹¹¹ y las equinocandinas^{97,111,145}. En este sentido, uno de los hallazgos de este estudio es la reducción significativa en el consumo global de antimicrobianos, en un 23,5%, incluidos los carbapenémicos y las fluoroquinolonas, con reducciones del 52,4% y del 47,3%, respectivamente, de forma similar a otros estudios con dedicación completa del farmacéutico en el equipo PROA¹⁴⁶ o en los que el coordinador es el farmacéutico y no hay clínico experto en enfermedades infecciosas¹¹¹. Este hecho es un logro importante, ya que los carbapenems se consideran de último recurso terapéutico.

Una de las novedades de este estudio es el uso de indicadores de antimicrobianos basados en el consumo, donde se incluyen además del consumo de carbapenémicos y fluoroquinolonas, otros más novedosos tales como la terapia secuencial, el ratio amoxicilina frente amoxicilina/clavulánico frente piperacilina/tazobactam, el ratio amoxicilina/clavulánico y el ratio agentes anti-MSSA frente agentes anti-MRSA⁸⁸. Aunque en todos ellos hemos obtenido resultados positivos, sólo el ratio agentes anti-MSSA frente agentes anti-MRSA se redujo de forma significativa, en un 27,8% ($p=0,025$), al igual que lo reportado por Yu y cols.¹⁴⁶. De hecho, aunque sólo se ha encontrado una reducción estadísticamente significativa entre los dos períodos en vancomicina (-34,4%; $p=0,036$), para el resto

(teicoplanina, daptomicina y linezolid) también se ve una tendencia a la disminución del uso de los mismos. De igual forma, se observa un incremento en el uso de cefazolina, cefalosporina anti-MSSA (-21,1%; p=0,05).

Uno de los problemas detectados tras implementar algunos PROA es que la reducción de carbapenems se asocia, en muchos casos, a un incremento en el uso de otros antibióticos como piperacilina/tazobactam¹¹¹ y cefalosporinas^{98,143}. Esto indica que durante la implantación del PROA se debe tener precaución para evitar el fenómeno conocido como «*squeezing the antibiotic balloon*»⁸⁷. En nuestro estudio se ha observado incluso un descenso en el uso de piperacilina/tazobactam (-3,8%) y de las cefalosporinas anti-pseudomónicas, ceftazidima y cefepime (-25%), sin embargo sí que ha aumentado el de cefotaxima y ceftriaxona (13,8%). Esto último también puede deberse al uso de estas cefalosporinas de 3ª generación en la infección respiratoria causada por SARS-coV2, al ser fármacos de elección en ITR bacterianas, como la neumonía grave adquirida en la comunidad, asociadas a la infección por COVID-19.

En los resultados de esta tesis, vemos un aumento significativo del consumo de estos antibióticos entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020, respecto a 2019, año perteneciente también al período de intervención. Por otro lado, los macrólidos, y en concreto la azitromicina, es el otro grupo de antibióticos donde se ha observado un incremento significativo de su prescripción en pacientes ingresados con COVID-19, posiblemente por su potencial efecto antiviral y antiinflamatorio¹¹⁷. Sin embargo, la evidencia del uso de estos antibióticos en pacientes con COVID-19 es muy limitada. La azitromicina ha sido evaluada en estudios observacionales retrospectivos, principalmente en combinación con la hidroxiclороquina, en los que se ha demostrado que no proporciona ningún beneficio para tratar la infección por SARS-CoV2¹⁴⁷. Por otro lado, el número de coinfecciones bacterianas o fúngicas reportadas en la literatura en pacientes con COVID-19 es bajo (8%)¹⁴⁸. Además de los posibles efectos adversos, como la prolongación del intervalo QT causada por azitromicina, existe una creciente preocupación sobre el posible incremento futuro de la resistencia a los antimicrobianos^{149,150}, en primer lugar debido al uso excesivo e inadecuado de estos antibióticos asociados a las infecciones por COVID-19, y, en segundo lugar, debido a que, en la mayoría de los hospitales, los PROA se vieron interrumpidos por completo durante la pandemia.

En cuanto al impacto económico, a pesar de que el 18,1% de las IF han supuesto un incremento potencial en el coste, calculado según la herramienta CLEO¹⁰⁰, la implementación del PROA ha conllevado una disminución en el consumo global de antimicrobianos, con la consiguiente reducción en los costes asociados a los mismos, del 26,8%, y un ahorro de 164.953,5€ durante los dos años del período de intervención. Datos similares a los reportados en el trabajo de Salman y cols.⁹⁹, donde el

ahorro total en un año es de 104.600\$ (correspondiente a 828 intervenciones), mientras que en otro estudio de IF realizadas en un período de intervención como el nuestro de dos años, el ahorro total es menor, de un 5,1% (32.003€)¹⁰⁸. El motivo posiblemente se deba a que en este último estudio se realizaron IF centradas sólo en antibióticos de especial vigilancia, sin un PROA formal, mientras que en esta tesis se ha constituido un PROA dirigido por un farmacéutico centrado en la optimización del uso de todos los antimicrobianos. En otro estudio, similar al nuestro, de un PROA impulsado por farmacéuticos en una institución sin apoyo del médico de enfermedades infecciosas, el ahorro en 33 meses de estudio ha sido de 355.000\$¹¹².

En general, después de la implementación de un PROA, la mayoría de hospitales independientemente de su tamaño informan de una disminución del gasto en antimicrobianos, unos calculado según el coste de los antibióticos por días de hospitalización, y otros en costes de adquisición de los antimicrobianos, siendo entre el 17% y el 69%^{108,151}. Sin embargo, dado que los estudios no utilizan métodos o medidas similares ni consistentes para evaluar los beneficios económicos, es complicado comparar los datos de los distintos estudios y obtener conclusiones sólidas, lo que indica que es necesario realizar investigaciones futuras en esta área¹⁵².

Revisiones sistemáticas han mostrado la evidencia del impacto positivo de los PROA sobre indicadores como la tasa de adherencia a las guías de tratamiento¹²⁸ y el consumo de antimicrobianos¹⁰⁸. Sin embargo, se ha señalado la necesidad de seleccionar otros indicadores, complementarios a los anteriores, para dar respuesta al principal objetivo de las intervenciones de los PROA que es mejorar los resultados clínicos en los pacientes, incluidas las reacciones adversas⁷⁹. Algunos de los indicadores que se están proponiendo son la tasa de reingresos hospitalarios, la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad¹⁵³. En esta tesis no se pudieron comparar las variables de reingresos, estancia hospitalaria y mortalidad entre el período pre-intervención e intervención, por lo que no podemos sacar conclusiones sobre si las intervenciones realizadas tuvieron algún impacto en estos indicadores. Sin embargo, sí que analizamos las diferencias en la tasa de reingreso hospitalario relacionada con la infección y la duración de la hospitalización durante el período de intervención, entre los pacientes con recomendaciones aceptadas y no aceptadas, obteniendo resultados positivos.

En general, estos indicadores escasamente se analizan en los estudios y, si se evalúan, no suelen mostrar diferencias significativas. En la revisión sistemática realizada sobre PROA en hospitales de menor nivel asistencial con colaboración del farmacéutico¹⁰⁸, ninguno de los estudios reportó una disminución significativa en las tasas de reingreso tras las actividades llevadas a cabo por el equipo PROA, sólo un estudio mostró correlación con un descenso de la mortalidad, y tres, con una

reducción en la estancia hospitalaria. En otra revisión sobre IF en antimicrobianos en pacientes hospitalizados, de los 22 estudios que analizaron la asociación con la duración de la hospitalización, el 54,5% ha mostrado un descenso en la misma⁹⁴. En la revisión de Mahmood y cols.⁹⁵, que evalúa el impacto de los farmacéuticos en los resultados de los PROA, menos de la mitad de los estudios incluidos evaluaron la mortalidad, y de éstos, el 76,9% muestran tasas de mortalidad menores en el caso del PROA liderado por el farmacéutico. El 42,8% de los 28 estudios incluidos reportaban datos del efecto en la duración de la estancia hospitalaria y sólo uno de ellos no mostraba datos a favor. En el caso de los reingresos hospitalarios a 30 días, el 28,6% informó de un impacto beneficioso del PROA. Otro de los ejemplos es la revisión sistemática publicada recientemente por Monmaturapoj y cols.¹²⁸ de PROA educativos con implicación y participación activa de farmacéuticos. De los 52 estudios, el 36,5% evaluaron el impacto en la mortalidad y sólo el 15,8% de ellos informaron de un descenso de la misma, siendo estudios muy específicos, en cuanto a indicación (paciente con bacteriemia por MRSA)¹⁵⁴, servicio clínico (UCI)¹⁵⁵ o tipo de antimicrobiano (carbapenems)¹⁵⁶. En relación a la duración de la hospitalización, se analizó en el 65,4%, de los cuáles sólo el 38,2% mostraron una reducción significativa¹²⁸.

Otro de los objetivos a evaluar tras la implantación de un PROA es el impacto en la disminución de las resistencias bacterianas y el consiguiente impacto ecológico. Aunque este indicador se ha medido en nuestro estudio, no se observaron diferencias en el número de pacientes infectados por microorganismos resistentes entre el período pre-intervención e intervención. Esto puede deberse a la baja incidencia de resistencias en el HSA, de ahí que antibióticos ampliamente prescritos en hospitales de mayor nivel para cubrir microorganismos resistentes, como ceftarolina, ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam, entre otros, no hayan sido empleados durante el período de estudio. Por otro lado, se requiere tiempo para detectar cambios en las tasas de resistencia, que además pueden verse afectados por distintos factores como las medidas de control de infecciones implantadas en los hospitales como la higiene de manos, la existencia de datos de patrones de resistencia locales o los cambios de los puntos de corte de sensibilidad a lo largo del tiempo. Aunque algunos estudios han informado de un efecto beneficioso a nivel microbiológico tras la implantación del PROA⁶⁸, los resultados son dispares y difíciles de comparar debido a la falta de estandarización en el cálculo de estos indicadores. En la revisión sistemática de Leache y cols.⁹⁴, que incluyó 23 estudios, sólo uno mostró impacto en resultados microbiológicos¹⁵⁷. Monmaturapoj y cols.¹²⁸ han identificado 10 de 52 estudios con datos de infecciones por microorganismos resistentes a antimicrobianos o *C. difficile*, pero la mayoría no mostraron diferencias significativas tras las IF. Un estudio informó de una reducción significativa de las infecciones debidas a organismos multirresistentes del 31,7% al 23,8%¹⁵⁵. Otro estudio destaca una caída significativa en la tasa anual

de infección por *C. difficile* de 4,0 a 2,2 casos por mes por 10.000 pacientes-día¹⁵⁸. Con esta bacteria ocurre algo similar a los microorganismos resistentes. Varios estudios muestran una disminución en la incidencia de la misma tras la reducción de la presión antibiótica, principalmente de cefalosporinas de 3ª generación, fluoroquinolonas y clindamicina, mientras que en otros no se ha visto un efecto significativo¹⁵⁹. En nuestro estudio, no encontramos ningún efecto en el descenso de la incidencia de *C. difficile*.

Esta primera parte de la tesis tiene varias limitaciones, algunas de las cuales se han ido desarrollando a lo largo de la discusión. En primer lugar, al ser un estudio cuasiexperimental pre-post de un solo centro, la extrapolación de resultados a otros hospitales de este nivel asistencial debe tomarse con precaución. En segundo lugar, no hemos evaluado otros resultados clínicos, como la duración de la estancia, las tasas de reingreso y la mortalidad entre el período pre-intervención e intervención. Sin embargo, la mayoría de los estudios han mostrado una asociación limitada con estos indicadores y puede ser difícil relacionarlos causalmente con actividades específicas del PROA, pudiendo verse influenciados por múltiples factores^{112,128}. Además, tal y como hemos mencionado anteriormente, para observar cambios en la resistencia a los antimicrobianos, generalmente se requiere un período de seguimiento más largo.

A pesar de las posibles limitaciones mencionadas anteriormente y aunque las conclusiones de este estudio están limitadas por el diseño cuasiexperimental, nuestros resultados sugieren una correlación entre las IF en el contexto del PROA dirigido por el farmacéutico y la mejora significativa del consumo de antimicrobianos y los costes asociados. Destacar que este estudio ha sido de los primeros en analizar los indicadores de uso hospitalario de antimicrobianos basados en el consumo. Aunque la selección de indicadores de calidad con suficiente aplicabilidad y confiabilidad es todavía una de las áreas en desarrollo en la optimización de antimicrobianos y el uso de estos indicadores debe generalizarse, los datos proporcionados por nuestro estudio pueden ser útiles para implementar acciones de mejora y evaluar el impacto de las políticas de antibióticos. Otra de las líneas futuras de investigación, es el análisis de las prescripciones de antimicrobianos al alta hospitalaria y su adecuación.

PARTE 2. PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS (PROA) EN UN CENTRO SOCIOSANITARIO.

En esta parte describimos la implementación del PROA, con medidas educativas, en un centro sociosanitario, adscrito al hospital de referencia (HSA), haciendo hincapié en las auditorías post-prescripción y *feedback* realizadas por el farmacéutico sobre la prescripción de antimicrobianos para optimizar su uso y mejorar así los resultados en salud de los pacientes y minimizar el desarrollo de efectos adversos, como las resistencias antimicrobianas.

Tal y como se ha mencionado en la Parte 1 de la discusión, las auditorías es una de las actividades más eficaces dentro del PROA para la mejora de la prescripción de antimicrobianos^{130,131}, siendo una estrategia muy útil si se realiza en combinación con otras medidas educativas, no sólo a nivel hospitalario⁷⁵, sino también en centros sociosanitarios¹⁶⁰⁻¹⁶³. Las selección y difusión de guías de tratamiento y las sesiones formativas junto a las auditorías prospectivas semanales con retroalimentación, en el contexto del PROA dirigido por el farmacéutico implementado en el centro sociosanitario, han dado como resultado reducciones significativas en el uso de antibióticos y en el coste de los mismos, sin embargo no se han encontrado cambios en la tasa de hospitalización y en la mortalidad.

En este estudio presentamos la evaluación de calidad de la prescripción realizada durante un período de 18 meses en el CRPM. Para ello se ha diseñado un CRD, donde se analiza el perfil de las prescripciones de antimicrobianos y las características de los residentes y la infección, para evaluar no sólo la tasa global de adecuación, sino también las causas de inadecuación y los factores asociados a las prescripciones inapropiadas.

Como ya desarrollamos en la introducción de esta tesis, aunque en la literatura existen numerosos estudios que evalúan la calidad de la prescripción de antimicrobianos en varios entornos, la mayoría de ellos sólo evalúan la selección empírica y/o dirigida de la terapia antimicrobiana⁸². Sin embargo, la información sobre la metodología y definiciones utilizadas es escasa, generalmente basada en opiniones de expertos, sin existir un estándar de referencia. Por ello, en los últimos años, estudios recientes han incluido la evaluación del diagnóstico y el cumplimiento de la selección y la duración del antimicrobiano según la bibliografía y las guías de tratamiento disponibles. En este sentido, las características particulares de los residentes institucionalizados en centros sociosanitarios, como la falta de signos típicos de infección (fiebre, leucocitosis), la presencia de enfermedades concurrentes con síntomas inespecíficos asociados y la alta prevalencia de deterioro cognitivo que dificulta la

comunicación de los síntomas, contribuyen a que este sea un ámbito asistencial donde son frecuentes los errores de diagnóstico de las infecciones¹⁶⁴. Esto, unido a la falta de disponibilidad de instalaciones radiológicas y clínicas in situ, hace que hasta el 75% de las prescripciones de antibióticos sean innecesarias en estos centros⁴³.

A nuestro conocimiento, este estudio es el primero en evaluar la calidad de las prescripciones de antimicrobianos clasificados según Spivak y cols.⁸² como uso innecesario, inapropiado y subóptimo, así como en identificar predictores de inadecuación de la prescripción de antimicrobianos. La proporción de antibióticos clasificados como adecuados en nuestro estudio (53,4%) es consistente con otros estudios realizados en otros centros sociosanitarios (del 46% al 76%)^{43,44,164,165}. El tipo de inadecuación más frecuente ha sido el uso no recomendado en las guías, en un 63,2%, seguido de una duración de tratamiento inadecuada (13,4%), representando ambas más del 75%. Con la problemática actual de las resistencias antimicrobianas, las evaluaciones de la calidad de la prescripción de antibióticos deben ser exhaustivas, con el objetivo de identificar áreas de mejora. En el análisis de calidad de las prescripciones de antimicrobianos del centro sociosanitario realizado en esta tesis, hemos sido estrictos a la hora de evaluar el cumplimiento de la guía terapéutica de referencia. Esto es debido a que, además de ser uno de los criterios recomendados en la actualidad, tal y como hemos mencionado anteriormente, la guía seleccionada en nuestro estudio, la Guía del Área Aljarafe¹²², es actualmente la de referencia en Andalucía. Además, ésta ha sido premiada recientemente a nivel nacional por el PRAN, premio que se suma a otros reconocimientos de diversas instituciones. Sin embargo, cuando se comparan los resultados de estudios que evalúan la adherencia a las guías locales, debe tenerse en cuenta que éstas pueden ser más o menos estrictas, dificultando la comparación entre los diferentes estudios. Por ejemplo, en un estudio de 15 meses de duración donde se analizó la adherencia a las guías de la prescripción de antibióticos realizadas en ancianos ingresados en una unidad de gerontología de un hospital universitario de 2.600 camas, el 46% cumplieron las guías de la Sociedad Francesa de Enfermedades Infecciosas⁴⁴. En un estudio llevado a cabo en 10 centros sociosanitarios de Canadá en un año, donde se analizaron 448 prescripciones de antibióticos, el 42,2% se consideró inadecuada por no cumplimiento de las guías, variando el porcentaje según el centro analizado entre el 28,6% y el 56,1%¹⁶⁵. En otro estudio de 21 meses de cinco centros residenciales de EEUU, de 735 prescripciones, el 51,2% se consideraron adecuadas según los criterios de Loeb, criterios mínimos para el inicio de la prescripción de antibioterapia en estos centros¹²³.

En relación a los factores relacionados con la adecuación de la terapia antimicrobiana, no encontramos diferencias según la edad y el sexo, mientras que, como era de esperar, la terapia

dirigida se ha identificado en el análisis multivariante como predictor independiente de adecuación de la prescripción de antimicrobianos. Al contrario que en otros estudios llevados a cabo en centros residenciales^{41,43,165}, donde la adecuación para las ITU suele ser menor, en nuestro estudio, la adecuación fue superior en las ITU (66,7%) y las IPPB (53,3%) respecto a las ITR (36,8%). Este hecho puede deberse al tratamiento innecesario de las bacteriurias asintomáticas reportado en los estudios. En este sentido, una de las medidas implantadas en el CRPM ha sido la toma de urocultivo sólo en caso de factores de riesgo de ITU complicada o en ITU recurrente (Anexo 6). Estas diferencias entre indicaciones no se observaron al ajustar por otras variables.

Algunas clases de antibióticos (cefalosporinas, fluoroquinolonas, fosfomicina cálcica, macrólidos) se han asociado negativamente con la adecuación en el análisis multivariante. Las cefalosporinas y las fluoroquinolonas son antibióticos frecuentemente prescritos en centros sociosanitarios en lugar de los antibióticos contemplados como primera línea, relacionándose ambas clases con la infección por *C. difficile*. Aunque ciprofloxacino es uno de los antibióticos más efectivos para tratar las ITU, existe una elevada tasa de ITU causadas por *E. coli* y *Klebsiella* spp. resistentes a las fluoroquinolonas en nuestro medio¹¹, por lo que la fosfomicina/trometamol es el tratamiento de elección en la guía de referencia¹²². De igual forma ocurre con el uso de cefalosporinas, ampliamente extendido para tratar ITR, siendo de elección amoxicilina/ácido clavulánico¹²². En nuestro centro, se ha utilizado fosfomicina cálcica para las ITU con duraciones más prolongadas a las recomendadas, en lugar de fosfomicina/trometamol. En el caso de los macrólidos, se han prescrito ante sospechas de ITR posiblemente causadas por virus como el SARS-CoV2 o para síndromes en los que no se recomienda el inicio de un antibiótico.

Por otro lado, la prescripción de antibióticos en residentes iniciada desde urgencias es un predictor independiente de inadecuación de los antimicrobianos. Esta asociación también ha sido descrita en otro estudio, donde la adecuación de la antibioterapia prescrita fuera del centro (en el servicio de urgencias y en consultas externas) era menor⁴¹. Probablemente este resultado pueda explicarse por dos argumentos principales. En primer lugar, a diferencia de los geriatras, los médicos que trabajan en el área de urgencias suelen tratar a pacientes de diferentes edades. Los ancianos, especialmente los institucionalizados son pacientes complejos con múltiples comorbilidades, como diabetes, que pueden aumentar el riesgo de infección. Además, el diagnóstico infeccioso puede ser difícil de establecer debido a la presencia de signos y síntomas atípicos y al deterioro cognitivo. Por lo tanto, el temor a un empeoramiento clínico puede resultar en un inicio de la prescripción antimicrobiana más temprano, incluso en ausencia de evidencia clara de infección bacteriana. De hecho, en un estudio de pacientes adultos con una prescripción antibiótica, atendidos en el área de urgencias de un hospital de tercer nivel, se ha visto como el grado de adecuación es bajo debido al uso de antibióticos sin indicación, con mayor espectro del recomendado y a una duración inadecuada³⁸. En segundo lugar,

en el PROA implementado en el hospital de referencia al que está adscrito el CRPM (HSA)¹²¹, se excluyeron los pacientes pertenecientes a servicios clínicos que no generan estancias, como el servicio de urgencias.

La implementación del PROA en el centro sociosanitario, con el análisis de la adecuación y el *feedback* a los geriatras, ha supuesto un impacto positivo en la reducción de la presión antibiótica total asociada a una disminución de los costes. En nuestro estudio, el consumo total de antimicrobianos se ha reducido en un 63,8% entre los dos períodos (-40,4 DRD), siendo superior a los datos reportados en otro estudio pre-post de un centro donde se realizaron intervenciones educativas, con un período de intervención también de 18 meses (29,7%)¹⁶². La mayoría de los estudios se han centrado exclusivamente en las ITU, obteniendo reducciones similares al estudio anterior (26% y 30%)^{166,167}, sin embargo, nuestro PROA se centra en todos los tipos de síndromes infecciosos. Cabe destacar que las quinolonas, clase que representa el 13% de las prescripciones de antimicrobianos en nuestro centro, son los antibióticos que mostraron la mayor reducción (81,4%; -15,3 DRD), siendo uno de los objetivos de nuestro estudio por dos razones. En primer lugar, por los riesgos asociados a su uso en ancianos¹⁶⁸. Y, en segundo lugar, como ya hemos comentado, por la alta tasa de resistencias en nuestro medio¹¹. Otro factor que ha podido influir en esta importante reducción es el descenso de los tratamientos en bacteriurias asintomáticas. Por ello, el consumo de fosfomicina cálcica y fosfomicina/trometamol también se ha reducido entre los periodos. Por otro lado, la amoxicilina/clavulánico, prescrita en el 15,9% de los casos, ha sido el segundo con mayor disminución (-79,3%; -16,5 DRD). Las penicilinas sin inhibidores de betalactamasas son la terapia de elección en numerosos síndromes infecciosos leves como sinusitis, abscesos cutáneos, celulitis, entre otros¹²². A pesar del significativo aumento de las DRD globales (82,7%) en abril de 2020 asociado a la infección por SARS-CoV2, la disminución correspondiente en ambas clases de antibióticos, sin observarse el fenómeno de «*squeezing the balloon*»⁸⁷, sugiere que nuestro PROA dirigido por el farmacéutico es efectivo, con el consiguiente impacto también a nivel económico (-46,5% entre los períodos).

Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la hospitalización y en la mortalidad entre los dos períodos, al igual que en otros estudios¹⁰⁸, ambos datos muestran una tendencia positiva en el período de intervención. Esto confirma la seguridad del PROA en el centro sociosanitario, en línea con las conclusiones de una reciente revisión sistemática¹⁶⁹.

La parte 2 del estudio también tiene varias limitaciones. Si bien las prescripciones de antibióticos se han evaluado prospectivamente, los datos de los residentes se han recopilado de forma retrospectiva de la historia clínica en papel y es posible que no se hayan registrado de manera uniforme. Además,

no nos hemos centrados en los antimicrobianos prescritos para otras infecciones, como las bucales y odontógenas, en las que con frecuencia se prescribe amoxicilina/clavulánico en lugar de amoxicilina. Tampoco hemos podido optimizar las prescripciones de antibióticos iniciadas desde urgencias y por médicos del hospital, consideradas en algunos estudios como inadecuadas^{38,41}, y esto puede haber tenido un efecto negativo. Por otro lado, en esta parte de la tesis no hemos analizado diferencias en los datos de resistencias entre los períodos, dada la baja incidencia. Sin embargo, la información disponible sobre el efecto de los PROA en la incidencia de infecciones causadas por microorganismos resistentes es escasa y aún limitada. En una revisión sistemática reciente no se ha encontrado evidencia de que estos programas cambien la incidencia de infecciones por *C. difficile* y MRSA^{108,170}. A pesar de ello y, aunque las conclusiones de este estudio están limitadas por el diseño del estudio cuasiexperimental, es plausible que la intervención se asocie con una reducción significativa del consumo de antibióticos. Sin embargo, se requieren más ensayos clínicos de calidad para comprender el impacto clínico, económico y ecológico de los PROA en los centros residenciales.

CONCLUSIONES

1. La implantación de un PROA coordinado por un farmacéutico en un hospital de segundo nivel y un centro sociosanitario, sin especialista en enfermedades infecciosas, contribuye a optimizar el uso de los antimicrobianos, con la consiguiente reducción en la presión antimicrobiana total.
2. La interrupción de la terapia antimicrobiana debido a una duración excesiva es la recomendación farmacéutica realizada con mayor frecuencia en el hospital, seguida de la desescalada terapéutica.
3. El alto grado de aceptación de las IF propuestas en el hospital indica que los prescriptores perciben esta estrategia como una vía para la optimización de los tratamientos antimicrobianos, lo que contribuye a su sostenibilidad a lo largo del tiempo. El ajuste de dosis o modificación del intervalo posológico ha sido la recomendación de mayor aceptación.
4. La mayoría de las recomendaciones realizadas en el hospital han tenido un impacto clínico, económico y organizativo positivo. La herramienta CLEO resulta útil para evaluar el impacto de las IF en estas tres dimensiones.
5. Casi la mitad de las prescripciones de antimicrobianos del centro sociosanitario son inadecuadas, siendo la principal causa el uso de una terapia antimicrobiana no recomendada en las guías.
6. La terapia dirigida, la prescripción de fosfomicina/trometamol y la prescripción por geriatras del centro sociosanitario se identificaron como factores protectores de recibir una antibioterapia inadecuada. Por el contrario, algunas clases de antibióticos (cefalosporinas, fluoroquinolonas, fosfomicina cálcica y macrólidos) fueron predictores independientes de inadecuación de la prescripción de antimicrobianos del centro sociosanitario.
7. Los antibióticos iniciados en los residentes del centro desde urgencias constituyen un pequeño, pero no desdeñable porcentaje de todas las prescripciones, siendo elevado el uso inadecuado. Por tanto, es necesario ampliar los PROA en este ámbito.
8. El consumo global de antibióticos en ambos niveles asistenciales se ha reducido durante el periodo de intervención, sin que ello haya afectado a la seguridad de los pacientes, en cuanto a hospitalización y mortalidad.

9. Las medidas educativas consistentes en proporcionar una guía de tratamiento de antimicrobianos combinada con sesiones clínicas e informes de perfiles de prescripción de antibióticos son estrategias del PROA efectivas, junto con las auditorías y *feedback*.

10. Las IF sostenidas en el tiempo se han asociado con un cambio en el perfil de prescripción, mejorando los indicadores de uso de antimicrobianos basados en el consumo, con reducción de la presión antibiótica de carbapenémicos y fluoroquinolonas y el ratio agentes anti-MSSA / agentes anti-MRSA, en el hospital, así como de amoxicilina/clavulánico y fluoroquinolonas, en el centro sociosanitario.

11. El PROA dirigido por el farmacéutico se asocia a una reducción en los costes directos en antimicrobianos en ambos niveles asistenciales.

12. Durante la primera ola de la pandemia por SARS-CoV2 se ha observado un aumento del consumo de cefalosporinas y azitromicina, tanto en el hospital como en el centro sociosanitario.

13. Con los datos disponibles, no se puede afirmar que las intervenciones del PROA tengan un claro beneficio en las variables microbiológicas, como la incidencia de infecciones causadas por microorganismos resistentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Programa de Lugares Emblemáticos Internacionales de la Historia de la Química de la ACS. Descubrimiento y desarrollo de penicilina. Disponible en: <https://www.acs.org/education/whatischemistry/landmarks/historia-quimica/descubrimiento-desarrollo-penicilina.html> (acceso 15/02/2023).
2. Silver LL. Challenges of Antibacterial Discovery. In *Clinical Microbiology Reviews*. 2011; 24:71-109.
3. Actuación contra la resistencia a los antimicrobianos: Pese a los avances en el sector animal, esta amenaza sanitaria sigue siendo un reto para la UE. ES 2019. Nº 21. Tribunal de Cuentas Europeo. Disponible en: https://www.eca.europa.eu/Lists/ECADocuments/SR19_21/SR_Antimicrobial_resistance_ES.pdf (acceso 16/02/2023).
4. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK Jr, Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, et al; Infectious Diseases Society of America. 10 x '20 Progress--development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013;56(12):1685-94.
5. Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, Spoering AL, Engels I, Conlon BP, et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature* 2015;517:455-459.
6. Alós JL. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(10):692–699.
7. Fleming A. Discurso Premio Nobel 1945. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/fleming-lecture.pdf> (acceso 18/02/2023).
8. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization. Geneva; 2014. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642> (acceso 18/02/2023).
9. Global Risks 2015. Tenth Edition. An Initiative of the Risk Response Network. *Howell L. World Economic Forum*. Disponible en: https://www3.weforum.org/docs/WEF_Global_Risks_2015_Report15.pdf (acceso 19/02/2023).
10. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). 2022. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Joint-WHO-ECDC-AMR-report-2022.pdf> (acceso 21/02/2023).
11. Santajit S, Indawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Biomed Res Int*. 2016;2016:2475067.
12. Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, Kearney MP, Scott MG, Darwish Elhajji FW, et al. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-

- lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(1):171-9.
13. Bi R, Qin T, Fan W, Ma P, Gu B. The emerging problem of linezolid-resistant enterococci. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018;13:11-19.
 14. Dickmann P, Keeping S, Döring N, Schmidt AE, Binder C, Ariño-Blasco S, et al. Communicating the risk of MRSA: The role of clinical practice, regulation and other policies in five Europe countries. *Front Public Health.* 2017;5:44.
 15. Munier AL, Biard L, Rousseau C, Legrand M, Lafaurie M, Lomont A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* acquisition during an outbreak in a burns unit. *J Hosp Infect.* 2017;97(3):226-233.
 16. Trinh TD, Zasiwski EJ, Claeys KC, Lagnf AM, Kidambi S, Davis SL. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* lower respiratory tract infections in the intensive care unit: Prevalence and risk factors. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017;89(1):61-66.
 17. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. World Health Organization. Geneva; 2017. Disponible en: <http://remed.org/wp-content/uploads/2017/03/global-priority-list-of-antibiotic-resistant-bacteria-2017.pdf> (acceso 21/02/2023).
 18. Maraolo AE, Cascella M, Corcione S, Cuomo A, Nappa S, Borgia G, et al. Management of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit: state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15:861-71.
 19. Founou RC, Founou LL, Essack SY. Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189621.
 20. Naylor NR, Atun R, Zhu N, et al. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:58.
 21. Cosgrove SE. The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs. *Clin Infect Dis.* 2006;42(Supplement_2):S82-9.
 22. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al; Burden of AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):56-66.

23. O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report And Recommendations. The Review On Antimicrobial Resistance Chaired. London; 2016. Disponible en: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf (acceso 23/02/2023).
24. ECDC/EMA Joint Working Group. The bacterial challenge: time to react. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). 2009. Disponible en: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909 TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf) (acceso 23/02/2023).
25. Antimicrobial consumption in the EU/EEA. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). 2021. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ESAC-Net_AER_2021_final_rev.pdf (acceso 25/02/2023).
26. Plan Nacional Resistencia a Antibióticos. Informe JIACRA España. Primer análisis integrado del consumo de antibióticos y su relación con la aparición de resistencia. 2018. Disponible en: http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/informe_jiacra-espana.pdf?file=1&type=node&id=410&force=0 (acceso 25/02/2023).
27. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study, *Lancet* 2005;365:579-587.
28. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: A global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health*. 2015;109(7):309–18.
29. Dryden M, Johnson AP, Ahsiru-Oredope D, Sharland M. Using antibiotics responsibly: right drug, right time, right dose, right duration. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2441–2443.
30. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TM Jr, et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010–2011. *JAMA* 2016;315:1864–73.
31. Shiverly NR, Buehrle DJ, Clancy CJ, Decker BK. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescribing in Primary Care Clinics within a Veterans Affairs Health Care System. [Antimicrob Agents Chemother](#). 2018;62(8):e00337-18.
32. Shapiro DJ, Hicks LA, Pavia AT, Hersh AL. [Antibiotic prescribing for adults in ambulatory care in the USA, 2007–09](#). *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(1):234-40.
33. Murphy M, Bradley CP, Byrne S. Antibiotic prescribing in primary care, adherence to guidelines and unnecessary prescribing—an Irish perspective. *BMC Fam Pract* 2012;13:43.
34. Malo S, Bjerrum L, Feja C, Lallana MJ, Moliner J, Rabanaque MJ. Compliance with recommendations on outpatient antibiotic prescribing for respiratory tract infections: the case of Spain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116(4):337-42.

35. Fernández-Urrusuno R, Flores-Dorado M, Vilches-Arenas A, Serrano-Martino C, Corral-Baena S, Montero-Balosa MC. Appropriateness of antibiotic prescribing in a primary care area: a cross-sectional study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(5):285-92.
36. Radošević Quadranti N, Popović B, Škrobonja I, Skočibušić N, Vlahović-Palčevski V. Assessment of adherence to printed guidelines for antimicrobial drug use in a university hospital. *Eur J Hosp Pharm*. 2015;22:113-117.
37. Gürtler N, Erba A, Giehl C, Tschudin-Sutter S, Bassetti S, Osthoff M. Appropriateness of antimicrobial prescribing in a Swiss tertiary care hospital: a repeated point prevalence survey. *Swiss Med Wkly*. 2019;149:w20135
38. Yunquera-Romero L, Márquez-Gómez I, Henares- López A, Morales-Lara MJ, Gallego-Fernández C, Asensi-Díez R. Adecuación de las prescripciones antimicrobianas realizadas en un área de urgencias de un hospital de tercer nivel. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(3):209-216.
39. Bizo PT, Dumitras D, Popa A. Evaluation of restricted antibiotic use in a hospital in Romania. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(3):452–6.
40. Akhloufi H, Streefkerk RH, Melles DC, de Steenwinkel JE, Schurink CA, Verkooijen RP, et al. Point prevalence of appropriate antimicrobial therapy in a Dutch university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(8):1631–7.
41. Pulia M, Kern M, Schwei RJ, Shah MN, Sampene E, Crnich CJ. Comparing appropriateness of antibiotics for nursing home residents by setting of prescription initiation: a cross-sectional analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:74.
42. Penny CC, Boyd SE, Mansfield A, Dalton J, O’Keefe J, Daley PK. Antimicrobial use and suitability in long-term care facilities: A retrospective cross-sectional study. *Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada*. 2018;3(4):209-216.
43. Van Buul LW, Veenhuizen RB, Achterberg WP, Schellevis FG, Essink RT, de Greeff SC, et al. Antibiotic prescribing in Dutch nursing homes: how appropriate is it? *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(3):229-37.
44. Dylis A, Boureau AS, Coutant A, Batard E, Javaudin F, Berrut G, et al. Antibiotics prescription and guidelines adherence in elderly: impact of the comorbidities. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):291.
45. Machowska A, Stålsby Lundborg C. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;16(1):27.
46. McCullough AR, Parekh S, Rathbone J, Del Mar CB, Hoffmann TC. A systematic review of the public’s knowledge and beliefs about antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(1):27–33.

47. Gonzalez-Gonzalez C, Lopez-Vazquez P, Vazquez-Lago JM, Pineiro-Lamas M, Herdeiro MT, Arzamendi PC, et al; GREPHEPI Group. Effect of physicians' attitudes and knowledge on the quality of antibiotic prescription: A cohort study. PLoS One. 2015;10(10):e0141820.
48. McCullough AR, Rathbone J, Parekh S, Hoffmann TC, Del Mar CB. Not in my backyard: A systematic review of clinicians' knowledge and beliefs about antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother. 2015;70:2465–247.
49. The Role of Pharmacist in Encouraging Prudent Use of Antibiotics and Averting Antimicrobial Resistance: A Review of Policy and Experience. World Health Organization. Geneva; 2014. Disponible en: <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22244en/s22244en.pdf> (acceso 15/03/2023).
50. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. World Health Organization. 2001. Disponible en: http://www.antibioticos.mscbs.gob.es/PDF/resist_OMS_estrategia_mundial_contra_resistencias.pdf (acceso 19/03/2023).
51. Plan de acción mundial sobre la resistencia a antimicrobianos. World Health Organization. 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (acceso 19/03/2023).
52. Resistencia a los antibióticos. World Health Organization. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos> (acceso 20/03/2023)
53. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/about.html> (acceso 21/03/2023).
54. Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). The Council of the European Union. 2001. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002H0077> (acceso 21/03/2023).
55. Report from the Commission on the basis of Member States' reports on the implementation of the Council Recommendation (2002/77/EC) on the Prudent Use of Antimicrobial Agents in Human Medicine. European Commission. 2005. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52005DC0684> (acceso 21/03/2023).
56. Second report from the Commission to the Council on the basis of Member States' reports on the implementation of the Council Recommendation (2002/77/EC) on the Prudent Use of

- Antimicrobial Agents in Human Medicine. European Commission. 2010. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52010SC0399> (acceso 21/03/2023).
57. Earnshaw S, Monnet DL, Duncan B, O'Toole J, Ekdahl K, Goossens H; European Antibiotic Awareness Day Technical Advisory Committee; European Antibiotic Awareness Day Collaborative Group. European Antibiotic Awareness Day, 2008 - the first Europe-wide public information campaign on prudent antibiotic use: methods and survey of activities in participating countries. Euro Surveill. 2009;14(30):19280.
58. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data> (acceso 22/03/2023).
59. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net). European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net> (acceso 22/03/2023).
60. Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance. European Commission. 2011. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/communication_amr_2011_748_en.pdf (acceso 23/03/2023).
61. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos 2014-2018. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2014. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf> (acceso 24/03/2023).
62. Plan nacional frente a la Resistencia a los antibióticos 2019-2021. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2019. Disponible en: http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/pran_2019-2021_0.pdf?file=1&type=node&id=497&force=0 (acceso 25/03/2023).
63. Plan nacional frente a la Resistencia a los antibióticos 2022-2024. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2022. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/2022-09/Plan%20Nacional%20Resistencia%20Antibi%C3%B3ticos%20%28PRAN%29%202022-2024.pdf> (acceso 26/03/2023).
64. Contrato Programa Consejería de Salud - Servicio Andaluz de Salud. 2010-2013. Junta de

- Andalucía. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af958661e001_Contrato_Programa_CS_SAS_2010_2013.pdf (acceso 27/03/2023).
65. Contrato Programa Consejería de Salud - Servicio Andaluz de Salud. 2019. Junta de Andalucía. Disponible en: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/ws-as-media-mediafile_sasdocumento/2019/contrato_programa_sas_act20191114.pdf (acceso 27/03/2023).
66. Rojo-Martín MD, Peñalva G, Pinto C, Salcedo I, Fernández-Urrusuno R, Cabeza J, et al. The PIRASOA programme: design, structure, organisation and indicators of a comprehensive regional Institutional Programme for the Prevention and Control of Healthcare-associated Infections and Antimicrobial Stewardship for hospitals and primary care settings. 2018. Disponible en: <https://www.protocols.io/view/the-pirasoa-programme-design-structure-organisatio-81wgb1dyqvpk/v2> (acceso 27/03/2023).
67. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:638–56.
68. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):159–77.
69. Levy Hara G, Kanj SS, Pagani L, Abbo L, Endimiani A, Wertheim HF, et al. Ten key points for the appropriate use of antibiotics in hospitalised patients: a consensus from the Antimicrobial Stewardship and Resistance Working Groups of the International Society of Chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(3):239-46.
70. Dyar OJ, Beović B, Pulcini C, Tacconelli E, Hulscher M, Cookson B; ESCMID generic competencies working group. ESCMID generic competencies in antimicrobial prescribing and stewardship: towards a European consensus. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(1):13-19.
71. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización del uso de antimicrobianos en los hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:22.e1-22.e23.
72. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):e51-77.

73. Cosgrove SE, Seo SK, Bolon MK, Sepkowitz KA, Climo MW, Diekema DJ, et al; CDC Prevention Epicenter Program. Evaluation of postprescription review and feedback as a method of promoting rational antimicrobial use: a multicenter intervention. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):374-80.
74. Tamma PD, Avdic E, Keenan JF, Zhao Y, Anand G, Cooper J, et al. What Is the More Effective Antibiotic Stewardship Intervention: Preprescription Authorization or Postprescription Review With Feedback? *Clin Infect Dis.* 2017;64(5):537-543.
75. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD003543.
76. Pestotnik SL. Expert clinical decision support systems to enhance antimicrobial stewardship programs: insights from the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2005;25:1116–25.
77. Rodríguez-Baño J, Pérez-Moreno MA, Peñalva G, Garnacho-Montero J, Pinto C, Salcedo I, et al. Outcomes of the PIRASOA programme, an antimicrobial stewardship programme implemented in hospitals of the Public Health System of Andalusia, Spain: an ecologic study of time-trend analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(3):358–65.
78. Dodds Ashley ES, Kaye KS, DePestel DD, Hermsen ED. Antimicrobial stewardship: philosophy versus practice. *Clin Infect Dis.* 2014;59 Suppl 3:S112-21.
79. Gillespie D, Francis NA, Carrol ED, Thomas-Jones E, Butler CC HK. Use of co-primary outcomes for trials of antimicrobial stewardship interventions. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(6):595–7.
80. Retamar P, Luisa Martín M, Molina J, Del Arco A. Evaluating the quality of antimicrobial prescribing: Is standardisation possible? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(Suppl. 4):25–30.
81. Brotherton AL. Metrics of Antimicrobial Stewardship Programs. *Med Clin North Am.* 2018;102(5):965-976.
82. Spivak ES, Cosgrove SE, Srinivasan A. Measuring Appropriate Antimicrobial Use: Attempts at Opening the Black Box. *Clin Infect Dis.* 2016;63(12):1639-1644.
83. Casaroto E, Marra AR, Camargo TZ, de Souza AR, de Almeida CE, Pedroti EP, et al. Agreement on the prescription of antimicrobial drugs. *BMC Infect Dis.* 2015;15:248.
84. Gyssens IC, van den Broek PJ, Kullberg BJ, Hekster Y, van der Meer JW. Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug use evaluation. *J Antimicrob Chemother.* 1992;30(5):724-7.

85. Apisarnthanarak A, Danchaiwijitr S, Khawcharoenporn T, Limsrivilai J, Warachan B, Bailey TC, et al. Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):768–75.
86. Kunin CM, Tupasi T, Craig WA. Use of antibiotics. A brief exposition of the problem and some tentative solutions. *Ann Intern Med*. 1973;79:555-62.
87. Burke JP. Antibiotic resistance – squeezing the balloon? *JAMA* 1998;280:1270-1.
88. Gutierrez-Urbón JM, Gil-Navarro MV, Moreno-Ramos F, Núñez-Núñez M, Paño-Pardo JR, Periáñez-Párraga L. Indicators of the hospital use of antimicrobial agents based on consumption. *Farm Hosp*. 2019;43(3):94-100.
89. Retamar P, Rodríguez-Baño J. A step forward in the definition of antimicrobial stewardship indicators: Better measurements, better work. *Farm Hosp*. 2019;43(3):77-8.
90. Good pharmacy practice. Joint FIP/WHO guidelines on GPP: standards for quality of pharmacy services. International Pharmaceutical Federation; World Health Organization. 2012. Disponible en: http://www.fip.org/files/fip/WHO/GPP%20guidelines%20FIP%20publication_final.pdf (acceso 31/03/23).
91. ASHP Statement on the Pharmacist’s Role in Antimicrobial Stewardship and Infection Prevention and Control. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(7):575-7.
92. Gilchrist M, Wade P, Ashiru-Oredope D, Howard P, Sneddon J, Whitney L, et al. Antimicrobial Stewardship from Policy to Practice: Experiences from UK Antimicrobial Pharmacists. *Infect Dis Ther*. 2015;4(S1):51-64.
93. von Gunten V, Reymond JP, Beney J. Clinical and economic outcomes of pharmaceutical services related to antibiotic use: a literature review. *Pharm World Sci*. 2007;29(3):146-63.
94. Leache L, Aquerreta I, Aldaz A, Idoate A, Ortega A. Evidence of clinical and economic impact of pharmacist interventions related to antimicrobials in the hospital setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(5):799-822.
95. Mahmood RK, Gillani SW, Saeed MW, Vippadapu P, Alzaabi MJMA. Impact of pharmacist-led services on antimicrobial stewardship programs: a meta-analysis on clinical outcomes. *J Pharm Health Serv Res*. 2021;rmab036.
96. Yagi Y, Okazaki M, Higaki H, Nakai M, Hirata A, Miyamura M. Outcome evaluation of an intervention to improve the effective and safe use of meropenem. *Int J Clin Pharm*. 2014;36:648–656
97. Al-Somai N, Al-Muhur M, Quteimat O, Hamzah N. The impact of clinical pharmacist and ID intervention in rationalization of antimicrobial use. *Saudi Pharm J*. 2014;22(6):516-21.
98. Mas-Morey P, Ballesteros-Fernández A, Sanmartin-Mestre E, Valle M. Impact of clinical

- pharmacist intervention on antimicrobial use in a small 164-bed hospital. *Eur J Hosp Pharm.* 2018;25(e1):e46-e51.
99. Salman B, Al-Hashar A, Al-Khirbash A, Al-Zakwani I. Clinical and Cost Implications of Clinical Pharmacist Interventions on Antimicrobial Use at Sultan Qaboos University Hospital in Oman. *Int J Infect Dis.* 2021;109:137-141.
100. Vo HT. Evaluation of the potential impact of pharmacist interventions: development and validation of the CLEO multidimensional tool. *Pharmaceutical sciences.* Université Grenoble Alpes. 2015. Disponible en: <https://theses.hal.science/tel-01315619> (acceso 01/04/23).
101. Vo HT, Charpiat B, Chanoine S, Juste M, Roubille R, Rose FX, et al.; Working Group “Valorization of Pharmacist Interventions” of the French Society of Clinical Pharmacy. CLEO: a multidimensional tool to assess clinical, economic and organisational impacts of pharmacists' interventions. *Eur J Hosp Pharm.* 2021;28(4):193-200.
102. Wickens HJ, Farrell S, Ashiru-Oredope DAI, Jacklin A, Holmes A, in collaboration with the Antimicrobial Stewardship Group of the Department of Health Advisory Committee on Antimicrobial Resistance and Health Care Associated Infections (ASG-ARHAI), et al. The increasing role of pharmacists in antimicrobial stewardship in English hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(11):2675-81.
103. Weier N, Tebano G, Thilly N, Demoré B, Pulcini C, Zaidi STR. Pharmacist participation in antimicrobial stewardship in Australian and French hospitals: a cross-sectional nationwide survey. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(3):804-813.
104. Klevens RM, Edwards JR, Gaynes RP. The impact of antimicrobial-resistant, health care-associated infections on mortality in the United States. *Clin Infect Dis.* 2008;47:927–30.
105. van den Dool C, Haenen A, Leenstra T, Wallinga J. The role of nursing homes in the spread of antimicrobial resistance over the healthcare network. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(7):761-7.
106. Nicolle LE. Infection prevention issues in long-term care. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(4):363-9.
107. Nace DA, Drinka PJ, Crnich CJ. Clinical uncertainties in the approach to long-term care residents with possible urinary tract infection. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:133–139.
108. Mas-Morey P, Valle M. A systematic review of inpatient antimicrobial stewardship programmes involving clinical pharmacists in small-to-medium-sized hospitals. *Eur J Hosp Pharm.* 2018;25(e1):e69-73.
109. Feldstein D, Sloane PD, Feltner C. Antibiotic Stewardship Programs in Nursing Homes: A Systematic Review. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2018;19(2):110-6.
110. Crnich CJ, Jump R, Trautner B, Sloane PD, Mody L. Optimizing antibiotic stewardship in

- nursing homes: a narrative review and recommendations for improvement. *Drugs Aging*. 2015;32:699–716.
111. Actualización del Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Capítulo IV. Art. 6: Medidas relativas a la atención farmacéutica en los hospitales, en los centros de asistencia social y en los centros psiquiátricos. BOE-A-2012-5403. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2012-5403> (acceso 05/04/2023).
112. Waters CD. Pharmacist-driven antimicrobial stewardship program in an institution without infectious diseases physician support. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72(6):466-468.
113. Fukuda T, Tanuma K, Iio S, Saito J, Komura M, Yamatani A. Impact of a Pharmacist-Led Antimicrobial Stewardship Program on the Number of Days of Antimicrobial Therapy for Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia in a Community Hospital. *Cureus*. 2021;13(4):e14635.
114. Fay LN, Wolf LM, Brandt KL, DeYoung GR, Anderson AM, Egwuatu NE, et al. Pharmacist-led antimicrobial stewardship program in an urgent care setting. *Am J Health Syst Pharm*. 2019;76(3):175-181.
115. Weller TM, Jamieson CE. The expanding role of the antibiotic pharmacist. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:295-8.
116. Praena J, Lepe JA, Gil Navarro MV, Neth O, Cisneros JM. Guía para el diagnóstico y tratamientos de enfermedades infecciosas del PRIOAM. Disponible en: <http://www.guiaprioam.com> (acceso 07/04/2023).
117. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105949.
118. Choudhary R, Sharma AK. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New Microbes New Infect*. 2020;22;35:100684.
119. Zaroff JG, Cheetham TC, Palmetto N, Almers L, Quesenberry C, Schneider J, et al. Association of Azithromycin Use With Cardiovascular Mortality. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e208199.
120. List of recommended antimicrobial restrictions. A component of the QUAH Antimicrobial Stewardship Toolkit. Clinical Excellence Commission 2017. Disponible en: https://www.cec.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0003/258726/AMS-Toolkit-List-of-Recommended-Antimicrobial-Restrictions.pdf (acceso 08/04/2023).
121. Decreto 512/2015, de 29 de diciembre, de prestación farmacéutica en los centros sociosanitarios residenciales de Andalucía. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía, n.º 2, 5

Enero 2016.

122. Fernández-Urrusuno R. Guía de terapéutica antimicrobiana del área Aljarafe. 3rd ed. 2018. Disponible en: <http://guiaterapeuticaaljarafe.sas.junta-andalucia.es/guiaTerapeuticaAljarafe/guia/guia.asp> (acceso 09/04/2023).
123. Loeb M, Bentley DW, Bradley S, Crossley K, Garibaldi R, Gantz N, et al. Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities: results of a consensus conference. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22: 120–4.
124. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5): 373-383
125. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;14:61-5.
126. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro M V, Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(1):82–8.
127. Rzewuska M, Duncan EM, Francis JJ, Morris AM, Suh KN, Davey PG, et al. Barriers and Facilitators to Implementation of Antibiotic Stewardship Programmes in Hospitals in Developed Countries: Insights From Transnational Studies. *Front Sociol.* 2020;5:41.
128. Monmaturapoj T, Scott J, Smith P, Abutheraa N, Watson MC. Pharmacist-led education-based antimicrobial stewardship interventions and their effect on antimicrobial use in hospital inpatients: a systematic review and narrative synthesis. *Journal of Hospital Infection.* 2021;115:93-116.
129. Falcone M, Paul M, Yahav D, Orlando G, Tiseo G, Prendki V, et al; Study Group for Infections in the Elderly (ESGIE). Antimicrobial consumption and impact of antimicrobial stewardship programmes in long-term care facilities. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(5):562-569.
130. Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, Young JM, Odgaard-Jensen J, French SD, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD000259.
131. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/index.html> (acceso 14/04/2023).
132. Fukuda T, Watanabe H, Ido S, Shiragami M. Contribution of antimicrobial stewardship programs to reduction of antimicrobial therapy costs in community hospital with 429 beds – before – after comparative two-year trial in Japan. *J Pharm Policy Pract* 2014;7:10-6.
133. Beyene Berha A, Kassie GM. Current Practice and Barriers to an Early Antimicrobial

- Conversion from Intravenous to Oral among Hospitalized Patients at Jimma University Specialized Hospital: Prospective Observational Study. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2019;2019:7847354.
134. Spellberg B. The New Antibiotic Mantra-"Shorter Is Better". *JAMA Intern Med.* 2016;176(9):1254-5.
135. Vo HT, Charpiat B, Catoire C, Juste M, Roubille R, Rose FX, et al; Working Group Standardizing and Demonstrating the Value of Clinical Pharmacy Activities of the French Society for Clinical Pharmacy. Tools for Assessing Potential Significance of Pharmacist Interventions: A Systematic Review. *Drug Saf.* 2016;39(2):131-46.
136. Stämpfli D, Baumgartner P, Boeni F, Bedouch P, Lampert ML, Hersberger KE. Translation and validation of a tool to assess the impact of clinical pharmacists' interventions. *Int J Clin Pharm.* 2019;41(1):56-64.
137. Zecchini C, Vo HT, Chanoine S, Lepelley M, Laramas M, Lemoigne A, et al. Clinical, economic and organizational impact of pharmacist interventions on injectable antineoplastic prescriptions: a prospective observational study. *BMC Health Serv Res.* 2020;20(1):113.
138. de Grégori J, Pistre P, Boutet M, Porcher L, Devaux M, Pernot C, et al. Clinical and economic impact of pharmacist interventions in an ambulatory hematology-oncology department. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(5):1172-1179.
139. Novais T, Maldonado F, Grail M, Krolak-Salmon P, Mouchoux C. Clinical, economic, and organizational impact of pharmacists' interventions in a cognitive-behavioral unit in France. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(3):613-620.
140. Mongaret C, Quillet P, Vo HT, Aubert L, Fourgeaud M, Michelet-Huot E, et al. Predictive factors for clinically significant pharmacist interventions at hospital admission. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(9):e9865.
141. Renaudin P, Coste A, Audurier Y, Berbis J, Canovas F, Jalabert A, et al. Clinical, Economic, and Organizational Impact of the Clinical Pharmacist in an Orthopedic and Trauma Surgery Department. *J Patient Saf.* 2021;17(8):e1507-e1513.
142. Campbell AR, Nelson LA, Elliott E, Hieber R, Sommi RW. Analysis of cost avoidance from pharmacy students' clinical interventions at a psychiatric hospital. *Am J Pharm Educ.* 2011;75(1):8.
143. Storey DF, Pate PG, Nguyen AT, et al. Implementation of an antimicrobial stewardship program on the medical-surgical service of a 100-bed community hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012;1:32–9.
144. Nakamura S, Arima T, Tashiro R, Yasumizu S, Aikou H, Watanabe E, et al. Impact of an antimicrobial stewardship in a 126-bed community hospital with close communication

- between pharmacists working on post-prescription audit, ward pharmacists, and the antimicrobial stewardship team. *J Pharm Health Care Sci.* 2021;7(1):25.
145. Nampoothiri V, Sudhir AS, Joseph MV, Mohamed Z, Menon V, Charani E, et al. Mapping the Implementation of a Clinical Pharmacist-Driven Antimicrobial Stewardship Programme at a Tertiary Care Centre in South India. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(2):220.
146. Yu K, Rho J, Morcos M, Nomura J, Kaplan D, Sakamoto K, Bui D, Yoo S, Jones J. Evaluation of dedicated infectious diseases pharmacists on antimicrobial stewardship teams. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(12):1019-28.
147. Echeverría-Esnal D, Martin-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco ME, De-Antonio Cuscó M, Ferrández O, et al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(2):147-163.
148. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa530.
149. Hsu J. How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. *BMJ.* 2020;369:m1983.
150. Rawson TM, Moore LSP, Castro-Sanchez E, Charani E, Davies F, Satta G, et al. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(7):1681-1684.
151. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:4840-52.
152. Dik JW, Vemer P, Friedrich AW, Hendrix R, Lo-Ten-Foe JR, et al. Financial evaluations of antibiotic stewardship programs-a systematic review. *Front Microbiol.* 2015;6:317.
153. Schweitzer VA, van Werkhoven CH, Rodríguez Baño J, Bielicki J, Harbarth S, Hulscher M, et al; Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPIAMR) Working Group on Design of Antimicrobial Stewardship Evaluations. Optimizing design of research to evaluate antibiotic stewardship interventions: consensus recommendations of a multinational working group. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(1):41-50.
154. Ohashi K, Matsuoka T, Shinoda Y, Fukami Y, Shindoh J, Yagi T, et al. Evaluation of treatment outcomes of patients with MRSA bacteremia following antimicrobial stewardship programs with pharmacist intervention. *Int J Clin Pr.* 2018;72(3):e13065.
155. Li Z, Cheng B, Zhang K, Xie G, Wang Y, Hou J, et al. Pharmacist-driven antimicrobial stewardship in intensive care units in East China: A multicenter prospective cohort study. *Am J Infect Control.* 2017;1(45):983–9.

156. Xin C, Xia Z, Li G. The Impact Of Pharmaceutical Interventions On The Use Of Carbapenems In A Chinese Hospital: A Pre-Post Study. *Infect Drug Resist.* 2019;12:3567-3573.
157. Zhou L, Ma J, Gao J, Chen S, Bao J. Optimizing Prophylactic Antibiotic Practice for Cardiothoracic Surgery by Pharmacists' Effects. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(9):e2753.
158. Shea KM, Hobbs ALV, Jaso TC, Bissett JD, Cruz CM, Douglass ET, et al. Effect of a Health Care System Respiratory Fluoroquinolone Restriction Program To Alter Utilization and Impact Rates of *Clostridium difficile* Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(6):e00125-17.
159. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(7):1748–54.
160. Benoit SR, Nsa W, Richards CL, Bratzler DW, Shefer AM, Steele LM, et al. Factors associated with antimicrobial use in nursing homes: a multilevel model. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(11):2039-44.
161. Monette J, Miller MA, Monette M, Laurier C, Boivin JF, Sourial N, et al. Effect of an educational intervention on optimizing antibiotic prescribing in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(8):1231–5.
162. Schwartz DN, Abiad H, DeMarais PL, Armeanu E, Trick WE, Wang Y, et al. An educational intervention to improve antimicrobial use in a hospital-based long-term care facility. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(8):1236-42.
163. Pettersson E, Vernby A, Mölsted S, Lundborg CS. Can a multifaceted educational intervention targeting both nurses and physicians change the prescribing of antibiotics to nursing home residents? A cluster randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(11):2659-66.
164. Peron EP, Hirsch AA, Jury LA, Jump RL, Donskey CJ. Another setting for stewardship: high rate of unnecessary antimicrobial use in a veterans affairs long-term care facility. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(2):289-90.
165. Penney CC, Boyd SE, Mansfield A, Dalton J, O'Keefe J, Daley PK. Antimicrobial use and suitability in long-term care facilities: A retrospective cross-sectional study. *JAMMI.* 2018;3(4):209-16.
166. Doernberg SB, Dudas V, Trivedi KK. Implementation of an antimicrobial stewardship program targeting residents with urinary tract infections in three community long-term care facilities: a quasi-experimental study using time-series analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2015;4:54.
167. Zabarsky TF, Sethi AK, Donskey CJ. Sustained reduction in inappropriate treatment of asymptomatic bacteriuria in a long-term care facility through an educational intervention. *Am*

- J Infect Control. 2008;36(7):476-80.
168. Bennett AC, Bennett CL, Witherspoon BJ, Knopf KB. An evaluation of reports of ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin-association neuropsychiatric toxicities, long-term disability, and aortic aneurysms/dissections disseminated by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18:1055–63.
169. Crespo-Rivas JC, Guisado-Gil AB, Peñalva G, et al. Are antimicrobial stewardship interventions effective and safe in long-term care facilities? A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:1431–8.
170. Sloane PD, Zimmerman S, Ward K, et al. A 2-year pragmatic trial of antibiotic stewardship in 27 community nursing homes. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68:46–54.

ANEXOS

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Comunicaciones a congresos

1. **Cantudo-Cuenca MR**, Arenas Jiménez M, Archilla Amat I, et al. Clinical and economic impact of pharmacist antimicrobial interventions in a small hospital. 27th EAHP Congress. Lisboa (Portugal), 22-24 Marzo 2023.
2. **Cantudo-Cuenca MR**, Martínez-Dueñas L, Muñoz Cejudo BM, et al. Appropriateness of antibiotic prescriptions in a long-term care facility. 26th EAHP Congress. Viena (Austria), 23-25 Marzo 2022.
3. **Cantudo-Cuenca MR**, Cantudo-Cuenca MD, Martínez-de la Plata JE, et al. Factores de inadecuación de la prescripción de antimicrobianos en centros sociosanitarios. 66 Congreso de la SEFH. Virtual, 18-21 Octubre 2021.
4. **Cantudo-Cuenca MR**, Dani Ben Abdel-Lah L, Martínez-de la Plata JE, et al. Pharmacist led antimicrobial stewardship programme. 25th EAHP Congress. Virtual, 23-28 Marzo 2021.
5. **Cantudo-Cuenca MR**, Muñoz Cejudo BM, Martínez-Dueñas L, et al. Clinical characteristics and mortality of covid-19 in a long-term care facility. 25th EAHP Congress. Virtual, 23-28 Marzo 2021.
6. **Cantudo-Cuenca MR**, Muñoz Cejudo BM, Dani Ben Abdel-Lah L, et al. Adequacy of antibiotic prescriptions in a nursing home. 25th EAHP Congress. Virtual, 23-28 Marzo 2021.
7. **Cantudo-Cuenca MR**, Tamayo-Bermejo R, Muñoz-Cejudo BM, et al. Impacto del programa de optimización de antimicrobianos en un hospital sin servicio de enfermedades infecciosas. 65 Congreso de la SEFH. Virtual, 20-22 Octubre 2020.
8. **Cantudo-Cuenca MR**, Antequera Martín-Portugues I, Muñoz-Cejudo BM, et al. Mejora de indicadores tras un programa de optimización de antimicrobianos coordinado por el farmacéutico. 65 Congreso de la SEFH. Virtual, 20-22 Octubre 2020.
9. **Cantudo-Cuenca MR**, Muñoz-Cejudo BM, Dani Ben Abdel-Lah L, et al. Adecuación de la prescripción de antimicrobianos en pacientes institucionalizados. 65 Congreso de la SEFH. Virtual, 20-22 Octubre 2020.

Publicaciones científicas

- **Publicaciones asociadas a la Tesis Doctoral**

Cantudo-Cuenca MR, Jimenez-Morales A, Martínez-de la Plata JE. Pharmacist-driven antimicrobial stewardship program in a long-term care facility by assessment of appropriateness. *Eur Geriatr Med.* 2022;13(6):1357-1364. doi: 10.1007/s41999-022-00715-4.

Factor de impacto: 3.269 (2021); Q3 (36/54) en *Geriatrics & Gerontology*.

Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Morales A, Martínez-de la Plata JE. Pharmacist-led antimicrobial stewardship programme in a small hospital without infectious diseases physicians. *Sci Rep.* 2022;12(1):9501. doi: 10.1038/s41598-022-13246-6.

Factor de impacto: 4.996 (2021); Q2 (19/73) en *Multidisciplinary Sciences*.

- **Otras publicaciones relacionadas**

Peñalva G, Crespo-Rivas JC, Guisado-Gil AB, Rodríguez-Villodres Á, Pachón-Ibáñez ME, Cachero-Alba B, Rivas-Romero B, Gil-Moreno J, Galva-Borras MI, García-Moreno M, Salamanca-Bautista MD, Martínez-Rascon MB, **Cantudo-Cuenca MR**, Ninahuaman-Poma RC, Enrique-Miron MLA, Pérez-Barroso A, Marín-Ariza I, González-Florido M, Mora-Santiago MDR, Belda-Rustarazo S, Exposito-Tirado JA, Rosso-Fernández CM, Gil-Navarro MV, Lepe-Jiménez JA, Cisneros JM; PROA-SENIOR Study Group. Clinical and Ecological Impact of an Educational Program to Optimize Antibiotic Treatments in Nursing Homes (PROA-SENIOR): A Cluster, Randomized, Controlled Trial and Interrupted Time-Series Analysis. *Clin Infect Dis.* 2023;76(5):824-832. Published online 2022 Oct 21. doi: 10.1093/cid/ciac834.

Factor de impacto: 20.999 (2021); Q1 (6/94) en *Infectious Diseases*.

Cantudo-Cuenca MR, Martínez-de la Plata JE. Clinical and epidemiological features of covid-19 in a long-term care facility in Spain. *European Journal of Clinical Pharmacy.* 2021;23(3):168-174.

Factor de impacto: 0.026 (2021); Q4 (256/271) en *Pharmacology (medical)*.