

Original

Jesús Ruiz¹
Miguel Salavert²
Paula Ramírez³
Marta Montero²
Iván Castro³
Eva González⁴
Eva Romá¹
José Luis Poveda¹

Implantación de un programa de optimización y uso racional de antimicrobianos en un modelo de área clínica médica

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

²Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

³Unidad de Medicina Intensiva. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

⁴Servicio de Microbiología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Article history

Received: 25 May 2018; Revision Requested: 11 June 2018; Revision Received: 17 July 2018; Accepted: 24 July 2018

RESUMEN

Introducción. Los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) han demostrado ser herramientas eficaces para reducir el uso de antimicrobianos. El propósito del estudio es evaluar el efecto de la implantación de un PROA en un área clínica médica (ACM).

Material y métodos. Estudio prospectivo de intervención en un ACM de composición heterogénea. En Septiembre de 2014 se implantó un PROA basado en auditorías prospectivas. El consumo de antimicrobianos y la estancia media y mortalidad total, así como de las principales infecciones presentes en la unidad, fueron comparadas antes y tras dos años de implantación del programa.

Resultados. Se evaluaron 378 episodios infecciosos de 335 pacientes en 168 reuniones. El 92,3% de las sugerencias fueron aceptadas por el prescriptor. El consumo de antimicrobianos intervenidos se redujo de 31,3 a 17,6 DDD/100-estancias ($\beta = -0,40$, $P = 0,015$). El coste medio por ingreso se redujo de 161,4 € a 123,3 € (-23,6%). No se encontraron diferencias en la estancia media total ni en la mortalidad. Tampoco se observaron cambios en la incidencia de infección por *Clostridium difficile* ni candidemias entre ambos periodos. No se observaron diferencias significativas en la duración de la estancia ni en la mortalidad en las bacteremias totales, candidemias e infecciones urinarias causadas por bacterias multirresistentes.

Conclusiones. La implantación de un programa PROA en un ACM heterogénea reduce significativamente el uso de antimicrobianos en un horizonte temporal breve sin afectar negativamente en la evolución de los pacientes.

Palabras clave: programa de optimización; antimicrobianos; infección, resistencia bacteriana, gestión asistencial.

Antimicrobial stewardship programme implementation in a medical ward

ABSTRACT

Introduction. Antimicrobial stewardship programmes (ASP) have proven to be effective tools for reducing the use of antimicrobials. The purpose of the study is to evaluate the effect of an ASP implantation in a medical Ward.

Material and methods. Prospective intervention study in a medical ward with a heterogeneous composition. In September 2014, an ASP based on prospective audits was implemented. Antimicrobial consumption and the length of stay and mortality in all patients admitted, as well as in the main infections present in the unit, were compared before and after two years of the ASP implementation.

Results. A total of 378 infectious episodes of 335 patients were evaluated in 168 meetings. The prescriber accepted 92.3% of the suggestions. The consumption of antimicrobials reviewed was reduced from 31.3 to 17.6 DDD / 100-stays ($\beta = -0.40$, $P = 0.015$). The average cost per income was reduced from € 161.4 to € 123.3 (-23.6%). No differences were found in total length of stay or mortality. There were no changes in the incidence of *Clostridium difficile* infection or candidemia between the two periods. There were no significant differences in length of stay or mortality in total bacteremia, candidemia, and urinary tract infections caused by multiresistant bacteria.

Conclusions. The implementation of an ASP in a heterogeneous medical ward significantly reduces the use of antimicrobials in a short time horizon without adversely affecting the evolution of the patients.

Key words: Antimicrobial stewardship; Antibiotics; Antibiotic resistance; Infection, Patient Care management

Correspondencia:

Jesús Ruiz.

Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

Avenida Fernando Abril Martorell nº106. 46026. Valencia.

E-mail: jrjrms@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas dos décadas, hemos asistido a un incremento exponencial de resistencias a los antimicrobianos en todo el mundo [1-3]. La infección por bacterias multirresistentes (BMR) se ha convertido en un fenómeno frecuente en los pacientes hospitalizados, estando asociada a un mayor riesgo de mortalidad así como a un incremento significativo de los costes de tratamiento [4,5], siendo considerada a día de hoy por diferentes organismos internacionales como uno de los mayores desafíos para la salud pública mundial [6-8].

La inadecuada utilización de antimicrobianos, incluyendo su inapropiada elección, dosificación o duración, se ha identificado como una de las principales causas asociadas a la selección y expansión de cepas multirresistentes [9-11]. Junto a ello, es conocido que entre el 20% y 50% de las prescripciones de antimicrobianos podrían ser innecesarias o inadecuadas [12-14]. Se hace necesario por tanto la implantación de estrategias destinadas a optimizar el uso e indicación de los antimicrobianos.

En los últimos años, numerosos estudios han demostrado que la implantación de programas de tipo "*antimicrobial stewardship*", más conocidos en nuestro entorno como Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA) conduce a un mejor uso y, con frecuencia, a una reducción en el consumo de antimicrobianos [11,15]. No obstante, la experiencia descrita sobre el impacto de este tipo de intervenciones en relación a la evolución clínica de los pacientes aún es limitada, y puede estar condicionada por el tipo de enfermos sobre los que se aplican y los síndromes infecciosos específicos que prioritariamente son más prevalentes.

El propósito del presente trabajo es evaluar el impacto clínico y económico de la implantación de un programa PROA, centrado en la optimización de antimicrobianos de amplio espectro (antibacterianos y antifúngicos), en el marco de un Área Clínica Médica (ACM) de composición heterogénea basada en un modelo asistencial de gestión hospitalaria organizado en áreas o unidades funcionales de actividad transversal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional prospectivo desde Septiembre de 2014, fecha de implantación del PROA en el ACM, hasta Septiembre de 2016. El núcleo del equipo PROA lo constituyeron un infectólogo y un farmacéutico, con el apoyo del servicio de microbiología, de medicina preventiva y de los sistemas de información hospitalaria.

El programa se desarrolló en el ACM de un hospital terciario de 1,000 camas, constituida por los servicios de Medicina Interna, Unidad Médica de Corta Estancia y Unidad de Enfermedades Infecciosas. En las 35 camas de hospitalización de este área se produjeron una media de 296 ingresos mensuales durante los tres años anteriores a la implantación del programa. La implantación del programa se inició con su presentación a los facultativos del área, tras la aprobación y consenso

con la Dirección del Área, la supervisión por la Comisión de Infección Nosocomial y de Política de Antibióticos y el visto bueno de la Gerencia del hospital.

La selección de pacientes a revisar por los miembros del equipo, incluyendo una valoración inicial al ingreso y en las primeras 72 horas, así como tras 7 días de tratamiento, se realizó en base a la prescripción de los siguientes antimicrobianos: linezolid, carbapenémicos, colistina, tigeciclina, daptomicina, fidaxomicina o antifúngicos (polienos, candinas y azoles). La identificación de pacientes con dichos tratamientos se realizó a través del programa de prescripción electrónica Prisma®-Athos, mediante el farmacéutico del equipo PROA. Cada una de las prescripciones fue valorada inicialmente por el equipo PROA y comentada posteriormente cara a cara con el prescriptor, ofertando propuestas y/o alternativas que siguieran criterios de idoneidad, optimización, eficacia, adherencia a las guías, seguridad del paciente o coste-efectivas, como se han descrito en documentos de recomendaciones sobre PROA [16-18]. La evaluación inicial incluyó la adecuación del tratamiento empírico a las guías clínicas así como a la epidemiología local. El seguimiento a las 72h valoró principalmente la adecuación del tratamiento al resultado microbiológico obtenido, así como el ajuste de dosis del tratamiento y las posibles interacciones farmacológicas relevantes, mientras que a partir del séptimo día se evaluó la optimización de la duración del tratamiento dirigido y el posible desarrollo de toxicidad. Diariamente, se realizó una reunión con el microbiólogo del equipo, quien aportó datos provisionales y definitivos de las muestras microbiológicas remitidas.

Para monitorizar el funcionamiento del programa se diseñaron indicadores de consumo de antimicrobianos, de eficacia y seguridad, de actividad del programa y aislamientos de especies multirresistentes. Los indicadores fueron analizados trimestralmente y los resultados presentados periódicamente a los facultativos y dirección del área.

Para evaluar el impacto del PROA sobre la utilización de antimicrobianos en el ACM, se comparó el consumo en Dosis Diarias Definidas (DDD) por 100 estancias así como el gasto en los antimicrobianos revisados durante el periodo previo a la intervención (Septiembre 2013 - Octubre 2014) y el periodo de intervención (Septiembre 2014- Octubre 2016). El cálculo en DDD se realizó de acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud [19]. Para el cálculo del gasto en antimicrobianos, se utilizó el coste de los medicamentos en Precio de Venta de Laboratorio (PVL) al inicio de la intervención (Septiembre 2013) [20].

El impacto del programa en la respuesta clínica de los pacientes se evaluó mediante la comparación de la estancia media de los pacientes del área y la mortalidad en la unidad durante el año previo a la intervención y el último año de intervención. Por otro lado, se comparó la duración media de estancia y mortalidad de pacientes con candidemia y bacteriemias e infecciones urinarias causadas por patógenos multirresistentes en el año previo a la intervención y durante la intervención. De acuerdo al consenso de expertos [21],

Tabla 1		Características de los pacientes atendidos por el programa PROA	
		Episodios (n=378)	
Edad (Media; SD)		72,2	(17,7)
Hombres (%)		210	(55,5%)
Comorbilidades			
Inmunodepresión		56	(14,8)
VIH		25	(6,6)
EPOC		69	(18,2)
Insuficiencia renal crónica		60	(15,9)
Diabetes		99	(26,1)
Motivo de ingreso			
Infección Urinaria		59	(15,6)
Infección respiratoria		54	(23,0)
Celulitis		50	(13,2)
Estancia media (SD)		7,89	(2,91)
Mortalidad (%)		35	(9,3)

las siguientes especies fueron considerados como patógenos multirresistentes: *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM), enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) o de carbapenemasas y las bacterias no fermentadoras multirresistentes como *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*. Por otro lado, se evaluó el impacto del programa sobre la incidencia de candidemias e infección por *Clostridium difficile* en las unidades con intervención.

En aquellos pacientes en los que se realizó intervención, se evaluó si presentaron durante su estancia hospitalaria empeoramiento clínico que obligó a restablecer o modificar el tratamiento antimicrobiano recomendado por el equipo PROA.

El análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa Stata v.13.0. La comparación de las variables entre el grupo pre y post intervención se llevó a cabo mediante pruebas paramétricas (Fischer, t de Student) o no paramétricas (χ^2 , U de Mann-Whitney) de acuerdo al análisis de normalidad de la muestra. Se utilizó un modelo de regresión lineal para analizar cambios en la tendencia de consumo de antimicrobianos (pendiente) tras la implantación del programa PROA. El estudio contó con la aprobación del Comité Ético del Hospital.

RESULTADOS

Tras un año de implantación, 378 episodios infecciosos de 335 pacientes fueron evaluados en 168 reuniones. Las características principales de los pacientes valorados por el equipo PROA e incluidos en el estudio se encuentran reflejadas en la tabla 1.

Un total de 285 sugerencias de modificaciones de tratamiento fueron consensuadas con los prescriptores que incluyeron sustitución del antimicrobiano (34,7%), suspensión del mismo (33,7%), paso del tratamiento a vía oral (12,3%), ajuste de dosis (10,9%), añadir un nuevo antimicrobiano (5,6%) y monitorización farmacocinética (2,8%). La mayor parte de las intervenciones (198; 69,4%) fueron realizadas en las primeras 72h de inicio del tratamiento.

Los procesos infecciosos con un mayor número de intervenciones incluyeron infecciones urinarias (25,2%), infección respiratoria (23,4%) e infecciones de piel y tejidos blandos (15,9%). El 92,3% de las recomendaciones sugeridas fueron aceptadas por los prescriptores en la evaluación del grado de aceptación. Los grupos farmacológicos con mayor número de modificaciones de tratamiento consensuadas fueron los carbapenémicos (137, 52,1%), seguidos de linezolid (55, 20,9%) y de los antifúngicos (27; 10,3%)

El consumo del grupo de antimicrobianos revisados durante el periodo de estudio se redujo de 31,3 a 17,6 DDD/100-estancias respecto al mismo periodo del año anterior, obser-

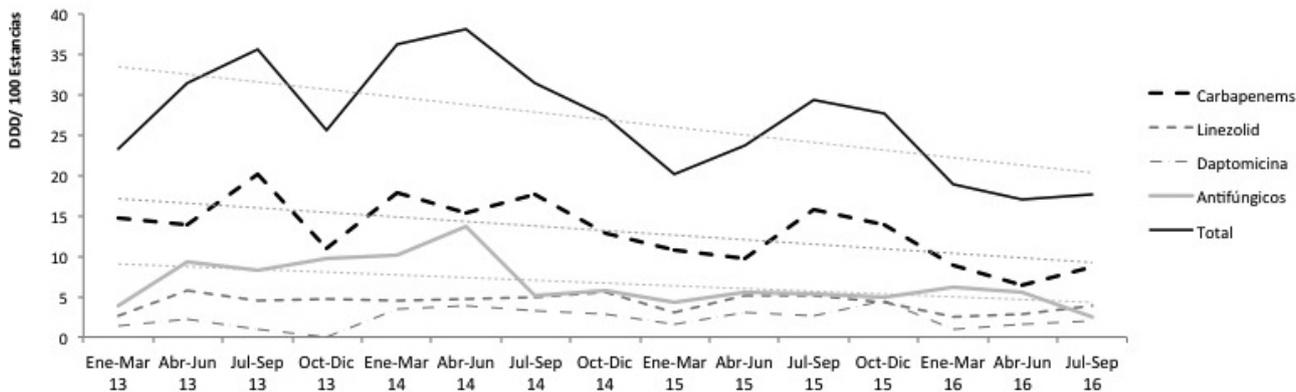


Figura 1 Evolución del consumo de los principales fármacos evaluados por el programa PROA

Tabla 2 Comparación en consumo de antimicrobianos (DDD/100 Estancias) en el periodo previo y posterior a la intervención.

	Total		Unidad Corta Estancia		Unidad Enfermedades Infecciosas		Medicina Interna	
	Jul-Sep 2014	Jul-Sep 2016	Jul-Sep 2014	Jul-Sep 2016	Jul-Sep 2014	Jul-Sep 2016	Jul-Sep 2014	Jul-Sep 2016
Total	31,33	17,60	23,89	13,30	44,37	28,73	23,89	13,47
Carbapenémicos	17,73	8,57	13,16	7,98	18,61	12,58	14,41	7,58
Ertapenem	25,90%	52,90%	32,60%	63,40%	17,82%	45,81%	23,21%	55,80%
Linezolid	4,91	3,77	3,96	2,01	6,42	4,07	3,86	3,16
Linezolid oral	17,70%	30,73%	15,51%	33,22%	22,13%	27,64%	15,46%	35,75%
Daptomicina	3,23	1,93	1,97	0,57	6,14	4,09	2,87	1,02
Colistina	0,04	0,05	0,00	0,02	0,08	0,15	0,00	0,03
Tigeciclina	0,40	0,77	1,13	0,72	1,72	1,27	0,26	0,27
Fidaxomicina	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Azoles	3,55	2,01	3,67	2,00	5,43	4,57	2,45	1,27
Candinas	0,01	0,47	0,00	0,00	0,10	2,00	0,04	0,14
Anfotericina B	1,46	0,00	0,00	0,00	5,87	0,00	0,00	0,00

vando una tendencia descendente significativa a lo largo del periodo de implantación ($\beta=-0,40$, $P=0.015$) (figura 1). Comparando el trimestre previo a la intervención con el mismo trimestre al finalizar el periodo de intervención (tabla 2), se observó una reducción significativa del consumo de carbapenémicos (-51,3%), linezolid (-23,2%), antifúngicos (-43,3%) y daptomicina (-40,2%). En el caso de los carbapenémicos, se observó un incremento significativo en el uso de ertapenem frente a carbapenémicos con actividad frente a *Pseudomonas* spp. (meropenem, imipenem) (25,9% vs 52,9%; $p<0,001$). En cuanto a linezolid, se encontró un incremento significativo en el uso de la vía oral respecto a la vía IV. (17,7% vs 30,7%; Intervención: $p=0,006$). El coste medio por ingreso en antimicrobianos se redujo entre ambos periodos de 161,4 € a 123,3 € (-23,6%).

Tras el periodo de observación, se percibió una reducción significativa en la duración de la estancia media \pm desviación estándar en el área [(8,77 \pm 3,21) vs. (8,26 \pm 2,44); $p=0,005$]. No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de reingresos a las 72 horas de ingreso (1,78% vs. 1,72%; $p=0,952$) ni en la mortalidad (13,5% vs. 12,7%; $p=0,308$). Tampoco se observaron cambios en la incidencia de infección por *C. difficile* entre ambos periodos (1,20 vs. 1,33/1000 ingresos; $p=0,875$) ni en la tasa de candidemias (2,05 vs. 2,13/1000 ingresos; $p=0,922$).

No se encontraron diferencias significativas en la tasa de infección por BMR entre ambos periodos (1,75 vs. 1,69/1000 ingresos; $p=0,953$). El análisis pre y post intervención no encontró diferencias significativas en la duración de la estancia ni en la mortalidad de las bacteremias totales e infecciones urinarias causadas por BMR entre el periodo previo y posterior a la intervención (tabla 3). En los pacientes con candidemia, se

observó una tendencia a la reducción de la estancia media en la unidad (26,5 vs. 14,0 días), a pesar de no alcanzar significación estadística.

DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio, la implantación de un programa PROA en un área clínica médica de gestión con composición heterogénea consigue reducir el consumo de antimicrobianos sin afectar la estancia media ni la mortalidad en los pacientes ingresados con procesos infecciosos.

La resistencia a los antimicrobianos es considerada a día de hoy uno de los grandes problemas de salud pública. El reducido número de nuevas alternativas terapéuticas unido al incremento exponencial de resistencias tanto en el medio hospitalario como ambulatorio ha creado una situación de alarma en los sistemas sanitarios de todo el mundo [7,8,22,23].

Junto a otras estrategias, la reducción del uso inapropiado de antimicrobianos se ha postulado como una de las bases para minimizar la selección y expansión de cepas multirresistentes [24-26]. Es por ello que, durante los últimos años, se han publicado múltiples experiencias sobre el efecto de programas sobre la optimización del uso, el empleo racional y la reducción del consumo de antimicrobianos en los hospitales [12,15,27]. No obstante, la experiencia descrita sobre el efecto de estos programas en el curso clínico de los distintos tipos de pacientes (con neoplasias, inmunodeprimidos, ancianos, población pediátrica, críticos, etc.) aún es limitada.

En una reciente revisión, Schuts et al [28] concluyeron que la implantación de estrategias para optimizar el uso de

Tabla 3 Variación en la estancia media y mortalidad de las infecciones causadas por bacterias multirresistentes, *Candida* spp. y *Clostridium difficile*.

	Pre-Intervención	Post-intervención	p
	Septiembre 2013 - Agosto 2014	Septiembre 2014 - Agosto 2016	
Bacteremia por BMR ^a	n=4	n=11	
Estancia (Media; RIQ)	6,5 (5,5-15,5)	10,0 (8,5-12,5)	0,265
Mortalidad (%)	1 (25,0%)	2 (18,2%)	0,770
Infección urinaria por BMR ^a	n=25	n=111	
Estancia (Media; RIQ)	10,72 (2,76)	10,77 (1,39)	0,928
Mortalidad (%)	2 (8,0%)	7 (6,31%)	0,760
Candidemia	n=6	n=17	
Estancia (Media; RIQ)	26,5 (14,0-34,5)	14,0 (8,0-22,0)	0,193
Mortalidad (%)	2 (33,3%)	4 (23,5%)	0,638
Infección por <i>C. difficile</i>	n=5	n=9	
Estancia (Media; RIQ)	12,3 (2,1)	12,1 (1,4)	0,978
Mortalidad (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	No aplicable

^aBMR: Bacteria multirresistente.

antimicrobianos consigue reducir la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad. Los resultados de nuestro estudio han mostrado una reducción en la estancia media total en el área tras la implantación del PROA. No obstante, este hallazgo es difícilmente atribuible al programa, dado que el número de pacientes evaluados durante el periodo de intervención ha sido reducido en comparación con el total de pacientes atendidos en esta unidad, incluyendo patologías no infecciosas y con tratamientos antibióticos no incluidos entre los revisados. Por ello, con el objetivo de valorar el impacto clínico de nuestro programa, hemos analizado su efecto sobre la evolución de tres de las infecciones más frecuentes causadas por BMR en los principales grupos de pacientes de las unidades que integran el ACM. No obstante, el reducido número de pacientes que presentaron tanto candidemias como bacteriemias por cepas multirresistentes nos ha impedido analizar adecuadamente el impacto clínico del programa sobre la evolución clínica de las infecciones causadas por estos patógenos con mecanismos de resistencia múltiples. A pesar de ello, hemos observado, una tendencia a la reducción de la estancia media en pacientes con candidemia. Una rápida y adecuada selección del antifúngico, junto a medidas de control del foco, constituyen las claves en el manejo de las infecciones causadas por *Candida* spp [29]. Es por ello que en este grupo de pacientes, las recomendaciones sobre optimización del tratamiento y manejo del foco infeccioso dadas por un equipo PROA guiado por un infectólogo clínico experto, pueden optimizar el tratamiento antimicrobiano y la aplicación de paquetes de medidas seleccionadas cuyos objetivos son la calidad asistencial y la seguridad de los pacientes [30].

Las unidades de corta estancia, medicina interna y en-

fermedades infecciosas son áreas con un incremento relevante en el patrón de resistencias a antimicrobianos, ya que incluyen pacientes complejos, con varias comorbilidades sumatorias, proveniencia de centros sociosanitarios, con múltiples ingresos, habituales complicaciones infecciosas tanto comunitarias como relacionadas con la asistencia sanitaria y, por ello, la necesidad de utilización frecuente de antimicrobianos. Por otro lado, es cada vez más frecuente detectar cepas multirresistentes en pacientes provenientes de esos centros sociosanitarios u hospitales de pacientes crónicos con larga estancia [31-33], que habitualmente ingresan en estas unidades. Esta situación complica el manejo de infecciones frecuentes en este grupo de población, tales como infecciones urinarias, infecciones de piel y tejidos blandos

complicadas o infecciones respiratorias, dificultando en gran medida el tratamiento ambulatorio. Optimizar al máximo el uso de antimicrobianos en este grupo de pacientes es por tanto de gran importancia, requiriendo una actuación más allá del medio hospitalario.

Por otro lado, cabe destacar que en estas unidades el número de pacientes de edad avanzada es cada vez mayor. Los pacientes ancianos presentan particularidades en el uso de antimicrobianos que deben ser consideradas, especialmente en cuanto al metabolismo y eliminación se refiere, y lo que ello puede influir en la toxicidad y efectos secundarios. Se ha demostrado que este grupo de población presenta una alta incidencia de eventos adversos asociados al uso de estos fármacos [34,35]. La presencia de diversas comorbilidades y las interacciones farmacológicas derivadas de la habitual polimedición favorecen en gran medida a esta situación. Los miembros del equipo PROA deben de considerar todas estas particularidades a la hora de adecuar el tratamiento antimicrobiano en estos pacientes de mayor edad y ofrecer al prescriptor las sugerencias oportunas y necesarias, aunque en ocasiones solo sean recordatorios útiles que afiancen la seguridad del proceso de prescripción. Así mismo, nuestra actividad PROA incluyó un número importante de intervenciones en pacientes con infección por el VIH seguidos por la Unidad de Enfermedades Infecciosas. En este grupo de pacientes el uso de antimicrobianos tiene también cierta particularidad en cuanto a dosificación y posibles interacciones farmacológicas y toxicidad asociada a la terapia antirretroviral y/o antituberculosa que deben de ser consideradas [36].

En nuestro programa, la mayor parte de las intervenciones se realizaron en las primeras 72h del inicio del tratamiento. Esta valoración precoz permite una vez confirmada la sospecha

diagnóstica inicial pactar el plan de tratamiento antimicrobiano del paciente con el clínico responsable del mismo, incluyendo tanto la mejora de espectro o necesidad de combinación, como la posterior desescalada o ajuste a un antimicrobiano de menor espectro en base a los resultados microbiológicos y los biomarcadores de sepsis o infección, y a continuación intentar un rápido paso a la vía oral, considerada más segura y con un menor coste [37]. La valoración a las 72h del inicio de tratamiento ("intervención del 3º día") está considerada en diversas guías como uno de los elementos claves y de calidad para una adecuada optimización de la terapia antimicrobiana [16,17].

Entre los resultados de nuestro estudio, cabe destacar el incremento de la utilización de ertapenem sobre otros carbapenémicos con actividad anti-pseudomónica, debido principalmente a la existencia de procesos infecciosos con implicación de flora mixta aerobia y anaerobia, a la alta prevalencia de bacterias productoras de BLEE en infecciones asociadas a los cuidados sanitarios y a la necesidad de desescalada y de ahorro en el uso de imipenem y meropenem cuando no se necesita cobertura de *Pseudomonas* spp. Se ha demostrado que el uso de este fármaco no conduce a un incremento de resistencias sobre el resto de carbapenémicos en *Pseudomonas* spp [38]. Esta situación podría limitar en parte la selección de cepas de *Pseudomonas* multirresistentes, uno de los principales agentes causales de infecciones nosocomiales en nuestro entorno [39]. Por otro lado, dado el incremento en el número de pacientes que completan su tratamiento en unidades de hospitalización a domicilio, el empleo de una única dosis diaria de ertapenem puede facilitar en gran medida el manejo de infecciones causadas por enterobacterias productoras de BLEE, en las que no se dispone de ninguna alternativa posible por vía oral, dado que más del 50% de las mismas asocian fenómeno de co-resistencia a las fluoroquinolonas y otros antibióticos de uso oral (cefalosporinas, cotrimoxazol, fosfomicina).

Como principales limitaciones de nuestro estudio se encuentran el circunscribir la optimización de antimicrobianos únicamente a aquellos considerados para su uso en especies multirresistentes y no al total de antimicrobianos. Se ha demostrado que fármacos como quinolonas o cefalosporinas son también frecuentes generadores de resistencias [40,41], por lo que su uso debe de ser controlado y otros PROA sí los incluyen entre su seguimiento y sus actuaciones de vigilancia y asesoramiento. Por otro lado, dada la complejidad para realizar un adecuado diagnóstico, u obtener un alto porcentaje de confirmación microbiológica, no hemos incluido el impacto clínico del programa sobre otro tipo de infecciones frecuentemente comentadas en las reuniones PROA, como neumonía o infecciones de piel y tejidos blandos (especialmente celulitis, fascitis y pie diabético infectado). Tampoco se ha podido evaluar las sugerencias del equipo PROA en cuanto a mejora de los procedimientos diagnósticos del síndrome infeccioso mediante pruebas de imagen o de diagnóstico microbiológico, así como de estudios de vigilancia epidemiológica mediante la toma de frotis para determinar el estado de colonización por BMR, dado que no estaban incluidos en el diseño del estudio u objetivos primarios del programa. Por último, dado que la gran

mayoría de las infecciones atendidas en estas unidades provienen del medio extra-hospitalario, no hemos podido comprobar el impacto de este programa sobre la aparición de especies multirresistentes. A pesar de que se ha demostrado que la implantación de programas PROA consigue limitar la aparición de BMR en medio hospitalario [12], son necesarios estudios que evalúen su impacto sobre la resistencias en el medio extra-hospitalario.

Como conclusión, la implantación de un programa PROA en un ACM de composición asistencial heterogénea puede adecuar, racionalizar y reducir significativamente el uso de antimicrobianos en un horizonte temporal breve, sin afectar negativamente en la evolución y morbimortalidad de estos enfermos.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention. Get smart: fast facts about antibiotic resistance. 2010. Disponible en: <http://www.cdc.gov/getsmart/antibiotic-use/fast-facts.html>.
2. Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64 (Suppl. 1):i29–36. DOI: 10.1093/jac/dkp255.
3. Antimicrobial Resistance Empirical and Statistical Evidence-Base. *Public Health England.* 2016. Disponible en: <https://socialwelfare.bl.uk/subject-areas/services-activity/health-services/>.
4. Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Falagas ME. Impact of antimicrobial multidrug resistance on inpatient care cost: an evaluation of the evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013; 11:321–31. DOI: 10.1586/eri.13.4.
5. Bassetti M, Righi E. Multidrug-resistant bacteria: what is the threat? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2013; 20:428–32. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.428.
6. The bacterial challenge: time to react. ECDC/EMA Technical report. 2009. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf.
7. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. Geneva (Switzerland): WHO. 2012. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44812/1/9789241503181_eng.pdf
8. The White House. National action plan for combating antibiotic-resistant bacteria. Washington (DC): The White House. 2015. Dispo-

- nible en: https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/docs/national_action_plan_for_combating_antibiotic-resistant_bacteria.pdf
9. De Angelis G, Restuccia G, Cauda R, Tacconelli E. How could we reduce antibiotic use in critically ill patients? *Infect Disord Drug Targets*. 2011; 11:376–83. DOI: 10.2174/187152611796504791.
 10. Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10:514–7. DOI: 10.3201/eid1003.030252.
 11. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 352:i939. DOI: 10.1136/bmj.i939.
 12. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD003543. DOI: 10.1002/14651858.CD003543.pub3.
 13. Hulscher MEJL, Grol RPTM, van der Meer JWM. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10:167–75. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70027-X.
 14. Luyt CE, Brechot N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care* 2014; 18:480. DOI: 10.1186/s13054-014-0480-6.
 15. Wagner B, Filice GA, Drekonja D, Greer N, MacDonald R, Rutks I, et al. Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35:1209–28. DOI: 10.1086/678057.
 16. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFY y SEMPSPH. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2012; 30:22.e1–22.e23. DOI: 10.1016/j.eimc.2011.09.018.
 17. Levy Hara G, Kanj SS, Pagani L, Abbo L, Endimiani A, Wertheim HFL, 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; 48:239–46. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.06.015.
 18. 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; 44:159–77. DOI: 10.1086/510393.
 19. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Web site. Disponible en: <http://www.whocc.no>.
 20. Base de datos de medicamentos. Consejo general de Colegios Oficiales de farmacéuticos [Fecha consulta: Agosto 2013]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com>.
 21. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18:268–81. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
 22. Pulcini C, Mohrs S, Beovic B, Gyssens I, Theuretzbacher U, Cars O, et al. Forgotten antibiotics: a follow-up inventory study in Europe, the USA, Canada and Australia. *Int J Antimicrob Agents*. 2016; 49:98–101. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.09.029.
 23. The antibiotic alarm. *Nature*. 2013; 495(7440):141. DOI:10.1038/495141a.
 24. Centers for Disease Control and Prevention, Office of Infectious Disease. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>.
 25. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. 2012. Disponible en: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf.
 26. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Agencia Española de Medicamentos. 2014. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/home.htm>.
 27. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, et al. A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis*. 2016; 62:1009–17. DOI: 10.1093/cid/civ1199.
 28. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16:847–56. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00065-7.
 29. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2015; civ933. DOI: 10.1093/cid/civ933.
 30. Hamdy RF, Zaoutis TE, Seo SK. Antifungal stewardship considerations for adults and pediatrics. *Virulence*. 2016; 2:1–15. DOI: 10.1080/21505594.2016.1226721.
 31. Katz MJ, Roghmann M-C. Healthcare-associated infections in the elderly: what's new. *Curr Opin Infect Dis*. 2016; 29:388–93. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000283.
 32. Hamprecht A, Rohde AM, Behnke M, Feihl S, Gastmeier P, Gebhardt F, et al. Colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae on hospital admission: prevalence and risk factors. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71:2957–63. DOI: 10.1093/jac/dkw216.
 33. Smith PW, Bennett G, Bradley S, Drinka P, Lautenbach E, Marx J, et al. SHEA/APIC guideline: infection prevention and control in the long-term care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29:785–814. DOI: 10.1086/592416.
 34. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, et al. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med* 2007;147:755–65. DOI: 10.7326/0003-4819-147-11-200712040-00006.
 35. Nicolle LE, Bentley DW, Garibaldi R, Neuhaus EG, Smith PW. Anti-

- microbial use in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:537–45. DOI: 10.1086/501798.
36. Dooley KE, Flexner C, Andrade AS. Drug interactions involving combination antiretroviral therapy and other anti-infective agents: repercussions for resource-limited countries. *J Infect Dis.* 2008; 198:948–61. DOI: 10.1086/591459.
 37. Cyriac JM, James E. Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014; 5:83–7. DOI: 10.4103/0976-500X.130042.
 38. Nicolau DP, Carmeli Y, Crank CW, Goff DA, Graber CJ, Lima ALL, et al. Carbapenem stewardship: does ertapenem affect *Pseudomonas* susceptibility to other carbapenems? A review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2012; 39:11–5. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.08.018.
 39. Estudio EPINE-EPPS 2015. Septiembre 2015. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE%202015%20INFORME%20GLOBAL%20DE%20ESPA%C3%91A%20RESUMEN.pdf>.
 40. Cheng AC, Turnidge J, Collignon P, Looke D, Barton M, Gottlieb T. Control of fluoroquinolone resistance through successful regulation, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18:1453–60. DOI: 10.3201/eid1809.111515.
 41. Park SH. Third-generation cephalosporin resistance in gram-negative bacteria in the community: a growing public health concern. *Korean J Intern Med.* 2014; 29:27–30. DOI: 10.3904/kjim.2014.29.1.27.