



David Pérez-Torres^{1,5}
Luis Mariano Tamayo-Lomas^{1,5}
Marta Domínguez-Gil González^{2,5}
Rosendo Almendros-Muñoz^{3,5}
María Aurora Sacristán-Salgado^{4,5}
Esther González-González⁴
José Ángel Berezo-García¹
Cristina Díaz-Rodríguez¹
Isabel Canas-Pérez¹
Belén Lorenzo-Vidal²
José María Eiros-Bouza^{2,5}

Programa de optimización del uso de antimicrobianos en un Servicio de Medicina Intensiva: análisis retrospectivo observacional de los resultados 15 meses después de su implementación

¹Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Río Hortega, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Valladolid, España

²Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Río Hortega, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Valladolid, España

³Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Río Hortega, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Valladolid, España

⁴Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Universitario Río Hortega, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Valladolid, España

⁵Comisión Hospitalaria PROA, Gerencia de Atención Especializada de Valladolid Oeste, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Valladolid, España

Article history

Received: 18 December 2022; Revision Requested: 31 January 2023; Revision Received: 7 February 2023; Accepted: 10 April 2023; Published: 31 May 2023

RESUMEN

Objetivo. Determinar el grado de aceptación de un Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA) en un Servicio de Medicina Intensiva (SMI), y evaluar su efecto sobre el consumo de antibióticos, indicadores de calidad y resultados clínicos.

Pacientes y métodos. Descripción retrospectiva de las intervenciones propuestas por un PROA. Comparación de uso de antimicrobianos, indicadores de calidad y seguridad frente a un periodo sin PROA. Se realizó en un SMI polivalente de un Hospital Universitario mediano (600 camas). Se estudió a pacientes ingresados por cualquier causa en el SMI durante el periodo PROA en los que se hubiera obtenido una muestra dirigida al diagnóstico de una potencial infección, o se hubieran iniciado antimicrobianos. Se elaboraron recomendaciones no impositivas para mejorar la prescripción antimicrobiana (estructura *audit and feedback*) y se procedió a su registro durante periodo PROA (15 meses, octubre 2018–diciembre 2019). Comparación de indicadores en un periodo con PROA (abril–junio 2019) y sin PROA (abril–junio 2018).

Resultados. Se emitieron 241 recomendaciones sobre 117 pacientes, el 67% de ellas de tipo desescalada terapéutica. La aceptación de las recomendaciones fue elevada (96.3%). En el periodo PROA se redujo el número medio de antibióticos por

paciente (3.3 ± 4.1 vs 2.4 ± 1.7 , $p=0.04$) y los días de tratamiento ($155 \text{ DOT}/100 \text{ PD}$ vs $94 \text{ DOT}/100 \text{ PD}$, $p < 0.01$). La implementación del PROA no comprometió la seguridad de los pacientes ni produjo cambios en los resultados clínicos.

Conclusión. La implementación de un PROA es ampliamente aceptada en un SMI, disminuyendo el consumo de antimicrobianos, sin comprometer la seguridad de los pacientes.

Palabras clave: PROA, exposición a antibióticos, resistencia antibiótica, optimización antibiótica, optimización antimicrobiana, programa de optimización de antibióticos, audit and feedback, medicina intensiva, cuidados críticos

Antimicrobial stewardship program in an Intensive Care Unit: A retrospective observational analysis of the results 15 months after its implementation

ABSTRACT

Objective. We aim to evaluate the adherence rate to an Antimicrobial Stewardship Program (ASP) in an Intensive Care Unit (ICU), and to assess its effect on the use of antibiotics, quality indicators and clinical outcomes.

Patients and methods. Retrospective description of the interventions proposed by the ASP. We compared antimicrobial use, quality and safety indicators in an ASP versus a non-ASP period. The study was performed in a polyvalent ICU of a medium-size University Hospital (600 beds). We studied patients admitted to the ICU for any cause during the ASP period, provided that a microbiological sample aiming to diagnose a potential infection has been drawn, or antibiotics have

Correspondencia

David Pérez-Torres

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Río Hortega, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Calle Dulzaina, 2, 47012 Valladolid, España
Comisión Hospitalaria PROA, Gerencia de Atención Especializada de Valladolid Oeste, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Calle Dulzaina, 2, 47012 Valladolid, España
E-mail: dperez@saludcastillayleon.es

been started. We elaborated and registered of non-mandatory recommendations to improve antimicrobial prescription (*audit and feedback* structure) and its registry during the ASP period (15 months, October 2018–December 2019). We compared indicators in a period with ASP (April–June 2019) and without ASP (April–June 2018).

Results. We issued 241 recommendations on 117 patients, 67% of them classified as de-escalation type. The rate of adherence to the recommendations was high (96.3%). In the ASP period, the mean number of antibiotics per patient (3.3 ± 4.1 vs 2.4 ± 1.7 , $p=0.04$) and the days of treatment (155 DOT/100 PD vs 94 DOT/100 PD, $p < 0.01$) were reduced. The implementation of the ASP did not compromise patient safety or produce changes in clinical outcomes.

Conclusion. The implementation of an ASP is widely accepted in the ICU, reducing the consumption of antimicrobials, without compromising patient safety.

Keywords: ASP, antibiotic exposure, antibiotic resistance, antibiotic stewardship, antimicrobial stewardship, antimicrobial stewardship program, audit and feedback, intensive care, critical care

INTRODUCCIÓN

Los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos hacen que ciertos microorganismos sean cada vez más difíciles de tratar, lo que incrementa la estancia hospitalaria, los costes económicos y sociales, y la morbimortalidad [1,2]. Uno de los objetivos estratégicos del "Plan de acción global para abordar la resistencia a los antimicrobianos" de la Organización Mundial de la Salud consiste en optimizar el uso de los fármacos antimicrobianos, tanto en uso humano como animal [2]. Los Programas de Optimización del uso de Antimicrobianos (PROA) constituyen una estrategia de las organizaciones sanitarias para promover el uso adecuado de los antimicrobianos a través de intervenciones basadas en la evidencia. Los PROA constituyen uno de los pilares de enfoque integrado para el fortalecimiento de los sistemas de salud, junto con las políticas de prevención y control de la infección, y la seguridad del paciente [3]. En España, en 2012, varias sociedades científicas elaboraron un documento de consenso recomendando la creación de estas estructuras [4] y, en 2014, el Plan nacional de Resistencia a Antibióticos (PRAN) estableció como prioridad la puesta en marcha de programas de promoción de uso prudente de antibióticos en hospitales y atención primaria [5]. Para ello, constituyó un grupo de trabajo que elaboró un documento con los objetivos, marco institucional, cartera de servicios, estructura y composición para la implementación de los PROA a nivel nacional [6].

Los Servicios de Medicina Intensiva (SMI) representan una de las unidades prioritarias en las que implementar un PROA, por su elevado consumo de antimicrobianos, su impacto sobre las resistencias, el beneficio potencial de la optimización del tratamiento a nivel individual y colectivo, y la trascendencia de estas intervenciones más allá de la unidad [3,7]. Sin embargo, existen diferentes barreras para su implementación, entre las que se encuentran: 1) La elevada complejidad clínica de los

pacientes que requieren ingreso en estas unidades y la baja tolerancia a la incertidumbre ante su situación de gravedad; y 2) La necesidad de optimización del diagnóstico etiológico, siendo imprescindible una comunicación fluida, ágil y bidireccional con el Microbiólogo Clínico [1,3,8]. Varios trabajos recientes revisan la evidencia y exponen posibles soluciones a estas dificultades [1,8–12]. A pesar de todo, algunos centros de nuestro país han implementado con éxito un PROA en su SMI, consiguiendo excelentes resultados [13,14].

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

PACIENTES Y MÉTODOS

Contexto y diseño del estudio. Realizamos un estudio de cohorte retrospectivo observacional en el Servicio de Medicina Intensiva (SMI) de 19 camas de un hospital universitario de tercer nivel con capacidad para 600 pacientes, referencia para patología neuroquirúrgica, traumatológica, coronaria, trasplante hepático y quemados, y con capacidad para proporcionar soporte respiratorio avanzado con oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO). El Servicio participa anualmente en el Registro ENVIN-HELICS [15] y se encuentra adherido a los Proyectos Zero [16–18].

En octubre de 2018 se constituyó en el centro un grupo de trabajo multidisciplinar PROA, integrado por médicos especialistas y en formación de Medicina Intensiva, Microbiología, Medicina Preventiva, Farmacia Hospitalaria, así como enfermería con experiencia en el control de infecciones. El grupo se reunió a diario para evaluar la necesidad teórica de cada prescripción antibiótica en los pacientes del SMI, cada vez que un nuevo resultado microbiológico se encontraba disponible. Para ello, se tuvo en cuenta el contexto clínico, el síndrome infeccioso, el microorganismo aislado y la farmacología de los antimicrobianos. Tras cada reunión, se emitieron recomendaciones no impositivas para optimizar el tratamiento antimicrobiano, que fueron comunicadas al médico responsable del paciente (estructura tipo *audit and feedback*). Estas recomendaciones y la tasa de adherencia a las mismas se documentaron en el Registro PROA Hospitalario.

Este estudio describe las recomendaciones documentadas durante los primeros 15 meses de funcionamiento (octubre de 2018 a diciembre de 2019), dado que el programa fue interrumpido en el primer trimestre de 2020 por el avance de la pandemia de enfermedad por coronavirus (COVID-19). Se describe también la tasa de aceptación de las recomendaciones propuestas. Se comparan indicadores de consumo de antimicrobianos e indicadores de seguridad en dos periodos: 1) Periodo no PROA, de abril a junio de 2018 (año previo a la implementación del PROA); y 2) Periodo PROA, de abril a junio de 2019. Los periodos seleccionados corresponden al "ENVIN

completo", en que se registran todas las infecciones y los antimicrobianos que reciben los pacientes ingresados en el SMI.

El estudio se realizó de acuerdo con los estándares nacionales e institucionales, tras la aprobación por parte del Comité de Ética de la Investigación del Área de Salud de Valladolid Oeste que, por la naturaleza del estudio, no requirió consentimiento informado por parte de los pacientes.

Participantes. Se evaluaron todos los pacientes ingresados por cualquier causa en el SMI durante el periodo PROA, siempre que se hubiera obtenido una muestra dirigida al diagnóstico microbiológico de una potencial infección, o se hubiera iniciado un tratamiento antimicrobiano.

Variabes. Las recomendaciones emitidas tras cada reunión del equipo PROA se registraron de forma sistemática en un formulario electrónico.

El grupo PROA emitió recomendaciones agrupadas bajo definiciones propias, que se elaboraron a partir de varios trabajos [3,6,7,19], y se describen en la Tabla 1.

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

Se analizaron varios indicadores de seguridad, expresados como incidencia de complicaciones infecciosas durante la estancia en el SMI, así como la mortalidad. La colonización o infección por microorganismos multirresistentes se definió como la identificación de un microorganismo multirresistente en una muestra clínica (hemocultivos, aspirado traqueal, lavado broncoalveo-

lar o urocultivo) o en un cultivo de vigilancia epidemiológica, que se realiza con una frecuencia semanal a todos los pacientes en nuestro SMI. La infección por *Clostridioides difficile* se definió de acuerdo con las recomendaciones de la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* [21]. Las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria se definieron según el Manual de Definiciones y Términos ENVIN-HELICS 2018 [22].

Análisis estadístico. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE). Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas o relativas (%). Para realizar comparaciones entre variables cuantitativas se aplicó la prueba de T de Student. Para comparar variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado. Se estableció el nivel de significación estadística en <0.05 . Dado que el análisis estadístico se llevó a cabo sobre una base de datos de tipo registro, y con carácter retrospectivo, no se consideró necesario calcular el tamaño muestral [23].

RESULTADOS

Durante el periodo PROA ingresaron un total de 1.413 pacientes en el SMI (62,1% varones, edad $63,7 \pm 17$ años): 555 patología médica, 525 patología coronaria, 163 cirugías programadas, 122 politraumatismos, 27 cirugías urgentes y 21 grandes quemados. En este periodo se realizaron un total de 300 reuniones, en las que se emitieron un total de 241 recomendaciones sobre 117 pacientes (59,8% varones, edad $63,3 \pm 15,1$ años).

Descripción de las recomendaciones emitidas por el PROA en el SMI

Descripción de las infecciones sobre las que se propusieron recomendaciones. Las muestras que desencadenaron

Modalidad de intervención	Definición
Reducción del espectro	Desescalada dirigida a disminuir el espectro de acción del antimicrobiano en función del antibiograma (tratamiento dirigido).
Retirada por resultado microbiológico	Desescalada consistente en la retirada de tratamiento iniciado de forma empírica, que ya no resulta necesario de acuerdo con el microorganismo aislado o por ausencia de datos de infección.
Secuenciación oral	Optimización consistente en la transición a vía oral de un antimicrobiano con elevada biodisponibilidad oral.
Ajuste de posología	Optimización consistente en el ajuste de dosis según niveles farmacológicos, función renal, síndrome infeccioso o parámetros pK/pD.
Revisión de la duración	Optimización consistente en la evaluación de la necesidad de continuar tratamiento antimicrobiano más allá del tiempo recomendado en las guías de práctica clínica para el síndrome infeccioso que presenta el paciente.
Inicio o cambio por resultado microbiológico	Adecuación del tratamiento consistente en iniciar un nuevo tratamiento para un microorganismo que no se encontraba adecuadamente cubierto con el tratamiento antimicrobiano prescrito (tratamiento dirigido) o modificar el antimicrobiano por uno de espectro similar de acuerdo con las características del microorganismo aislado (tratamiento dirigido).
Escalada terapéutica	Aumentar el espectro de acción del antimicrobiano en función del antibiograma (tratamiento dirigido).

Tabla 2		Intervenciones propuestas por el PROA sobre cada grupo de antimicrobianos.							
Grupo antimicrobiano	RE	RRM	SO	AP	RD	I/C	ET	Total	
J01A Tetraciclinas	0	2	0	0	1	0	0	3	
J01C Penicilinas	7	10	0	1	4	4	2	28	
J01D Cefalosporinas	1	7	0	0	3	1	1	13	
J01DH Carbapenémicos	24	14	0	1	6	1	0	46	
J01EE Cotrimoxazol	0	2	0	0	1	0	0	3	
J01F Macrólidos	0	1	0	0	0	1	0	2	
J01G Aminoglucósidos	0	2	0	0	2	0	0	4	
J01M Quinolonas	1	11	0	0	1	4	1	18	
J01XA Glucopéptidos	1	8	0	0	1	1	0	11	
J01XB Polimixinas	0	1	0	0	1	0	0	2	
J01XD Imidazólicos	1	1	0	0	0	0	0	2	
J01XX Otros antibióticos ^a	5	35	4	0	2	4	0	50	
J02AA Anfotericina B	1	2	0	0	0	0	0	3	
J02AC Triazoles	0	6	0	1	0	0	6	13	
J02AX Equinocandinas	5	4	0	0	1	0	1	11	
J05AB Antivirales	0	2	0	0	0	0	0	2	
Otros antibióticos	0	3	0	0	0	0	0	3	
Otros antifúngicos	1	0	0	0	1	0	0	2	
Otros antivirales	0	4	0	0	0	0	0	4	
Ninguno	0	0	0	0	0	21	0	21	
Total	47	115	4	3	24	35	13	241	

RE=Reducción del espectro, RRM=Retirada por resultado microbiológico, SO=Secuenciación oral, AP=Ajuste de posología, RD=Revisión de la duración, I/C=Inicio o cambio por resultado microbiológico, ET=Escalada terapéutica. ^aLa categoría J01XX Otros antibióticos incluyó únicamente linezolid.

con mayor frecuencia la emisión de una recomendación por parte del PROA fueron los hemocultivos (46,5%), seguidas de muestras respiratorias profundas (29,1%), urocultivo (7,1%), cultivo de LCR (5%) y muestras de otros orígenes (12,3%).

Las recomendaciones se propusieron mayoritariamente sobre infecciones respiratorias (44,8%), seguidas por infecciones intraabdominales (17,4%), urinarias (15,4%), del sistema nervioso central (7,9%), bacteriemia primaria sin otro foco sospechado (6,6%) y otras infecciones (7,9%).

La mayoría de recomendaciones se emitieron ante la identificación de microorganismos Gram-negativos (42,3%) y, con menor frecuencia, ante la identificación de Gram-positivos (30,3%), hongos (10,4%) o ausencia de aislamientos en los cultivos (17%). La mayoría de recomendaciones dieron respuesta a infecciones comunitarias (48,1%), seguido de infecciones nosocomiales (39,4%), con un bajo porcentaje de pacientes en el que no se confirmó infección (12,5%).

Descripción de los tipos de recomendaciones. Las recomendaciones más frecuentemente proporcionadas al médico

prescriptor se englobaron dentro de las medidas de desescalada (67,2%), incluyendo la retirada por resultado microbiológico y la reducción de espectro, correspondientes al 47,7% y 19,5% del total de recomendaciones, respectivamente. Fueron menos frecuentes la adecuación del tratamiento (14,5%), las medidas de optimización (ajuste posológico, ajuste de duración o secuenciación a vía oral) (12,9%) y la escalada (5,4%).

Antibióticos sobre los que se propusieron las recomendaciones. El antibiótico sobre el que más recomendaciones se propuso fue linezolid (20,7%, 50/241). La mayor parte de estas recomendaciones consistieron en la retirada del tratamiento (70%, 35/50). En un porcentaje menor, se realizó desescalada (10%, 5/50), de las cuales la mayoría se realizó hacia las penicilinas (80%, 4/5). El resto de intervenciones se repartieron entre secuenciación oral (8%, 4/50), escalada (8%, 4/50) y ajuste de duración (4%, 2/50).

Los carbapenémicos fueron el segundo grupo de antibióticos en importancia sobre los que se propusieron recomendaciones (19,1%, 46/241). En este caso, la mayoría de las re-

Tabla 3	Características clínicas y factores de riesgo de infección de los pacientes en un periodo no PROA y en un periodo PROA.		
	No PROA (n=236)	PROA (n=224)	p valor
Edad, años (media±DE)	61,6±17,9	63,7±16,5	0,19
Sexo masculino	54,7%	62,9%	0,07
APACHE-II, puntos (media±DE)	16,3±7,7	16,5±7,7	0,78
Pacientes no coronarios	68,6%	62,1%	0,13
Antibioterapia previa a ingreso en UCI	17,4%	15,6%	0,61
Ventilación mecánica	33,9%	28,1%	0,18
Sonda urinaria	63,1%	65,2%	0,65
Catéter venoso central	52,5%	42,9%	0,04
Técnicas de depuración extrarrenal	3,4%	5,8%	0,21
Nutrición parenteral	5,9%	2,7%	0,08
Cirugía urgente	7,2%	7,1%	0,98
Cirugía previa	23,3%	16,9%	0,09
Ingreso en UCI procedente de comunidad	53,8%	58,9%	0,27

comendaciones correspondieron con la desescalada (52,2%, 24/46), fundamentalmente hacia cefalosporinas (58,3%, 14/24) y, en menor medida, hacia quinolonas (8,3%, 2/24), penicilinas (8,3%, 2/24), tetraciclinas (8,3%, 2/24) y otros antimicrobianos. El resto de intervenciones se repartieron entre retirada del tratamiento (30,3%, 14/46), ajuste de duración (13,1%, 6/46), optimización de posología (2,2%, 1/46) e inicio de nuevo tratamiento (2,2%, 1/46).

Las intervenciones propuestas sobre el resto de grupos de antimicrobianos se resumen en la Tabla 2.

Tasa de aceptación de las recomendaciones emitidas por el PROA. El 96,3% de las recomendaciones emitidas por el equipo PROA fueron ejecutadas por el médico responsable del paciente. En el 3,7% de recomendaciones que no fueron aceptadas, el principal motivo que se argumentó fue la situación clínica del paciente, siendo mínima la negativa del médico responsable (0,8% del total de las recomendaciones).

Comparación de indicadores entre periodo no PROA y periodo PROA. Para determinar si la implementación del PROA modificó los indicadores de consumo de antimicrobianos o comprometió la seguridad de los pacientes, se compararon un periodo no PROA (de abril a junio de 2018) y un periodo PROA (de abril a junio de 2019). Las principales características de los pacientes en ambos periodos se resumen en la Tabla 3.

Comparación de indicadores de consumo de antimicrobianos. La proporción de pacientes que recibió antibióticos no cambió de manera significativa en ambos periodos, representando el 50% de los pacientes en el periodo no PROA frente

al 51,8% en el periodo PROA, $p=0,70$. Sin embargo, se objetivó una reducción en el número medio de antibióticos con el que fue tratado cada paciente que requirió tratamiento antimicrobiano, que se redujo de $3,3\pm 4,1$ a $2,4\pm 1,7$, $p=0,04$.

El consumo global de antibióticos fue de 160,2 DDD/100 PD durante el periodo no PROA, frente a 164,6 DDD/100 PD durante el periodo PROA, con una diferencia de $+4,4$ DDD/100 PD, $p=0,98$. En cambio, cuando se analizaron los días de tratamiento (DOT), el consumo de antibióticos fue de 155 DOT/100 PD en el periodo no PROA, frente a 94 DOT/100 PD en el periodo PROA, con una diferencia de -61 DOT/100 PD, $p < 0,01$. Por su parte, el consumo de antifúngicos fue de 30 DOT/100 PD en el periodo no PROA, frente a 17 DOT/100 PD en el periodo PROA, $p=0,07$. Las tendencias en el consumo en varios antimicrobianos de relevancia ecológica se describen en la Tabla 4.

Comparación de indicadores de seguridad. La comparación entre los principales indicadores de seguridad entre ambos periodos se describe en la Tabla 5.

DISCUSIÓN

Hallazgos principales. En este estudio se describen las principales recomendaciones emitidas por un PROA basado en una estrategia *audit and feedback* en un SMI durante un periodo de 15 meses. La mayoría de las recomendaciones se dirigieron a optimizar el tratamiento antimicrobiano mediante estrategias englobadas en el concepto de desescalada terapéutica, contando con una elevada tasa de aceptación. El resultado de los hemocultivos fue el principal determinante para que se emitiera una recomendación, siendo el aislamiento más frecuente

Tabla 4		Tendencia en el consumo de varios antimicrobianos de relevancia ecológica durante los periodos de estudio.			
Antimicrobiano	No PROA (n=236)	PROA (n=224)	Diferencia	p valor	
Todos los antibióticos, DOT/100 PD	155	94	-61	<0,01	
Amikacina, DOT/100 PD	4,6	1,3	-3,3	<0,01	
Amoxicilina-Clavulánico, DOT/100 PD	4,8	8,9	+4,1	<0,01	
Azitromicina, DOT/100 PD	0,8	0,7	-0,1	0,87	
Cefepima, DOT/100 PD	3,2	2,1	-1,1	0,07	
Ceftriaxona/Cefotaxima, DOT/100 PD	9,5	6,7	-2,8	<0,01	
Imipenem, DOT/100 PD	62,3	62,3	0	0,99	
Levofloxacino, DOT/100 PD	8,8	8,2	-0,6	0,57	
Linezolid, DOT/100 PD	17,2	12,5	-4,7	<0,01	
Meropenem, DOT/100 PD	13,9	15,7	+1,8	0,18	
Piperacilina-Tazobactam, DOT/100 PD	9,3	9,1	-0,2	0,84	
Vancomicina, DOT/100 PD	10,9	4,2	-6,7	<0,01	
Todos los antifúngicos, DOT/100 PD	30	17	-13	0,07	
Anidulafungina, DOT/100 PD	4,8	5,4	+0,6	0,46	
Fluconazol, DOT/100 PD	7,7	6,1	-1,6	0,09	

un gramnegativo en infecciones con sospecha de foco respiratorio. Este hallazgo se alinea con el hecho de que el antibiótico sobre el que más intervenciones se propusieron fue linezolid, con una reducción significativa de los días de tratamiento con este fármaco en el periodo de estudio. La implementación del PROA permitió reducir de forma significativa el número medio de antibióticos que recibió cada paciente y los días de tratamiento (DOT), incrementando los días libres de antibiótico en pacientes con necesidad de tratamiento antimicrobiano, lo que se asoció a una reducción global del consumo de antibióticos. La implementación de las recomendaciones emitidas por el PROA no comprometió la seguridad de los pacientes ni produjo cambios significativos en los resultados clínicos.

Relación de los hallazgos con la literatura previa.

Nuestro PROA se ha basado en la estrategia de reevaluación formal de la prescripción antibiótica ante criterios previamente especificados (cada vez que se emitió un resultado microbiológico), lo que supone una estrategia activa. De acuerdo con la revisión de Kaki R et al. [24], este tipo de estrategias se asocian a resultados más favorables que las acciones pasivas. La aceptación de las recomendaciones emitidas por el PROA por parte del personal sanitario del SMI fue elevada (96.3%). De acuerdo con Pickens CI et al. [1] y Ruiz-Ramos J et al. [7], con independencia de quién lidere el PROA, el liderazgo compartido con un intensivista con experiencia en patología infecciosa grave, que actúe como interlocutor entre el PROA y el equipo asistencial es crucial para conseguir implementar con éxito el programa en un SMI. La amplia aceptación de las recomendaciones PROA

cuando el intensivista es copartícipe del liderazgo también se ha observado en otros trabajos realizados en nuestro país, como el de Ruiz et al. [13] o Álvarez-Lerma et al. [14], con tasas de aceptación >90%.

La reducción del consumo de antimicrobianos de relevancia ecológica es uno de los objetivos de los PROA [6]. El PROA implementado en nuestro centro emitió recomendaciones no impositivas mediante un mecanismo de retroalimentación activa, dado que las políticas restrictivas sobre el consumo de determinados antibióticos se han asociado a incrementos compensatorios que duplican o triplican la utilización de otros agentes de espectro similar, tal como se recoge en la revisión sistemática de Kaki et al [24]. En este sentido, el estudio de Ruiz J et al. [13], de características similares al nuestro en cuanto a tamaño muestral, duración y carácter no impositivo, consiguió reducciones significativas en el consumo de linezolid (-5,71 DDD/100 PD), cefalosporinas (-7,93 DDD/100 PD), aminoglucósidos (-8,59 DDD/100 PD) y en el consumo global de antibióticos (-85,40 DDD/100 PD), reconociendo como limitación el hecho de no haber utilizado los días de tratamiento (DOT, *days of therapy*) como indicador de consumo. Nuestro estudio no encuentra diferencias significativas en el consumo cuando se utilizan DDD/100 PD. Consideramos que la optimización posológica en base a parámetros pK/pD puede ser responsable de que no encontremos diferencias entre ambos periodos en las DDD/100 PD (por ejemplo, administración de dosis de carga de betalactámicos, seguida de infusión prolongada a dosis elevadas; o la administración de aminoglucósidos

Tabla 5 Comparación entre los indicadores de seguridad en ambos periodos.

Incidencia durante estancia en SMI, No. (%)	No PROA (n=236)	PROA (n=224)	p valor
Colonización o infección por microorganismos multirresistentes	11 (4,7)	11 (4,9)	0,90
Infección <i>Clostridioides difficile</i>	5 (2,1)	1 (0,4)	0,11
Infección respiratoria asociada a ventilación mecánica	10 (4,2)	9 (4)	0,90
Bacteriemia asociada a catéter	3 (1,2)	1 (0,4)	0,34
Infección urinaria relacionada con sonda uretral	1 (0,4)	3 (1,3)	0,29
Reingreso a los 30 días	18 (7,6)	18 (8)	0,88
Mortalidad	16 (6,8)	23 (10,3)	0,18

en dosis única diaria elevada). Sin embargo, tal como han descrito recientemente Vallès J et al. [25], los DOT parecen representar de forma más fiel el consumo de antimicrobianos en el paciente crítico, evitando la potencial sobreestimación que podría derivarse de la utilización de las DDD. Utilizando este indicador, encontramos una reducción significativa en el consumo de linezolid (−4,7 DOT/100 PD, $p < 0,01$), cefalosporinas (−2,8 DOT/100 PD, $p < 0,01$) y aminoglucósidos (−3,3 DOT/100 PD, $p < 0,01$), así como en el consumo global de antibióticos (−114 DOT/100 PD, $p < 0,01$). Por su parte, Álvarez-Lerma F et al. [14] realizaron un estudio con un tamaño muestral ampliamente superior al nuestro, comparando un periodo de 4 años sin PROA vs un periodo de 5 años con PROA, destacando por presentar los resultados de consumo en DDD/100 PD y DOT/100 PD. La principal limitación de este trabajo, en cambio, radica en que la implementación de los Proyectos Zero durante el periodo de estudio tiene una clara repercusión a la baja en las tasas de infecciones nosocomiales, lo que podría justificar parcialmente el menor consumo de antimicrobianos, que no sería atribuible al PROA, sino a una mejor política de prevención y control de la infección. En nuestro estudio no se implementó ninguna medida adicional al PROA para reducir la incidencia de infecciones, ni para reducir el consumo de antibióticos, puesto que los Proyectos Zero ya se encontraban implementados, lo que elimina este factor como fuente potencial de confusión y confirma la utilidad del PROA para mejorar la prescripción antibiótica incluso en un centro en el que ya se han implementado previamente medidas dirigidas a prevenir y controlar la infección nosocomial. Nuestro PROA identificó un menor consumo de los mismos agentes antimicrobianos que Álvarez-Lerma J et al. [14], en términos de DOT/100 PD, con excepción de los agentes anti-SARM, en los que nuestro PROA consiguió disminuir no solo el consumo de vancomicina (−6,7 DOT/100 PD, $p < 0,01$), sino también el de linezolid (−4,7 DOT/100 PD, $p < 0,01$). Consideramos que el incremento en el consumo de amoxicilina-clavulánico (+4,1 DOT, $p < 0,01$) es atribuible al elevado número de recomendaciones de tipo desescalada.

En cuanto a la seguridad de la implementación de los

PROA, la revisión sistemática realizada por el grupo anteriormente citado de la Universidad de Toronto determinó que la reducción en el consumo de antibióticos derivada de la implementación de un PROA no se asociaba a un incremento de las infecciones nosocomiales, estancia o mortalidad en los pacientes críticos [24]. Al igual que ocurrió en el trabajo de Ruiz J et al. [13], la implementación del PROA en nuestro SMI no se asoció a cambios en la mortalidad, estancia, tasa de reingreso a 30 días, adquisición de microorganismos multirresistentes, ni infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Encontramos una menor frecuencia de infección por *Clostridioides difficile* durante el periodo PROA, sin alcanzar la significación estadística, que podría deberse al menor consumo de cefalosporinas durante dicho periodo. El estudio de Álvarez-Lerma F et al. [14], por su parte, consigue mejorar indicadores como la mortalidad, estancia o tasa de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Sin embargo, existen importantes factores que pueden haber producido cambios en estos indicadores en su estudio, como la extensa duración del mismo, las pequeñas modificaciones que se producen a lo largo del tiempo en los estándares de cuidados o la implementación de los Proyectos Zero. Así, una revisión sistemática con meta-análisis reciente realizada por Lindsay PJ et al. [26] no fue capaz de encontrar que los PROA activos basados en evaluación y retroalimentación (*audit and feedback*), como el nuestro, se asocien con cambios de mortalidad en las unidades de críticos, por lo que se pueden considerar una estrategia segura.

Implicaciones de los hallazgos. Este estudio observacional implica que la implementación de un PROA activo basado en la evaluación y retroalimentación en un SMI es ampliamente aceptada, y se asocia a un menor consumo de antimicrobianos, sin producir efectos sobre la mortalidad. Estas estrategias pueden ser especialmente relevantes durante la pandemia por SARS-CoV-2, que han producido un incremento notable del consumo de antibióticos [27]. También implica que la administración de ciclos de tratamiento antibiótico más cortos en pacientes graves es segura.

Limitaciones. La contribución que realizamos presenta algunas limitaciones, entre las que cabe señalar que se trata de un estudio unicéntrico retrospectivo, con un bajo número de pacientes y un corto periodo de tiempo, lo que limita la generalización de los resultados. En segundo lugar, nuestro estudio no evalúa la tasa de adecuación del tratamiento antibiótico empírico, que puede resultar clave para una desescalada terapéutica exitosa. En tercer lugar, no se ha evaluado el impacto de otras intervenciones que podrían haber mejorado los resultados en el uso de antimicrobianos en el SMI [28], como las sesiones clínicas y la implementación de pruebas de diagnóstico rápido. Por último, no se ha evaluado el impacto de la reducción del uso de antimicrobianos sobre las muestras de vigilancia epidemiológica o sobre perfiles de resistencia concretos.

CONCLUSIONES

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

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido ningún tipo de financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Pickens CI, Wunderink RG. Principles and Practice of Antibiotic Stewardship in the ICU. *Chest*. 2019;156(1):163–71. DOI: 10.1016/J.CHEST.2019.01.013
- World Health Organization. Antibiotic resistance [cited 4 Jan 2022]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
- World Health Organization. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. A WHO practical toolkit. Geneva: WHO, 2019.
- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1). DOI: 10.1016/J.EIMC.2011.09.018
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Madrid: AEMPS, 2014.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Programas de optimización de uso de antibióticos (PROA). Madrid: AEMPS, 2017.
- Ruiz-Ramos J, Ramirez P. Antimicrobial stewardship programs in the critical care setting. *Med Intensiva*. 2016;40(9):586–9. DOI: 10.1016/J.MEDIN.2016.04.010
- Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, Daikos G, de Waele J, Kallil A, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019;45(2):172–89. DOI: 10.1007/S00134-019-05520-5
- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Sep-timus 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. DOI: 10.1093/CID/CIW118
- De Waele JJ, Dhaese S. Antibiotic stewardship in sepsis management: toward a balanced use of antibiotics for the severely ill patient. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(2):89–97. DOI: 10.1080/14787210.2019.1568239
- Mertz D, Brooks A, Irfan N, Sung M. Antimicrobial stewardship in the intensive care setting—a review and critical appraisal of the literature. *Swiss Med Wkly*. 2015;145. DOI: 10.4414/SMW.2015.14220
- De Waele JJ, Akova M, Antonelli M, Canton R, Carlet J, De Backer D, et al. Antimicrobial resistance and antibiotic stewardship programs in the ICU: insistence and persistence in the fight against resistance. A position statement from ESICM/ESCMID/WAAAR round table on multi-drug resistance. *Intensive Care Med*. 2018;44(2):189–96. DOI: 10.1007/S00134-017-5036-1
- Ruiz J, Ramirez P, Gordon M, Villarreal E, Frasquet J, Poveda-Andres JL, et al. Antimicrobial stewardship programme in critical care medicine: A prospective interventional study. *Med Intensiva*. 2018;42(5):266–73. DOI: 10.1016/J.MEDIN.2017.07.002
- Álvarez-Lerma F, Grau S, Echeverría-Esnal D, Martínez-Alonso M, Pilar Gracia-Arnillas M, Pablo Horcajada J, et al. A Before-and-After Study of the Effectiveness of an Antimicrobial Stewardship Program in Critical Care. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(4). DOI: 10.1128/AAC.01825-17
- Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS). Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en UCI - Hospital In Europe Link for Infection Control through Surveillance (ENVIN-HELICS). Informes de los años 2016–2020. [cited 4 Jan 2022]. Available from: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/>
- Palomar M, Álvarez-Lerma F, Riera A, Díaz MT, Torres F, Agra Y, et al. Impact of a national multimodal intervention to prevent catheter-related bloodstream infection in the ICU: the Spanish experience. *Crit Care Med*. 2013;41(10):2364–72. DOI: 10.1097/CCM.0B013E3182923622
- Álvarez Lerma F, Sánchez García M, Lorente L, Gordo F, Añón JM, Álvarez J, et al. Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia and their implementation. The Spanish 'Zero-VAP' bundle. *Med Intensiva*. 2014;38(4):226–36. DOI: 10.1016/J.MEDIN.2013.12.007

18. Garnacho Montero J, Lerma FÁ, Gallego PR, Martínez MP, Rocha LÁ, Gaité FB, et al. Combatting resistance in intensive care: the multimodal approach of the Spanish ICU 'Zero Resistance' program. *Crit Care*. 2015;19(1). DOI: 10.1186/S13054-015-0800-5
19. 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(8):1009–17. DOI: 10.1093/CID/CIV1199
20. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. International language for drug utilization research [cited 4 Jan 2022]. Available from: <https://www.whocc.no/>
21. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, Allerberger F, Bouza E, Coia JE, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(S2):1–26. DOI: 10.1111/1469-0691.12418
22. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS). Manual de Definiciones y Términos, Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-HELICS) [cited 4 Jan 2022]. 2018. Available from: https://hws.vhebron.net/envin-helics/help/manual_2018.pdf
23. Hernán MA. Causal analyses of existing databases: no power calculations required. *J Clin Epidemiol*. 2021; DOI: 10.1016/J.JCLINEPI.2021.08.028
24. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(6):1223–30. DOI: 10.1093/JAC/DKR137
25. Vallés J, Fernández S, Cortés E, Morón A, Fondevilla E, Oliva JC, et al. Comparison of the defined daily dose and days of treatment methods for evaluating the consumption of antibiotics and antifungals in the intensive care unit. *Med intensiva*. 2020;44(5):294–300. DOI: 10.1016/J.MEDIN.2019.06.008
26. Lindsay PJ, Rohailla S, Taggart LR, Lightfoot D, Havey T, Daneman N, et al. Antimicrobial Stewardship and Intensive Care Unit Mortality: A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2019;68(5):748–56. DOI: 10.1093/CID/CY550
27. Ruiz-Garbajosa P, Cantón R. COVID-19: Impact on prescribing and antimicrobial resistance. *Rev Esp Quimioter*. 2021;34 Suppl 1(Suppl1):63–8. DOI: 10.37201/REQ/S01.19.2021
28. Murphy CV., Reed EE, Herman DD, Magrum B, Beatty JJ, Stevenson KB. Antimicrobial Stewardship in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022;43(1):131–40. DOI: 10.1055/S-0041-1740977