



**Implantación de un Programa de Optimización de
Antimicrobianos en una unidad de pacientes críticos**

Tesis Doctoral

Doctorado en Biomedicina y Farmacia

Jesus Ruiz Ramos

Valencia, 2017



VNIVERSITAT
E VALÈNCIA

Programa de Doctorado en Biomedicina y Farmacia

Departamento de Farmacología

**Implantación de un Programa de Optimización de
Antimicrobianos en una unidad de pacientes críticos**

Memoria para optar al Grado de Doctor presentada por:

Jesús Ruiz Ramos

Directores:

Paula Ramírez Gallego, José Luis Poveda Andrés

Fecha Solicitud de Depósito:

Octubre de 2017



La Dra. Paula Ramírez Galleymore, Doctora en Medicina y médico adjunto especialista en Medicina Intensiva en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe y el Dr. José Luis Poveda Andrés, Doctor en Farmacia y Jefe del Servicio de Farmacia Hospitalaria en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe,

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral titulada “**Implantación de un Programa de Optimización de Antimicrobianos en una unidad de pacientes críticos**”, realizada por el Ldo. D. **Jesús Ruiz Ramos** bajo nuestra dirección y supervisión, reúne los requisitos necesarios para optar al grado de Doctor. Por lo que autorizamos su presentación, para que sea juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a los efectos oportunos firmamos el presente en Valencia, a 07 de Octubre de 2017.

Dra. Paula Ramírez

Dr. José Luis Poveda Andrés

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a Paula por haber confiado en mí para desarrollar este proyecto, por todo el apoyo que me has dado durante todos estos años, por la valía personal y profesional que demuestras cada día y por sacar siempre lo mejor de todos nosotros. A José Luis Poveda, por aceptar generosamente dirigir esta tesis.

A los compañeros de la UCI del Hospital La Fe, por haberme aceptado como uno más de su gran familia. Gracias especialmente a Mónica y Esther, por toda vuestra ayuda y por las enseñanzas que me habéis transmitido durante estos años. Al Dr. Miguel Salavert, por ser la semilla de este proyecto, por tu incansable dedicación al mismo y por enseñarme y animarme tanto cada día. También a los compañeros del Servicio de Farmacia, que tanto me han enseñado durante estos años y a Juan Frasquet, por tu generosa disponibilidad para todo.

A mis padres, hermanos y toda mi familia por todo el apoyo incondicional y los valores que enseñáis tanto en los buenos como en los malos momentos. A Patricia por ser mi soporte e inspiración de cada día.

A todos vosotros, muchas gracias.

ABREVIATURAS

- AVG: Años de Vida Ganados
- BLEE: B-Lactamasas de espectro extendido
- BMR: Bacterias Multirresistentes
- BRC: Bacteremia relacionada con catéter
- CEI: Coste Efectividad Incremental
- DDD: Dosis Diaria Definida
- DOT: Días de Tratamiento
- DDP: Dosis Diaria Prescrita
- ICD: Infección por *Clostridium difficile*
- ITU: Infección del Tracto Urinario
- NAC: Neumonía Adquirida en la Comunitaria
- NAVM: Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica
- PROA: Programa de Optimización de Antimicrobianos
- PVL: Precio de Venta al Público
- SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL

1- Resumen	19
2- Introducción.....	25
3- Hipótesis y Objetivos.....	31
4- Material y Métodos.....	35
5- Resultados	
a. Análisis coste-efectividad.....	54
b. Análisis de la implantación del PROA	
i. Resultados a corto plazo	57
ii. Resultados a largo plazo	62
1. Impacto del PROA sobre el consumo de antimicrobianos	64
2. Impacto sobre la evolución clínica de los pacientes.....	66
3. Impacto sobre el paciente crítico hematológico.....	67
4. Impacto sobre la colonización por BMR intra-UCI.....	68
iii. Interacciones farmacológicas.....	75
iv. Toxicidad.....	76
6- Discusión.....	79
7- Conclusiones	103
8- Referencias	107
9- Anexos	123

LISTADO DE TABLAS

- Tabla 1. Costes e incidencia de infección considerada por el modelo
- Tabla 2. Valores de probabilidad aplicados durante el análisis de sensibilidad probabilística
- Tabla 3. Interacciones relevantes asociadas al uso de antimicrobianos
- Tabla 4. Características de los pacientes incluidos en el periodo pre intervención y tras un año de intervención
- Tabla 5. Variación en el consumo de antimicrobianos (DDD/100 estancias) antes y después de la implementación del programa PROA
- Tabla 6. Comparación de los indicadores microbiológicos antes y después de la instauración del PROA
- Tabla 7. Características de los pacientes admitidos en la unidad durante los tres años de intervención
- Tabla 8. Comparación del consumo de antimicrobianos (DDD/100 estancias) entre los trimestres previos y finales a la intervención. Análisis de tendencias durante el periodo de intervención
- Tabla 9. Estancia media y mortalidad anual de las infecciones consideradas en el estudio
- Tabla 10. Características de los pacientes hematológicos valorados por el programa
- Tabla 11. Impacto del programa PROA sobre la evolución clínica de los pacientes
- Tabla 12. Interacciones farmacológicas detectadas durante periodo de estudio

LISTADO DE FIGURAS

- Figura 1. Árbol de decisión del modelo a corto plazo
- Figura 2. Modelo considerado a largo plazo
- Figura 3. Resultados análisis univariante a corto plazo
- Figura 4. Resultados del análisis multivariante a largo plazo. Simulación de Monte Carlo
- Figura 5. Resultados del análisis multivariante a largo plazo. Simulación de Monte Carlo (II)
- Figura 6. Curva de aceptabilidad. Probabilidad de que la implantación de un PROA sea coste-efectivo
- Figura 7. Variación en el consumo de antimicrobianos (DDD/100 estancias) durante el periodo de intervención
- Figura 8. Porcentaje de pacientes colonizados por bacterias multirresistentes
- Figura 9. Porcentaje de pacientes colonizados por bacterias productoras de carbapenemasas
- Figura 10. Evolución de la presión de colonización por bacterias multirresistentes durante el periodo de estudio
- Figura 11. Eventos adversos detectados asociados al uso de antimicrobianos

I. RESUMEN

RESUMEN DEL PROYECTO

Introducción: La optimización del tratamiento antimicrobiano es un elemento clave para mejorar la respuesta al tratamiento de los pacientes con infecciones graves, reducir el riesgo de eventos adversos asociados a los mismos y minimizar la generación y selección de cepas bacterianas multirresistentes. Durante la última década, los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) han surgido como herramientas de gran utilidad para garantizar el uso racional de los mismos. No obstante, la experiencia descrita sobre su implantación en las unidades de pacientes críticos es reducida. Por otro lado, en un entorno de recursos limitados, se hace necesario evaluar el impacto de este tipo de programas en términos de coste-efectividad.

Hipótesis: La implantación de un PROA en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) se relaciona con una mayor adecuación en la utilización de antimicrobianos, conduciendo a un menor consumo, una mejora en la respuesta clínica de los pacientes y una menor incidencia de colonización e infección por microorganismos multirresistentes.

Objetivos: Realizar un análisis coste efectividad de la implantación de un PROA en unidades de pacientes críticos. Analizar la variación en el consumo de antimicrobianos tras la implantación de un PROA en una UCI de un hospital universitario de tercer nivel. Evaluar el efecto de la variación del consumo sobre la colonización e infección por bacterias multirresistentes. Evaluar los resultados de la intervención en la evolución clínica de los pacientes críticos con infección.

Metodología: Para el análisis coste-efectividad, se diseñó un modelo teórico de decisión, en el cual se comparó el coste en antimicrobianos y los resultados clínicos en pacientes con sepsis, neumonía comunitaria e infección nosocomial en unidades con y sin un PROA. Se realizó un análisis coste-efectividad incremental para evaluar la capacidad de programa para reducir los costes asociados a la multirresistencia.

Por otro lado, para evaluar el impacto clínico y económico de la implantación de un PROA, se diseñó un estudio prospectivo de intervención en una UCI médica de un hospital universitario terciario. En Septiembre de 2013 se implantó un PROA basado en auditorías prospectivas. El consumo de antimicrobianos y sus costes, la prevalencia de colonización por bacterias multirresistentes, la incidencia de infección nosocomial, la estancia en UCI y las tasas de mortalidad fueron comparadas antes y tras uno y tres años de la implantación del programa.

Resultados: El análisis del modelo coste efectividad mostró que, a corto plazo, la implantación de un PROA es capaz de reducir en el consumo de antimicrobianos con un beneficio neto de 71.738€, siendo un opción dominante. A largo plazo, el mantenimiento del programa supondría un coste adicional para el sistema de 107.569€. El coste por paciente con resistencia evitada fue de 7.342€, siendo el coste por año de vida ganado de 9.788€.

En el análisis de intervención, durante los tres primeros años se valoraron un total de 583 cuadros infecciosos, consensuando un total de 602 modificaciones de tratamiento, incluyendo suspensión de antimicrobianos (51,2%), sustitución (14,6%), ajuste de dosis (13,8%), monitorización farmacocinética (7,0%) y prescripción de un nuevo antimicrobiano (13,0%).

Durante el primer año de intervención, el consumo total de antimicrobianos se redujo de 380,6 a 295,2 DDD/100 estancias (-22,4%, $p=0,037$), obteniendo un ahorro de 119.636€. A los tres años, se encontró una tendencia descendente en el consumo a lo largo del periodo de implantación ($\beta=-0,38$; $p=0,191$). Se observó una reducción significativa en mortalidad total de los pacientes con sepsis/shock séptico así como una tendencia no significativa a la reducción en la estancia intra-UCI de los pacientes con neumonía. No se observaron cambios significativos en la presión de colonización así como en la resistencia a carbapenem durante el periodo de intervención.

Conclusiones: La implantación de programas PROA en una unidad de pacientes críticos constituye una herramienta coste efectiva. Las intervenciones llevadas a cabo por un PROA consiguen reducir el consumo de antimicrobianos en un corto periodo de tiempo y mejoran la respuesta clínica de los pacientes. El impacto de este tipo de programas sobre la generación y selección de cepas multirresistentes es incierto.

II. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Los pacientes críticos constituyen un grupo de pacientes que presentan frecuentemente infecciones complejas a menudo causadas por microorganismos con resistencias a múltiples antimicrobianos. Es conocido que el inicio precoz y certero del tratamiento antimicrobiano es crucial en el pronóstico de los pacientes con infecciones graves.^{1,2} No obstante, esta situación es utilizada con frecuencia como pretexto para iniciar tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro y mantenerlos durante largos periodos de tiempo. Se ha publicado que entre un 30% y un 50% de las prescripciones de antimicrobianos en el medio hospitalario podrían ser inapropiadas o innecesarias.³⁻⁵ Este tratamiento inadecuado conduce tanto a un aumento del gasto sanitario y del riesgo de efectos secundarios como a mantener una presión selectiva prolongada sobre la flora de los pacientes que conduce a la colonización y el consiguiente riesgo de infección por cepas multirresistentes, aumentando el riesgo de mortalidad, la duración de la estancia hospitalaria y de los costes asociados.^{6,7}

Durante las últimas décadas, se ha producido un incremento exponencial en la resistencia a los antimicrobianos en todo el mundo.⁸⁻¹⁰ El coste asociado a la resistencia antibiótica se ha estimado en cerca de 1500 millones de € para la Unión Europea, pudiendo ser responsable de cerca de 25,000 muertes anuales.¹¹ El uso excesivo de antibióticos ha favorecido la aparición y selección de cepas multirresistentes, lo que, unido a la falta de medidas de aislamiento y control de la transmisión ambiental han contribuido a la expansión de las mismas.¹² Son varios los estudios que han encontrado asociación entre una alta prescripción de antimicrobianos y una alta tasa de resistencia a

los mismos.¹³⁻¹⁷

La resistencia a los antimicrobianos constituye a día de hoy uno de los grandes desafíos en las unidades de cuidados intensivos (UCI).¹⁸ Los datos registrados en las unidades de pacientes críticos de nuestro país muestran un incremento anual de las resistencias de las bacterias Gram negativas a los antimicrobianos de última línea, siendo las resistencias a carbapenem del 29,5% para *Klebsiella pneumoniae* y del 46,5% y 87,5% para *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.¹⁹ Por otro lado cabe destacar el incremento de las resistencias observadas a los antifúngicos tanto para los hongos filamentosos como para las especies del género *Candida*.^{20,21} Ante esta expansión incontrolada, es frecuente oír términos como “crisis”, “catástrofe” o “vuelta a la era pre-antibiótica” para describir los peores escenarios posibles en un futuro.

Entre las estrategias utilizadas para minimizar el impacto del aumento de la resistencia a los antimicrobianos sobre la evolución clínica de los pacientes se encuentran potenciar la investigación en nuevos antimicrobianos, disminuir la exposición a los mismos y controlar la transmisión a través de los profesionales sanitarios.^{22,23} La reducción en el uso de antibióticos ha demostrado ser una herramienta efectiva para minimizar la selección y expansión de especies multirresistentes. En este sentido, los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) han surgido en la última década como herramientas de gran utilidad para garantizar el uso racional de los antimicrobianos.⁵ Bajo el término PROA se engloban a diferentes intervenciones multidisciplinares que tienen el objetivo de promover el uso racional de antimicrobianos y evitar el uso abusivo de los mismos.²⁴ El desarrollo de este tipo de programas ha sido promovido por organismos nacionales e internacionales en todo el mundo como uno de los pilares para reducir el incremento de la resistencia a los antimicrobianos.²⁵⁻²⁷ Entre las diferentes estrategias encaminadas a mejorar la prescripción, los programas basados

en auditorías prospectivas y *feedback* con el prescriptor han demostrado ser eficaces y presentar un buen grado de aceptación entre los prescriptores.⁵ En nuestro país, en el año 2012 se elaboró un documento consenso entre varias sociedades científicas (SEIMC, SEMPSPH y SEFH), que introdujo las bases para la formación y funcionamiento de programas PROA.²⁸ A partir de entonces, cada vez son más los centros en nuestro país que cuentan con este tipo de programas. No obstante, la experiencia descrita sobre la implantación de estos programas en las unidades de pacientes críticos es muy reducida.

En un entorno de recursos limitados, los análisis coste efectividad constituyen una herramienta de gran utilidad para guiar la selección de estrategias eficientes en las instituciones sanitarias, considerando el impacto de las diversas intervenciones tanto a corto como a largo plazo. Dado el aumento del número de estudios que demuestran la efectividad de los PROA en diversos centros, se hace necesario evaluar el impacto del programa en términos de coste-efectividad.

Por otro lado, varios autores han encontrado una reducción en el consumo de antimicrobianos tras un corto periodo de implantación de un PROA.^{29,30} No obstante, estos autores coinciden en señalar que el impacto de la optimización de la terapia antimicrobiana sobre el perfil de resistencias de la unidad debe valorarse tras un periodo más prolongado de actuación. Es por ello que para estudiar adecuadamente el impacto global de este tipo de programas es necesario realizar un análisis tanto a corto como a largo plazo, tras varios años de implantación.

Entre los pacientes ingresados en las unidades de críticos, el paciente hematológico constituye un grupo de especial atención debido a la gran complejidad que supone el manejo de la infección en el pacientes inmunodeprimido y/o

neutropénico, así como por su elevado consumo de antimicrobianos. En este grupo de pacientes, la optimización de la terapia antimicrobiana es especialmente relevante. Por otro lado, dado el elevado compromiso clínico de estos pacientes resulta especialmente difícil llevar a cabo intervenciones de desescalada antimicrobiana y son escasos los estudios que avalan la seguridad de los PROA en esta población específica.

El propósito del presente proyecto es valorar tanto el impacto de la implantación de un PROA centrado en el paciente crítico en términos de coste-efectividad, como el impacto clínico de un PROA sobre la evolución de los pacientes ingresados en una UCI, así como su efecto sobre la colonización e infección por bacterias multirresistentes (BMR) en la unidad.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis de proyecto

La implantación de un PROA en una UCI se relaciona con una mayor adecuación en la utilización de antimicrobianos, conduciendo a un menor consumo, una mejora en la respuesta clínica de los pacientes y una menor incidencia de colonización e infección por microorganismos multirresistentes.

Objetivos concretos de la investigación

- Realizar un análisis coste efectividad de la implantación de un PROA en unidades de pacientes críticos.
- Describir la implantación de un PROA en una unidad de pacientes críticos.
- Comparar el consumo global de antibióticos antes, durante y después de la implantación de un PROA en una UCI.
- Evaluar los resultados de la intervención del PROA en la evolución clínica de los pacientes críticos.
- Identificar los efectos adversos asociados a la terapia antimicrobiana.
- Evaluar el efecto de la variación en el consumo de antibióticos sobre la colonización e infección nosocomial por BMR.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Análisis coste-efectividad

Previamente a la implantación del PROA, realizamos un análisis coste-efectividad para evaluar la eficiencia de la implantación de un PROA destinado al control de uso de antimicrobianos en pacientes ingresados en las unidades de críticos.

Para ello, se construyó un modelo que evaluó los efectos de la implantación del programa a corto plazo (un año) y largo plazo (tres años) en un hospital con un total de 50 camas destinadas a la atención de pacientes críticos, considerando una estancia media de 5,9 días en la unidad³¹ y un porcentaje de ocupación del 80%,³² estimándose un total 2474 ingresos anuales. Las características de los pacientes y costes considerados en el modelo se encuentran reflejados en la Tabla 1.

El modelo consideró la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, incluyendo exclusivamente costes médicos directos. Los costes considerados para la implantación de un equipo PROA incluyen los sueldos de un facultativo médico especialista, un microbiólogo y un especialista en farmacia hospitalaria, con una dedicación a tiempo completo. A largo plazo, se consideró un descuento anual del 3% para los costes de tratamiento de especies multirresistentes.

De acuerdo a los resultados publicados en la literatura, la implantación de este tipo de programas en las unidades de pacientes críticos consiguen reducir a corto plazo el consumo de antimicrobianos por paciente,³³ así como la incidencia de infecciones por *Clostridium difficile*.³⁵ A largo plazo, estos programas han mostrado una reducción en la incidencia de infección por bacterias multirresistentes.

Tabla 1. Costes e incidencia de infección considerada por el modelo

	Grupo sin Intervención	PROA	Ref.
<i>Corto Plazo</i>			
Coste medio /día de tratamiento (€)	34,94	19,99	33
Coste ¹ ICD (€)	3.901	3.901	34
¹ ICD (IC95%)	12,7	6,6	35
Coste anual personal (€)	0	133.500	36
Incidencia Infección(%)			
Sepsis	10,0 (4,8-18,4)	10,0 (4,8-18,4)	37
² NAC	25,0 (16,2-36,9)	25,0 (16,2-36,9)	38
Bacteremia por catéter	2,03 (1,2-2,9)	2,03 (1,2-2,9)	19
³ NAVM	3,00 (1,9-4,1)	3,00 (1,9-4,1)	19
ITU	2,81 (1,8-3,8)	2,81 (1,8-3,8)	19
ICD	0,89 (0,71-1,09)	0,48 (0,35-0,63)	39
<i>Largo plazo</i>			
Coste infección por ⁴ BMR (€)	5.500	5.500	40
% Mortalidad adicional por ⁴ BMR	40,0	40,0	41
% Infección Nosocomial	7,4	7,4	19
% Reducción de ⁴ BMR	0,0	20,0	42
% Infección por ² BMR	40,0	32,0	43
¹ ICD= Infección por <i>Clostridium difficile</i> ; ² NAC: Neumonía comunitaria; ³ NAVM: Neumonía asociada a Ventilación mecánica; ⁴ BMR: Bacterias Multirresistentes			

Dado que no se han encontrado ensayos clínicos aleatorizados que evalúen los efectos de este tipo de programas sobre el consumo de antimicrobianos y la evolución clínica de los pacientes, los beneficios de su implantación se obtuvieron a partir de la revisión de Kaki y cols³³ para considerar el efecto de los PROA sobre el consumo de antimicrobianos, considerando como coste medio por día de tratamiento el promedio de los valores incluidos en el estudio (34,94€) y como porcentaje de reducción del coste del mismo a corto plazo tras la implantación la reducción media conseguida tras la implantación del programa en los estudios incluidos en dicha revisión (-42,8%). Para estimar el impacto de un PROA sobre la reducción de la infección por *Clostridium difficile* se utilizó el meta-análisis de Feazel y cols³⁵, considerando una reducción en la incidencia del 48,0% (IC95%: 38,0-62,0) partiendo de una incidencia inicial de 8,7 episodios por cada 10.000 días de estancia.³⁹

Para simular la evolución de los pacientes ingresados en las unidades de críticos con y sin un PROA se diseñó un árbol de decisión (Figura 1). Dada la complejidad para abarcar la totalidad de infecciones presentes en el conjunto de pacientes críticos, el modelo planteado a corto plazo consideró los efectos de la implantación de este programa sobre pacientes con sepsis, neumonía comunitaria y sobre los tres tipos de infecciones nosocomiales más frecuentes en este grupo de pacientes: Neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM), bacteremia relacionada con catéter (BRC) e infección del tracto urinario (ITU). De acuerdo a los datos publicados en España, el modelo estimó que el 10% de los pacientes que ingresan en la unidad es debido a un proceso de sepsis, de los cuales el 25% de los ingresos es debido a neumonías comunitaria³⁷, así como una prevalencia del 2,8% para ITU, del 2,0% para infección asociada a catéter y del 3,0% para NAVVM.⁴⁴ Para simplificar el modelo, las infecciones se consideraron excluyentes entre sí. Debido a la escasa evidencia disponible hasta el

momento, no se consideró en el modelo la posible reducción en la estancia hospitalaria y morbilidad del paciente tras la intervención del PROA.

A largo plazo, la evolución de pacientes que ingresan en las unidades de pacientes críticos se simuló mediante un modelo de cadenas de Markov (Figura 2), considerando que la implementación del programa conseguiría una reducción de la incidencia de infección por BMR del 20%.⁴⁵ Se definió como BMR a aquellas resistentes tres o más familias de antibióticos, incluyendo *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente (SARM), *Enterococcus spp.* resistente a vancomicina, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE).

El impacto económico de la reducción de resistencias se consideró para el conjunto de infecciones nosocomiales de la UCI, considerando una incidencia de infección nosocomial del 7,84%,⁵² siendo el 40% de las mismas causadas por BMR⁴³ y considerando un coste adicional por infección por microorganismos multirresistentes de 5.500€,⁴⁰ con una mortalidad adicional del 40%.⁴¹ Se consideró a largo plazo una reducción anual del consumo habitual de antimicrobianos del 10% del conseguido en el año previo. Se aplicó un descuento anual del 3% en el coste de tratamiento antimicrobiano, siguiendo las recomendaciones establecidas para la realización de evaluaciones económicas en España.⁴⁶

Se realizó un análisis Coste Efectividad Incremental (CEI) sobre la capacidad del programa para reducir resistencias en la unidad. El CEI fue calculado en base al coste considerado para la implementación del programa PROA dividido entre el escenario de resistencias con y sin la implementación de un PROA. Por otro lado, se calculó el coste por AVG al evitar la infección por BMR, considerando la edad media de ingreso en la

unidad de críticos de 59,1 años⁴⁷ y la esperanza de vida de 20 años tras el alta de la unidad de pacientes críticos.^{48,49}

El modelo final fue calculado con el programa Microsoft Excel[®]. Se realizó un análisis de sensibilidad univariante para establecer la robustez del modelo a corto plazo ante variables con incertidumbre, incluyendo el motivo de ingreso en UCI (20%), la incidencia de infección nosocomial (20%), la reducción en la incidencia de ICD (50%) y el impacto del PROA sobre el coste medio de tratamiento (30%).

El análisis de sensibilidad multivariante se realizó para analizar a largo plazo el coste por resistencia evitada y por AVG. Las variables incluidas en el análisis fueron la reducción de coste conseguida a corto plazo (30%), la incidencia de infección nosocomial (20%), el porcentaje de BMR presentes en la unidad (20%) así como el impacto del PROA en la prevalencia de infección por BMR, considerando como peor escenario un impacto nulo sobre los mismos y el mejor escenario una reducción del 40%. Se consideró la variación en la mortalidad adicional por multirresistentes del 20%. El análisis se realizó mediante una simulación de Monte-Carlo sobre las variables con incertidumbre consideradas, simulando una cohorte de 1000 pacientes que ingresan en la unidad tras la implantación o no de un PROA, con estimaciones puntuales sobre CEI y el coste por AVG. Cada estimación puntual contiene una selección aleatoria de valores dentro del rango considerado. Para todas las variables consideradas se asumió una distribución beta. Las distribuciones beta se estimaron a partir de la media y la desviación estándar de las variables de la Tabla 2.

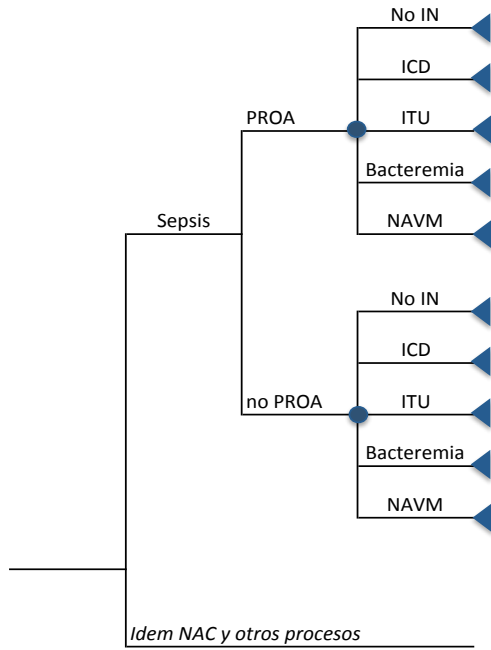


Figura 1. Árbol de decisión del modelo a corto plazo. IN=Infección Nosocomial; ICD=Infección por *Clostridium difficile*; ITU: Infección del Tracto Urinario; NAVM: Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica; NAC: Neumonía Comunitaria

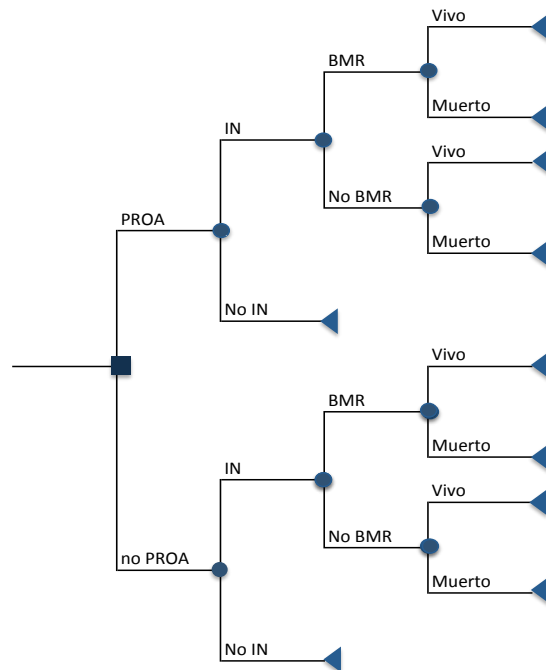


Figura 2. Modelo considerado a largo plazo. IN=Infección Nosocomial; BMR=Bacteria Multirresistente

Tabla 2. Valores de probabilidad aplicados durante el análisis de sensibilidad probabilística

Variable	Distribución	Probabilidad considerada	Valor inicial considerado	Rango	Referencia
Neumonía asociada a ventilación mecánica	beta	0.030		0.024-0.036	18
Bacteremia	beta	0.028		0.022-0.034	18
Infección urinaria	beta	0.020		0.016-0.024	18
Infección por BMR ¹	beta	0.400		0.320-0.480	20
Reducción de la infección por ¹ BMR tras PROA	beta	0.200		0-0.400	37,40
Mortalidad adicional por ¹ BMR	beta	0.400		0.320-0.480	22
Coste adicional de infección por ¹ BMR(€)	uniforme		5,500	4,400-6,600	21
Reducción de costes a corto plazo (€)	uniforme		99,434	69,603-129,264	Análisis a corto plazo
Reducción anual del consumo de antimicrobianos (Segundo y tercer año)	uniforme		0,1*Reducción del coste a corto plazo		*

¹BMR: Bacteria multirresistente

2. Implantación de un PROA en una UCI

2.1. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio prospectivo de intervención en el que se incluyeron todos los pacientes con prescripción de antimicrobianos evaluados por el equipo PROA desde su implantación en la Unidad de Medicina Intensiva del Hospital Universitario y Politécnico La Fe en Octubre de 2013 hasta Septiembre de 2016. El consumo de antibióticos, su coste, la prevalencia BMR, la incidencia de infecciones nosocomial, la mortalidad y la duración de la estancia en la unidad se compararon tras el primer y tercer año de actuación con los mismos resultados presentes en el año previo a su implantación (Octubre de 2012 a Septiembre de 2013). Los datos fueron obtenidos de las bases de datos propias de la unidad, así como del programa de gestión de medicamentos en el hospital.

2.2. Metodología de trabajo del PROA

En octubre de 2013 se puso en marcha el programa PROA, basado en la realización de auditorías prospectivas y *feedback* sobre los prescriptores. El equipo PROA se constituyó por un médico intensivista especializado en el manejo de la infección en el paciente crítico y un farmacéutico, con el apoyo del Servicio de Microbiología. El farmacéutico revisó diariamente a todos los pacientes en tratamiento con antimicrobianos en la unidad, seleccionando para la auditoría aquellos casos que cumplieron con alguno de los criterios de alarma previamente establecidos. Los criterios de alarma fueron los siguientes: 1) prescripción de alguno de los siguientes antimicrobianos: carbapenem, linezolid, tigeciclina, daptomicina, colistina y fármacos antifúngicos (incluyendo azoles, equinocandinas y amfotericina B); 2) Duración del

tratamiento que exceda las recomendaciones establecidas en las guías de tratamiento local para cada tipo de infección. 3) Dosis consideradas inapropiadas de acuerdo a la condición del paciente; 4) Ajuste del tratamiento (incluyendo desescalada o adición de nuevo agente antimicrobiano) en base a los resultados microbiológicos y el antibiograma, y 5) Interacciones relevantes y eventos adversos asociados con la terapia antimicrobiana.

Los casos seleccionados se llevaron a la reunión de equipo realizada tres veces por semana. En el caso de que los miembros del equipo PROA acordaran que una prescripción era susceptible de mejora, se realizó una entrevista cara a cara entre el equipo PROA y el médico prescriptor. Tras la discusión, el médico prescriptor tomaba la decisión de aceptar o no la recomendación. Los datos de los pacientes revisados y las intervenciones realizadas por el equipo PROA se introdujeron en una base de datos. El grado de aceptación de la recomendación se registró revisando la prescripción del paciente al día siguiente de la intervención.

Por otro lado, diariamente se realizó una reunión con un microbiólogo en la unidad, con el objetivo de detectar de forma precoz aquellos pacientes portadores de cepas multirresistentes, así como adelantar resultados provisionales de muestras clínicas y realizar un ajuste precoz del tratamiento antimicrobiano de los pacientes.

2.3. Indicadores de actividad PROA

Para monitorizar el funcionamiento del programa PROA se diseñaron un conjunto de indicadores los cuales se actualizaron con una periodicidad trimestral, a excepción de los resultados microbiológicos, que se midieron con una periodicidad anual:

1. Indicadores de actividad del programa:

- Número de reuniones del equipo PROA
- Número de episodios comentados por el equipo PROA
- Número de episodios comentados con el prescriptor
- Número de antibióticos comentados por el equipo PROA
- Número de antibióticos comentados con el prescriptor
- Porcentaje de aceptación de la intervención

2. Indicadores de consumo de antimicrobianos

- Número de Dosis Diarias Definidas (DDD) de antimicrobianos/100 estancias
- Número de DDD de antimicrobianos por grupo terapéutico /100 estancias
- Número de DDD de antimicrobianos totales/100 ingresos
- Gasto mensual en antimicrobianos en la UCI

3. Indicadores de seguridad del tratamiento antimicrobiano

- Número de reacciones adversas causadas por antimicrobianos/número de ingresos en la unidad
- Número de interacciones relevantes detectadas/ número de ingresos en la unidad

4. Indicadores de impacto sobre la aparición de resistencias

- Número de aislamientos de BMR adquiridas en la UCI/100 estancias
- Porcentaje de resistencia a carbapenem del total de aislamientos de *P aeruginosa*, *A baumannii* y *K Pneumoniae*.

2.4. Cálculo del consumo de antimicrobianos

El consumo de antimicrobianos se calculó sobre la base de normas establecida por la OMS,⁵⁰ las cuales expresan el consumo de antimicrobianos en DDD. El coste total y por grupos terapéuticos de los antimicrobianos se calculó en base al precio de venta al público (PVL) de los antimicrobianos al inicio de la intervención (Septiembre 2013).⁵¹

2.5. Colonización e infección por bacterias MR

En la UCI del Hospital la Fe, está protocolizada la extracción y cultivo de muestras de vigilancia epidemiológica orofaríngea, rectal y de broncoaspirado todos los Lunes, repitiéndose la extracción los Jueves en pacientes intubados.

La prevalencia de colonización por BMR se calculó sobre la base del número total de aislados a partir de muestras de vigilancia epidemiológica, ajustado por el número de estancias (número de BMR aisladas / 100 días de estancia). Se consideró colonización nosocomial intra-UCI como aquella que apareció en un paciente sin colonización previa tras 48 horas del ingreso en la unidad. Por otro lado, se analizó la evolución de la presión de colonización por BMR a lo largo de los años de intervención, definida como el número total de pacientes con cultivos de vigilancia epidemiológica positivos para BMR intra-UCI respecto al total de pacientes a los que se realizó cultivos de vigilancia.

Se incluyeron como BMR aquellas definidas por grupos de expertos e incluidos en estudios previos,⁵² incluyendo *Staphylococcus aureus* *Meticilin-Resistente* (SAMR), Enterobacterias productoras de B-Lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas, así como *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a dos o más familias de antimicrobianos. Así mismo, se recogió la evolución de la incidencia de colonización por bacterias Gram negativas con resistencia a

carbapenem, así como la incidencia de infección por *Clostridium difficile* y de candidemias.

2.6. Valoración de la respuesta al tratamiento

De todos los pacientes evaluados por el PROA, se registraran datos demográficos y clínicos, causa de ingreso en la UCI, el tratamiento antibiótico recibido, respuesta clínica al tratamiento así como la duración de la estancia en la unidad.

Para valorar la evolución clínica de los pacientes con infección se seleccionaron aquellos pacientes que ingresaron en la unidad con diagnóstico de infección respiratoria y sepsis/shock séptico, aquellos pacientes que desarrollaron infecciones nosocomiales⁵³ durante su estancia en la unidad y aquellos pacientes con candidemia adquirida en la UCI.

Respuesta clínica.

Según los criterios modificados por Ionas y cols,⁵⁴ la respuesta clínica en los pacientes con NAVM se definió como la mejoría del intercambio gaseoso, la normalización de la temperatura, la desaparición de las secreciones purulentas, una reducción de al menos 50% en los infiltrados pulmonares en radiografía de tórax y la estabilidad hemodinámica tras 72 horas de inicio del tratamiento antibiótico.

De igual manera, la respuesta clínica en el resto de infecciones nosocomiales se definió como la resolución de los signos y síntomas presentes en el momento de diagnóstico de infección (fiebre, inestabilidad hemodinámica, leucocitosis o ascenso de biomarcadores séricos). Por otro lado, se evaluó la mortalidad atribuible al proceso infeccioso durante la estancia en UCI, así como a los 30 días del inicio del mismo.

2.7. Análisis estadístico

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 las pruebas paramétricas t de Student para variables cuantitativas y χ^2 para variables cualitativas. Se utilizó una prueba de regresión lineal para evaluar cambios en las tendencias (pendientes) de consumo mensual de antimicrobianos (DDD) tras la implantación del PROA. La mortalidad intra-UCI y a los 30 días de la aparición se analizó mediante el test long-rank, utilizando las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la relación entre el consumo de antimicrobianos y resistencia. Para todas las pruebas consideradas, un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

2.8. Toxicidad

Se monitorizó y registró la posible toxicidad asociada al uso de antimicrobianos a través del registro de alergias, seguimiento analítico y revisión de notas médicas de evolución, vigilando especialmente las toxicidades más frecuentes asociadas a cada grupo de antimicrobianos.

La vigilancia prospectiva se centró principalmente en la posible aparición de nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, toxicidad hematológica, toxicidad cutánea y reacción alérgica. La asociación entre aparición de evento adverso y antimicrobiano fue evaluado de acuerdo al algoritmo de causalidad de Karch-Lasagne, registrándose únicamente aquellos con un valor en la escala probable o superior (≥ 1 punto).⁵⁵ Los eventos adversos ocurridos se clasificaron en base a los criterios Common Terminology Criteria for Adverse Events (versión 4.0),⁵⁶ registrando únicamente aquellos con una gravedad Grado 2 o superior.

2.9. Interacciones relevantes

Durante la revisión de la prescripción, se registraron las potenciales interacciones con relevancia clínica significativa descrita asociadas al uso de antimicrobianos. Tras una revisión bibliográfica, las interacciones consideradas como clínicamente relevantes se encuentran reflejadas en la Tabla 3. La detección de estas interacciones se notificó al médico responsable del pacientes dentro de las actividades PROA.

Tabla 3. Interacciones relevantes asociadas al uso de antimicrobianos

Fármaco	Interacción relevante
Aminoglucósidos	Foscarnet, pentamidina, cidofovir, colistina, bloqueantes neuromusculares
Carbapenem	Valproico
Imipenem	Ganciclovir, Ciclosporina
Ceftriaxona	Sales de Calcio (administrados por misma vía)
Daptomicina	Estatinas
Metronidazol	Disulfiram
Linezolid	Antidepresivos ISRS, tramadol
Rifampicina	Acenocumarol, azoles, IP, bosentan, corticoides, doxicilina, sulfonilureas, metadona, midazolam, quinidina, ranolazina, verapamilo, vancomicina,
Amfotericina B	Nefrotóxicos (vancomicina, ciclosporina, aminoglucósidos, pentamidina, cidofovir)
Azoles	Inductores potentes del CYP3A4 Inhibidores potentes del CYP3A4, fármacos relacionados con prolongación del segmento QT
Caspofungina	Tacrolimus, ciclosporina, carbamazepina, efavirenz fenitoína, nevirapina, rifampicina
Micafungina	Amfotericina B

3. Plan de trabajo

El proyecto se desarrolló en 3 años, distribuidos en las siguientes fases:

A. Fase de preparación (1 mes):

- Coordinación de los diferentes servicios implicados en el estudio
- Estimación de los costes de implementación: Análisis coste-efectividad
- Difusión del programa
- Creación de base de datos para registro de intervenciones, datos de consumo y aislamientos microbiológicos.

B. Fase de desarrollo (36 meses): Desarrollo del programa, registro de intervenciones y obtención de indicadores.

C. Fase de evaluación de resultados a corto plazo (3 meses): Análisis estadístico y elaboración del informe con los resultados a corto plazo (1 año de intervención)

D. Fase de evaluación de resultados a largo plazo (3 años): Análisis estadístico y elaboración del informe con los resultados a largo plazo (3 años de intervención)

4. Ética y legislación

El presente proyecto contó con la aprobación del Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe (Nº Registro: 2017/0121)
(Anexo I)

V. RESULTADOS

RESULTADOS

1. Análisis Coste-Efectividad

1.1. Análisis a corto plazo

En la simulación realizada a corto plazo, en el modelo planteado, la implantación de un PROA para el control de antimicrobianos en las unidades de pacientes críticos consigue reducir en el consumo de antimicrobianos respecto al grupo intervención [391.598€ (IC95%: 254.291 – 420.017) vs 463.337€ (324.050 – 623.576)] con un beneficio neto de 71.738€ (IC95%: 12.156 – 144.766), siendo por tanto un opción dominante.

Los resultados del análisis univariante se reflejan en la Figura 3. En el análisis a corto plazo, la reducción en el coste diario del tratamiento fue el valor que más afectó al modelo, siendo el valor umbral de beneficio una reducción del 26,8% en el coste medio de tratamiento para la obtención de beneficios con la implantación de este tipo de programas.

1.2. Análisis a largo plazo

A largo plazo, el mantenimiento del programa supondría un coste adicional para el sistema de 107.569€ (IC95%: -26.312 – 216.527). Con respecto a la situación basal, suponiendo una reducción media del 20% de la incidencia de infección por BMR resistencias tras la implantación del programa,⁴⁵ el coste por paciente con resistencia evitada sería de 7.342€ (IC95%: -308 – 28.348)€. Considerando una mortalidad atribuible a la infección por BMR un 40% superior, el coste por AVG con la

implantación de este programa fue de 9.788€ (IC95%: -95 – 22.094).

Los resultados del modelo multivariante se encuentran reflejados en las Figuras 4 y 5. La curva de aceptabilidad mostró una probabilidad de que el modelo sea cose/efectivo para 8.000€ superior al 90% (Figura 6).

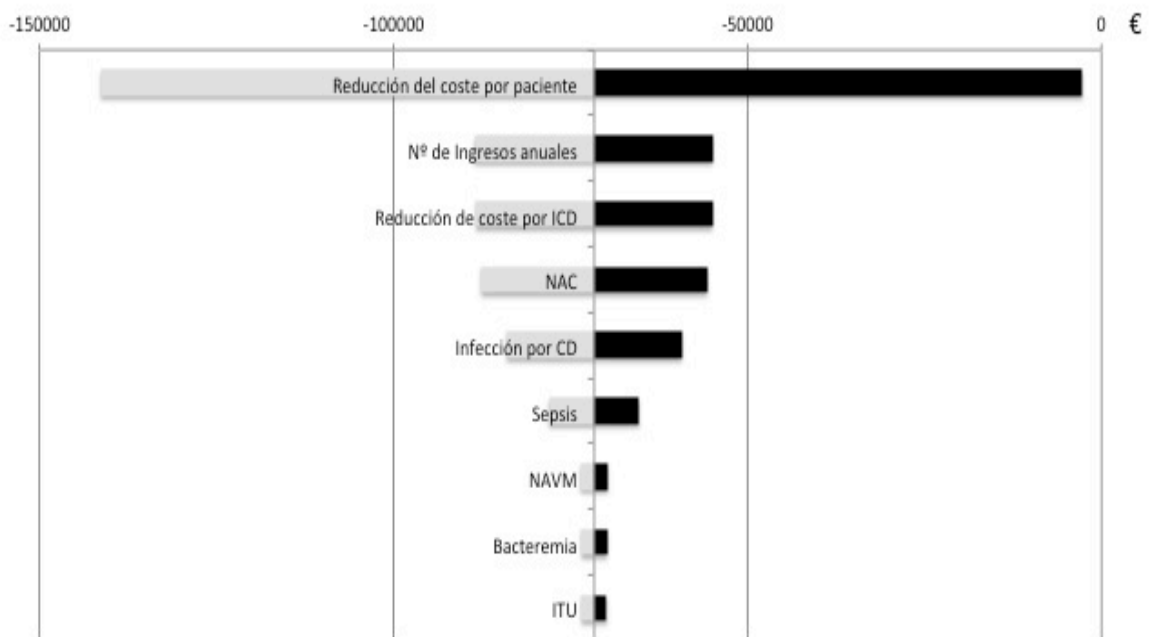


Figura 3. Resultados análisis univariante a corto plazo. ICD: Infección por Clostridium difficile; ITU: Infección de tracto urinario; NAVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica; NAC: Neumonía asociada a comunidad.

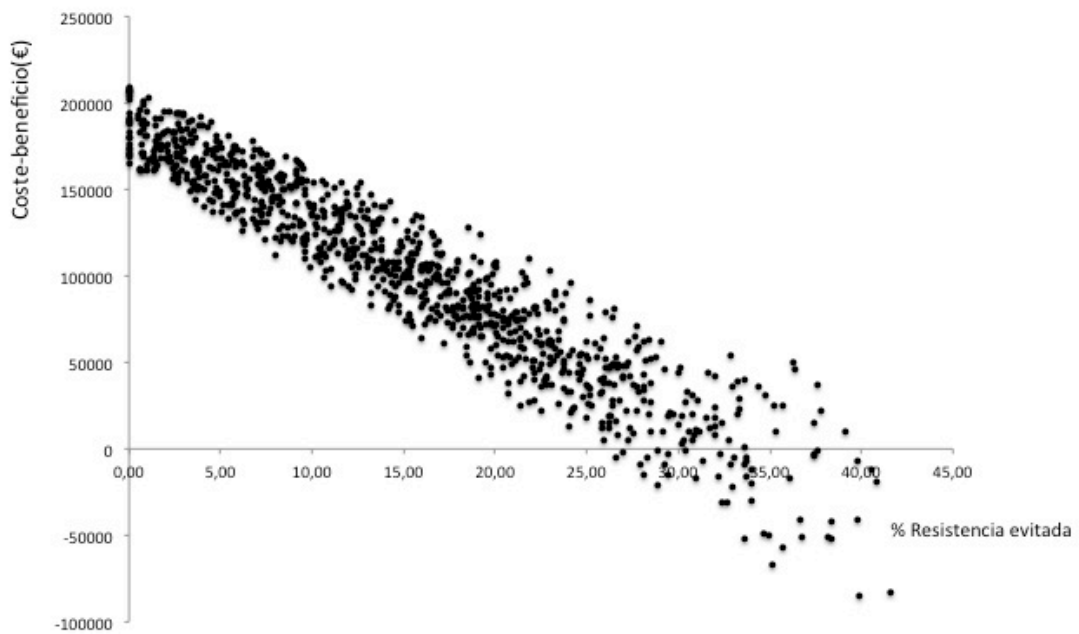
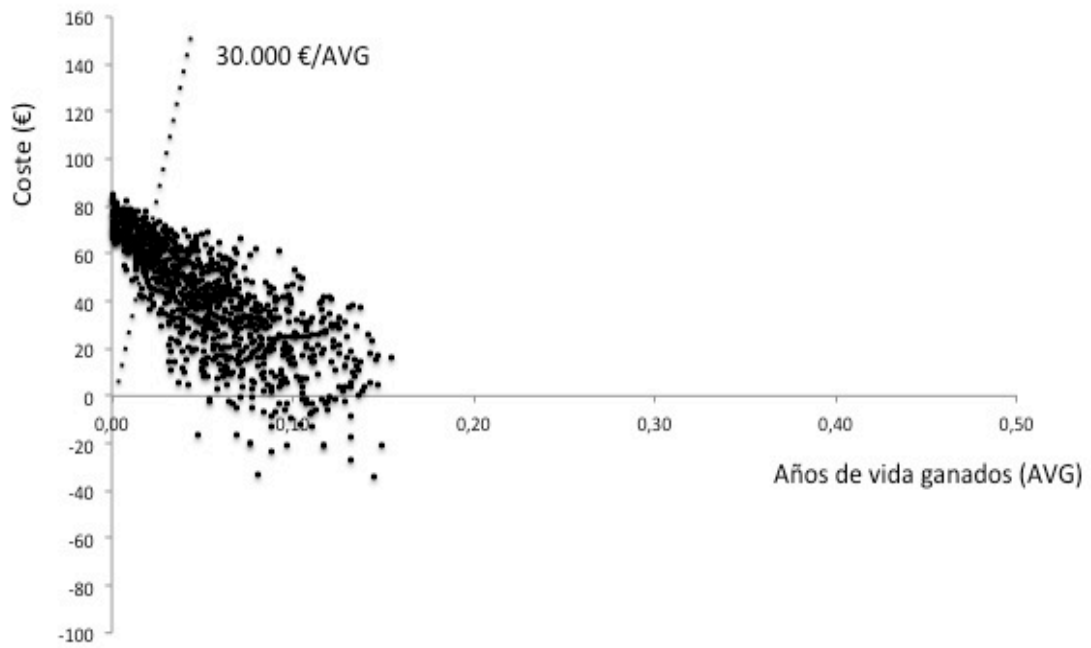


Figura 4 y 5. Resultados del análisis multivariante a largo plazo. Simulación de Monte Carlo

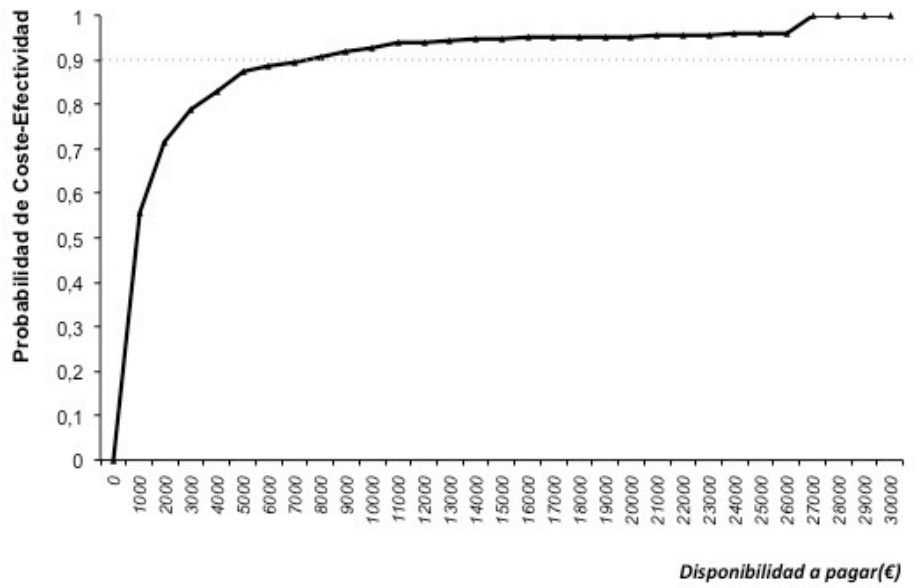


Figura 6. Curva de aceptabilidad. Probabilidad de que la implantación de un PROA sea coste-efectivo

2. Análisis de la implantación del PROA

2.1. Resultados a corto plazo

Durante el primer año de implantación del PROA, 282 prescripciones antimicrobianas en 218 episodios infecciosos de 182 pacientes requirieron evaluación por parte del equipo PROA, realizándose un total de 63 reuniones, con una duración media de 15 minutos. El 23,4% de los pacientes estaban recibiendo antimicrobianos en el momento de la admisión en la UCI. Las principales causas que motivaron la revisión de las prescripciones de antimicrobianas fueron: prescripción de un agente antimicrobiano restringido (140; 49,6%), posible desescalada según los resultados microbiológicos (78; 27,6%), dosis inapropiada (37; 13,0%), tratamiento inapropiado según los resultados microbiológicos (16; 5,7%) y paso de tratamiento a vía oral (10; 2,9%). 18 prescripciones requirieron más de una intervención. Los antimicrobianos con mayor número de auditorías fueron linezolid (51; 18,1%), meropenem (46; 16,3%), daptomicina (24; 8,5%) y piperazilina/tazobactam (18; 6,4%).

Los datos demográficos y clínicos de los pacientes ingresados en la UCI un año antes y después del inicio del PROA se muestran en la Tabla 4. No hubo diferencias significativas en edad, sexo, APACHE-II ni en el porcentaje de pacientes en ventilación mecánica entre los grupos pre y post intervención. Tampoco se observaron diferencias en la duración de la estancia en la UCI y la mortalidad intra-UCI entre ambos períodos. Si se observó una reducción significativa en el número de reingresos en la unidad.

Tabla 4. Características de los pacientes incluidos en el periodo pre intervención y tras un año de intervención

	Oct-12 a Sep-13	Oct-13 a Sep-14	<i>p</i>
Nº de Ingresos en UCI	1735	1751	-
Hombres (%)	62,1 (15,0)	61,2 (15,1)	0,577
Edad [Media (SD)]	1125 (64,8)	1148 (65,6)	0,842
APACHE II [Media (SD)]	16 (11-22)	16 (11-22)	0,794
Causa de ingreso en UCI (%)			
Insuficiencia respiratoria aguda	202 (11,6)	215 (12,3)	0,060
Sepsis/Shock Séptico	127 (7,3)	130 (7,4)	0,223
Enfermedad cerebrovascular	351 (20,2)	343 (19,6)	0,597
Patología cardiovascular	864 (49,8)	950 (54,5)	0,332
Otros	191 (11,0)	113 (6,5)	0,631
% Ventilación mecánica	384 (22,1)	337 (19,2)	0,329
Enfermedad Hematológica (%)	55 (3,2)	55 (3,1)	0,827
Estancia en UCI [Media (IC95%)]	4,21 (3,89-4,52)	4,14 (3,80-4,47)	0,537
Mortalidad (%)	243 (15,2)	269 (15,4)	0,827
Reingresos (%)	52 (3,0)	18 (1,6)	0,005*

De los 218 episodios revisados, en 142 (65,1%) el equipo PROA propuso una modificación del tratamiento al médico prescriptor, decidiendo en los 76 (34,9%) restantes no realizar intervención al ser considerada adecuada la prescripción. Las modificaciones recomendadas incluyeron detener el tratamiento antimicrobiano (84; 59.2%), cambio a un antimicrobiano de espectro más reducido (29; 20.4%), cambio de dosis (13; 9.2%), monitorización farmacocinética (7; 4.9%) y comenzar un nuevo tratamiento (9, 6,3%). La mayoría de estas recomendaciones (91.5%) fueron aceptadas por el prescriptor tras la asesoría.

El consumo total de antimicrobianos DDD/100 estancias se redujo durante este primer año de intervención de 380,6 a 295,2 (-22,4%, $p=0,037$). Los antimicrobianos en los que el programa PROA tuvo un impacto significativo fueron: Penicilinas/inhibidores de b-lactamasas, linezolid, cefalosporinas y aminoglucósidos (Tabla 5). También se observó una reducción notable en consumo de carbapenemes, quinolonas y antifúngicos, aunque no se alcanzaron diferencias significativas. El gasto total en antimicrobianos en la unidad después de un año de implantación del programa se redujo en 119,636 € en comparación con el año previo a la intervención (520.186 € vs 400.550 €, $p=0.012$).

El análisis de series temporales mostró la instauración del programa PROA se asoció con una reducción en el consumo de antimicrobianos ($\beta =-1,48$, $p=0,043$). Comparativamente, no se observaron cambios significativos en el consumo total de antimicrobianos en el hospital durante este mismo período ($\beta =-0,22$; $p=0,822$).

Después de la implementación del programa PROA, no se observaron cambios en la incidencia de infección por *Clostridium difficile*, candidemia ni en la colonización por BMR (Tabla 6). Sí se observó una reducción en el número de colonizaciones por *A baumannii*, y SAMR, a pesar de no alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

Por otro lado, se observó un incremento significativo en la incidencia de colonización por *K pneumoniae multirresistente*. No se observaron cambios en la incidencia de infecciones nosocomiales totales ni en las causadas por BMR.

Tabla 5. Variación en el consumo de antimicrobianos (DDD/100 estancias) antes y después de la implementación del programa PROA

	Oct-12 a Sep-13	Oct-13 a Sep-14	% Variación en DDD/100 estancias	p
Penicilinas + IBL ¹	79,34	44,84	-34,50	0,001*
Antifúngicos	58,47	47,33	-11,14	0,403
Carbapenem	53,91	39,17	-14,74	0,303
Cefalosporinas	38,13	30,20	-7,93	0,040*
Quinolonas	44,69	35,85	-8,84	0,309
Linezolid	20,85	15,14	-5,71	0,044*
Macrólidos	26,22	22,44	-3,78	0,720
Aminoglucósidos	14,43	5,83	-8,59	0,007*
Daptomicina	11,33	11,30	-0,03	0,935
Glucopéptidos	5,29	5,33	0,03	0,757
Tigeciclina	5,29	6,90	1,61	0,113
Polimixinas	0,64	0,55	-0,08	0,171
Otros antimicrobianos	22,01	30,31	8,30	0,720
Total	380,60	295,20	-85,40	0,037*

IBL¹: Inhibidores de B-Lactamasas

Tabla 6. Comparación de los indicadores microbiológicos antes y después de la instauración del PROA.

	Oct-12 a Sep-13 (Nº/100 estancias)	Oct-12 a Sep-13 (Nº/100 estancias)	p
Colonizaciones por BMR ¹ durante la estancia en UCI			
Total	20,18	21,47	0,767
<i>Acinetobacter baumannii</i>	7,83	6,82	0,104
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7,10	9,52	0,002*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,35	3,65	0,494
SAMR ²	1,65	1,47	0,543
Infección por <i>Clostridium difficile</i>	0,09	0,00	0,072
<i>Candidemia</i>	8,15	8,16	0,978
Infecciones nosocomiales	1,98	1,75	0,418
% Infecciones por BMR	43.9	45.5	0.842
BMR ¹ =Bacterias Multirresistentes; SAMR ² = <i>Staphylococcus aureus</i> meticilin-resistente			

2.2. Resultados a largo plazo

Tras tres años de intervención, se valoraron un total de 583 cuadros infecciosos correspondientes a 505 pacientes. Los procesos infecciosos con un mayor número de intervenciones incluyeron infección respiratoria (248; 42,5%), sepsis sin foco (153; 26,2%); BRC (52; 8,9%), infección urinaria (28; 4,8%) e infecciones abdominales (24; 4,1%).

Un total de 602 modificaciones de tratamiento fueron consensuadas con los prescriptores incluyendo suspensión de antimicrobianos (308; 51,2%); sustitución de antimicrobiano (88; 14,6%), ajuste de dosis (83; 13,8%), monitorización farmacocinética (42; 7,0%) y adición de un nuevo antimicrobiano (18; 3,0%). El 90,8% de las recomendaciones sugeridas fueron aceptadas por los prescriptores.

Las características de los pacientes incluidos en la unidad durante el periodo de estudio se encuentran reflejadas en la Tabla 7. No se observaron diferencias significativas en los parámetros demográficos ni criterios de gravedad en los pacientes admitidos en la unidad entre los periodos pre-intervención e intervención. Durante el periodo de intervención, se ingresaron un menor porcentaje de pacientes con insuficiencia respiratoria respecto al periodo pre intervención (11,6% vs 9,7%; $p=0,019$). No se encontraron diferencias significativas en la estancia media en la unidad. Si se observó una reducción en el porcentaje de reingresos hospitalarios (3,0% vs 1,4%; $p=0,000$), así como en la mortalidad intra-UCI (15,2% vs 13,2%; $p=0,036$).

Tabla 7. Características de los pacientes admitidos en la unidad durante los tres años de intervención

	Pre-Intervención			Post-Intervención			p
	Oct-12 a Sep-13	Oct-13 a Sep-14	Oct-14 a Sep-15	Oct-15 a Sep-16			
Nº Ingresos	1735	1751	1861	2207			
Edad [Media (SD)]	62,1 (15,0)	61,2 (15,1)	61,6 (15,1)	60,3 (15,7)			0,085
Hombres (%)	1125 (64,8)	1148 (65,6)	1200 (64,5)	1452 (65,8)			0,702
APACHE-II [Mediana (RIQ)]	16 (11-22)	16 (11-22)	15 (11-21)	15 (11-21)			0,405
Motivo de ingreso en UCI (%)							
Insuficiencia respiratoria	202 (11,6)	215 (12,3)	178 (9,6)	170 (7,7)			0,019
Sepsis/Shock Séptico	127 (7,3)	130 (7,4)	126 (6,8)	135 (6,1)			0,385
Enfermedad cerebrovascular	351 (20,2)	343 (19,6)	383 (20,5)	441 (20,0)			0,855
Patología cardiovascular	864 (49,8)	950 (54,5)	982 (52,8)	1198 (54,3)			0,003
Otros	191 (11,0)	113 (6,5)	192 (10,3)	263 (11,9)			0,593
Ventilación mecánica (%)	384 (22,1)	337 (19,2)	369 (19,8)	355 (16,1)			0,001
Enfermedad Hematológica (%)	55 (3,2)	55 (3,1)	57 (3,1)	66 (2,9)			0,675
Estancia en UCI [Media (IC95%)]	4,21 (3,89-4,52)	4,14 (3,80-4,47)	3,84 (3,34-4,34)	3,86 (3,45-3,97)			0,065
Exitus (%)	243 (15,2)	269 (15,4)	245 (13,1)	256 (11,5)			0,036
Nº Reingresos (%)	52 (3,0)	18 (1,6)	33 (1,8)	30 (1,3)			0,001

2.2.1. Impacto del PROA sobre el consumo de antimicrobianos

El consumo de antimicrobianos se redujo de 330,7 a 291,1 DDD/100 estancias en entre el trimestre previo y final de la intervención, observándose una tendencia descendente, no significativa a lo largo del periodo de implantación ($\beta=-0,38$; $p=0,191$) (Figura 7). Comparando el trimestre previo a la intervención con el mismo trimestre al finalizar el periodo de intervención, se observó una reducción significativa en el grupo de azoles (-39,6%), penicilinas con inhibidores de B-lactamasas (-20,1%), quinolonas (-38,4%), macrólidos (-33,2%) y aminoglucósidos (-28,9%). Por otro lado, se observó un incremento significativo en el consumo de equinocandinas (+50,8%) . No se observaron cambios significativos en el consumo de penicilinas de espectro reducido (Tabla 8).

Durante el periodo de intervención, se observó una tendencia significativa en la reducción del número de DDD/100 ingresos (896,7 vs 489,1; $\beta=-0,40$, $p=0.012$) (Figura 7), así como en el porcentaje de estancias con antimicrobianos (Inicio:52,5% Final:48,9%; $\beta=-0,07$, $p=0.026$).

Tabla 8. Comparación del consumo de antimicrobianos (DDD/100 estancias) entre los trimestres previos y finales a la intervención. Análisis de tendencias durante el periodo de intervención

	Trimestre Previo (Jul-Sep13)	Trimestre Final (Jul-Sep16)	% Variación en DDD/100 estancias	P	p-tendencia
Penicilinas +IBL ¹	79,38	63,45	-20,07%	<0,001	0,048*
Penicilinas	13,22	14,53	9,10%	0,774	0,849
Azoles	15,26	9,22	-39,58%	<0,001	0,106
Equinocandinas	8,38	12,64	50,84%	0,004	0,438
Carbapenem	44,13	41,11	-7,35%	0,671	0,038*
Cefalosporinas	31,87	27,61	-13,37%	0,054	0,177
Quinolonas	41,97	25,85	-38,41%	<0,001	0,635
Linezolid	24,08	20,44	-15,12%	0,070	0,046*
Macrólidos	11,13	7,42	-33,33%	0,008	0,722
Aminoglucósidos	10,27	7,3	-28,92%	0,030*	0,209
Daptomicina	12,47	10,62	-14,84%	0,231	0,438
Glucopéptidos	2,69	4,09	52,04%	0,111	0,513
Tigeciclina	4,54	4,18	-7,93%	0,711	0,496
Polimixinas	0,81	0,37	-54,32%	0,234	0,497
Total	330,75	291,1	-11,99%	0,019*	0,191
IBL ¹ : Inhibidores de B-Lactamasas					

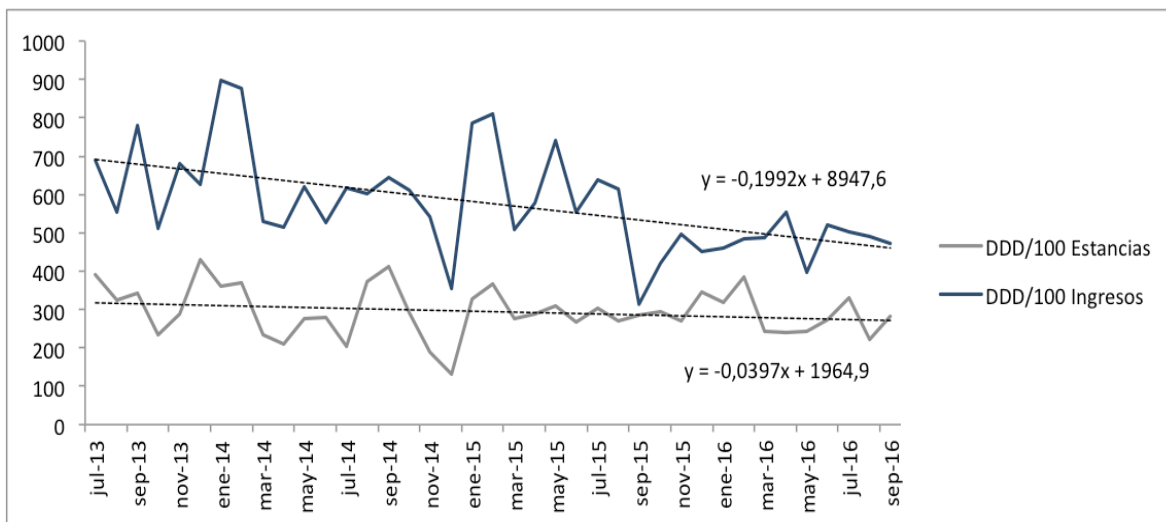


Figura 7. Variación en el consumo de antimicrobianos (DDD/100 estancias) durante el periodo de intervención

2.2.2. Impacto sobre la evolución clínica de los pacientes

La evolución clínica de los pacientes analizados se encuentra reflejada en la Tabla 9. Se observó una reducción significativa en la mortalidad de los pacientes que ingresaron por sepsis/shock séptico durante el periodo de intervención (29,9% vs 21,1%: $p=0,044$). Así mismo, se observó una tendencia no significativa a la reducción en la estancia intra-UCI de los pacientes con NAVM [21,6 (1,9) vs 14,9 (6,0) días; $p=0,171$]. No se encontraron diferencias significativas en el resto de las variables analizadas.

2.2.3. Impacto sobre el paciente crítico hematológico

Durante los 3 años de intervención se produjeron 121 modificaciones en el tratamiento a resultas de la intervención del PROA. Las recomendaciones dadas por el equipo PROA incluyeron suspensión de antimicrobianos (55; 45,4%); sustitución de antimicrobianos (21; 17,4%), ajuste de dosis (19; 15,7%), monitorización farmacocinética (20; 16,5%) y adición de un nuevo antimicrobianos (6; 5,0%). La mayoría de las recomendaciones (82,6%) fueron aceptadas por los médicos asignados a los pacientes.

La Tabla 10 muestra las características específicas de los pacientes críticos hematológicos valorados por el programa. La evolución clínica de estos pacientes durante los periodos pre y post-intervención se encuentran reflejados en la Tabla 11. No se observaron diferencias significativas en la estancia media, mortalidad intra-UCI o en el porcentaje de reingresos de pacientes hematológicos en la unidad. Así mismo, no se observó una reducción significativas en la mortalidad durante la estancia en la unidad (HR:0,693; p=0,447) ni a los 30 días de ingreso durante el periodo de intervención (HR:0,893; p=0,669). Tampoco se encontraron diferencias en el número de días de ventilación mecánica en aquellos pacientes hematológicos sometidos a ventilación mecánica.

2.2.4. Impacto sobre la colonización por BMR intra-UCI

La evolución del porcentaje de pacientes colonizados por BMR así cómo BMR productoras de carbapenemasas adquiridos la unidad se encuentra reflejado en las Figuras 8 y 9. Durante el desarrollo del programa, no se observó variación en el porcentaje total de pacientes colonizados por BMR. Se observó un incremento significativo en el porcentaje de pacientes colonizados por *K pneumoniae* (3,93% vs

6,02%) y por *E cloacae* (2,00% vs 3,48%) multirresistentes durante el periodo de estudio, así como una reducción en la colonización por *P aeruginosa* (4,70% vs 1,78%) y *A baumannii* (2,47% vs 0,45%) multirresistentes y SAMR (1,05% vs 0,45%). Respecto a la resistencia a carbapenemes, no observamos un descenso en el número total de pacientes colonizados por Gram negativos resistentes a carbapenemes (Figura 9). No obstante, se produjo un incremento significativo de las resistencias a los mismos para *K pneumoniae* y *E cloacae*.

La evolución de la presión de colonización total a lo largo del periodo de intervención se encuentra reflejado en la Figura 10. No se observaron cambios significativos en la presión de colonización a lo largo del periodo de estudio.

Tabla 9. Estancia media y mortalidad anual de las infecciones consideradas en el estudio

	Pre-Intervención				Post-Intervención				
	Oct-12 a Sep-13		Oct-13 a Sep-14		Oct-14 a Sep-15		Oct-15 a Sep-16		
	n	Estancia [mediana; (RIQ)]	Mortalidad (%)	n	Estancia [mediana; (RIQ)]	Mortalidad (%)	n	Estancia [mediana; (RIQ)]	Mortalidad (%)
Sepsis	127	3,0 (2,0-6,0)	38 (30,0)	130	3,0 (2,0-6,0)	40 (30,8)	126	3,0 (2,0-5,0)	32 (25,4)
Infección Respiratoria	116	5,0 (3,0-10,3)	48 (41,3)	131	5,0 (3,0-10,0)	58 (44,3)	112	5,0 (2,0-10,3)	35 (31,3)
¹ NAVVM	10	13,5 (9,75-33,0)	4 (40,0)	16	9,0 (5,0-26,5)	10 (62,5)	19	10,0 (5,5-29,0)	8 (42,1)
² TAVM	4	10,0 (9,75-18,0)	1 (25,0)	9	11,0 (8,0-13,0)	0 (0,0)	4	21,5 (7,3-36,3)	4 (100,0)
³ BRC	35	7,0 (3,0-18,5)	12 (28,6)	30	6,3 (5,7-11,0)	10 (33,3)	23	11,0 (6,0-25,5)	12 (52,2)
⁴ ITU	19	6,0 (3,5-11,5)	1 (5,3)	15	11 (4,5-7,5)	3 (20,0)	20	9,5 (4,0-24,0)	3 (15,0)
Ventriculitis	1	13,0 (-)	0 (0,0)	1	15,0 (-)	0 (0,0)	1	27,0 (-)	1 (100,0)
Candidemia	7	9,0 (2,0-22,5)	4 (57,1)	18	10,5 (2,5-17,5)	10 (55,5)	8	6,0 (1,0-20,2)	4 (50,0)
⁵ ICD	5	7,0 (3,0-20,0)	1 (20,0)	5	9,0 (5,0-10,0)	2 (40,0)	4	2,0 (0,75-3,50)	2 (50,0)

¹NAVVM: Neumonía Asociada a la Ventilación Mecánica; ²TAVM: Traqueobronquitis Asociada a la Ventilación Mecánica; ³BRC: Bacteremia relacionada con catéter; ⁴ITU: Infección del tracto urinario; ⁵ICD: Infección por Clostridium difficile

Tabla 10. Características de los pacientes hematológicos valorados por el programa

	Pre-Intervención		Intervención		
	Oct-1a Sep-13	Oct-13 a Sep-14	Oct-14 a Sep-15	Oct-15 a Sep-16	
Nº pacientes hematológicos ingresados	68	55	56	58	
Edad (años) (Media; DE)	55,5 (11,9)	54,7 (12,4)	49,0 (14,1)	48,6 (13,4)	
Hombres (%)	43 (63,2)	31 (56,3)	22 (39,3)	29 (50,0)	
APACHE-II (Mediana; RIQ)	23 (21-26)	21 (18-25)	22 (19-26,5)	23 (21-25)	
Enfermedad hematológica (%)					
Leucemia Mieloide Aguda	34 (50,0)	21 (38,2)	23 (41,0)	29 (50,0)	
Leucemia Linfoblástica Aguda	5 (7,4)	9 (16,4)	9 (16,1)	8 (13,8)	
Mieloma Múltiple	5 (7,4)	4 (7,2)	5 (8,9)	1 (1,8)	
Linfoma	15 (22,0)	7 (12,7)	8 (14,3)	10 (17,2)	
Otros	9 (13,2)	14 (25,5)	11 (19,7)	10 (17,2)	
Causa de Ingreso (%)					
Insuficiencia respiratoria aguda	34 (50,0)	25 (45,4)	23 (41,0)	21 (42,0)	
Sepsis/Shock Séptico	18 (26,5)	16 (29,1)	17 (33,4)	23 (46,0)	
Otros	16 (23,5)	14 (25,5)	16 (28,6)	2 (4,0)	
Pacientes con ventilación mecánica (%)	29 (42,6)	22 (40,0)	12 (21,8)	20 (40,0)	
Pacientes con fármacos vasoactivos (%)	31 (45,6)	28 (50,9)	24 (42,8)	29 (50,0)	
Infección activa durante el ingreso (%)	61 (89,7%)	50 (90,9%)	49 (87,5%)	53 (91,4%)	
Agente responsable de la infección (%)					
No aislamientos	21 (34,4)	15 (30,0)	14 (28,6)	16 (30,2)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19 (31,1)	18 (36,0)	21 (42,9)	22 (41,5)	
Infección fúngica invasora	8 (13,1)	7 (14,0)	8 (16,3)	9 (17,0)	
Enterobacterias	12 (19,7)	7 (14,0)	4 (8,2)	6 (11,3)	
Otros	3 (4,9)	3 (6,0)	2 (4,1)	2 (3,8)	

Tabla 11. Impacto del programa PROA sobre la evolución clínica de los pacientes

	Pre-Intervención		Intervención		p
	Oct-12 a Sep-13	Oct-13 a Sep-14	Oct-12 a Sep-13	Oct-13 a Sep-14	
Días de ventilación mecánica ¹ (Media; DE)	8,3 (2,3)	4,7 (0,7)	8,3 (2,3)	4,7 (0,7)	0,156
Días de estancia en UCI (Media; DE)	6,9 (7,4)	6,7 (7,7)	6,9 (7,4)	6,7 (7,7)	0,887
Nº pacientes fallecidos en UCI (%)	30 (44,1)	78 (45,9)	30 (44,1)	78 (45,9)	0,834
Nº de readmisiones (%)	10 (14,7)	12 (7,4)	10 (14,7)	12 (7,4)	0,051
Nº Pacientes colonizados con ² BMR (%)	13 (19,1)	30 (17,8)	13 (19,1)	30 (17,8)	0,800
Nº de pacientes con infección nosocomial (%)	3 (4,4)	7 (4,1)	3 (4,4)	7 (4,1)	0,928
Neumonía asociada a ventilación mecánica	0	1	0	1	*
Bacteremia relacionada con catéter	2	3	2	3	*
Infección del tracto urinario	1	2	1	2	*
Infección por <i>Clostridium difficile</i>	0	1	0	1	*

¹En pacientes con ventilación mecánica; ²BMR=Bacteria Multirresistente

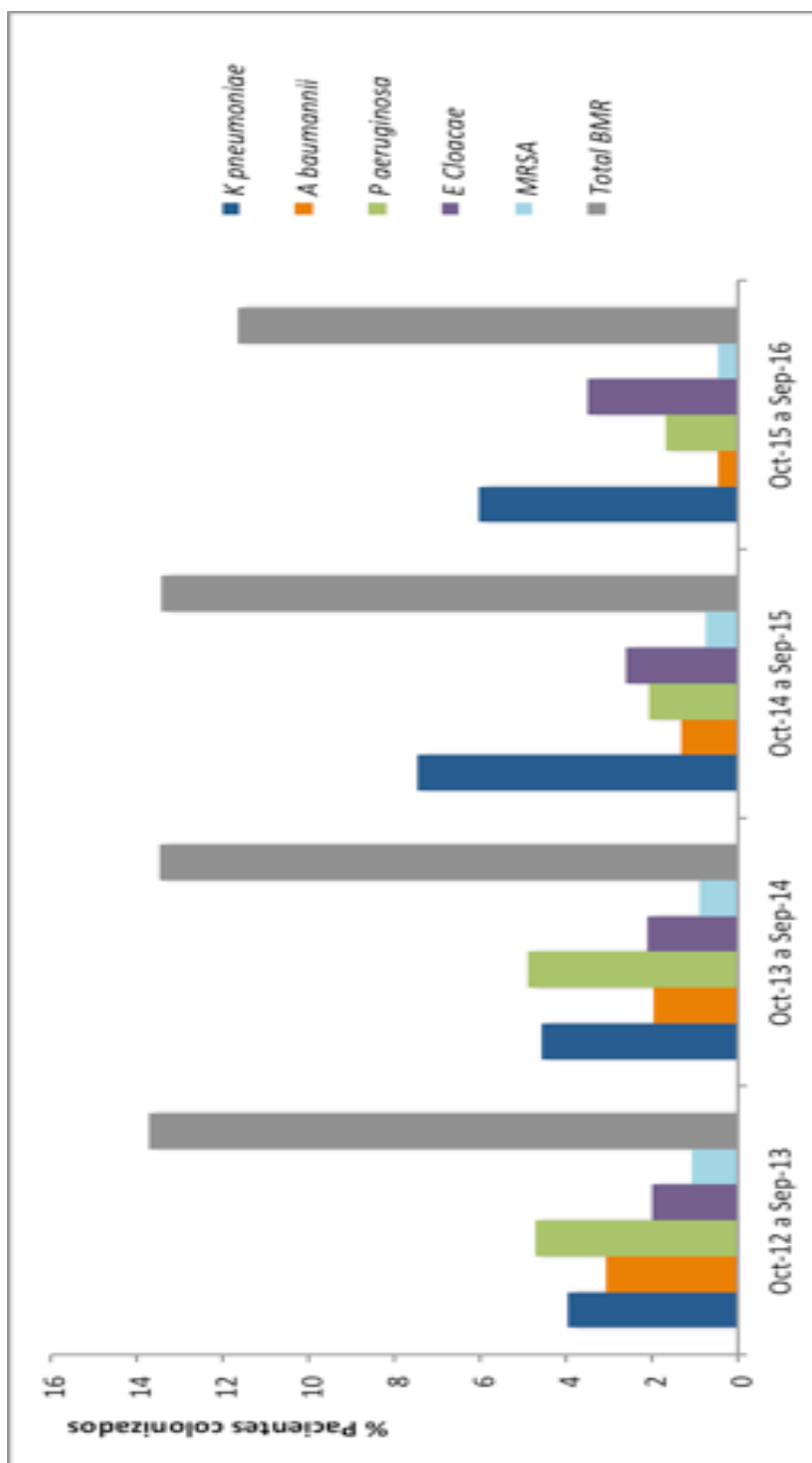


Figura 8. Porcentaje de pacientes con colonización intra-UCI por bacterias multirresistentes

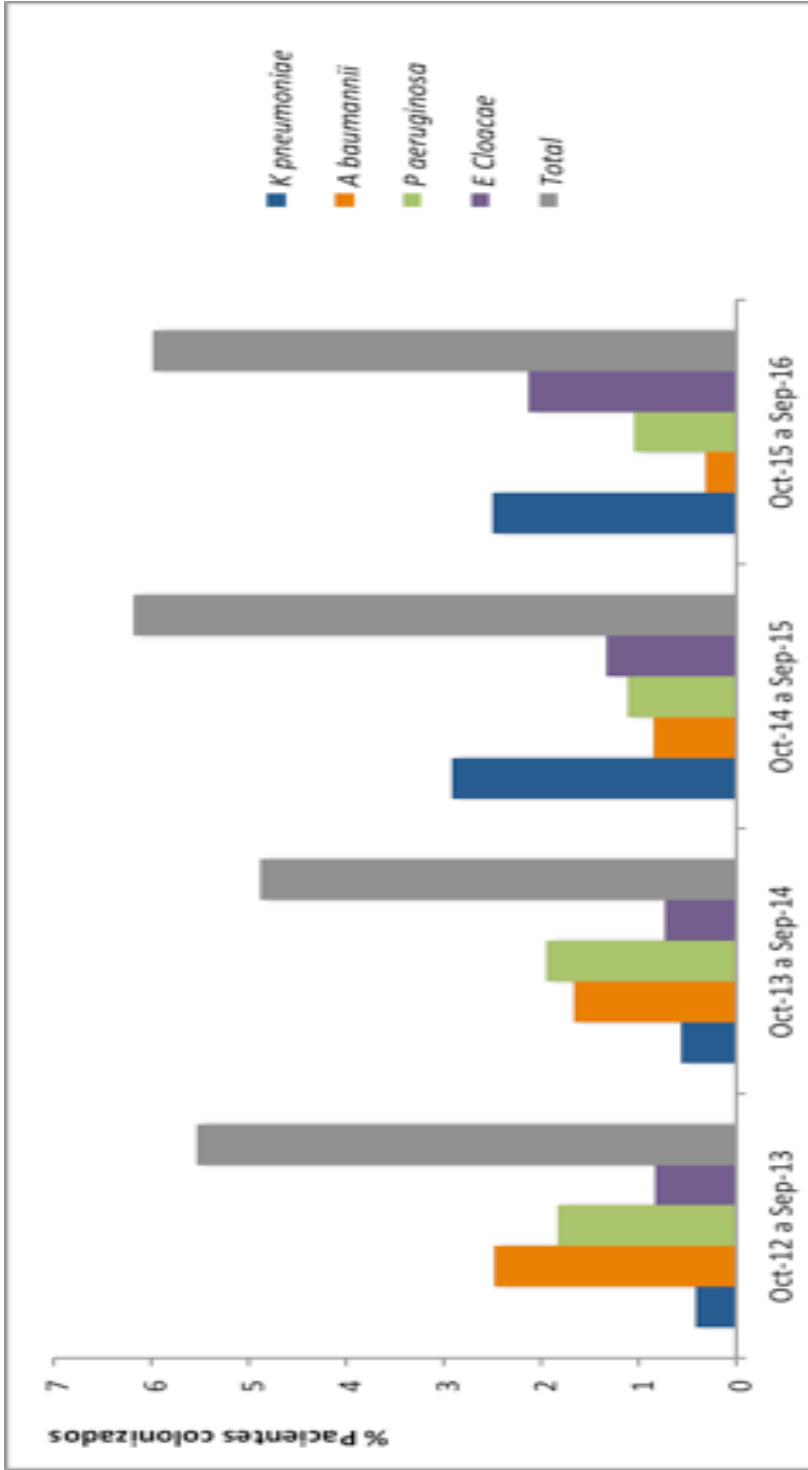


Figura 9. Porcentaje de pacientes con colonización intra-UCI por bacterias productoras de carbapenemasas

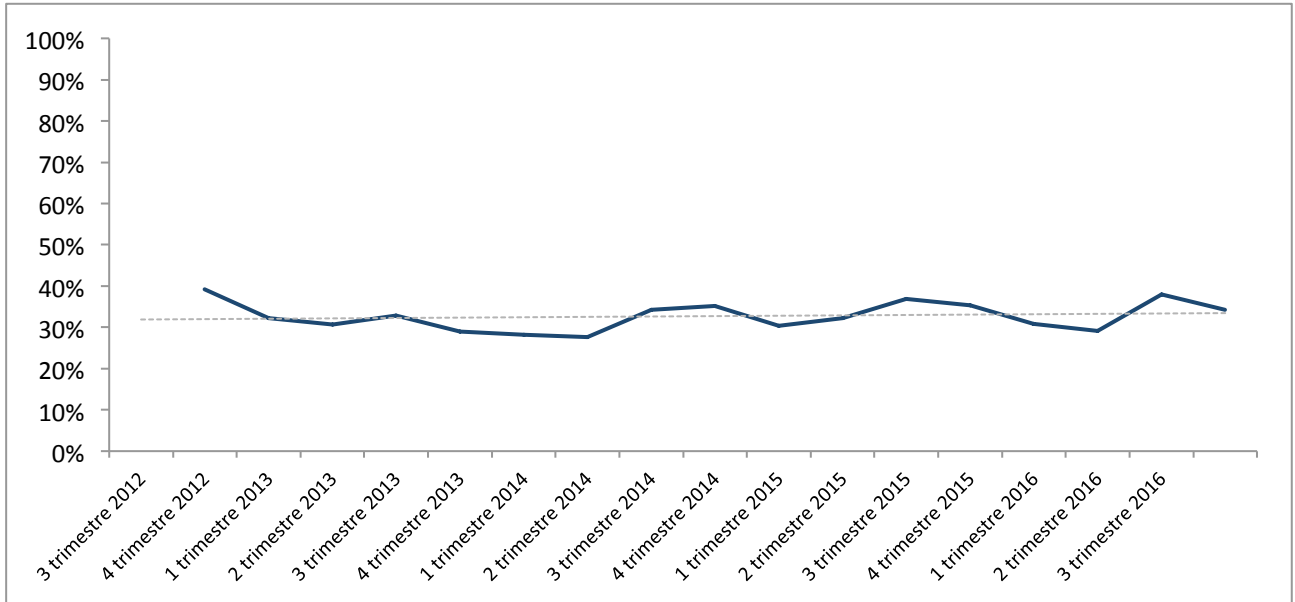


Figura 10. Evolución de la presión de colonización total por bacterias multirresistentes durante el periodo de estudio

2.3. Interacciones farmacológicas

Durante los 3 años de intervención se encontraron un total de 113 interacciones farmacológicas clínicamente relevantes, siendo las frecuentemente descritas las interacciones de aminoglucósidos con relajantes musculares (n=16), voriconazol con ciclosporina (n=16) y daptomicina y estatinas (n=14) (Tabla 10). El 47,8% de las mismas resultaron en una modificación en la prescripción del tratamiento, mientras que en el resto, se realizó una monitorización estrecha de los posibles parámetros afectados por la interacción (Tabla 12).

Tabla 12. Interacciones farmacológicas detectadas durante periodo de estudio

Interacción	n
Aminoglucósidos - Relajantes musculares	16
Voriconazol – Ciclosporina	16
Daptomicina – Estatinas	15
Voriconazol – Tacrolimus	13
Linezolid – ISRS	12
Rifampicina – Midazolam	10
linezolid – Tramadol	9
Meropenem – Valproico	6
Caspofungina – Tacrolimus	5
Voriconazol – Fenitoína	4
Rifampicina – Voriconazol	3
Rifampicina – Fenobarbital	2
Imipenem – Ganciclovir	2
Ceftriaxona - Calcio iv	2

2.4. Toxicidad

Se registraron un total de 77 eventos adversos considerados como posibles o probables durante el periodo de estudio (Figura 11). El evento adverso más frecuentemente encontrado fue nefrotoxicidad (n=32), atribuida principalmente a aminoglucósidos (n=19), colistina (n=6) y amfotericina B (n=5). Entre los casos de hepatotoxicidad, cabe destacar como agentes etiológicos a fármacos b-lactámicos (n=5), tigeciclina (n=3), voriconazol (n=2) y micafungina (n=1). De los eventos adversos detectados, 16 (23,5%) se clasificaron como de gravedad Grado 4 y 29 (42,6%) de Grado 3 de acuerdo a los criterios Common Terminology Criteria for Adverse Events.⁵⁶

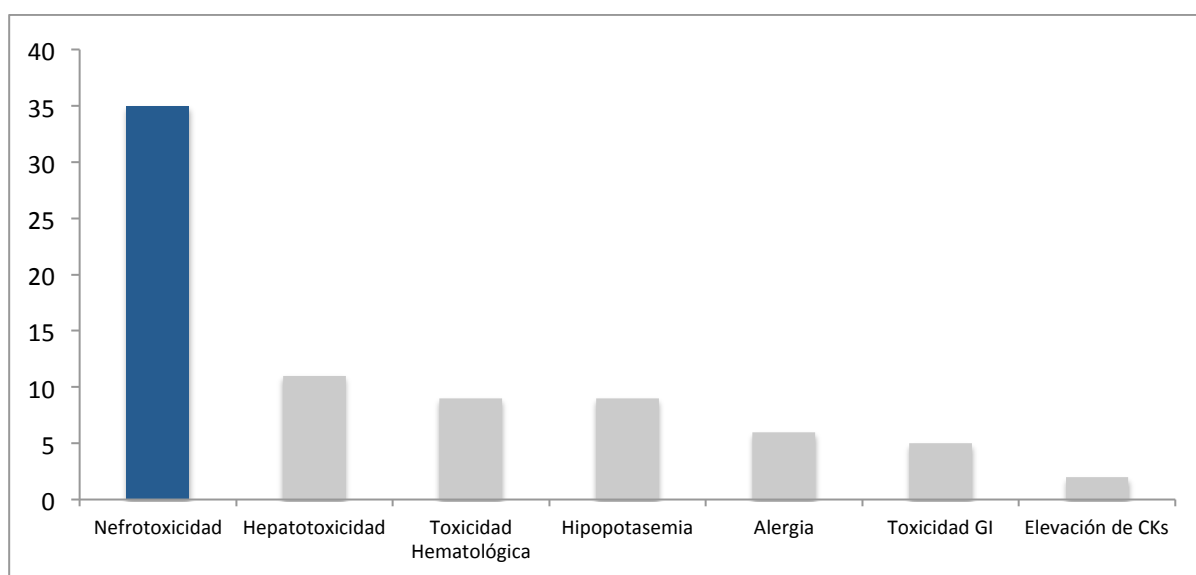


Figura 11. Eventos adversos detectados asociados al uso de antimicrobianos

VI. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En el presente trabajo, hemos demostrado que, tanto en el modelo de simulación planteado como tras su aplicación práctica, la implantación de un programa PROA en una UCI conduce a una reducción significativa en el consumo de antimicrobianos, así como en los costes asociados, sin presentar un impacto negativo sobre la evolución clínica de los pacientes.

El uso de antimicrobianos constituye un elemento clave en el manejo de gran parte de las patologías propias del paciente crítico.⁵⁷ No obstante, la utilización de antibióticos de amplio espectro en este grupo de pacientes se ha asociado al desarrollo y selección de cepas multirresistentes.⁵⁸⁻⁶⁰ Es conocido que el aumento de resistencias bacterianas está asociado a peores resultados clínicos y un aumento de costes sanitarios.⁶¹ Por otra parte, diferentes autores han sugerido que el actual ritmo de desarrollo de nuevos antimicrobianos no será capaz de hacer frente al rápido crecimiento de la resistencia antimicrobiana en todo el mundo, especialmente en el medio hospitalario.⁶² Son varias las razones que justifican este hecho, incluyendo la dificultad para encontrar nuevas dianas de actuación sobre la bacteria y la insuficiente inversión pública y privada en el desarrollo de nuevos antimicrobianos.⁶³ Esta situación limita en gran medida las alternativas disponibles para tratar infecciones graves causadas por cepas multirresistentes.

Es por ello que en la última década se han desarrollado estrategias y programas encaminados a preservar el uso de los antimicrobianos disponibles, incluyendo

restricción al acceso de ciertos antimicrobianos en el hospital, uso cíclico de antibióticos, formularios de pre autorización o combinaciones de todos ellos. Sin embargo, solo las intervenciones centradas en promocionar la prescripción racional de antimicrobianos a través de los PROA se han asociado a una mejoría en los resultados clínicos de los pacientes.^{5,33} Los PROA han mostrado ser una herramienta eficaz para reducir el consumo de antimicrobianos, mejorar los resultados en el paciente y los costes asociados al uso de los mismos tanto en unidad de hospitalización críticas como no-críticas.⁶⁴⁻⁶⁶ Entre las diferentes metodologías descritas para los programas PROA, la auditoría prospectiva con *feedback* sobre el prescriptor presenta importantes ventajas, incluyendo una buena aceptación por el prescriptor y la oportunidad de realizar una labor educativa continua.^{67,68} Este tipo de intervención prospectiva es reconocida como la intervención con mayor evidencia por parte de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) (A-1).¹⁴

Análisis Coste Efectividad

En el presente proyecto, hemos planteado en un primer lugar el desarrollo de un modelo coste-efectividad, que permitiera justificar la implantación de un PROA en nuestra unidad. De acuerdo al modelo planteado, la implantación de un PROA encargado del control de antimicrobianos en las unidades de pacientes críticos constituye a corto plazo, una herramienta coste-efectiva. A largo plazo, el mantenimiento del programa tendría un impacto sobre la supervivencia de los pacientes inferior a 30.000€ por AVG.

En un entorno de recursos limitados, la implantación de un PROA, como cualquier intervención sanitaria requiere una evaluación económica que justifique la

inversión realizada. No obstante, no hemos encontrado hasta la fecha estudios que incluyan modelos farmacoeconómicos de este tipo de intervenciones. Scheetz y cols⁶⁹ publicaron un estudio sobre el impacto económico de un PROA en pacientes con bacteremia, demostrando que su implantación es coste-efectiva, con un coste por QUALY de 2367\$. No obstante, este estudio considera como costes de implantación el coste derivado de un sistema de soporte electrónico de ayuda a decisiones clínicas y no el mantenimiento de un personal dedicado a esta actividad. Slayton y cols⁷⁰ evaluaron mediante un modelo de Markov a cinco años el impacto de la implantación de programas PROA a nivel nacional en EEUU, concluyendo que su implantación podría tener un beneficio anual de 2500 millones de dólares. Cabe resaltar que en este análisis se consideró únicamente los ahorros derivados de la reducción en la incidencia de infección por *C difficile*, sin considerar el coste derivado de la reducción en la aparición de cepas multirresistentes tras la implantación de estos programas. Varias revisiones publicadas han constatado la falta de estudios coste-efectividad bien diseñados para evaluar el impacto económico real de este tipo de programas.^{71,72}

Se ha de tener en cuenta que los beneficios potenciales de la implantación de este tipo de programas incluyen no solo una reducción en el consumo de antimicrobianos, sino también una mejoría en el manejo de la infección. Este hecho se debería traducir en una mejora en la respuesta del tratamiento, con una reducción en la estancia y mortalidad asociada al proceso infeccioso, los cuales contribuirían además a una reducción notable de los costes.⁷³ Sin embargo, a día de hoy existen escasos estudios que evalúen el impacto de un PROA sobre el beneficio clínico de los pacientes, obteniendo resultados dispares, por lo que este fenómeno no se ha podido considerar en el modelo planteado.

El beneficio económico a corto plazo de la implantación de este tipo de programas ha sido constatada en múltiples experiencias publicadas.³³ En nuestro estudio de implantación del PROA también hemos podido constatar este beneficio durante el primer año de actuación, así como su mantenimiento durante los años sucesivos. De hecho, la IDSA ha establecido que este tipo de programas tiene capacidad para autofinanciarse.¹⁴ No obstante, una reciente revisión ha establecido que la forma de medir el impacto económico de esta intervención en los diferentes estudios es muy heterogénea, ya que se incluyen no solo costes asociados a la reducción del coste de tratamiento, sino también los derivados de la reducción en la estancia media o en el número de reingresos hospitalarios.⁷⁴ Para el presente estudio, hemos basado el valor del coste de manejo de especies multirresistentes en el valor más bajo obtenido en el estudio de Cosgrove y cols.⁴⁰ Hemos de considerar que otros trabajos publicados han encontrado un mayor coste asociado a la infección por BMR,^{75,76} pudiendo por lo tanto haber un beneficio superior al considerado por nuestro modelo. A pesar de ello, para una adecuada evaluación, aún es necesario continuar analizando cuál es el impacto real de este tipo de programas sobre la prevención de la génesis y selección de resistencias bacterianas.

En el presente estudio, el ahorro en el consumo de antimicrobianos considerado fue superior en el primer año (50%), reduciéndose en los años posteriores. Consideramos que las intervenciones de un PROA poseen un impacto económico superior durante la primera fase, en la que las prescripciones más irregulares y propensas a la optimización. La labor educativa propia de este tipo de programas lleva a una mejora en la prescripción de antimicrobianos, con una normalización y mantenimiento de los costes de los mismos a largo plazo.

El estudio de simulación planteado presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, existe una amplia variabilidad de resultados obtenidos con la implantación de este programa en términos económicos, así como escasa información sobre el impacto de dichos programas en la evolución de los pacientes y en las resistencias evitadas.⁷⁴

Debido a la falta de información disponible en nuestro país sobre el impacto de este tipo de programas sobre la reducción del coste de tratamiento en unidades de pacientes críticos, nos hemos visto obligados a usar los datos provenientes del estudio de Kaki y cols,³³ que incluyen datos provenientes de varios países. En esta revisión, los ahorros en el coste en antimicrobianos tras la implantación del PROA oscilaron entre -4,6 y -72,3\$ por paciente, lo que supone una gran variabilidad entre los diferentes centros. Por otra parte, los estudios incluidos en esta revisión son heterogéneos con respecto a las intervenciones realizadas. Por ello, es difícil predecir el impacto de un programa de este tipo en un hospital concreto, ya que depende tanto del valor inicial de consumo inapropiado de antimicrobianos como de la capacidad y dedicación del personal que integran el programa. Para tener en cuenta esta variabilidad, hemos intentado cubrir una amplia gama de situaciones en el análisis de sensibilidad, considerando una variación en la reducción del coste diario de tratamiento del 30%. Con esta varianza, hemos incluido una gama de valores en los que se encuentran la mayoría de los estudios.

Por otro lado, el fenómeno de la resistencia bacteriana es complejo y se ve afectado por varios factores. A día de hoy, hay poca información disponible sobre el impacto de la intervención de los PROA en la incidencia de infección por BMR.⁷⁷ Hemos considerado una amplia gama de variabilidad para considerar diferentes escenarios. Según este modelo, cuanto peor es la situación inicial, más probable es que el programa sea rentable. Por otra parte, el impacto clínico de la infección por BMR en

la evolución del paciente se ha considerado a partir de un estudio que relaciona un patógeno específico en un centro determinado,⁴¹ lo que puede no reflejar el efecto de multirresistencia en otros tipos de bacterias. Ambas hipótesis podrían reducir la solidez de nuestros resultados. Por otro lado, dada la escasa información disponible, no se ha considerado el posible efecto de este tipo de programas sobre la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos ni sobre la reducción de eventos adversos asociados con el uso de antimicrobianos, para no introducir más incertidumbre en el modelo.

Dado que este estudio se ha realizado desde la perspectiva de costes en España y teniendo en cuenta la gran variabilidad en los costes de los antimicrobianos y en los salarios entre países, los resultados de este análisis coste-efectividad no pueden ser extrapolados directamente a otros entornos. También debe considerarse que nuestro modelo ha incluido un hospital terciario, con un elevado número de camas destinadas a pacientes críticos. Por lo tanto, su extrapolación a pequeños hospitales también podría ser inadecuada.

En este estudio no se ha evaluado el impacto de la prevención de la colonización por especies multirresistentes sobre la calidad de vida de los pacientes, debido a la complejidad a la hora de medir este parámetro y a la falta de estudios disponibles. Dado que los pacientes que presentan este tipo de bacterias pueden presentar reinfecciones por las mismas y un aumento de la estancia hospitalaria,⁷⁸ con el correspondiente coste de tratamiento y pérdida de calidad de vida asociada, pensamos que el potencial de los PROA va más allá de su beneficio en las unidades de pacientes críticos.

Análisis de la intervención del PROA

Con respecto a las intervenciones realizadas, hemos podido demostrar que la instauración un programa PROA basado en una auditoria prospectiva en una unidad de pacientes críticos consigue reducir el consumo de antimicrobianos en la unidad sin empeorar el curso clínico de los pacientes. No obstante, su impacto sobre la colonización por BMR no ha podido ser demostrada.

Durante los últimos años se han publicado múltiples experiencias en la implantación de programas PROA en las unidades de pacientes críticos, si bien la metodología empleada es diferente en cada uno de ellos. Una revisión publicada en 2015 encontró 43 artículos relacionados la implantación de programas tipo PROA en las unidades de críticos, de los cuales la mayor parte se centraron en analizar únicamente el impacto en el consumo de antimicrobianos.⁷⁹ Por otra parte, solamente un 30% de los mismos mantenían la intervención durante un periodo superior a un año.

Las experiencias descritas sobre la intervención multidisciplinar basadas en auditoría prospectiva son reducidas. Uno de los estudios más relevantes en las unidades de críticos es el publicado por Elligsen y cols.²⁹ En este estudio prospectivo controlado de un año de intervención los autores observaron que la implantación de un PROA centrado en ciertos grupos de antimicrobianos conseguía reducir el consumo de los mismos, así como la resistencia a meropenem y la incidencia de infección por *C. difficile*. No obstante, no se analizó el impacto clínico sobre pacientes con infecciones concretas. Por otro lado, en este estudio no se realizó intervención sobre antimicrobianos más controvertidos, tales como tigeciclina, linezolid, daptomicina, o fármacos antifúngicos. Taggart y cols³⁰ también describieron el impacto de un PROA en una UCI médico-quirúrgica. Su intervención se centró exclusivamente en antibióticos anti-pseudomonas. Tras un año intervención, observaron una reducción en el consumo de estos antimicrobianos sin observar diferencias en el perfil de sensibilidad de los

Gram negativos analizados.

Wang y cols⁸⁰ analizaron el impacto de la implantación de un programa de desescalada antibiótica precoz, observando una reducción del consumo de antimicrobianos de amplio espectro. Bornard y cols⁸¹ publicaron su experiencia sobre la actuación de un PROA con intervención de un infectólogo, observando una reducción en el uso inapropiado de antimicrobianos tras la implementación. Ninguno de estos estudios evaluó el impacto del programa sobre la colonización e infección por BMR. Por otro lado, varios estudios quasi experimentales han analizado el impacto de este tipo de programas con intervenciones heterogéneas sobre las unidades de pacientes críticos, observándose una reducción en el uso de antimicrobianos y mejorando la calidad de la prescripción de los mismos, pero sin encontrar un impacto significativo en la sensibilidad o incidencia de colonización por BMR.⁸²⁻⁸⁴ Los autores de los estudios anteriormente citados coinciden en señalar que son necesarios estudios a largo plazo para evaluar el impacto de este tipo de programas sobre la evolución de las resistencias a los antimicrobianos de la flora microbiana de la unidad.

En nuestro estudio, hemos observado que la implantación del programa PROA consigue reducir significativamente el consumo de antimicrobianos durante el primer año de intervención (de 380,6 a 295,2 DDD/100 estancias), mostrando una estabilidad durante los años posteriores. Esta tendencia en la reducción del consumo de antimicrobianos se observó también en el indicador DDD/100 ingresos. Estos datos, sumados a un mantenimiento constante en la estancia media de la unidad y a un incremento en el número de ingresos indican que durante el periodo de intervención se consumió una menor cantidad de antimicrobianos por paciente y se redujo el número de ingresos que recibieron tratamiento antimicrobiano. En el análisis a largo plazo, observamos una reducción en el consumo de quinolonas, penicilinas/inhibidores de b-

lactamasas y aminoglucósidos, así como una reducción en la tendencia de consumos de carbapenemes y linezolid. Todos estos fármacos se han relacionado con la selección de cepas resistentes en tratamientos prolongados.^{16,17,85} Sin embargo, no se ha observado una reducción en la tendencia de consumo de tigeciclina y colistina. Este fenómeno lo atribuimos a la situación de endemia hospitalaria vivida en los últimos dos años de cepas de *K pneumoniae* portadoras de carbapenemasas sensibles únicamente a aminoglucósidos, meropenem, tigeciclina y colistina. Por tanto, los resultados de consumo deben de valorarse por tanto teniendo en cuenta la situación epidemiológica de nuestra unidad y las opciones de tratamiento en el manejo de las infecciones nosocomiales causadas por este tipo de cepas.

Cabe destacar el elevado porcentaje de aceptación de las recomendaciones del equipo PROA, siendo superior a lo descrito en anteriores estudios.⁸⁶ La participación directa de un miembro experto de la unidad en el programa ha contribuido a este alto grado de aceptación. La importancia de la participación de un intensivista experto como líder de este tipo de programas en las unidades de críticos radica no sólo en el conocimiento de la selección y duración adecuada del tratamiento antibiótico en una situación crítica, sino también en conocimiento de todas aquellas situaciones particulares que requieren un ajuste de la dosificación, así como en todas aquellas intervenciones más allá del tratamiento antimicrobiano que pueden ayudar a prevenir la aparición de infecciones nosocomiales, mejorar el pronóstico de los pacientes y acortar la duración de su tratamiento, incluyendo un manejo adecuado de la vía aérea o el mantenimiento y la retirada precoz del catéter.⁸⁷

Hasta las fecha, son reducidos los estudios que han analizado el impacto de este tipo de programas sobre la evolución clínica de los pacientes críticos. En el estudio publicado por Elligsen y cols,²⁹ tras un año de intervención no observaron una

reducción en la estancia hospitalaria ni en la mortalidad. Taggart y cols,³⁰ tras un año de implantación, no observaron diferencias significativas en la estancia media y mortalidad. Por otro lado, otros autores sí han encontrado un beneficio clínico tras la implantación de este tipo de programas. En el estudio de Rimawi y cols⁸⁸ se encontró, además de un aumento de adherencia a las guías clínicas, una reducción de los días de ventilación mecánica, estancia en la unidad y mortalidad. Li y col⁸⁴ en un estudio multicéntrico también encontraron una menor mortalidad hospitalaria en aquellos centros en los que se implantó un programa PROA guiado por un farmacéutico en las unidades de cuidados intensivos. Nuestros resultados no han evidenciado cambios en la mortalidad o estancia hospitalaria en el total de pacientes ingresados en la unidad. Estos resultados ponen de manifiesto que la reducción del consumo en antimicrobianos no implica una peor evolución de los pacientes tratados. Por otra parte, sí hemos observado una reducción del número de reingresos en la unidad, así como en la mortalidad en aquellos pacientes con sepsis/shock séptico. A pesar de la dificultad de atribuir estos resultados a la implantación del programa en la unidad dado los múltiples factores que influyen en las mismas y el carácter unicéntrico de nuestro estudio, consideremos que la rápida comunicación con el laboratorio de microbiología, y la posterior adecuación del tratamiento antimicrobiano guiados por el PROA pueden haber contribuido a una mejor evolución de nuestros pacientes.

Al igual que en otras experiencias publicados sobre la implantación de programas PROA en las unidades de críticos,^{83,86} la intervención más frecuentemente realizada en nuestra unidad fue la suspensión de antimicrobianos pautados de forma empírica. En el paciente crítico, la posibilidad de infección por cepas multirresistentes así como la dificultad para identificar el germen responsable de la misma obliga a la utilización de una cobertura antimicrobiana de amplio espectro, en muchas ocasiones durante periodos

prolongados. En estos pacientes la suspensión de tratamientos innecesarios una vez identificado el germen responsable de la infección, así como la suspensión de tratamientos profilácticos inapropiados resulta clave para evitar la selección y colonización por cepas multirresistentes. También se realizó un número importante de intervenciones de desescalada, sustituyendo los antimicrobianos prescritos por otros de menor espectro una vez obtenido el resultado del antibiograma. La sustitución por antimicrobianos de menor espectro se ha relacionado no solo con una reducción en la selección de cepas resistentes a los antibióticos de amplio espectro, sino también con una mejora en los resultados clínicos de los pacientes,⁸⁹ constituyendo uno de los pilares fundamentales de intervención de los PROA.

Cabe destacar que una de las principales barreras encontradas por el equipo PROA a la hora de plantear una intervención ha sido el manejo antimicrobianos en aquellos pacientes en los que no se encontró resultado microbiológico positivo. A pesar de que cerca del 50% de los pacientes ingresados en la unidad reciben tratamiento antibiótico, únicamente en una pequeña parte se obtienen resultados microbiológicos positivos en muestras clínicas.⁹⁰ La selección del tratamiento antimicrobiano así como la duración de tratamiento en este grupo de pacientes queda en manos de la existencia de factores de riesgo de BMR y de su evolución clínica. No obstante, se ha demostrado en este grupo de pacientes que un tratamiento antibiótico de amplio espectro prolongado conduce a peores resultados clínicos⁹¹ y debería por tanto ser evaluado de la misma forma que en pacientes con resultados microbiológicos positivos. En este sentido, varios autores han publicado que la desescalada antibiótica en pacientes sin resultados microbiológicos positivos es una estrategia segura, obteniendo resultados similares a los encontrados en pacientes con cultivos positivos.^{92,93}

Es también importante destacar la labor realizada en el ajuste de dosificaciones y monitorización farmacocinética de los antimicrobianos. Se ha demostrado que la optimización de los parámetros pK/pD resulta clave para asegurar una adecuada exposición del antimicrobianos, minimizando la posibilidad de fracaso terapéutico, génesis de resistencias y aparición de efectos adversos asociados al tratamiento.^{94,95}

Respecto al tratamiento antifúngico, conviene resaltar que durante el último trimestre de intervención acudieron a nuestra unidad provenientes de la unidad de Reanimación y del bloque quirúrgico un número importante de pacientes con colonización e infección por *Candida auris* resistente a azoles, lo que se tradujo en un incremento en el consumo de equinocandinas en el último trimestre de intervención. Es por ello que nuestros resultados durante el último trimestre de intervención (Tabla 8) deben de ponerse en el contexto de una situación epidemiológica excepcional en nuestro hospital durante este periodo. A pesar de ello, el análisis de tendencias mostró una reducción progresiva del consumo en antifúngicos durante el periodo de intervención.

En relación a las interacciones farmacológicas observadas en la terapia antimicrobiana, es conocido que el paciente crítico recibe de forma habitual un elevado número de fármacos, muchos de los cuales pueden presentar interacciones clínicamente relevantes.⁹⁶ En este grupo de pacientes, la patología de base, la gravedad del cuadro clínico y la disfunción orgánica provocan que las interacciones entre fármacos tengan un mayor riesgo de producir eventos adversos respecto a otros grupos de población. Son varios los autores que han puesto de manifiesto la relevancia de las interacciones entre antimicrobianos y otros fármacos.^{90,97,98} En nuestro estudio, el uso de voriconazol junto a inmunosupresores, así como la asociación entre aminoglucósidos y relajantes musculares han sido las interacciones más frecuentemente descritas. En ambos casos, se han descrito eventos adversos graves asociados al uso de estas asociaciones.^{99,100} Es por

ello que los equipos PROA han de alertar a los clínicos sobre aquellas interacciones descritas como clínicamente relevantes y evaluar conjuntamente el riesgo beneficio asociado a su combinación. Cabe destacar que no se han considerado entre las interacciones clínicamente relevantes las derivadas del incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT características de antimicrobianos como macrólidos, quinolonas o azoles,¹⁰¹ al encontrarse continuamente monitorizada la función cardiaca de los pacientes en la unidad. No obstante, son necesarios estudios bien diseñados para evaluar el papel de este tipo de interacciones sobre el resultado de la terapia antimicrobiana en pacientes de riesgo.

Respecto a los eventos adversos, la nefrotoxicidad ha sido el principal evento adverso asociado al uso de antimicrobianos en la unidad. El daño renal agudo constituye uno de los eventos adversos más frecuentes asociados al uso de antimicrobianos en las unidades de críticos, con un importante impacto en la evolución clínica de los pacientes.^{102,103} Este fenómeno se ve favorecido por el aumento de resistencias en la unidad, que obliga a los clínicos a la selección de fármacos altamente nefrotóxicos tales como colistina o aminoglucósidos. Se han propuesto varias estrategias para reducir la toxicidad asociada al uso de antimicrobianos, incluyendo una rápida detección, la optimización de la dosificación en base a las características del paciente y su función renal así como la monitorización farmacocinética de niveles plasmáticos de fármacos con mayor riesgo de toxicidad.¹⁰⁴ La hepatotoxicidad constituye también un evento adverso relativamente frecuente asociado al uso de antimicrobianos,^{105,106} si bien su aparición es en muchos casos impredecible y de carácter idiosincrásico. En estos casos, se ha de vigilar la función hepática de los pacientes en tratamientos de larga duración con fármacos potencialmente hepatotóxicos, tales como antifúngicos, b-lactámicos o tigeciclina. Los equipos PROA han de tener en cuenta estos apartados a la hora de

monitorizar la dosificación y duración del tratamiento antimicrobiano. Conviene resaltar la importancia de la notificación de eventos adversos graves a través de los diferentes sistemas de farmacovigilancia para poder aglutinar la información de diversos centros y detectar de forma rápida los eventos adversos menos frecuentes encontrados en este grupos de pacientes.

Impacto del PROA sobre el paciente crítico hematológico

Respecto a los pacientes con enfermedad hematológica, los resultados del presente estudio muestran que la implantación de un PROA basado en auditoría prospectiva en una unidad de pacientes críticos conllevan a un número relevante de intervenciones sobre la prescripción de estos pacientes, incluyendo un importante número de suspensiones de tratamiento, sin que esto suponga un impacto negativo sobre la evolución clínica de los pacientes hematológicos ingresados en la unidad.

El manejo de la infección en el paciente hematológico constituye uno de los grandes retos para los intensivistas. El impacto de una adecuada elección del antimicrobiano sobre la supervivencia de estos pacientes así como elevado porcentaje de episodios sin aislamiento microbiológico hacen que la utilización de antimicrobianos de amplio espectro sean una práctica clínica habitual.¹⁰⁷ No obstante, en muchas ocasiones la selección o duración del tratamiento no se corresponde con la evidencia clínica disponible y contribuye a un aumento del riesgo de toxicidad, costes y selección de BMR. En este grupo de pacientes también se ha observado en los últimos años un incremento preocupante de la resistencia a antimicrobianos, especialmente para las bacterias Gram negativas.¹⁰⁷ No en vano, varios autores han relacionado la infección por cepas multirresistentes y un mal pronósticos en estos pacientes.^{108,109}

Por otro lado, el paciente hematológico que ingresa en UCI es un paciente de gran complejidad, por lo que resulta complicado que este tipo de programas puedan tener un efecto sobre su evolución clínica a corto plazo. Sin embargo, si hemos observado una tendencia a la reducción en el número de reingresos en la unidad a partir de la implantación del programa, lo que nos mueve a pensar que una adecuada selección y ajuste de dosificación de tratamiento podría tener un impacto positivo en su evolución a medio-largo plazo.

Cabe destacar que se han encontrado pequeñas variaciones en el tipo de enfermedad hematológica de base en los pacientes que ingresan en nuestra unidad. No obstante, como se ha comentado anteriormente, el pronóstico del paciente hematológico que ingresa en una unidad de críticos depende en gran medida de una rápida y adecuada intervención clínica,¹¹⁰ más allá de la propia enfermedad hematológica de base.

Los resultados de vigilancia epidemiológica muestran que durante el periodo de intervención, un número muy relevante de pacientes hematológicos presentaron colonización por BMR, hecho que no disminuyó pese a la reducción en el consumo de antimicrobianos en la unidad. La alta incidencia de colonización por BMR así como el elevado número de cultivos microbiológicos clínicos negativos observados en estos pacientes con alta sospecha de infección¹¹¹ ha limitado la capacidad del programa para reducir la prescripción de antimicrobianos de amplio espectro, incluyendo carbapenemes o tigeciclina.

De cualquier manera, a pesar de que el uso de antimicrobianos de amplio espectro como tratamiento empírico es necesario en este tipo de pacientes debido a la situación endémica de multirresistencia, este tipo de programas deben de vigilar y optimizar la desescalada así como la duración del tratamiento, de cara a reducir la presión de

colonización por BMR.

Impacto del PROA sobre las resistencias a los antimicrobianos

Tras tres años de intervención, hemos observado un cambio en la flora bacteriana de nuestra unidad, con un incremento significativo en la colonización de enterobacterias productoras de carbapenemasas en detrimento de *P aeruginosa* y *A baumannii* multirresistentes. Durante estos tres años, no hemos conseguido reducir la tasa de resistencia a carbapenem, lo que constituye a día de hoy uno de los principales objetivos de este tipo de programas. En el caso concreto de nuestra unidad, atribuimos este efecto a la instauración endémica en nuestro hospital de cepas de *K pneumoniae* y *E cloacae* resistentes a carbapenem a partir del año 2014. Se ha de considerar que la expansión de cepas multirresistentes obedece a dos fenómenos, que incluyen su génesis y selección debida a la exposición a antimicrobianos y su expansión y persistencia debido a la instauración de reservorios ambientales y la transmisión a través de los profesionales sanitarios. Entre ellos, la reducción del uso de antimicrobianos conseguiría únicamente minimizar el primero de ellos, sin tener apenas impacto sobre la dispersión de BMR una vez generadas.

Durante estos años, se han realizado en la unidad varios estudios de colonización ambiental, en los que se han encontrado estas cepas en múltiples superficies de la unidad,¹¹² así como en depósitos de agua. Este hecho constata que la colonización de los pacientes obedece más a una transmisión por parte de los profesionales sanitarios que una selección debida a la presión antibiótica ejercida, reforzando el concepto de que la implantación de un PROA debe ir acompañada de un incremento en las medidas de control de transmisión ambiental e higiene de manos de los profesionales para conseguir

detener la expansión de cepas multirresistentes.

No obstante, algunos autores sí han encontrado asociación entre la implantación de un PROA y la reducción en el número de pacientes colonizados.⁴⁵ La heterogeneidad tanto en la aplicación como en la duración de los PROA, así como en la forma de medir el impacto del programa sobre la colonización por cepas multirresistentes en los diferentes trabajos publicados impide obtener conclusiones claras en este aspecto.

En el presente estudio hemos observado una reducción en la colonización de *P aeruginosa* y *A baumannii* con resistencia a carbapenem a lo largo del periodo de estudio. Estos resultados concuerdan con lo obtenido en el estudio publicado por Lai y cols,¹¹³ en el que se encontró asociación entre la implantación de un PROA y un aumento de sensibilidad en las cepas *P aeruginosa*.

Es conocido que la asociación entre datos globales de consumos de antimicrobianos y resistencias arroja en la literatura resultados dispares, no encontrando una asociación constante entre antibiótico y bacteria.¹¹⁴⁻¹¹⁷ Estos resultados hacen ver que la asociación entre antibiótico y resistencia es un fenómeno complejo y multifactorial y en muchas ocasiones poco predecible. Serían necesarios análisis periódicos de biología molecular para poder analizar la evolución de los diferentes clones presentes en una unidad y poder evaluar adecuadamente el impacto del consumo de antimicrobianos sobre la génesis de nuevas cepas multirresistentes. A pesar de todo, la reducción obtenida en el consumo de antimicrobianos en la unidad, incluso ante la aparición de brotes de *K pneumoniae* y *E cloacae* productores de carbapenemasas, refuerza la necesidad de intervención en este tipo de unidades.

Limitaciones

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, describimos la intervención en único centro perteneciente a un hospital terciario, por lo que la validez externa de nuestros puede verse comprometida y puede no ser extrapolables a otros centros.

Por otro lado, el cálculo del consumo de antimicrobianos se ha realizado en DDD, no habiéndose calculado las variaciones en el consumo en Dosis Diarias Prescritas (DDP) ni en días de tratamiento (DOT). Es conocido que el valor de las DDD se encuentra influenciado por la dosis utilizada en el paciente, encontrándose valores más altos en unidades que emplean dosis más elevadas de antimicrobianos. Es por ello que se ha recomendado utilizar las DDP y las DOT para evaluar el consumo real de antimicrobianos en estas unidades.²⁸ No obstante, el sistema informático utilizado en nuestro centro no ha permitido realizar dicho cálculo. Es por ello que los datos obtenidos para ciertos grupos de antimicrobianos durante el periodo de intervención pueden haberse visto influenciados por cambios en las estrategias de dosificación. En este sentido cabe destacar que, durante el periodo de intervención tanto los carbapenemes, tigeciclina como los aminoglucósidos se han utilizado en dosis más altas de las utilizadas en la fase inicial, como estrategia de optimización de la dosificación para la obtención de unos niveles adecuados de fármaco en aquellos grupos de pacientes en riesgo de infradosificación (sépticos, neutropénicos, infección pulmonar, etc.).^{94,109} Es por ello que durante el periodo de intervención, los valores de DDD obtenidos para estos fármacos pueden sobreestimar el número real de pacientes tratados y la duración de su tratamiento. No obstante, esto hecho no haría más que reforzar la reducción conseguida en el consumo de antimicrobianos durante el periodo de intervención.

A lo largo del periodo de intervención, varias estrategias se han puesto en marcha con el objetivo de reducir la diseminación de BMR, incluyendo programas de vigilancia activa de lavado de manos, incorporación de clorhexidina al lavado diario de pacientes así como el uso de parabanes impregnando en ion plata. No obstante, ninguna de estas estrategias ha demostrado tener un impacto clínico sobre los pacientes de nuestra unidad, más allá de reducir la incidencia de colonización por BMR. Las medidas incluidas dentro de los programas Bacteremia Zero y Neumonía Zero¹¹⁸ si han demostrado tener un impacto positivo en los pacientes admitidos en las UCIs españolas. Sin embargo, estas medidas se implementaron en la unidad antes del periodo de estudio. Es importante señalar que durante el periodo de intervención no se han producido cambios sustanciales en los criterios de ingreso ni en los protocolos de tratamiento de infección en este tipo de pacientes ni hemos encontrado cambios significativos en los criterios de gravedad de los pacientes admitidos en la unidad. A pesar de ello, serían necesarios estudios de calidad, incluyendo ensayos clínicos con un grupo paralelo sin intervención en un mismo centro para poder evaluar el potencial real de este tipo de programas.

Por otro lado, la presencia de ciertos brotes, fundamentalmente de *K pneumoniae* productora de carbapenemasas durante el periodo de intervención puede haber afectado a los resultados de la prescripción de los antimicrobianos, así como a la tasa de colonización de los pacientes ingresados. La colonización de pacientes debido a la persistencia de estas bacterias en el ambiente ha impedido estudiar adecuadamente el impacto del consumo de antimicrobianos sobre la selección de cepas multirresistentes. No obstante, consideramos que la ausencia de este fenómeno solo podría haber resultado en una mejora en los resultados obtenidos en cuanto al consumo de antimicrobianos.

A pesar de ser una de las recomendaciones dentro de los documentos de consenso PROA^{25,28}, no se ha contado con la figura de un infectólogo clínico como miembro permanente del equipo PROA en la UCI, siendo consultado únicamente en las situaciones más complejas. Esto es debido a la idiosincrasia de nuestro centro en el que la falta de personal necesario impide contar con estos especialistas en todos los servicios del hospital, estando dedicados a la actividad PROA en otras áreas clínicas del centro. No obstante, este servicio participó activamente en el diseño del PROA así como en el de sus indicadores, siendo los resultados del mismo expuesto de forma periódica en la Comisión de infección nosocomial y política antibiótica del centro, de la que forman parte.

Futuras líneas de investigación

El presente trabajo de investigación deja abierta futuras líneas de investigación

- **Tipado molecular de bacterias multirresistentes:** En nuestro trabajo, hemos presentado los resultados de los aislamientos microbiológicos de la unidad durante el periodo de intervención. Sin embargo, no todas las cepas de una misma especie pertenecen al mismo tipo clonal. El tipado molecular de las cepas obtenidas permitiría conocer cuál es el efecto real del uso de antimicrobianos sobre la colonización de cepas multirresistentes, ya que posiblemente ayudaría a discernir entre la colonización debida a un portador (a través de las manos de los profesionales sanitarios) y la colonización debida a la propia selección derivada del tratamiento antimicrobiano.

- **Impacto de la optimización en la dosificación de antimicrobianos sobre la evolución clínica de los pacientes:** Es conocido que un gran número de pacientes

críticos las concentraciones de antimicrobianos son ampliamente variables, debido a los cambios fisiopatológicos ocurridos tanto por los procesos infecciosos como por la enfermedad de base.^{94,119} En nuestro estudio, un importante número de intervenciones han ido destinadas a optimizar la dosificación de antimicrobianos. No obstante, el impacto clínico de esta intervención no ha sido evaluada. Futuros estudios han de evaluar el impacto clínico de esta intervención sobre la respuesta clínica y mortalidad de los pacientes críticos.

VIII. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos mediante este trabajo permiten extraer las siguientes conclusiones:

1. La implantación de un PROA dedicado al control del tratamiento antimicrobiano en las unidades de pacientes críticos constituye una herramienta coste efectiva.
2. La implantación de un PROA una unidad de pacientes críticos consigue reducir el consumo de antimicrobianos en un corto periodo de tiempo, manteniéndose dicha reducción constante a lo largo del tiempo.
3. La reducción del consumo de antimicrobianos conseguida mediante los programas PROA no presenta un impacto negativo sobre la evolución clínica de los pacientes críticos.
4. La adecuación del tratamiento antimicrobiano se relaciona con una mejor evolución clínica de los pacientes con sepsis y shock séptico.
5. Las intervenciones de optimización del uso de antimicrobianos sobre pacientes críticos hematológicos guiadas por un PROA no presentan un impacto negativo sobre la evolución clínica de los mismos, pudiendo ser consideradas como intervenciones seguras.
6. La asociación entre antibiótico y resistencia es un fenómeno complejo, multifactorial y poco predecible, siendo necesarios estudios de biología molecular para predecir el efecto real de un PROA sobre la génesis de resistencias a los antimicrobianos.

IX. REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. Zilberberg MD, Nathanson BH, Sulham K, Fan W, Shorr AF. Carbapenem resistance, inappropriate empiric treatment and outcomes among patients hospitalized with Enterobacteriaceae urinary tract infection, pneumonia and sepsis. *BMC Infect Dis.* 2017; 17:279.
2. Arabi YM, Dara SI, Memish Z, Al Abdulkareem A, Tamim HM, Al-Shirawi N, et al. Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. *Hepatol Baltim Md.* 2012; 56:2305–15.
3. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med.* 2003; 163:972–8.
4. Luyt C-E, Bréchet N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care Lond Engl.* 2014; 18:480.
5. 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.
6. Rhee C, Gohil S, Klompas M. Regulatory Mandates for Sepsis Care — Reasons for Caution. *N Engl J Med.* 2014; 370:1673–6.
7. Paruk F, Richards G, Scribante J, Bhagwanjee S, Mer M, Perrie H. Antibiotic prescription practices and their relationship to outcome in South Africa: findings of the prevalence of infection in South African intensive care units (PISA) study. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 2012; 102:613–6.
8. Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. *Médecine Mal Infect.* 2014; 44:51–6.
9. Woodford N, Livermore DM. Infections caused by Gram-positive bacteria: a review

of the global challenge. *J Infect.* 2009; 59 Suppl 1:S4–16.

10. Bassetti M, Righi E. Multidrug-resistant bacteria: what is the threat? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2013; 2013:428–32.

11. European Centre for Disease Prevention and Control. The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2009. Disponible en:

https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf Acceso: 30 Ene 2015.

12. Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis. *Pharm Ther.* 2015; 40:277–83.

13. Masterton R. The importance and future of antimicrobial surveillance studies. *Clin Infect Dis.* 2008; 47 Suppl 1:S21–31.

14. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf.* 2014; 5:229–241

15. Righi E, Peri AM, Harris PNA, Wailan AM, Liborio M, Lane SW, et al. Global prevalence of carbapenem resistance in neutropenic patients and association with mortality and carbapenem use: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72:668–77.

16. Tsai M-H, Wu T-L, Su L-H, Lo W-L, Chen C-L, Liang Y-H, et al. Carbapenem-resistant-only *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients formerly infected by carbapenem-susceptible strains. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 44:541–5.

17. Parry MF, Panzer KB, Yukna ME. Quinolone resistance. Susceptibility data from a 300-bed community hospital. *Am J Med.* 1989; 87:12S – 16S.

18. Brusselaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Ann Intensive Care.* 2011; 1:47.

19. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-HELICS). 2016. Disponible en: <http://www.semicyuc.org>. Acceso: 1

Ago 2017.

20. Wiederhold NP. Echinocandin Resistance in *Candida* Species: a Review of Recent Developments. *Curr Infect Dis Rep*. 2016; 18:42.

21. Meis JF, Chowdhary A, Rhodes JL, Fisher MC, Verweij PE. Clinical implications of globally emerging azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016; 371(1709).

22. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13:1057–98.

23. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 Suppl 1:1–55.

24. Ruiz-Ramos J, Ramirez P. Antimicrobial stewardship programs in the critical care setting. *Med Intensiva*. 2016; 40:586–9.

25. 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.

26. Nathwani D, Sneddon J, Patton A, Malcolm W. Antimicrobial stewardship in Scotland: impact of a national programme. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2012 3; 1:7.

27. WHO | The WHO policy package to combat antimicrobial resistance [Internet]. WHO. [cited 2017 Jul 8]. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/89/5/11-088435/en/>. Acceso: 01 Ago 2013.

28. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-

SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document]. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2012; 30:22.e1–22.e23.

29. Elligsen M, Walker SA, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A et al. Audit and feedback to reduce broad spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012; 33:354–61.

30. Taggart LR, Leung E, Muller MP, Matukas LM, Daneman N. Differential outcome of an antimicrobial stewardship audit and feedback program in two intensive care units: a controlled interrupted time series study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:480.

31. Santana-Cabrera L, Lorenzo-Torrent R, Sánchez-Palacios M, Martín Santana JD, Hernández Hernández JR. [Analysis of stay and mortality in an intensive care unit]. *Rev Calid Asist*. 2014; 29:121–3.

32. Colmenero M. El ritual de la falta de camas. *Med Intensiva*. 2011; 35:139–42.

33. 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; 66:1223–30.

34. Asensio Á, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. Coste de la diarrea asociada a *Clostridium difficile* en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2013; 87:25–33.

35. 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; 69:1748–54.

36. Retribuciones del personal sanitario 2015. Generalitat Valenciana. Disponible en: <http://www.san.gva.es/web/dgrhs/retribuciones-personal-iiss>. Fecha consulta: 02 Abr 2015.

37. Azkárate I, Sebastián R, Cabarcos E, Choperena G, Pascal M, Salas E. Registro observacional y prospectivo de sepsis grave/shock séptico en un hospital terciario de la provincia de Guipúzcoa. *Med Intensiva*. 2012; 36:250–6.

38. Álvarez-Rocha L, Alós JI, Blanquer J, Álvarez-Lerma F, Garau J, Guerrero A, et al. Guías para el manejo de la neumonía comunitaria del adulto que precisa ingreso en el hospital. *Med Intensiva*. 2005; 29:21–62.
39. Bouza E, Rodríguez-Crèixems M, Alcalá L, Marín M, De Egea V, Braojos F, et al. Is *Clostridium difficile* infection an increasingly common severe disease in adult intensive care units? A 10-year experience. *J Crit Care*. 2015; 30:543-9.
40. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis*. 2006; 42 Suppl 2:S82–9.
41. Pop-Vicas A, Opal SM. The clinical impact of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the management of septic shock. *Virulence*. 2014; 5:206–12.
42. Knudsen JD, Andersen SE, Bispebjerg Intervention Group. A multidisciplinary intervention to reduce infections of ESBL- and AmpC-producing, gram-negative bacteria at a University Hospital. *PloS One*. 2014; 9:e86457.
43. López-Pueyo MJ, Barcenilla-Gaite F, Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J. Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos. *Med Intensiva*. 2011; 35:41–53.
44. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Villasboa A, Amador J, Almirall J, Posada MP, et al. Epidemiological study of *Clostridium difficile* infection in critical patients admitted to the Intensive Care Unit. *Med Intensiva Soc Esp Med Intensiva Unidades Coronarias*. 2014; 38:558–66.
45. Ma X, Xie J, Yang Y, Guo F, Gao Z, Shao H, et al. Antimicrobial stewardship of Chinese ministry of health reduces multidrug-resistant organism isolates in critically ill patients: a pre-post study from a single center. *BMC Infect Dis*. 2016; 16:704.
46. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. [A proposed guideline for economic evaluation of health technologies]. *Gac Sanit*. 2010; 24:154–70.
47. Rebert C. Estudio epidemiológico de la infección nosocomial en el Servicio de UCI

- del Hospital Universitario de Canarias. Tesis doctoral. Universidad de la Laguna. 2005.
48. Brinkman S, de Jonge E, Abu-Hanna A, Arbous MS, de Lange DW, de Keizer NF. Mortality after hospital discharge in ICU patients. *Crit Care Med*. 2013;41:1229–36.
49. Lindemark F, Haaland ØA, Kvåle R, Flaatten H, Johansson KA. Age, risk, and life expectancy in Norwegian intensive care: a registry-based population modelling study. *PloS One*. 2015; 10:e0125907.
50. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Web site. Available at: <http://www.whocc.no>. Acceso: 21-Ago-2013
51. Base de datos de medicamentos. Consejo general de Colegios Oficiales de farmacéuticos. Disponible en <http://www.portalfarma.com>. Acceso: 10-Ago-2013
52. 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.
53. Zaragoza R, Ramírez P, López-Pueyo MJ. [Nosocomial infections in intensive care units]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32:320–7.
54. Ioanas M, Ferrer M, Cavalcanti M, Ferrer R, Ewig S, Filella X, et al. Causes and predictors of nonresponse to treatment of intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2004; 32:938-45.
55. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1977; 21:247–54.
56. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0. National Cancer Institute at the National Institute of Health: Bethesda, MD, USA. Disponible en: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. Acceso: 10 Sep 2014.
57. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rueden H, Daschner FD. Surveillance of

antimicrobial use and antimicrobial resistance in German intensive care units (SARI): a summary of the data from 2001 through 2004. *Infection*. 2006; 34:303–9.

58. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA*. 1998; 280:1233–7.

59. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1993; 104:1230–5.

60. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA J Am Med Assoc*. 1999 Jan 6;281(1):61–6.

61. McGowan JE. Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis*. 2001; 7:286–92.

62. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK, Jr., et al. 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; 56:1685–94.

63. Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, Pompliano DL. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2007; 6:29–40.

64. 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.

65. López-Medrano F, Moreno-Ramos F, de Cueto M, Mora-Rillo M, Salavert M. How to assist clinicians in improving antimicrobial prescribing: tools and interventions provided by stewardship programs. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2013; 31 Suppl 4:38–44.

66. Hou D, Wang Q, Jiang C, Tian C, Li H, Ji B. Evaluation of the short-term effects of antimicrobial stewardship in the intensive care unit at a tertiary hospital in china. *PloS One*. 2014; 9:e101447.

67. Chung GW, Wu JE, Yeo CL, Chan D, Hsu LY. Antimicrobial stewardship. *Virulence*. 2013; 4:151–7.
68. Seto WH, Ching TY, Kou M, Chiang SC, Lauder IJ, Kumana CR. Hospital antibiotic prescribing successfully modified by “immediate concurrent feedback.” *Br J Clin Pharmacol*. 1996; 41:229–34.
69. Scheetz M, Bolon MK, Postelnick M, Noskin GA, Lee TA. Cost-effectiveness analysis of an antimicrobial stewardship team on bloodstream infections: a probabilistic analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;63:816–25.
70. Slayton RB, Scott RD, Baggs J, Lessa FC, McDonald LC, Jernigan JA. The cost-benefit of federal investment in preventing *Clostridium difficile* infections through the use of a multifaceted infection control and antimicrobial stewardship program. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015; 36:681–7.
71. Coulter S, Merollini K, Roberts JA, Graves N, Halton K. The need for cost-effectiveness analyses of antimicrobial stewardship programmes: A structured review. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 46:140–9.
72. Naylor NR, Zhu N, Hulscher M, Holmes A, Ahmad R, Robotham JV. Is Antimicrobial Stewardship Cost-Effective? A Narrative Review of the Evidence. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2017; [Epub ahead of print].
73. You J. Antimicrobial stewardship programs - cost-minimizing or cost-effective? *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16:155–7.
74. Dik J-WH, Vemer P, Friedrich AW, Hendrix R, Lo-Ten-Foe JR, Sinha B, et al. Financial evaluations of antibiotic stewardship programs-a systematic review. *Front Microbiol*. 2015; 6:317.
75. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD, Foster SD, Abbasi F, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:1175–84.
76. Lautenbach E, Polk RE. Resistant gram-negative bacilli: A neglected healthcare

crisis? *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2007; 64(23 Suppl 14):S3–21-

77. 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.

78. Lee H, Lee H. Clinical and Economic Evaluation of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Colonization in the Intensive Care Unit. *Infect Chemother.* 2016; 48:174–80.

79. Zhang Y-Z, Singh S. Antibiotic stewardship programmes in intensive care units: Why, how, and where are they leading us. *World J Crit Care Med.* 2015; 4:13–28.

80. Wang H-Y, Chiu C-H, Huang C-T, Cheng C-W, Lin Y-J, Hsu Y-J, et al. Blood culture-guided de-escalation of empirical antimicrobial regimen for critical patients in an online antimicrobial stewardship programme. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 44:520–7.

81. Bornard L, Dellamonica J, Hyvernats H, Girard-Pipau F, Molinari N, Sotto A, et al. Impact of an assisted reassessment of antibiotic therapies on the quality of prescriptions in an intensive care unit. *Med Mal Infect.* 2011; 41:480–5.

82. Amer MR, Akhras NS, Mahmood WA, Al-Jazairi AS. Antimicrobial stewardship program implementation in a medical intensive care unit at a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2013; 33:547–54.

83. Katsios CM, Burry L, Nelson S, Jivraj T, Lapinsky SE, Wax RS, et al. An antimicrobial stewardship program improves antimicrobial treatment by culture site and the quality of antimicrobial prescribing in critically ill patients. *Crit Care Lond Engl.* 2012; 16:R216.

84. 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; 45:983-89.

85. Milatovic D, Braveny I. Development of resistance during antibiotic therapy. *Eur J*

Clin Microbiol. 1987; 6:234–44.

86. 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:w14220.

87. Ng TM, Phang VY, Young B, Tan SH, Tay HL, Tan MW, et al. Clinical impact of non-antibiotic recommendations by a multi-disciplinary antimicrobial stewardship team. *Int J Antimicrob Agents.* 2017; 50:166-70.

88. Rimawi RH, Mazer MA, Siraj DS, Gooch M, Cook PP. Impact of regular collaboration between infectious diseases and critical care practitioners on antimicrobial utilization and patient outcome. *Crit Care Med.* 2013; 41:2099–107.

89. Gutiérrez-Pizarraya A, Leone M, Garnacho-Montero J, Martin C, Martin-Loeches I. Collaborative approach of individual participant data of prospective studies of de-escalation in non-immunosuppressed critically ill patients with sepsis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017; 10:457-465.

90. Shafazand S, Weinacker AB. Blood cultures in the critical care unit: improving utilization and yield. *Chest.* 2002; 122:1727–36.

91. Aarts M-AW, Brun-Buisson C, Cook DJ, Kumar A, Opal S, Rocker G, et al. Antibiotic management of suspected nosocomial ICU-acquired infection: does prolonged empiric therapy improve outcome? *Intensive Care Med.* 2007; 33:1369–78.

92. Liu P, Ohl C, Johnson J, Williamson J, Beardsley J, Luther V. Frequency of empiric antibiotic de-escalation in an acute care hospital with an established Antimicrobial Stewardship Program. *BMC Infect Dis.* 2016; 16:751.

93. Schlueter M, James C, Dominguez A, Tsu L, Seymann G. Practice patterns for antibiotic de-escalation in culture-negative healthcare-associated pneumonia. *Infection.* 2010; 38:357–62.

94. Parker SL, Sime FB, Roberts JA. Optimizing dosing of antibiotics in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2015; 28:497–504.

95. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet.* 2006; 45:755–73.
96. Papadopoulos J, Smithburger PL. Common drug interactions leading to adverse drug events in the intensive care unit: management and pharmacokinetic considerations. *Crit Care Med.* 2010; 38(6 Suppl):S126–35.
97. Pereira JM, Paiva JA. Antimicrobial drug interactions in the critically ill patients. *Curr Clin Pharmacol.* 2013; 8:25–38.
98. Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Safety issues and drug-drug interactions with commonly used quinolones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015; 11:25–39.
99. Groll AH, Kolve H, Ehlert K, Paulussen M, Vormoor J. Pharmacokinetic interaction between voriconazole and ciclosporin A following allogeneic bone marrow transplantation. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53:113–4.
100. Gilliard V, Delvaux B, Russell K, Dubois PE. Long-lasting potentiation of a single-dose of rocuronium by amikacin: case report. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2006; 57:157–9.
101. Abo-Salem E, Fowler JC, Attari M, Cox CD, Perez-Verdia A, Panikkath R, et al. Antibiotic-induced cardiac arrhythmias. *Cardiovasc Ther.* 2014; 32:19–25.
102. Perazella MA. Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit. *Kidney Int.* 2012; 81:1172–8.
103. Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renov Dis.* 2014; 7:457–68.
104. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin.* 2011 Jan;27(1):19–34.
105. Devarbhavi H, Andrade RJ. Drug-induced liver injury due to antimicrobials, central nervous system agents, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Liver Dis.* 2014; 34:145–61.

106. Treeprasertsuk S, Huntrakul J, Ridditid W, Kullavanijaya P, Björnsson ES. The predictors of complications in patients with drug-induced liver injury caused by antimicrobial agents. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31:1200–7.
107. Baker TM, Satlin MJ. The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2016; 57:2245–58.
108. Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Treccarichi EM, Laurenti L, Montuori E, et al. Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009; 64:320–6.
109. Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Cisnal M, Sánchez-Ortega I, et al. Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66:657–63.
110. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of Critically Ill Patients With Hematologic Malignancies: Prospective Multicenter Data From France and Belgium—A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. *J Clin Oncol.* 2013; JCO.2012.47.2365.
111. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006; 34: 344–53.
112. Ruiz J, Ramirez P, Villarreal E, Gordon M, Cuesta S, Piñol M, et al. Silver-embedded screens in the intensive care unit. A new tool to control multi-drug resistant bacterial cross-transmission. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; 36: 1505-9.
113. Lai C-C, Shi Z-Y, Chen Y-H, Wang F-D. Effects of various antimicrobial stewardship programs on antimicrobial usage and resistance among common gram-negative bacilli causing health care-associated infections: A multicenter comparison. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016; 49:74–82.
114. White RL, Friedrich LV, Mihm LB, Bosso JA. Assessment of the relationship between antimicrobial usage and susceptibility: differences between the hospital and

specific patient-care areas. *Clin Infect Dis*. 2000; 31:16–23.

115. Ho C-M, Ho M-W, Liu Y-C, Toh H-S, Lee Y-L, Liu Y-M, et al. Correlation between carbapenem consumption and resistance to carbapenems among Enterobacteriaceae isolates collected from patients with intra-abdominal infections at five medical centers in Taiwan, 2006-2010. *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 40 Suppl:S24–8.

116. Tan C-K, Tang H-J, Lai C-C, Chen Y-Y, Chang P-C, Liu W-L. Correlation between antibiotic consumption and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* causing health care-associated infections at a hospital from 2005 to 2010. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015; 48:540–4.

117. Iosifidis E, Antachopoulos C, Tsivitanidou M, Katragkou A, Farmaki E, Tsiakou M, et al. Differential correlation between rates of antimicrobial drug consumption and prevalence of antimicrobial resistance in a tertiary care hospital in Greece. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29:615–22.

118. Montero JG, Lerma FÁ, Galleymore 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; 16;19:114.

119. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014; 58:1072–83.

X. ANEXOS

ANEXO I: Autorización del Comité Ético de Investigación Biomédica (CEIB)



FPNT-CEIB-04 (B)

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha **9 de mayo de 2017**, el Proyecto de Investigación:

Título: **“EFECTOS DE LA IMPLANTACIÓN DE UN PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS EN UNA UNIDAD DE PACIENTES CRÍTICOS.”**

Nº de registro: **2017/0121**

Versión/fecha de la memoria del proyecto: **27 de abril de 2017**

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Investigación que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe por el/la **Dr. / Dra. JESUS RUIZ RAMOS** del servicio/unidad/grupo de investigación de **MEDICINA INTENSIVA** como Investigador Principal.

Que el CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

Lo que firmo en Valencia, a **9 de mayo de 2017**



Fdo.: Don Serafín Rodríguez Capellán

Secretario del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos

ANEXO II: Hoja de recogida de datos

NHC: **Nombre:**

Fecha ingreso: **Motivo de ingreso:** **Reingreso (SI/NO):**

Comorbilidades: **APACHE-II:**

Inmunosupresión Hematológico VIH Cirrosis DM

Insuf. Renal Crónica EPOC

Infección:

Localización: Fecha inicio:

Fecha Fin: Resultado: Éxito/Fracaso/No valorable

Tratamiento Antimicrobiano:

Fármaco: Fecha Inicio: Fecha Fin:

Requiere Revisión (SI/NO) Motivo revisión:

Resultado: Éxito/Fracaso/No valorable

Comentado con prescriptor: SI/NO Fecha: Aceptado:

Fármaco: Fecha Inicio: Fecha Fin:

Requiere Revisión (SI/NO) Resultado: Éxito/Fracaso/No valorable

Motivo revisión:

Comentado con prescriptor: SI/NO Fecha: Aceptado:

Fármaco: Fecha Inicio: Fecha Fin:

Requiere Revisión (SI/NO) Resultado: Éxito/Fracaso/No valorable

Motivo revisión:

Comentado con prescriptor: SI/NO Fecha: Aceptado:

