

**EVALUACIÓN DEL IMPACTO DEL  
PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE USO DE  
ANTIMICROBIANOS EN UN HOSPITAL DE  
TERCER NIVEL**

**Doctorando: Juan Carlos Mayo Martínez**

**Tesis Doctoral**



**Facultad de Ciencias de la Salud**

**Villanueva de Gállego 2.016**



**EVALUACIÓN DEL IMPACTO DEL  
PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE USO DE  
ANTIMICROBIANOS EN UN HOSPITAL DE  
TERCER NIVEL**

**Doctorando: Juan Carlos Mayo Martínez**

**Directora: D<sup>a</sup> Nuria Berenguer Torrijo**

**Co-Directora: D<sup>a</sup> Loreto Sáez-Benito Suescun**

**Tesis Doctoral**



**Facultad de Ciencias de la Salud**

**Villanueva de Gállego 2.016**



## Agradecimientos

Estas primeras líneas de una tesis aunque aparezcan al principio, siempre se escriben a las postrimerías y a pesar de que suelen suponer un menor trabajo intelectual, si conllevan una fuerte carga emocional. Cómo empezar esta parte que se escapa tanto del método científico que rige el resto del documento, pues ante la duda hay que empezar, por el principio. Quiero agradecer los esfuerzos a la persona que dirigió mis primeros pasos por el mundo de los experimentos, basado en el modelo de ensayo y error, y además cuando me equivocaba me sonreía y cuando acertaba me aplaudía, que sería de mi sin mi Madre, ¡Gracias Mama! ¡Gracias Antonio, Charo y José Francisco por amortiguar la falta de Papá!

La vida la siguen marcando mis mujeres. Nieves novia, mujer, madre de nuestros hijos, compañera de carrera, de oposición, del Cuerpo Militar de Sanidad y de especialidad; y sobre todo mi mejor amiga apoyándome en todas la facetas de mi vida. Media tesis es tuya. Gracias Carlos y Nieves por aguantar mi mal humor cuando se torcía algo con la tesis. “Papá todavía estas con eso”.

No habría tesis si mi profesora, directora de tesis y espero que mi amiga Loreto; paciencia, amabilidad, compromiso, trabajo y sobre todo mucho pero mucho método científico y siempre con una sonrisa y palabras amables cargadas de ilusión. Muchas gracias Loreto de corazón.

Gracias a mi Directora de Tesis, Nuria por ayudarme a ver los problemas de mi trabajo que yo era incapaz de percibir, de igual forma, que un observador avezado te recomienda distanciarte del cuadro de “Charing Cross Bridge”, de Monet, para que descubras Londres y no la niebla que lo oculta.

Por último dar las gracias a mis compañeros médicos del Hospital General de la Defensa en Zaragoza en especial a los integrantes del Servicio de Medicina Interna y a mis amigos Manolo Bobillo y Miguel Angel Alonso Somalo que ya partió a un mundo mejor.



En efecto, ¿con que derecho te distingues de los demás? ¿Y qué tienes que no hayas recibido? Y si lo has recibido, ¿por qué te glorías como si no lo hubieras recibido?

San Pablo (1 Co, 4:7)



# INDICE DE CONTENIDOS

<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>15</b>
1.-ANTIMICROBIANOS Y RESISTENCIAS.....	17
2.- ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL DE RESISTENCIAS.....	18
3.- OPTIMIZACIÓN DEL USO DE LOS ANTIMICROBIANOS EN LOS HOSPITALES.....	20
3-1.- PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS.....	22
4.- INTERVENCIONES PARA LA MEJORA DEL USO LOS ANTIMICROBIANOS.....	25
4.1.- INTERVENCIONES RESTRINGIDAS.....	26
4.2.- INTERVENCIONES EDUCATIVAS.....	28
4.3.- INTERVENCIONES NO IMPOSITIVAS (NO RESTRINGIDAS) DE AYUDA A LA PRESCRIPCIÓN.....	29
4.4.- ESTUDIOS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EXTERNA Y LOS PROTOCOLOS LOCALES.....	37
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>77</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>81</b>
OBJETIVO GENERAL.....	83
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	83
<b>MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>85</b>
1.- DISEÑO.....	87
2.- POBLACIÓN DE ESTUDIO Y ÁMBITO DE ESTUDIO.....	87
2.1.-CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	87
2.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	88
3.- TAMAÑO MUESTRAL.....	88
4.- RECOGIDA DE DATOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN.....	88
5.- VARIABLES.....	89
5.1.- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	89
5.2.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	89
5.3.- CARACTERÍSTICAS DEL EMPLEO DE LOS ANTIMICROBIANOS.....	94
6.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	124
6.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	124
6.2.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	124
7.- ASPECTOS ÉTICOS.....	124

<b>RESULTADOS.....</b>	<b>127</b>
1.- DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	129
1.1.- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS. ....	131
1.2.- INFECCIOSOS Y MICROBIOLÓGICOS. ....	134
1.3.- USO DE ANTIMICROBIANOS. ....	141
2.1.- ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA ADHERENCIA AL MENOS A UNA DE LAS MEDIDAS DE POLÍTICA ANTIBIÓTICA. ....	151
2.2.- ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA ADHERENCIA A LOS PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS.....	155
2.3.- ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA ADHERENCIA A LA DESESCALADA TERAPÉUTICA. ....	159
2.4.- ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA ADHERENCIA A LA TERAPIA SECUENCIAL PRECOZ.....	163
3.- REPERCUSIONES CLÍNICAS.....	165
3.1.- REPERCUSIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A LA ADHERENCIA A UNA O MÁS MEDIDAS DE LAS POLÍTICAS ANTIBIÓTICAS.....	167
3.2.- REPERCUSIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A LA ADHERENCIA A LOS PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS. ....	169
3.3.- REPERCUSIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A LA ADHERENCIA DESESCALADA TERAPÉUTICA.....	171
3.4.- REPERCUSIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A LA ADHERENCIA A LA TERAPIA SECUENCIAL PRECOZ. ....	173
3.5.- ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD HOSPITALARIA. ....	175
4.- REPERCUSIONES ECONÓMICAS.....	179
4.1.- REPERCUSIONES ECONÓMICAS ASOCIADAS A LA ADHERENCIA A LAS MEDIDAS DE POLÍTICA ANTIBIÓTICA.....	181
4.2.- REPERCUSIONES ECONÓMICAS ASOCIADAS A LA ADHERENCIA A LOS PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS. ....	183
4.3.- REPERCUSIONES ECONÓMICAS ASOCIADAS A LA ADHERENCIA A LA DESESCALADA TERAPÉUTICA. ..	187
4.4.- REPERCUSIONES ECONÓMICAS ASOCIADAS A LA ADHERENCIA TERAPIA SECUENCIA PRECOZ. ....	189
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>191</b>
1.- PRIMER OBJETIVO.....	195
1.1.- DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS.....	197
1.2.- USO DE ANTIMICROBIANOS.....	201
2.- SEGUNDO OBJETIVO.....	209
2.1.- PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS.....	211
2.2.- DESESCALADA TERAPÉUTICA.....	217
2.3.- TERAPIA SECUENCIAL PRECOZ.....	221
3.- TERCER OBJETIVO.....	223

3.1.- REPERCUSIONES CLÍNICAS.....	225
3.2.- REPERCUSIONES ECONÓMICAS.....	233
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>235</b>
PRIMER OBJETIVO.....	237
SEGUNDO OBJETIVO.....	239
TERCER OBJETIVO.....	241
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>243</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>267</b>
ANEXO I.....	269
ANEXO II.....	294
ANEXO III.....	299



## **ABREVIATURAS**

**APACHE:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

**ATS:** American Thoracic Society.

**DDD:** Dosis Diaria Definida.

**EI:** Enfermedades infecciosa.

**BLEE:** Betalactamasas de espectro extendido.

**HC:** Historias Clínicas.

**IDSA:** Infectious Diseases Society of American.

**HC:** Historia Clínica.

**IR:** Infecciones Respiratorias.

**ITRI:** Infecciones tracto respiratorio inferior.

**FN:** Fiebre neutropénica.

**GI:** Gastrointestinal.

**GFT:** Guía Farmacoterapéutica.

**GPCE:** Guía de Práctica Clínica Externa.

**NACS:** Neumonía Asociada a Cuidados de Salud.

**NAVM:** Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica.

**NAC:** Neumonía Adquirida en la Comunidad.

**NN:** Neumonía Nosocomial.

**OM:** Ordenes Médicas.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**PROA:** Programas de optimización de uso de antimicrobianos.

**PT:** Protocolos o Guías de tratamiento antimicrobiano locales.

**TS:** Terapia Secuencial.

**TSP:** Terapia Secuencial Precoz.

**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos.

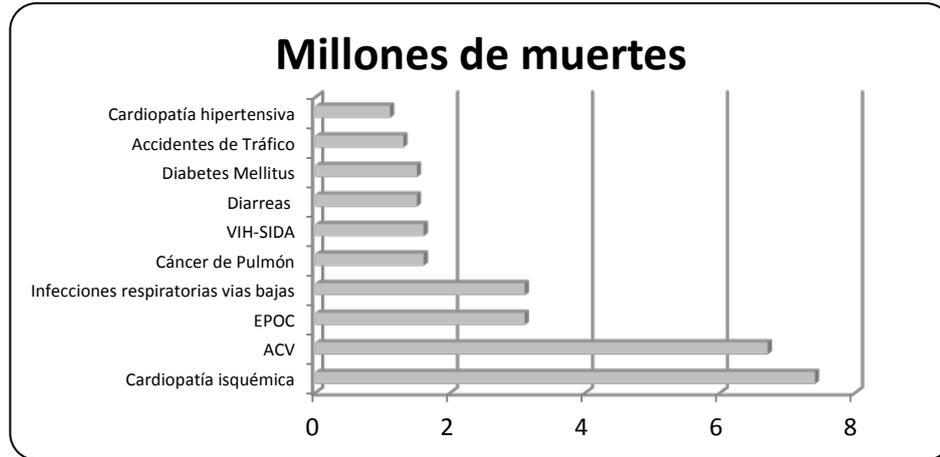
# INTRODUCCIÓN



## **1.-Antimicrobianos y resistencias.**

Los antimicrobianos (ATM) son un grupo terapéutico cuya característica diferencial consiste en que la diana farmacológica es otro ser vivo distinto al paciente, con las consiguientes consecuencias terapéuticas. Los microorganismos son seres vivos y como tales tienen una capacidad de adaptación, cuyo objetivo es perpetuarse en el tiempo como especie. Las bacterias resistentes surgen por un proceso de selección adaptativa bajo la acción del propio ATM. En cualquier población bacteriana existen, de manera natural, células bacterianas que no se inhiben por concentraciones de ATM que habitualmente inhiben a la mayoría de los microorganismos pertenecientes a esta población. Estas células se denominan mutantes resistentes. Cuando se somete una población bacteriana que contiene mutantes resistentes a la acción inhibitoria de un ATM puede producirse un efecto deletéreo de la subpoblación sensible, mientras que la población resistente puede continuar su desarrollo, llegando a sustituir a toda la población bacteriana (proceso de selección). En condiciones óptimas (selección del ATM, dosis, pauta, y el tiempo de tratamiento adecuado) los procesos de selección no se manifiestan o tienen escasa trascendencia clínica. Sin embargo, el abuso de los ATM y su mala utilización durante años, ha originado una fuerte presión selectiva en el mundo microbiano, lo que ha favorecido el incremento de las poblaciones resistentes. La persistencia de las poblaciones resistentes en un proceso infeccioso se asocia a fracaso terapéutico (1). En general, los pacientes que contraen infecciones causadas por bacterias fármaco-resistentes tienen peor pronóstico y un mayor riesgo mortalidad que los individuos infectados con bacterias de la misma especie que no presenten esas resistencias, y necesitan también más recursos médicos (2). Según informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2.012 (3) (Figura 1), las enfermedades infecciosas (EI) de tracto respiratorio inferior se encuentra en cuarto lugar de las causas de muerte a nivel mundial, sólo superada por la cardiopatía isquémica, accidentes cerebro-vasculares y por la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). En España, la situación es menos dramática, según el último informe del Instituto Nacional de Estadística (4), las enfermedades infecciosas ocupan el décimo puesto en las causas de muerte. Expresados en tasas brutas por 100.000 habitantes en las causas de muerte debido a EI por capítulos de CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades) varía del 13,8 en los hombres y 12,9 en las mujeres.

**Figura 1: Las 10 principales causas de muerte a nivel mundial en 2012. Adaptado de la OMS (3)**



EPOC: enfermedad obstructiva crónica. ACV: accidente cerebro vascular. VIH-SIDA: Virus de la inmunodeficiencia adquirida humana-Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida.

## **2.- Estrategias para el control de resistencias.**

Según el Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos de la Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario (AEMPS) (5), las estrategias a cumplimentar son seis:

1. Vigilancia del consumo y de la resistencia a los antimicrobianos.
2. Controlar las resistencias bacterianas.
3. Impulsar e identificar medidas alternativas y/o complementarias de prevención y tratamiento.
4. Definir las prioridades en materia de investigación.
5. Formación e información a los profesionales sanitarios.
6. Comunicación y sensibilización de la población en su conjunto y de subgrupos de población.

El Plan estratégico en su punto II, se centra en el control de las resistencias bacterianas. Para cumplimentar este punto se establecen cuatro medidas:

- Controlar la difusión de las bacterias resistentes en el entorno sanitario, en el hogar, entre animales, y en el medio ambiente, especialmente aquellas con mecanismos de resistencia transferibles y aquellas emergentes en nuestro territorio, o importadas. En salud animal existe la red de vigilancia de resistencias de bacterias zoonóticas e indicadoras. Sin embargo, aún no está implantada a nivel nacional una red de vigilancia de resistencias en bacterias patógenas en veterinaria.

- Proporcionar una ayuda al prescriptor sobre enfermedades infecciosas bacterianas y el uso de antibióticos, para prevenir o curar, con el uso de tecnologías de la información y la comunicación (TICs).
- Desarrollar directrices sobre la prescripción excepcional de antibióticos.
- Limitar el uso profiláctico de antibióticos a casos con necesidades clínicas definidas en animales. El uso de antibióticos para prevenir infecciones en animales debe limitarse. La identificación por especies animales de las enfermedades, en las que sea imprescindible el uso profiláctico de antibióticos establecerá unas pautas que contribuirán a mejorar el uso prudente de estos. Igualmente en humanos es clave identificar todas las situaciones en las que se requiera el uso profiláctico de antibióticos para establecer pautas de uso.
- Diseñar y difundir herramientas para la promoción de las buenas prácticas de uso de antibióticos. La promoción y la difusión de las normas del buen uso de los antibióticos, así como la sensibilización de todos los estamentos implicados constituyen una de las prioridades del plan. Para la implantación de estas buenas prácticas de uso es fundamental llegar al mayor número de agentes implicados, usando las herramientas adecuadas, en particular las guías de buenas prácticas de uso. El desarrollo de guías de buenas prácticas de prescripción de antibióticos en todos los sectores y lograr un consenso sobre “protocolos de tratamiento y metafilaxis de enfermedades bacterianas” son herramientas fundamentales para el uso óptimo de los antibióticos. Dada la gran densidad de uso de antibióticos en los hospitales (prescripciones por número de pacientes) con la consiguiente selección de resistencia a los antibióticos, la posibilidad de transmisión nosocomial de bacterias multirresistentes y el impacto clínico de la resistencia a los antibióticos, la mayor parte de programas de uso racional de los antibióticos se han desarrollado en este ámbito. Sin embargo, en atención primaria, el fenómeno del desarrollo de la resistencia a los antibióticos y su impacto real es menos conocido y estudiado; no por ello es un ámbito menos importante. Sobre todo por la dificultad que presenta la aplicación de medidas de política antibiótica en ámbito comunitario. Aunque la densidad de uso de antibióticos es menor que en los hospitales, la cantidad total de prescripciones es mucho mayor y la posibilidad de uso inadecuado y automedicación es grande. Es preciso por tanto actuar en los centros sanitarios mediante programas de promoción de uso prudente de los ATM

en los hospitales mediante programas de uso optimizado de los antibióticos (PROA), y programa resistencia cero (PRZ); en atención primaria mediante la educación, orientación y sensibilización de los profesionales y pacientes.

### **3.- Optimización del uso de los antimicrobianos en los hospitales.**

De forma repetida a lo largo del tiempo y en distintos ámbitos geográficos se ha comprobado que la utilización de los antimicrobianos (ATM) en el medio hospitalario es mejorable en el 30-50% de los casos (6,7,8).

Los especialistas consideran desde hace tiempo que el mal uso de los ATM en los hospitales es uno de los factores que más favorecen la resistencia bacteriana (9), consideración avalada en algunos estudios sobre el uso de los ATM en los hospitales, tanto en lo relativo a las dosis, duración del tratamiento y la elección del ATM (8,10,11). El problema es complejo, como se ve reflejado en una encuesta entre médicos internos residentes, que muestra que dudan frecuentemente a la hora de decidir sobre cuestiones básicas del proceso de prescripción de los ATM (12).

Según el Centro Europeo para el Control y Prevención de las Enfermedades (ECDC), los pacientes hospitalizados tienen una probabilidad elevada de recibir un antibiótico y, como apuntan algunos autores, el 50% de todos los antibióticos utilizados podrían ser inadecuados (13,14,15,16). En esta misma línea, datos recientes refieren porcentajes del 53% de las prescripciones hospitalarias de ATM en hospitales españoles son incorrectas (1). Esto sucede cuando (1):

- Se prescriben innecesariamente.
- Se retrasa la administración en pacientes con infecciones graves.
- Se utilizan innecesariamente los ATM de amplio espectro o cuando se utilizan incorrectamente los ATM de espectro reducido.
- La dosis de ATM es inferior o superior a la adecuada para un paciente concreto.
- La duración del tratamiento ATM es demasiado corta o demasiado prolongada.
- El tratamiento ATM no se ha ajustado a los datos del cultivo microbiológico o del antibiograma.

Se han propuesto una serie de medidas con el fin de paliar esta situación y así favorecer el uso racional de los antibióticos (17):

- Programas de formación de los profesionales sanitarios como una estrategia general del hospital. Esta medida con carácter general, es bien acogida por parte de los prescriptores (18).
- La aplicación en el hospital de directrices y políticas sobre ATM basadas en las pruebas científicas.
- La vigilancia en el hospital de los datos de resistencia y uso de los ATM, para orientar la antibioterapia empírica.
- El uso de pautas de profilaxis quirúrgicas con ATM administrados en el momento adecuado y durante el tiempo óptimo.
- La duración excesivamente corta de los tratamientos para algunas indicaciones.
- La obtención de muestras microbiológicas antes de instaurar una antibioterapia empírica, seguida de vigilancia de los resultados del cultivo y adaptación del tratamiento a los resultados.

Las estrategias dirigidas a optimizar la terapia de las infecciones se incluyen en el término conocido como Política de Antibióticos, esencial para preservar la eficacia de los tratamientos antibióticos (19). Algún estudio ha puesto en duda la utilidad de las medidas de política antibiótica como en el estudio prospectivo (20) observacional, multinacional y multicéntrico con 1.702 pacientes ingresados en UCI con bacteriemia; después de un estudio multivariable no se pudo establecer ninguna relación entre la aplicación de ninguna de las medidas de política antibiótica y un incremento o descenso en la mortalidad, aunque los autores reconocen que los datos de los pacientes no son muy exhaustivos y que no existe una validación de los datos de forma directa. Sin embargo en un meta-análisis reciente (21), se vio que los resultados clínicos en términos de mortalidad son mejores cuando se aplican estas medidas. Por tanto, en la actualidad, la política de antibióticos se considera un pilar básico en los hospitales proporcionando beneficios no solamente clínicos, sino también epidemiológicos y económicos. En España la aplicación de estas medidas según los datos que se disponen es escasa (22), presenta una gran variabilidad geográfica, se dedican escasos recursos y las personas que participan en estos programas perciben un escaso apoyo institucional. Esta situación, ha llevado a las Sociedades Científicas a ser las que han liderado la implantación de estos

programas (17). Los aspectos de política antibiótica más estudiados en nuestro entorno han sido el desescalamiento terapéutico, la terapia secuencial y la monitorización de antimicrobianos estratégicos.

### **3-1.- Programas de Optimización del uso de Antimicrobianos**

La política antibiótica de un centro debe ser incluida dentro de los Programas de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA), que no sólo incluyen las medidas de política antibiótica, sino el conjunto de recursos organizativos, materiales, personales y técnicos para que se alcance el objetivo principal de los mismos: el uso racional de los antibióticos.

#### 3.1.1.- Definición.

Los Programas de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA) han sido definidos como la expresión de un esfuerzo mantenido de una institución sanitaria por optimizar el uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados con la intención de: a) mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones; b) minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos (incluyendo aquí la aparición y diseminación de resistencias); y c) garantizar la utilización de tratamientos coste eficaces (23).

#### 3.1.2.-Aspectos organizativos.

Son dos los elementos que van a participar en el PROA:

#### **Comisión de Infecciones.**

La Comisión de Infecciones o antibióticos (o cualquiera de las denominaciones empleadas) tiene la responsabilidad de dirigir la política antibiótica del Centro, por lo cual, es el marco natural para el diseño e instauración de un PROA. Ahora bien no es la Comisión en sí misma la que se encarga del diseño, desarrollo, implantación, seguimiento y evaluación del PROA, sino que se creará un grupo operativo al que se encargarán estas actividades, al que tutelaré, impulsaré y apoyaré junto con la Comisión de Calidad del Hospital, considerando al PROA como un programa estratégico del Centro.

### **Equipo de antibióticos.**

El equipo encargado de llevar a cabo las tareas del PROA, se trata de un equipo multidisciplinar en el que figurarán, dentro de las posibilidades de cada Centro, microbiólogos, farmacéuticos, intensivistas, pediatras, preventivistas e infectólogos. Las funciones de equipo:

- Diseño del PROA: que debe ser acorde a cada centro seleccionado las medidas que se adapten al hospital, a su contexto organizativo, recursos técnicos y humanos disponibles.
- Institucionalización del programa: debe ser aprobado por la Comisión de Infecciones y debe recabar el apoyo de todas las estructuras de Dirección, para facilitar la aceptación de los profesionales.
- Difusión del programa a todos los profesionales sanitarios: explicándolo previamente a su implantación y posteriormente informando de su implantación, su seguimiento y manteniendo un feedback periódico.
- Seguimiento y evaluación del programa.

#### 3.1.3.- Indicadores de funcionamiento de un PROA.

Para medir el éxito o no de un PROA es necesario el establecimiento de unos indicadores que nos permitan determinar y medir la consecución de los objetivos marcados. Los objetivos e indicadores deben ser específicos, medibles, realizables, relevantes y precisos en el tiempo.

Estos indicadores irán a dirigidos monitorizar el impacto del PROA sobre: el consumo de antimicrobianos, monitorización de las resistencias y la calidad de la prescripción y de los resultados clínicos.

##### 3.1.3.1.- El consumo de antimicrobianos.

Se deben monitorizar todos los antimicrobianos (ATM) y no solo los más costosos. Se aportaran datos por ATM y agregados por grupo terapéutico o indicación terapéutica. La unidad más empleada es la Dosis Diarias Definidas (DDD), que permiten realizar comparaciones de una forma más generalizada. La metodología de las DDD no está exenta de limitaciones, como su falta de utilidad para comparar áreas como pediatría y como nefrología, y el hecho que una misma DDD puede expresar exposiciones a un ATM muy distintas en función de la dosificación y duración del tratamiento. Existen otras

unidades de medidas de consumo de los ATM, las Dosis Diarias Prescritas (DDP), cuyo principal inconveniente es que no están estandarizadas, lo que dificulta la comparaciones entre centros e incluso entre Servicios de un mismo centro; y los Días de Tratamiento (DDT) que reducen el impacto de la variabilidad de la dosis, lo que las hace especialmente útiles en pacientes pediátricos o con insuficiencia renal. En cualquier caso, estas medidas no evalúan la exposición individual del paciente, ni la calidad de la prescripción.

### 3.1.3.2.- Monitorización de las resistencias.

La monitorización de las resistencias debe ser un elemento obligatorio en cualquier institución hospitalaria, ya que el conocimiento de los patógenos más habituales y su perfil de resistencias, resulta imprescindible para el establecimiento de guías locales de tratamiento empírico. No es fácil determinar qué medir y cómo. La aproximación más sencilla es la determinación periódica de los porcentajes de resistencia a los diferentes ATM de los diferentes microorganismos (17) (Tabla 1). Las Sociedades Científicas en España han establecido unos indicadores que se deben adaptar a las distintas situaciones epidemiológicas de cada Centro. Por otro lado la relación entre consumo de ATM es una relación difícil y compleja de interpretar (24,25). La evidencia ha conducido a valorar el impacto de los PROAs sobre la reducción de la diarrea por *Clostridium difficile* (26).

**Tabla 1: Indicadores de resistencia: obtenida del documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH (17).**

INDICADOR	Microorganismos/ATM o mecanismos de resistencias
Porcentaje de resistencias de patógenos comunitarios más relevantes.	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicilina, cefotaxima, eritromicina, levofloxacino), <i>Staphylococcus aureus</i> (oxacilina, levofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina, eritromicina, rifampicina). <i>Streptococcus pyogenes</i> (eritromicina, clindamicina). <i>Haemophilus influenzae</i> (ampicilina), <i>Escherichia coli</i> (ver abajo). <i>Salmonella spp.</i> (ciprofloxacino, cefotaxima).
Porcentaje de resistencias de patógenos nosocomiales más relevantes.	<i>Staphylococcus aureus</i> (véase arriba). <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>faecium</i> (ampicilina, alto nivel aminoglucósidos, vancomicina). <i>Escherichia coli</i> (ampicilina, amoxicilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam, cefotaxima, ceftazidima, ertapenem, imipenem o meropenem, ciprofloxacino, aminoglucósidos). <i>Klebsiella spp.</i> (similar, sin ampicilina) <i>Enterobacter spp.</i> (ceftazidima, cefepima, piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem, ciprofloxacino, aminoglucósidos). <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (idem y resistentes a > 3 de las familias anteriores), <i>Acinetobacter baumannii</i> (imipenem, sulbactam, aminoglucósidos, colistina y resistentes a todos los antimicrobianos salvo colistina).
Incidencia nosocomial (casos nuevos por 1.000 estancias o 100 ingresos).	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina. <i>Enterococcus spp.</i> resistentes a vancomicina. <i>Klebsiella</i> y <i>Enterobacter spp.</i> productores de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productores de metalobetalactamasas. <i>Clostridium difficile</i> .

### 3.1.3.3.- Calidad de la Prescripción y resultados clínicos.

Se deberán realizar periódicamente estudios sobre la calidad de la prescripción con la finalidad de detectar problemas locales en el empleo de los antimicrobianos.

Se han empleado distintos indicadores para evaluar los PROA, que pueden ser de distinto tipo, en función del ámbito a evaluar: económicos, clínicos y humanísticos (27). Los indicadores más empleados son los clínicos. Los PROA con frecuencia pretenden conseguir una disminución del consumo de los ATM, con lo que el principal indicador empleado ha sido la seguridad, con la finalidad de demostrar que la reducción del consumo de ATM no afectaba a los resultados clínicos. La mortalidad también ha sido empleada como indicador en distintas formas, mortalidad durante el ingreso, la mortalidad precoz, o la mortalidad relacionada con la infección. La curación y la mejoría clínica se han empleado también como indicadores clínicos junto al número de recidivas, los reingresos, la duración de la estancia y la aparición de efectos indeseables relacionados con la administración de ATM.

## **4.- Intervenciones para la mejora del uso los antimicrobianos.**

Atendiendo a su naturaleza, las medidas se pueden clasificar en:

- Restrictivas: medidas desencadenadas por las prescripciones individuales y que limitan la autonomía del prescriptor.
- No restrictivas que pueden ser:
  - Educativas que están destinadas a la formación del prescriptor, sin estar desencadenadas por una prescripción individual.
  - De ayuda a la prescripción, desencadenada por una prescripción concreta pero no limita la autonomía del clínico.

En un meta-análisis (26) se puso de manifiesto que una amplia variedad de intervenciones tenían éxito en cambiar la prescripción de los antibióticos en los pacientes ingresados en los hospitales. Se comprobó que con las intervenciones restrictivas se obtienen resultados en un menor tiempo que cuando se utilizan medidas persuasivas, lo que apoya el uso de las medidas restrictivas cuando la necesidad de la intervención es urgente. Sin embargo también se encontraron evidencias de que las intervenciones restrictivas pierden eficacia con el paso del tiempo, por lo que es recomendable acompañar a las medidas restrictivas, las medidas persuasivas, que garanticen la efectividad de las primeras en el tiempo, cuando la aplicación de estas sea imperativa.

Existen distintos tipos de medidas para mejorar el uso de los antimicrobianos. Debido a la importancia de este tipo de actividades y a la gran variabilidad de posibilidades la Infectious Diseases Society of América (IDSA) elaboró una guía clínica definiendo el marco de actuación y la dinámica de funcionamiento de este tipo de programas en los hospitales norteamericanos (Tabla 4) (28).

#### **4.1.- Intervenciones restrictivas.**

Se basan en limitar el uso de determinados ATM a unas indicaciones específicas a través de distintos mecanismos que restringen su uso. Las estrategias restrictivas son:

##### 4.1.1.- Guías Farmacoterapéuticas (GFT).

Las GFT tienen una amplia difusión en nuestro entorno, para usar cualquier medicamento por parte de un facultativo dentro del ámbito de aplicación se requiere que este incluido dentro de la GFT. La aplicación de las GFT ha tenido un impacto positivo en distintos aspectos (facilitar los tratamientos, mejora de la gestión, disminución de costes. etc.). La no inclusión de ATM en la GFT supone una medida restrictiva para su uso. El principal inconveniente de las GFT es la heterogeneidad en la toma de decisiones, esta situación se puede paliar a través de la valoración colegiada y el uso de las Guías realizadas por los Grupos de trabajo de las Sociedades Científicas. En cualquier caso siempre se deben tener en cuenta las características epidemiológicas de cada centro.

##### 4.1.2.- Restricción de uso de los antimicrobianos.

Existen distintas estrategias a la hora de restringir la prescripción de un ATM, aprobación previa por el equipo de antibióticos, aprobación diferida (se dispensan las primeras dosis pero se requiere una posterior autorización para su continuidad), retirada automática de ATM y la aprobación en función de una solicitud previa. Estas medidas han demostrado su eficacia en términos de reducción del consumo de los ATM restringidos (29) y reducción de resistencias (30). Estas estrategias tienen efectos inmediatos y permiten un control directo sobre el consumo de los ATM. Como contrapartida, los efectos de estas medidas a largo plazo no están muy contrastados, comportan una notable sensación de pérdida de libertad por parte del prescriptor y conllevan un notable incremento de la burocracia y de trabajo para el Equipo de Antibióticos. Por último la restricción de un determinado ATM puede desplazar el consumo hacia otro ATM (31), que a su vez puede ser responsable de un aumento de la presión selectiva frente a un microorganismo o mecanismo de resistencia (32) o puede desplazar el consumo hacia un ATM de amplio

espectro con la finalidad de paliar la imposibilidad de acceder al ATM restringido (33), aspecto nada deseable dado la relación entre el consumo de los ATM de amplio espectro y la aparición de resistencias.

#### 4.1.3.- Rotación cíclica (“Cycling” y “Mixing”).

Esta estrategia tiene su origen en los años 80 cuando se llevo a cabo una rotación con aminoglucósidos (34). La terapia cíclica de los antimicrobianos consiste en la alternancia de determinado tratamiento antimicrobiano, por la cual se restringe el uso de un ATM o clase de ATM específica, durante un período determinado de tiempo para ser reintroducido posteriormente. Con este procedimiento se pretende minimizar la aparición de resistencias bacterianas hacia los antibióticos en uso, reduciendo la presión selectiva que éstos ejercen sobre la flora microbiana de los pacientes tratados con un ATM o grupo de ATM. La sustitución se debe producir por un grupo de antibióticos con un espectro antimicrobiano similar pero que no compartan el mismo mecanismo de resistencia. Las bases teóricas para el uso de estos programas radican en que la resistencia ATM sigue un esquema cíclico. Cuando se sobrepasa un determinado umbral de resistencia el ATM se deja de utilizar y se cierra el ciclo con la introducción de un nuevo ATM, evitando así la selección de poblaciones de microorganismos resistentes.

La mayoría de los estudios publicados sobre rotación cíclica ATM arrojan resultados esperanzadores. Sin embargo, una revisión crítica de la literatura médica pone en evidencia que estos estudios difieren en los objetivos perseguidos, las variables analizadas o la forma de cuantificarlas, haciendo difícil la generalización de los resultados. La asociación entre el uso antibiótico y aparición de patógenos resistentes a éstos ha sido ampliamente demostrada, aunque la participación de múltiples factores en el mecanismo de generación y diseminación de resistencias hace difícil establecer una relación causal (35). Una variante del cycling lo constituye la estrategia denominada “antibiotic mixing”. Esta estrategia consiste en tratar a cada paciente consecutivo con un antibiótico diferente dentro del arsenal terapéutico disponible en el hospital. El orden de los antimicrobianos está preestablecido de modo similar a como ocurre en la rotación de antibióticos. Sin embargo, de esta forma se consigue una distribución heterogénea, ya que todos los antimicrobianos son utilizados simultáneamente en proporciones similares.

Dada la metodología de “Cycling” y “Mixing” como uso intensivo de un ATM o grupo de ATM y control exhaustivo de la resistencias hace que esta estrategia tenga limitado su ámbito de aplicación a las UCI donde se han llevado a cabo la mayoría de los estudios (36). En la actualidad las Sociedades Científicas españolas no recomiendan su empleo.

#### 4.2.- Intervenciones educativas.

Las medidas educativas son un pilar indispensable y previo a la aplicación de cualquier medida que quiera modificar los hábitos de prescripción, ya que se debe comunicar la medida y explicar los objetivos de las mismas. La OMS defiende el papel central de la educación en la estrategia global para el control de la resistencia antimicrobiana (37). Las intervenciones educativas pueden adoptar distintos formatos (sesiones de servicio, conferencias de expertos, programas de formación continuada); en cualquier caso deben tener carácter multidisciplinar y se debe incluir a los facultativos en formación.

Son muchas las áreas que se deben trabajar en las actividades educativas, las principales se muestran en la Tabla 2 (17).

**Tabla 2: Principales áreas para la organización de actividades educativas sobre la utilización de los ATM en los hospitales.**

<b>Principales áreas para la organización de actividades educativas sobre la utilización de los antimicrobianos en los hospitales.</b>
Principios del buen uso de ATM en el hospital.
Consecuencias del uso inadecuado de los ATM.
Epidemiología microbiana. Espectro y seguridad de los principales ATM.
Diagnóstico etiológico de los principales síndromes de las EI.
Tratamiento ATM empírico y optimización posterior del mismo.
Duración de los tratamientos ATM.
Optimización de la dosificación de ATM.

ATM: antimicrobiano. EI: enfermedad infecciosa.

Para llevar a cabo estas medidas educativas se requiere el apoyo de la dirección del centro tanto para su puesta en marcha como su mantenimiento en el tiempo.

### **4.3.- Intervenciones no impositivas (no restrictivas) de ayuda a la prescripción.**

Las medidas no impositivas de apoyo a la prescripción racional de los ATM presentan como principal ventaja que consiguen una mejora continua en el manejo y la prescripción de los ATM. Tienen una mejor aceptación por parte del clínico, ya que apelan a la razón y no a la imposición; por lo que aumenta su potencial eficacia a largo plazo.

El abanico de medidas no restrictivas o no impositivas de ayuda a la prescripción es amplio:

- Protocolos de profilaxis antibiótica.
- Programa de auditorías.
- Consultoría de expertos.
- Sistemas informáticos de apoyo a la decisión clínica.
- Desescalamiento.
- Guías de práctica clínica externas y Protocolos y guías locales de tratamiento empírico y dirigido. Los protocolos tienen un carácter más normativo, a diferencia de Guías de Práctica Clínica; no tienen que incluir niveles de recomendación basados en la evidencia. Como fuente para su realización se recurre a las recomendaciones de las sociedades Científicas y se deben tener en cuenta las características epidemiológicas locales. Estas guías desarrolladas por equipos multidisciplinares e incorporando los datos microbiológicos con los patrones de resistencia.

#### 4.3.1.- Protocolos de profilaxis antibiótica.

Son una herramienta ampliamente difundida. En la mayor parte de los casos consisten en la administración de una dosis única de antibiótico antes de ser iniciada la intervención quirúrgica, una hora antes de iniciar la intervención y sólo en algunos casos debe administrarse una segunda dosis.

La no adherencia a los protocolos de profilaxis se asocia de forma independiente a la infección del sitio quirúrgico.

#### 4.3.2.- Programa de auditorías.

Las auditorías entendidas como un programa, no fiscalizador, basado en recomendaciones personalizadas, se fundamentan en el asesoramiento específico sobre

una serie de tratamientos antimicrobianos que se consideran a priori susceptibles de optimización. Para que tengan valor estas auditorías deberán hacerse en tiempo real.

Las auditorías gozan de una buena aceptación y tienen un mayor efecto a largo plazo, si bien son menos eficaces a corto plazo. Estas actividades han centrado sus objetivos en los siguientes aspectos:

- Emplear ATM de espectro suficiente en caso de enfermedad infecciosa grave.
- Desescalonamiento precoz: adecuar el espectro del antibiótico una vez se conozca la sensibilidad de microorganismo causal de las enfermedades infecciosas.
- Evitar el uso de ATM de forma empírica indiscriminada, es decir, cuando no sea necesario (ausencia de enfermedad bacteriana).
- Optimizar la duración del tratamiento antimicrobiano.
- Evitar el uso de los ATM por vía parenteral cuando exista la posibilidad de utilizar la vía oral.

Una característica muy importante de estos programas es la amplia aceptación de las recomendaciones que supera el 80% (38,39). Las auditorías han contribuido a un consumo más racional de los ATM y a una mejor implantación de las pautas de terapia secuencial. Destaca la fuerte reducción de la administración de ATM por vía parenteral, con buena biodisponibilidad oral, cercana al 50%, con el consiguiente impacto económico (40) y clínico con la reducción de la incidencia de algunas infecciones como las debidas a *Clostridium difficile*. Cabe resaltar la facilidad con la que se vuelve a la situación inicial cuando se interrumpe el programa.

Las auditorías no están exentas de inconvenientes, entre los que cabe destacar la necesidad de personal de prestigio, con la formación y el tiempo necesario para la realización de las auditorías, la necesidad de mantenerlas en el tiempo y además se debe transmitir al clínico que prima el interés del paciente sobre el posible ahorro económico a la institución.

#### 4.3.3.- Consultoría de expertos.

Esa estrategia consiste en la colaboración en la prescripción de ATM en determinados procesos infecciosos potencialmente graves, de un especialista en enfermedades infecciosas. Se ha observado que cuando se ponen estos programas en marcha, existe una

mejor evolución clínica y una menor mortalidad, junto con mayor desescalada terapéutica y mayor aplicación de la terapia secuencial precoz (41).

Si bien se trata de una estrategia de amplia aceptación y gran eficacia, presenta como gran inconveniente la necesidad de contar con experto en enfermedades infecciosas, que no suele estar al alcance de todos los hospitales.

#### 4.3.4.- Sistemas informáticos de apoyo a la decisión clínica.

Los sistemas informáticos de apoyo a la decisión clínica son sistemas de consulta clínica que, usando datos de estadística poblacionales y del propio paciente, asisten al médico en el diagnóstico y tratamiento. Estos programas no sustituyen el juicio clínico sino que deben ayudar al prescriptor sin someterlos a un número de alertas innecesarias que hagan que clínico rehuya de dicho sistemas. Estos sistemas ven potenciado su valor si se integran en los mismos los protocolos de tratamiento antimicrobiano, la posibilidad de consulta a experto y las auditorias.

#### 4.3.5.- Desescalonamiento o Streamlining.

La optimización del tratamiento antimicrobiano mediante la reducción del espectro antimicrobiano (desescalonamiento) consiste en la administración inicial tratamiento empírico (de acuerdo o no a los Protocolos de Tratamiento) de amplio espectro, con la finalidad de cubrir los posibles patógenos con un posterior ajuste del tratamiento reduciendo el espectro antimicrobiano una vez conocido el agente etiológico.

El desescalonamiento se debe realizar entre las 48-72 horas por dos motivos, primero por la necesidad de disponer de los datos microbiológicos, y en segundo lugar para evaluar la eficacia del tratamiento empírico, ya que si se lleva a cabo un desescalonamiento precoz y se produce un empeoramiento no sabremos si se debe al cambio de tratamiento o a complicaciones de la infección independientes del tratamiento antimicrobiano (absceso no drenado u otro proceso infeccioso) o otras causas independientes de la infección (otros procesos concurrentes) y que con frecuencia conduce a un escalonamiento rebote.

El principio en el que se basa es que si el paciente puede ser tratado eficazmente con tratamientos de espectro más reducido sin comprometer el resultado clínico final, se conseguirá preservar los antibióticos de amplio espectro, de elevada utilidad y disminuir la selección de patógenos resistentes debido a una menor presión antibiótica. También se

ha observado una disminución de costes y una reducción del riesgo de efectos adversos (42). Por lo tanto las ventajas de la desescalada son:

- Permite obtener un tratamiento más activo que se ajusta a los datos microbiológicos y clínicos del paciente.
- Disminuye la presión de los ATM sobre los microorganismos, debido a la disminución de la exposición de estos a los ATM de amplio espectro.
- Reduce la toxicidad del tratamiento ATM al permitir, en muchos casos, disminuir el número de ATM al que se ve expuesto el paciente.
- Permite disponer de alternativas terapéuticas en caso de toxicidad farmacológica (ej. alergias).

Sin embargo, y a pesar de las ventajas que presenta esta estrategia, las cifras observadas del desescalamiento en hospitales distan mucho de ser óptimas. Los datos de las UCI, donde se aplicado de forma preferente esta medida aunque no de forma exclusiva, y más concretamente en los pacientes con Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica (NAVM), la tasa de aplicación se sitúa entre 30-50%, sin que se modifique la evolución clínica con respecto al grupo comparador (43,44), e incluso la mortalidad es menor en los pacientes en los que no se modifica la terapia antimicrobiana (45). La escasa adherencia se debe a que el desescalamiento implica un cambio de tratamiento cuando está siendo eficaz en un paciente crítico, lo que hace que el clínico sea reacio a la aplicación de la desescalada terapéutica. La desescalada no ha sido evaluada en muchos procesos infecciosos, fundamentalmente en pacientes críticos (ingresados en UCI) existiendo evidencias para su aplicación en NAVM, en las Neumonías Nosocomiales (NN) (46,47) y pacientes sépticos aunque lo recomienda la Surviving Sepsis Campaign (48), los resultados de los estudios de aplicación de la desescalada en estos pacientes son contradictorio (49,50,51).

La recomendación generalizada de aplicar esta estrategia, a pesar de la escasa información disponible en determinadas situaciones clínicas, podría estar relacionada con las ventajas teóricas que presenta, promoviendo los tratamientos empíricos correctos y disminuyendo la selección de cepas resistentes. Ejemplo de ello podrían ser las infecciones graves adquiridas en el ámbito comunitario, muchas veces diagnosticadas en los servicios de urgencias hospitalarios y tratadas empíricamente con antibioticoterapia de amplio espectro (52).

#### 4.3.6.- Terapia Secuencial o Swith Therapy.

La Terapia Secuencial (TS), conocida comúnmente con el término inglés “switch therapy”, consiste en la sustitución de un determinado antibiótico administrado por vía parenteral por su equivalente terapéutico de administración por vía oral sin comprometer la respuesta terapéutica. La terapia secuencial precoz (TSP) se da si dicha conversión se realiza en los primeros días, en la fase de mejoría precoz.

La aplicación de la TS se basa en las diferencias existentes entre la vía de administración oral y la vía parenteral. El tratamiento parenteral tiene una excelente biodisponibilidad alcanzándose rápidamente niveles terapéuticos, presenta un mayor riesgo de complicaciones, de reacciones alérgicas, mayor coste directo (el que deriva del precio de ATM de uso parenteral) e indirecto (el que deriva de su administración y/o conservación). Por su parte la vía oral requiere una menor estancia hospitalaria (ya el tratamiento se puede finalizar fuera del ámbito hospitalario), facilidad de administración (requiere una menor intervención del personal de enfermería), reducción de complicaciones, de efectos secundarios y de costes. Por contra la vía oral, presenta una peor absorción, con una menor biodisponibilidad de ATM.

Los pacientes susceptibles de aplicación de la TS deben ser pacientes no críticos, con una temperatura menor de 38 °C y que estén estables desde el punto de vista hemodinámico, y en los que se pueda emplear la vía oral, presentando la absorción gastrointestinal inalterada, en ausencia de náuseas, vómitos y/o diarreas.

Con carácter general se pueden aplicar a todas las enfermedades infecciosas salvo en aquellas en las que pequeñas variaciones de las concentraciones plasmáticas puedan comprometer la concentraciones del ATM en su lugar de acción o biofase por tratarse de compartimentos de difícil acceso, como ocurre en las infecciones protésicas endovasculares, meningitis, abscesos cerebral y abscesos no drenados.

Los ATM empleados en la TS serán ATM con elevada biodisponibilidad. Hay antibióticos con una biodisponibilidad oral muy cercana o incluso del 100%: cotrimoxazol, quinolonas, rifampicina, metronidazol, linezolid, fluconazol y en menor medida amoxicilina-clavulánico. En la Tabla 3 se muestran la biodisponibilidad de los distintos antimicrobianos (53).

**Tabla 3: Valores de Biodisponibilidad de los principales antibióticos, antifúngicos y antivirales.**

Biodisponibilidad	Antibióticos	Antifúngicos	Antivirales
<b>Excelente (&gt;90%)</b>	Amoxicilina	5-flucitosina	Amantadina
	Cefadroxilo	Fluconazol	
	Cefalexina	Voriconazol	
	Cefaclor		
	Ceftibuteno		
	Clindamicina		
	Cloramfenicol		
	Doxiciclina		
	Levofloxacino		
	Linezolid		
	Metronidazol		
	Moxifloxacino		
	Rifampicina		
	Trimetoprim		
Trimetoprim-Sulfametoxazol			
<b>Buena (60-90%)</b>	Ciprofloxacino	Itraconazol (solución)	Fanciclovir
	Penicilina V	Ketoconazol	
		Posaconazol	
<b>Pobre (&lt;60%)</b>	Ampicilina	Griseofulvina	Aciclovir
	Cefaclor		Valaciclovir
	Cefditoren		Valganciclovir
	Cefixima		
	Cefpodoxima		
	Cefuroxima		
	Vancomicina		

Las características que deben cumplir los ATM candidatos a la TS son las siguientes:

- Espectro antimicrobiano similar.
- Buena disponibilidad.
- Farmacocinética que permita administración cada 12-24 horas al día.
- Buena tolerancia.
- Bajo potencial para seleccionar resistencias.
- Relativamente baratos.

Las principales ventajas de aplicación de la terapia secuencial (54):

- Reducción de los riesgos del uso de la vía parenteral.
- Reducción de los costes.
- Reducción de la toxicidad.

Generalmente, la eficacia de esta estrategia aumenta cuando se combinan con las auditorías, comprobándose la reducción de la duración de la terapia intravenosa de los 2 a 3 días, la duración del tratamiento se mantuvo constante y mientras que se produjo una reducción de la estancia desde de los 13 a 10 días disminuyo el gasto de los ATM administrados por vía intravenosa (55).

#### 4.3.7.- Guías de práctica clínica externas y Protocolos o guías locales.

Las Guías de Práctica Clínica Externa (GPCE) son documentos de consenso elaborados y aprobados por sociedades científicas (nacionales o internacionales) o agencias o autoridades sanitarias. Las GPCE son un conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y los beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes (56). Las GPCE son la base para la elaboración de los Protocolos de Tratamiento empírico (PT), elaborados por un equipo multidisciplinar, teniendo en cuenta los datos epidemiológicos locales, que se facilitará su implantación y seguimiento. Los PT deben ser acordes a las GPCE ya que son de un orden jerárquico superior (basadas en la evidencia científica disponible), pero a diferencias de estas los PT tienen un carácter más normativo y no tienen por qué contener recomendaciones basadas en la evidencia. Los PT tienen cada día una mayor aceptación entre los clínicos, debido a que están basados en recomendaciones de Sociedades Científicas. El ámbito de aplicación de los PT es heterogéneo pudiendo afectar a la totalidad de un país, hasta un grupo de hospitales u hospital, siendo este el más común.

En algunos casos las GPCE pueden ser aplicadas y evaluadas directamente, varios estudios avalan la utilidad de estas guías en el tratamiento empírico de la neumonía (57,58,59,60,61) y la meningitis (62). Sin embargo resulta más adecuado la adecuación de las GPCE a las características epidemiológicas locales mediante la elaboración e implantación de PT, como muestra el estudio realizado con pacientes con neumonías nosocomiales por patógenos multirresistentes donde se puso de manifiesto la no aplicabilidad de estas guías sin que sean adaptadas a las circunstancias epidemiológicas locales (63).

**Tabla 4: Medidas de política antibiótica según Infectious Diseases Society of América (28)**

ESTRATEGIA	RECOMENDACIÓN IDSA (evidencia)
<b>INTERVENCIONES EDUCATIVAS</b>	
Programas de educación y formación continua en el área de la antibioticoterapia.	“La formación de los clínicos es considerada un elemento esencial en cualquier programa diseñado para influenciar las conductas de prescripción y puede proveer un conocimiento que incremente y mejore la aceptación de las estrategias de política de antibióticos (evidencia A-III). Sin embargo, los programas de formación aisladamente, sin la incorporación de intervenciones activas, tienen poco efecto en las pautas de prescripción y no han demostrado un impacto importante (evidencia B-II).”
<b>INTERVENCIONES RESTRICTIVAS</b>	
Restricción de determinados antibióticos o familias de antibióticos.	“Las políticas restrictivas pueden conducir a una inmediata y significativa disminución en la utilización de antibióticos y en los costes (evidencia A-II) y pueden ser beneficiosas como parte de la estrategia para superar un brote de una infección nosocomial (evidencia B-II)”. “Su utilidad para el control de las resistencias a los antibióticos está menos clara y el beneficio a largo plazo no está bien establecido, incluso en algunas circunstancias ha resultado en un incremento de resistencias (evidencia B-II)”. “Cuando se llevan a cabo estas políticas restrictivas es necesaria la monitorización constante de todas las tendencias en la utilización de antibióticos para valorar los formularios en curso (evidencia B-III).” “Puede ser un componente efectivo de política de antibióticos (evidencia B-II) y puede facilitar la implementación de guías prácticas.”
Órdenes de retirada de un antibiótico	“Puede ser un componente efectivo de política de antibióticos (evidencia B-II) y puede facilitar la implementación de guías prácticas.”
Rotación cíclica, mixing o diversificación.	“No hay datos suficientes para recomendar de forma rutinaria la rotación cíclica de antibióticos como estrategia para disminuir las resistencias antimicrobianas durante largos períodos de tiempo (evidencia C-II). Sustituir un antimicrobiano por otro puede disminuir la presión antibiótica y reducir las resistencias al antibiótico restringido, sin embargo, la reintroducción del agente puede seleccionar nuevamente resistencias en la población bacteriana.
<b>OPTIMIZACIÓN PKPD</b>	
Optimización individualizada de la posología basada en las características del paciente, el microorganismo, el lugar de la infección y las características farmacocinéticas del antibiótico.	“El laboratorio de microbiología clínica juega un papel fundamental en la política de antibióticos proporcionando los resultados de los cultivos específicos de cada paciente y los datos de sensibilidades. De esta manera es posible optimizar el tratamiento antimicrobiano individual y ayudar en el control y seguimiento de microorganismos resistentes y en la investigación epidemiológica de los brotes bacterianos (evidencia A-III).” “la optimización individualizada de la posología es una parte fundamental de las políticas de antibióticos (evidencia A-I)”
<b>INTERVENCIONES DE AYUDA A LA PRESCRIPCIÓN</b>	
Elaboración de guías y protocolos.	“El desarrollo mediante un equipo multidisciplinar de guías prácticas basadas en la evidencia, que incorporen los microorganismos y patrones de resistencia locales, pueden mejorar la utilización de antimicrobianos (evidencia A-I).”
Consultorías a infectólogos	“Las auditorías de utilización de antibióticos, mediante interacción directa y feedback con el prescriptor, llevadas a cabo por el infectólogo o por el farmacéutico clínico especializado en enfermedades infecciosas, puede reducir la utilización inapropiada de antimicrobianos (evidencia A-I).”
Programas de auditorías.	
Recomendaciones de desescalada terapéutica, terapia secuencial o “switch”, etc.	“La desescalada terapéutica de la terapia empírica antimicrobiana en base a los resultados del estudio microbiológico y la eliminación de tratamientos combinados redundantes consigue centralizarse de manera más efectiva en el patógeno causal, resultando en una disminución de la exposición a los antibióticos y un ahorro sustancial de los costes (A-II).”
Programas informáticos de apoyo a la prescripción.	“La tecnología de la información sanitaria mediante las órdenes médicas electrónicas (A-III), la CPOE (Computer Physician Order Entry) (B-II) y el soporte de las decisiones clínicas (clinical decision support) (B-II), pueden mejorar la toma de decisiones mediante la incorporación de información específica de cada paciente, como información de cultivos microbiológicos y sensibilidades, función renal y hepática, interacciones farmacológicas, alergias y costes. “El seguimiento a través de programas informáticos puede facilitar una buena política de antibióticos centrándose eficientemente en las intervenciones antimicrobianas, realizando un seguimiento de las cepas resistentes de los microorganismos e identificando las infecciones nosocomiales y los acontecimientos adversos de los medicamentos (B-II)”

Grado de evidencia científica para recomendar su utilización: A (buena evidencia); B (evidencia moderada); C (pobre evidencia). Calidad de la evidencia científica: I (≥1 ensayo clínico randomizado); II (≥ ensayo clínico no randomizado; Series de tiempo múltiple; resultados llamativos de estudios no controlados); III (opiniones de expertos, basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o comités de expertos)

#### **4.4.- Estudios Guías de Práctica Clínica Externa y los Protocolos Locales.**

Son múltiples estudios que han evaluado la adherencia a los Protocolos de Tratamiento (PT) y/o las Guías de Práctica Clínica Externa (GPCE) y su impacto tanto desde el punto de vista clínico, económico y humanístico (Tabla 5). La mortalidad, es el resultado clínico que con mayor frecuencia se emplea como indicador en los estudios, tanto para valorar la eficacia de los PT y/o las GPCE como la seguridad de los mismos.

De la amplia evidencia científica existente, algunas experiencias se centran en el estudio de la adherencia a los PT de la totalidad de los pacientes con enfermedades infecciosas, sin aportar datos sobre resultados clínicos ni económicos:

Natsch 1.981 (64), llevó a cabo un estudio observacional prospectivo, para la evaluación de los tratamientos ATM mediante el estudio de la Historias Clínicas de un Hospital Universitario, con pacientes con enfermedades infecciosas graves que requirieron la instauración inmediata de un tratamiento empírico en el Servicio de Urgencias. La duración del estudio fue de 6 meses y se incluyeron un total de 50 pacientes con una media de edad de 64 años (27-92 años) de los cuales el 60% tienen más de 60 años; el 36% se trataba de infecciones respiratorias, 24% infecciones del tracto urinario (ITU) y 40% restante, erisipela, bacteriemias y fiebre con neutropenia. El 82% de los pacientes eran tratados de acuerdo a los Protocolos del Hospital.

En un estudio llevado a cabo por Kumarasamy 2.003 (65), se observó una adherencia inferior. Un estudio observacional prospectivo, de tres meses de duración en Hospital terciario, cuyo objetivo fue valorar la adherencia de los PT mediante una auditoría de las órdenes médicas. De un total de 1.303 pacientes ingresados, 221 (17%) habían iniciado un tratamiento antimicrobiano empírico, la adherencia a los PT fue del 52%. Se observó un sobreuso de los ATM empíricos, el 72% de los pacientes los resultados de los cultivos fueron negativos, el 29% (n=65) de los pacientes presentaban cultivos positivos clínicamente significativos, de estos el 49% (n=32) de los pacientes tenían un tratamiento antimicrobiano no acorde con el resultado del cultivo de los cuales, en el 55% de los pacientes no se les modificó el tratamiento. El resultado de los cultivos no tuvo un efecto obvio sobre el tratamiento. Además se observó una duración de los tratamientos excesiva y una mejorable terapia secuencial.

El estudio de Mettler 2.006 (66), observacional prospectivo de 9 meses de duración, en un Hospital universitario terciario (900 camas), tuvo como finalidad estudiar el uso de

los ATM y ver si eran necesario o no el establecimiento de medidas restrictivas. Se incluyeron los pacientes que ingresaban en el servicio de urgencias y eran tratados con ATM en las primeras 24 horas. De un total de 2.943 pacientes candidatos, fueron incluidos 572 pacientes (media de edad 69 años, rango 17-100). La exposición media a los ATM fue del 19,4%. En el 83% de los pacientes se obtuvieron muestras para el cultivo microbiológico (hemocultivo 61,8%, urocultivo 33,6%, esputo 16%). En 183 pacientes se aislaron 240 microorganismos (*Escherichia. coli* 12%, *Staphylococcus aureus* 5%, *Streptococcus pneumoniae* 4%, *Klebsiella pneumoniae* 2,2%, *Haemophilus influenzae* 1,7% y *Pseudomonas aeruginosa* 1,7%). El ATM más utilizado fue amoxicilina más ácido clavulánico y los ATM de amplio espectro (cefepime, carbapems y piperacilina/tazobactam). El tratamiento ATM empírico inicial fue concordante con los PT en un 78%. El análisis multivariable mostro el sexo femenino como un factor de riesgo para el tratamiento ATM inadecuado (OR=0,47 0,31—0,70; p<0,001), al igual que la ausencia de diagnóstico de enfermedad infecciosa (OR=0,08; 0,01-0,78; IC 95%;p<0,037), el uso de tratamiento ATM que contuviesen vancomicina o ATM de amplio espectro (OR=0,42 0,26-0,70 IC 95%; p<0,002) y la presencia de fallo renal (OR=0,58; 0,36-0,92; IC 95%; p<0,004). El tratamiento ATM adecuado se asocia con cambio del tratamiento ATM concordante con los resultados microbiológicos (OR=5,13; 2,13-12,37; IC 95%; p<0,05).

La adherencia a los PT fue similar a la hallada por Khalilli 2.012 (67), en su estudio observacional prospectivo, en un hospital Universitario (Irán) de 1400 camas de 17 meses de duración, el objetivo del estudio fue medir la adherencia a los PT. Se estudiaron las Historias Clínicas de 528 pacientes, con una edad media de 45,84 años (SD=19,01). El 73,2% de los pacientes tenían al menos una patología preexistente, siendo la más frecuente la diabetes melitus, hepatitis y las enfermedades cardiovasculares. Las enfermedades infecciosas más frecuentes fueron las enfermedades de la piel y de los tejidos blandos (incluidas la artritis séptica y osteomielitis) (33,5%), tuberculosis (18,4%), infecciones del trato respiratorio (11,4%) e infecciones oportunistas asociadas al VIH (6,1%). La adherencia media a los PT fue del 71,8%, variando desde el 100% para la tuberculosis a un 50% para las sepsis. Para las enfermedades infecciosas más frecuente, enfermedades de la piel y los tejidos blandos, la adherencia fue de 68%; mientras que para las infecciones del tracto respiratorio fue del 50%, para las ITU del 80,6% y de un 70,6% para las infecciones gastrointestinales.

Una adherencia muy inferior observó Aly 2.012 (68), en su estudio observacional prospectivo multicéntrico, en 5 hospitales generales (392-650 camas) y hospitales especializados (39-375 camas). Durante 6 meses estudiaron las prescripciones médicas de 2.232 pacientes. El objetivo fue determinar la adherencia a los PT locales. 1.121 pacientes (49,8%) estaban en tratamiento con ATM con un total de 1.528 prescripciones de ATM. La exposición a los ATM fue de 1,3 ATM/paciente. La adherencia global a los protocolos fue 30,4% de los pacientes y se detectaron un 25% de las prescripciones donde no estaba indicado el uso de los ATM. La adherencia fue máxima para la profilaxis quirúrgicas (58,6%) e inferior al 10% para el tratamiento de las enfermedades infecciosas (infecciones del tracto respiratorio inferior, ITU, infecciones de la piel y los tejidos blandos, bacteriemias, infecciones gastrointestinales y las infecciones del tracto respiratorio superior). Los pacientes con tratamiento ATM eran más jóvenes que lo que no tenían tratamiento ATM (26,3 vs 29,8 años;  $p > 0,001$ ) y con una mayor duración de la estancia (4,0 vs 2,0 días;  $p < 0,001$ ).

Una adherencia también baja observó Van Spreuwel 2.015 (69), en su estudio observacional prospectivo, mediante puntos de prevalencia. El objetivo fue identificar las posibles mejoras en el uso de los ATM, disminuyendo su consumo y las resistencias de los microorganismos a los mismos. Se auditaron un total de 428 pacientes de Hospital terciario de 953 camas, el 40,9% de los pacientes están tratados con ATM (1,31 ATM/paciente). El 70,2% de los tratamientos tienen carácter profiláctico frente a 29,3% como tratamiento empírico. De los 242 pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna, 108 pacientes (44,6%) estaban tratados con ATM. Las infecciones más frecuentes fueron las respiratorias (18,4%), piel tejidos blandos y óseas (18,4%), ITU (12,8%), infecciones el SNC (8,5%) e intra-abdominales (7,8%). La adherencia calculada en base a las PT era de 44,8%, de acuerdo a las recomendaciones de cada departamento de un 15,7% y concordantes a las Guías nacionales (IDSA) de un 15,2%, resultando una adherencia global de un 75,7%. El análisis mediante regresión logística binaria puso de manifiesto que las infecciones del trato respiratorio (OR = 6,17. 2,55-14,94 IC 95%;  $p < 0,05$ ) y el uso de la amoxicilina-clavulánico (OR 4,08. 1,57-10,56 IC 95%;  $p < 0,05$ ) se asocia con una baja adherencia a los PT.

La mayor parte de los estudios que sólo aportan datos de adherencia a los PT se centran en los pacientes con neumonía:

Rémond 2.008 (70), llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo multicéntrico (5 hospitales), mediante una auditoría. El objetivo fue valorar el impacto de la modificación de los PT regionales para el tratamiento de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC). Se incluyeron un total 152 pacientes (73 antes y 79 después de la modificación), se observó un incremento en la adherencia desde 32% inicial (21%-42%, IC 95%) al 54% final después de la introducción de la modificación (43%-65%, IC 95%) ( $p=0,006$ ). El incremento de la mortalidad se asocia con una mayor gravedad (Pneumonia Severity Index-PSI-) y no al incremento de la adherencia.

La adherencia fue superior en el estudio de Menéndez 2.012 (71), un estudio prospectivo observacional multicéntrico (13 hospitales españoles), de 24 meses de duración. El objetivo del estudio fue establecer la adherencia a las Guías de Tratamiento nacionales para NAC. En el estudio se incluyeron un total de 3.844 pacientes con NAC con una edad media 66,1 años ( $SD\pm 18,2$  años); se excluyeron a los pacientes tratados en las UCI y a los pacientes procedentes de residencias. Se investigó la asociación entre las comorbilidades, el estado de salud del paciente (Charlson index), los signos clínicos y la adherencia a las Guías. La adherencia se calculó en un 72,6% y ésta se relaciono de forma negativa con un alto valor de score Charlson ( $OR=0,91$ ; 0,86-0,95 IC 95%;  $p<0,01$ ), confusión ( $OR=0,66$ . 0,51-0,85 IC 95%;  $p<0,01$ ) y taquicardia mas 110 ppm (0,77; 0,65-0,91;  $p<0,01$ ). El deficiente estado de salud y la confusión, en lugar de la edad, se asocian con una baja adherencia a las guías nacionales de tratamiento antimicrobiano y un retardo en la administración de la primera dosis de ATM.

En el estudio Aikman 2.013 (72) además de determinar la adherencia a distintas GPCE, se evaluó también la adherencia a los Protocolos de Tratamiento empírico locales. El estudio fue observacional retrospectivo, en un hospital de 710 camas durante un año. Se incluyeron un total 177 pacientes mayoritariamente ingresados en planta (5 pacientes ingresados en la UCI). La adherencia a los PT fue 97% y menor del 60% para las GPCE.

Resultados de adherencia aún menores para las GPCE obtuvo Huijts 2.013 (73), en su estudio observacional prospectivo multicéntrico (23 hospitales holandeses), El objetivo fue determinar la adherencia a las GPCE (Guías holandesas) para el tratamiento de la

NAC. Se incluyeron 1.778 pacientes, durante 18 meses. Dependiendo de qué tipo de criterio se aplique para clasificar a los pacientes de acuerdo a su gravedad, la adherencia, varía, del 62,9% para los pacientes estratificados de acuerdo a la clasificación pragmática, a un 43% para la PSI y a un 30,5% para la CURB65. La baja adherencia no se asocia a peores resultados clínicos (mortalidad y admisión en UCI). Se estableció que la existencia de distintos métodos estratificación de los pacientes, en función de su gravedad, producía una disparidad de tratamientos.

La adherencia a las GPCE en el estudio Levy 2.014 (74) está en la línea de los dos estudios anteriores. El estudio fue observacional, retrospectivo y multicéntrico (8 hospitales). La finalidad del estudio fue evaluar la aplicación de las Guías Internacionales para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Se seleccionaban al azar 454 pacientes (edad media 54 años) que fueron tratados en los servicios medicina interna y neumología durante 2.002-2.011. Se observó una adherencia menor del 60%.

La adherencia a las GPCE para el tratamiento de las Neumonías Asociadas a Ventilación Mecánica NAVM fue aún menor, como estableció Sakaguchi 2.013 (75), en su estudio observacional retrospectivo de un año de duración. El objetivo del estudio fue evaluar la adherencia a las GPCE (japonesas y ATS/IDSA) para el tratamiento NAVM en pacientes ingresados en UCI de un hospital universitario y su impacto clínico durante tres años. Se incluyeron un total de 95 pacientes con NAVM (confirmada microbiológicamente), 85 pacientes fueron tratados con ATM empíricamente, de estos 73% eran tratados con tratamiento apropiados de acuerdo a los antibiogramas. La adherencia a las guías de la ATS/IDSA fue de un 19% , mientras que la adherencia a las guías japonesas fue del 24%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad entre los pacientes con tratamientos no adherentes, frente a los pacientes con tratamientos adherentes tanto si se evalúan los tratamientos con las guías ATS/IDSA (25% vs 25%;  $p=1,00$ ) o con las guías japonesas (21% vs 26%;  $p=0,78$ ).

Los resultados de adherencia a las GPCE para el tratamiento de distintos tipos de neumonías adquiridas en el ámbito hospitalario no fueron mucho mejores que los del estudio anterior con pacientes NAVM. Mangino 2.011 (76), llevó a cabo un estudio intervencionista prospectivo para evaluar la eficacia de una intervención basada en la

guías nacionales para el tratamiento de la Neumonías adquiridas en el hospital (Neumonía Nosocomial –NN-, Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica -NAVM- y Neumonía Asociada a Cuidados Sanitarios –NACS-), en 4 hospitales universitarios, en pacientes adultos ingresados en la UCI. El estudio se llevo a cabo durante 18 meses consecutivos, en tres fases: primero se hizo una revisión de la literatura con la finalidad de establecer unos PT de las Neumonías adquiridas en las UCI; segundo, de 6 meses de duración para la implantación de las guías ATS/IDSA, adaptación a cada centro y el desarrollo de los programas educacionales y 9 meses (periodo post- implementación) adicionales para la finalización de los programas educacionales y la obtención de los datos. Los datos pre-implantación fueron comparando con los datos post-implantación de los Protocolos de Tratamiento. Se incluyeron un total de 432 pacientes (pre- y post-intervención, 274 vs 158). La adherencia a las guías era similar 30,7% frente 43,7% ( $p < 0,01$ ). Entre los dos periodos no existieron diferencias en la obtención de cultivos y la desescalada.

Los datos de adherencia a las GPCE para el tratamiento de neumonías comunitarias como hospitalarias tampoco fueron elevados en el estudio de Rossio 2.015 (77), en su estudio observacional retrospectivo. El objetivo del estudio fue evaluar los resultados clínicos asociados con la adherencia a las GPCE (IDSA/ATS) para el tratamiento de las NAC, de las NN y de las NACS, en pacientes mayores de 65 años. Los datos se obtuvieron de una base de datos procedentes de 87 servicios de medicina interna y geriatría (italianos). Se seleccionaron a los pacientes diagnosticados de neumonía o en tratamiento antimicrobiano para la neumonía. En total 317 pacientes (edad media superior a los 80 años), de los cuales el 38,8% de los pacientes recibían un tratamiento adherente de acuerdo a las guías de tratamiento, la adherencia varía en función del tipo de neumonía: 46,5% para la NAC, 25,3% NN y 23,94% NACS. El análisis estadístico no pudo establecer una asociación entre la adherencia a las guías y la duración de la estancia hospitalaria ni la mortalidad hospitalaria o la mortalidad después de tres meses. Se asoció un incremento de la mortalidad hospitalaria con la NN (OR=5,48. 1,96-15,36 IC 95%;  $p < 0,05$ ), edad (OR=1,13. 1,05-1,21 IC 95%;  $p < 0,05$ ) y gravedad (Cumulative Illness Rating Scale CIRS) (OR=9,77. 1,9-50,36 IC 95%;  $p < 0,05$ ).

Otros estudios analizan la adherencia a los protocolos de tratamiento en pacientes con otras enfermedades infecciosas:

Ali 2.006 (78), llevó un cabo un estudio observacional prospectivo multicéntrico, cuyo objetivo fue conocer como emplean los ATM los facultativos para el tratamiento de las enfermedades infecciosas más comunes (NAC y ITU), y ver si estos son concordantes con los PT y qué factores influyen en la elección del tratamiento. Se distribuyeron dos casos hipotéticos entre 316 facultativos de cuatro hospitales de dos ciudades del Reino Unido. Se constató una gran diferencia entre la adherencia entre los hospitales de Edimburgo, con una adherencia del 41% para NAC y ITU frente a los hospitales de Newcastle donde la adherencia para la NAC fue del 80% y 72% para las ITU. Esta diferencia puede atribuirse a que, en el primer caso las PT presentaban discrepancias con las guías de tratamiento nacionales. Un factor que también parece influir es la implicación del departamento de farmacia en supervisar la prescripción de los ATM y la implementación de los PT en los hospitales con mayor adherencia. Este estudio pone de manifiesto la importancia de que los PT sean concordantes con GPCE para que sean aceptados por los clínicos.

Así mismo se han llevado a cabo estudios de adherencia en enfermedades infecciosas de menor entidad, como en el caso de Schouten 2.007 (79), que llevó a cabo un estudio intervencionista prospectivo controlado multicéntrico (6 Hospitales intermedios) para valorar una intervención multifacética, con la finalidad de mejorar el uso de los ATM en las infecciones del trato respiratorio inferior (ITRI). La duración del estudio fue de 12 meses. Se incluyeron 928 pacientes en el grupo de intervención (421 antes y 508 después de la intervención) y 722 pacientes en el grupo control (359 antes y 363 después de la intervención). La edad media fue muy próxima a los 70 años. La adherencia en el grupo con intervención se incrementó en 14% (50,3% a 64,3%) mientras que en el grupo control disminuyó 8,1% (53,7% a 45,6%), la adaptación de las dosis a la función renal se incrementó en el grupo con intervención desde 15,6% (79,5 a 95,1) y disminuyó en el grupo control en 3,4% (95,8% a 92,4%). En ambos casos las diferencias fueron estadísticamente significativas. No se encontraron diferencias en cuanto a la desescalada, terapia secuencial y la obtención de esputos para tinción de Gram y cultivos.

La mortalidad se ha empleado como indicador de forma universal para valorar el impacto de los PT o las GPCE en distintas enfermedades infecciosas, destacando los estudios con pacientes afectados por infecciones respiratorias:

Menéndez 2.002 (80), llevó a cabo un estudio observacional prospectivo cuyo objetivo fue determinar la adherencia a las GPCE (American Thoracic Society –ATS- y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica –SEPAR-) para el tratamiento de la NAC y la influencia de la adherencia a estas, sobre la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria. El estudio se realizó en un hospital de tercer nivel durante 13 meses. Se incluyeron 295 pacientes, con una edad media de 75 años ( $SD \pm 15$  años). La adherencia a las GPCE varió en función de las guías, siendo más alta para las guías de la ATS que para las guías de la SEPAR (87,8% vs 65,8%). La mortalidad hospitalaria fue de 10,5%. La mortalidad en el grupo de pacientes no adherentes a las guías de la SEPAR fue mayor que en los pacientes con tratamientos no adherentes a las guías de la ATS (38,7% vs 22,6%) pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,06$ ). El análisis, mediante regresión logística, estableció que la gravedad (score Fine) y la adherencia a las guías se asociaban de forma significativa e independiente a la mortalidad. La gravedad (Score Fine) se identificó como un factor de riesgo para la mortalidad ( $OR=2,8$ . 1,7-4,7 IC 95%.  $p<0,01$ ) y la adherencia a las guías ATS se asoció de forma significativa e independiente a la disminución de la mortalidad ( $OR=0,3$ . 0,14-0,95 IC 95%;  $p<0,01$ ). La duración de la estancia no mostró diferencias en relación a la adherencia con las distintas guías.

El papel protector de la adherencia a los PT frente a la mortalidad, fue también establecida por Mortensen 2.006 (81) en su estudio observacional retrospectivo de cohortes, en dos hospitales terciarios de 3 años de duración. El objetivo fue investigar la relación entre la adherencia de los protocolos de tratamiento antimicrobiano de los pacientes con NAC y la disminución de la mortalidad en las primeras 48 horas desde la admisión del paciente. Se incluyeron un total de 787 pacientes (media de edad 60 años) con neumonía adquirida en la comunidad. La adherencia a los protocolos de tratamiento ATM para NAC fue 79,4%, siendo del 82% en el caso de los pacientes ingresados en planta de hospitalización y del 69% en los pacientes ingresados en la UCI. La mortalidad fue de 2,41% (20 pacientes). La adherencia a los Protocolos de Tratamiento antimicrobiano se asoció ( $OR=0,37$ ; 0,14-0,95 IC 95%;  $p=0,04$ ) con una disminución de la mortalidad en las primeras 48 horas en pacientes con NAC.

La relación entre adherencia a los GPCE y mortalidad no se pudo establecer en el estudio de Reyes 2.007 (82), estudio observacional prospectivo multicéntrico (un gran hospital y tres comarcales) para evaluar la adherencia y su impacto a los GPCE (SEPAR) para el tratamiento de la NAC durante un año. Se incluyeron 429 pacientes (media de edad  $69\pm 16$  años) ingresados en planta. La adherencia fue de un 76,5%. La mayor parte de los tratamientos empíricos consistieron en la asociación de un betalactámico y un macrólido (57,4% de los tratamientos empíricos). Los pacientes con tratamientos ATM adherentes fueron más jóvenes que los pacientes con tratamientos no adherentes ( $>70$  años vs  $<70$  años;  $p=0,008$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con tratamientos adherentes y los pacientes con tratamientos no adherentes en cuanto a mortalidad (8,2% vs 8,5%;  $p=0,9$ ), duración de la estancia (8 vs 8 días;  $p=0,6$ ) y reingresos antes de transcurridos 30 días desde el alta (6,6% v 7,9%;  $p=0,6$ ). El análisis mediante regresión logística, muestra una asociación estadística e independiente entre la utilización de un tratamiento distinto a la asociación de betalactámico y un macrólido y el aumento de la mortalidad (OR=3. 1,2-7,3 IC 95%;  $p<0,05$ ).

El papel protector de la adherencia a las GPCE si se pudo establecer por Silveira 2.012 (83), en su estudio observacional retrospectivo para evaluar la adherencia a las GPCE (brasileñas) para la NAC y la asociación con la mortalidad a los 30 días. En hospital universitario de 501 camas, durante dos años. De los 709 pacientes con NAC, cumplían los criterios de inclusión 112 pacientes (edad media 57 años). La adherencia de los tratamientos ATM fue del 58,9%. Se estableció una asociación entre la adherencia de los tratamientos ATM y la disminución de la mortalidad a los 30 días, establecido mediante análisis multivariable (regresión de Poisson) (OR=0,85. 0,76-0,96 IC 95%;  $p<0,01$ ).

El impacto de la adherencia de los PT sobre la mortalidad también se ha determinado en el caso de los pacientes con sepsis, el estudio de Sharma 2.006 (84), estudio observacional prospectivo; el objetivo fue determinar el impacto de los protocolos para la elección del antimicrobiano para el tratamiento de las bacteriemias por *Staphylococcus aureus* (SA) en hospital terciario Universitario de 600 camas. La duración del estudio fue 18 meses de duración, se incluyeron un total de 342 pacientes con bacteriemias por SA. El 50,9% de los aislamientos fueron *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM). Los PT consideraban tratamiento adherente cuando se

trataba las bacteriemias por SARM con vancomicina y linezolid; y para *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina (SASM) cuando se trata con antibiótico  $\beta$ -lactámicos. El tratamiento antimicrobiano no fue adherente a las guías en el 35% de las bacteriemias por SARM y en el 36,9% de los casos de SASM. Se demostró un incremento de la mortalidad hospitalaria asociado a la falta de adherencia a los PT (35,0% vs 20,9%;  $p>0,005$ ) y en el caso del tratamiento de las bacteriemias por SASM. El tratamiento no adherente por vancomicina se relaciona con un retardo en la aclaramiento de la bacteriemia. No constataron diferencias en la duración de la estancia.

Se ha determinado la influencia de la adherencia a los PT y/o GPCE sobre la mortalidad y otros resultados clínicos, fundamentalmente en pacientes con neumonía:

Marras 1.998 (85), llevó a cabo un estudio observacional con dos fases, una retrospectiva y una prospectiva en Hospital universitario (1.100 camas) para evaluar las GPCE de la American Thoracic Society (ATS) para el tratamiento de la NAC: En la fase retrospectiva previa a la aplicación de las guías ATS se incluyeron 122 pacientes, el 75% de los pacientes tenían una edad superior a 65 años. En la fase prospectiva, de seis meses de duración, se incluyeron a 130 pacientes (el 75% de los pacientes tenían una edad superior a 65 años). La adherencia en la fase retrospectiva fue de un 81% y 80% en la fase prospectiva, la diferencia no fue estadísticamente significativa. La mortalidad fue idéntica en los dos grupos al igual que la duración de la estancia.

Resultados semejantes a los obtenidos por Díaz 2.003 (86), en su estudio observacional prospectivo para valorar la adherencia a las Guías nacionales (chilenas) para el tratamiento de las NAC, en un hospital universitario 550 camas durante un año El objetivo fue evaluar la adherencia y el impacto a las guías sobre los resultados clínicos. Se incluyeron un total 453 pacientes, con una edad media de 61 años (SD=19 años). La duración del estudio fue de un año. La adherencia a las guías fue de un 46%. Los pacientes con tratamientos adherente a las guías fueron más mayores (media de edad,  $\pm$  SD:  $72 \pm 16$  v/s  $65 \pm 20$  años), tenían más comorbilidades (84% versus 69%) y tenían una neumonía más grave (mayor porcentaje PSI elevados, 69% versus 49%) que los pacientes con tratamientos no adherentes. No existían diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes en cuanto a las complicaciones relacionadas con el tratamiento, terapia secuencial y duración de la estancia. El análisis

multivariable puso de manifiesto que la adherencia a las guías de tratamiento de la NAC no afectaba a la mortalidad a los 30 días.

En otros casos se demostró una relación entre adherencia y la mortalidad pero no con otros indicadores, como el estudio de Dean 2.006 (87), estudio observacional retrospectivo multicéntrico (35 hospitales estadounidenses) de 10 años de duración. El objetivo del estudio fue valorar la influencia de la adherencia a los protocolos de tratamiento antimicrobiano para la NAC sobre la mortalidad, duración de la estancia y las readmisiones. Se incluyeron un total 17.728 pacientes con una media de edad 72,3 años (SD=12). La adherencia observada osciló entre 61-100%: La adherencia se asoció como un factor protector frente a la mortalidad (OR=0,92; IC 95% 0,87-0,98; p=0,007). No se encontró relación entre la duración de la estancia y las readmisiones, con la adherencia a los PT.

Situación similar se dio en el caso de los pacientes con NN, como mostro el estudio de García 2.007 (88), un estudio intervencionista, prospectivo y controlado. El objetivo fue valorar el impacto de unos PT de tratamiento antimicrobiano de las NN. Se recogieron los datos de las Historias Clínicas de los pacientes con NN ingresados en la UCI de un hospital universitario durante un año una vez implantados los PT; y como grupo control se recopilaban los datos de los pacientes con NN ingresados en UCI durante una año antes de la implantación de los mismos. Se incluyeron un total de 165 pacientes, 69 pacientes en el grupo control y 96 en grupo intervención, con una edad media próxima a los 52 años. Se constató una disminución en la mortalidad por neumonía asociada a la aplicación de los PT (26% versus 53%; p<0,001), esta disminución no se dio para la mortalidad total (51% versus 57,9%; p=0,37), ni tampoco se da en la duración de la estancia, ni en la duración del tratamiento ATM.

Resultados semejantes se obtuvieron con pacientes ingresados en UCI, en el estudio de Frei 2.010 (61), estudio observacional retrospectivo multicéntrico (5 hospitales). El objetivo fue evaluar la adherencia a las Guías nacionales del tratamiento de la NAC en pacientes ingresados en UCI durante 6 meses. Se incluyeron 129 pacientes (media de edad 71 años). El 41% de los pacientes recibían un tratamiento de acuerdo a los Protocolos de Tratamiento. No se observaron diferencias en cuanto a la duración de la estancia, el tiempo de tratamiento antimicrobiano vía oral, ni del tiempo necesario para

alcanzar la estabilidad clínica. Si se observó un aumento de la mortalidad asociada a la no adherencia 25% vs 11% (OR=2,99; IC 95% 1,08-9,59;  $p<0,01$ ).

En algunos casos la adherencia a las GPCE pueden asociarse o no a una mejoría de la mortalidad dependiendo del tipo de neumonía, como en el estudio de Grenier 2.011 (89), estudio observacional retrospectivo en hospital universitario (686 camas), de 10 años de duración. El objetivo fue evaluar el tratamiento antimicrobiano de los pacientes con Neumonía asociada a Cuidados de Salud (NACS) y NAC; y la adherencia de los mismos a los GPCE (ATS/IDSA). Se incluyeron en el estudio un total de 3.295 pacientes con NACS (edad media 74 años) o NAC (edad media 72 años). En los pacientes no ingresados en UCI, la adherencia fue mayor en los pacientes con NAC que en los pacientes NACS (66% vs 15%;  $p<0,001$ ). La diferencia de adherencia no fue estadísticamente significativa para los pacientes con NAC y los pacientes NACS ingresados en UCI (24% vs 38%;  $p>0,001$ ). Los pacientes con NAC tenían una mayor mortalidad que los pacientes NACS (12% vs 7%;  $p=0,001$ ) y una frecuencia mayor en el uso de la ventilación mecánica (14% vs 10%;  $p=0,01$ ). La mortalidad en los pacientes con NAC fue más baja en los pacientes tratados de acuerdo a las guías de tratamiento que los tratados con tratamientos no concordantes con las mismas (6% vs 10%;  $p=0,001$ ); estableciéndose mediante regresión logística que los pacientes con NAC y tratamiento ATM adherentes a las GPCE presentaban una disminución en el riesgo de muerte (OR=0,6: 0,4-0,8 IC 95%;  $p<0,001$ ). La diferencia de mortalidad, entre pacientes con tratamientos adherentes y pacientes con tratamientos no adherentes, no se dio en los pacientes con NACS (17% vs 12%;  $p=0,4$ ).

También se ha determinado una asociación negativa entre adherencia a los GPCE y la mortalidad, en el estudio Kett 2.010 (63), estudio observacional prospectivo multicéntrico (cuatro hospitales universitarios); cuyo objetivo fue evaluar la aplicación de PT de pacientes con riesgo neumonía por microorganismos multiresistentes en las UCI de cuatro hospitales. Se incluyeron un total de 303 pacientes, la adherencia a los PT fue de 42,6%. La mortalidad antes de los 28 días fue de 24% en el grupo adherente, frente al 20% en el grupo no adherente. La supervivencia estimada Kaplan-Meier en grupo adherente era del 65%, frente 79% en el grupo no adherente ( $p<0,0042$ ). No existieron diferencias en cuanto a la duración de la estancia ni a la duración de la ventilación mecánica. En conclusión el seguimiento de estos PT está relacionado con unos peores resultados clínicos (incluyen 10 pacientes con SIDA, aunque con niveles de CD4

normales y 19 con pacientes con quimioterapia). En conclusión, la adherencia a los PT de tratamiento antimicrobiano se asocia a unos peores resultados clínicos (aumento de la mortalidad).

También se ha intentado de determinar el impacto de la adherencia a los PT, además de sobre la mortalidad, sobre otros resultados clínicos en pacientes con sepsis y pacientes con fiebre neutropénica:

Ferrer 2.009 (90), llevó a cabo un estudio observacional prospectivo multicéntrico, para evaluar de eficacia de los protocolos de tratamiento de sepsis en pacientes ingresados en UCI (77 UCIs). Se incluyeron 2.796 pacientes. Se constató que solo dos factores se asociaban con una baja mortalidad, siendo uno de ellos la administración temprana de ATM de amplio espectro de acuerdo a los Protocolos de Tratamiento en las primeras 6 horas (OR=0,67; 0,50-0,90; p=0,008) y administración drotrecogin alfa activado (OR=0,59. 0,41–0,84 IC 95%; p=0,004).

En otros estudios además de la mejoría en la mortalidad demuestran la mejora en otros indicadores, como en el estudio de Gurnami 2.010 (91), estudio intervencionista prospectivo en un hospital terciario (613 camas). El objetivo del estudio fue valorar el impacto de la implantación de los protocolos de tratamiento para el choque séptico refractario a la terapia con fluidos. El estudio se llevo a cabo durante 18 meses antes y 18 meses después de la implantación de los protocolos. Se incluyeron un total de 118 pacientes, 54 en el periodo post-implantación y 64 en el periodo pre-implantación PT. Los pacientes que recibían un tratamiento adecuado paso del 56% al 85% (p<0,001). La mortalidad hospitalaria no se modificó de forma significativa (54% vs 46%). El análisis Kaplan-Meier indicó una reducción del riesgo de la mortalidad a los 28 días en el grupo post-intervención (61% vs 33%; p<0,004). El análisis multivariable mediante regresión logística, puso de manifiesto que entre los factores protectores frente a la mortalidad se encontraba la adherencia a los Protocolos de Tratamiento antimicrobiano (OR=5,54; 1,91-16,07 IC 95%; p<0,002).

En otros casos los estudios además de la mejoría de la mortalidad nos aportan datos sobre factores predictores de la adherencia como en el caso del estudio de Rosa 2.014 (92), estudio observacional prospectivo, de 42 meses de duración. El objetivo del estudio fue determinar la adherencia a las Protocolos de tratamiento empírico antimicrobiano de amplio espectro, en pacientes neutropénicos con fiebre ingresados en

un hospital terciario. Se incluyeron un total de 169 pacientes, con una edad media en el grupo adherente 41,8 años (SD=14,5 años) y en el grupo no adherente la media de edad fue 39,4 años (SD=13,8 años). Se observó una adherencia del 53%. Mediante regresión logística se demostró que la adherencia se asociaba negativamente con la edad (OR=1,003. 1,007-1,06 IC 95%;  $p<0,01$ ) y positivamente con el número de comorbilidades (OR=0,04. 0,18-0,89 IC 95%;  $p=0,02$ ), hipotensión presente en el momento de diagnóstico de la fiebre neutropénica (OR=0,04. 0,01-0,15 IC 95%;  $p<0,001$ ), diarrea presente en el momento de diagnóstico de la fiebre neutropénica (OR=0,05. 0,02-0,11 IC 95%;  $p<0,001$ ), dolor perianal presente en el momento de diagnóstico de la fiebre neutropénica (OR=0,07. 0,02-0,21 IC 95%;  $p<0,001$ ), sospecha de infección en la cavidad bucal (OR=0,05. 0,01-0,21 IC 95%;  $p<0,001$ ) y manifestaciones cutáneas de infección (OR=0,04. 0,01-0,11 IC 95%;  $p<0,001$ ). La adherencia es del 20,7% en el grupo de los pacientes fallecidos frente 56,1% en los pacientes que alcanzan la curación. El análisis multivariable de los factores pronósticos de la mortalidad a los 28 días en pacientes con fiebre neutropénica, pone de manifiesto como único factor protector fue la adherencia a las PT (OR=0,36. 0,14-0,92. IC 95%;  $p=0,03$ ).

En otros estudios, el ámbito de investigación no son pacientes con una determinada enfermedad infecciosa, sino que son los pacientes ingresados en un determinado servicio, en los que se determinó la influencia de los PT sobre la mortalidad:

Mol 2.005 (93), llevó a cabo un estudio intervencionista prospectivo de series ininterrumpidas. El objetivo fue mostrar la eficacia de la difusión de los PT en formato electrónico, complementada con una estrategia educativa para incrementar la adherencia a los mismos. Durante 7,5 meses, se recogieron datos para establecer el nivel basal, los PT eran introducidos en los 5 meses siguientes, cinco meses después se dieron sesiones por expertos y por último durante 9 meses se recogieron los datos post-intervención. El estudio se realizó en un departamento de Medicina Interna (Neumología, UCI, Medicina Interna, Digestivo y Nefrología) con 190 camas (5.000 episodios año) de Hospital Terciario. Se estudiaron un total 7.411 prescripciones de ATM correspondientes a un total 2.869 pacientes, con edad media próxima a los 60 años. La exposición a los antimicrobianos fue 2,60 ATM por paciente. La estancia media fue de 11 días. Se observó un incremento de la adherencia del 67% inicial hasta el 86% final. La adherencia se incrementó en todos los procesos infecciosos, siendo la

adherencia final más elevada para fiebre neutropénica, ITU e infecciones de tracto respiratorio inferior; menores del 80% para sepsis y enfermedades intra-abdominales. El porcentaje de exposición a los ATM se incremento desde 43% (SD 5%) hasta un 52% (SD=3%) de los pacientes ingresados. No se modificó la estancia media ni el coste del tratamiento ATM de forma significativa y se registro un descenso en la mortalidad global hospitalaria desde 10% a un 7% ( $p<0,001$ ).

Resultados semejantes obtuvo Galayduyk 2.008 (94), en su estudio observacional prospectivo de 4,5 meses de duración en pacientes ingresados en servicio de urgencias y/o en Servicio Medicina Interna, cuyo objetivo era evaluar la adherencia a los PT y la mejora en los cuidados al paciente. De 534 pacientes ingresados, el 14,9% eran diagnosticados de alguna enfermedad infecciosa. El 80,7% recibían un tratamiento ATM de acuerdo a los PT. La mortalidad en el grupo de pacientes con tratamientos adherentes fue del 7,9%, en contraste con la mortalidad en el grupo de pacientes no adherentes que fue del 24% ( $p<0,0001$ ). La mortalidad es tres veces mayor en el grupo de pacientes no adherentes, frente al grupo de pacientes con tratamientos adherentes. El análisis multivariable mostro como factores predictores de buenos resultados clínicos: recibir un tratamiento ATM adecuado antes de 6 horas (OR=2,8. 1,4-5,7 IC 95%;  $p<0,0001$ ), ausencia de sepsis (OR=4,5, 2,0-10,4 IC 95%;  $p<0,0001$ ) y la falta de cultivos positivos (OR=2,2. 1,4-4,4 IC 95%;  $p<0,0001$ ).

La disminución de la mortalidad asociada a la adherencia a los PT se observó también en pacientes críticos el estudio de Baudel 2.009 (95), estudio observacional prospectivo de 6 meses de duración con pacientes con tratamiento antimicrobiano ingresados en UCI de Hospital docente. El objetivo del estudio fue identificar a los prescriptores de tratamientos no adherentes con los PT y determinar si existe relación entre la no adherencia y la mortalidad debida a la infección para la que se prescribió el ATM. De los 374 ingresados en la UCI, 101 (edad media  $60,8\pm 16,7$  años) estuvieron en tratamiento con ATM, con un total de 132 prescripciones (1,32 ATM/paciente). El 64% de los tratamientos fueron concordantes con los PT. El 11% de los tratamientos eran correctos y el 89% eran incorrectos. Los ATM más empleados, expresados en número de prescripciones, fueron los betalactámicos (57%), macrólidos (20%) y flourquinolonas (11%). El análisis estadístico mostró como único predictor de la infección adquirida en el hospital el tratamiento inapropiado ( $p = 0,0475$ ). Y como factores de riesgo para la mortalidad hospitalaria, el tratamiento empírico inapropiado

para la infección inicial (OR = 14,64. 2,17–98,97 IC 95%; p = 0,006), prescripción de fluorquinolonas (OR = 8,22. 1,88–35,95 IC 95%; p = 0,005) y valor elevado Simplified Acute Physiology Score II score (OR = 1,04. 1,01–1,07 IC 95%; p= 0,02). Por lo que se estableció que la no adherencia a los PT estaba asociada a una mayor mortalidad.

Además de la influencia de la adherencia a los PT o GPCE sobre la mortalidad en pacientes con neumonía, algunos estudios han establecido la influencia también sobre la duración de la estancia hospitalaria:

Ewig 2.000 (96), llevó a cabo un estudio observacional prospectivo de 21 meses de duración en un hospital de 200 camas que carecía de laboratorio de microbiología. El objetivo fue estudiar el manejo de los pacientes con NAC y evaluar si el tratamiento antimicrobiano empírico se ajusta a las GPCE europeas (ERS). Se incluyeron 232 pacientes con una edad media de 69±17 años. La adherencia del tratamiento empírico inicial a las GPCE europeas fue del 75%, siendo más baja en los pacientes con NAC leve (75%) y severa (14%) frente a los pacientes con NAC moderada (81%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,0001). El fracaso de tratamiento inicial fue más frecuente en pacientes con tratamientos no adherentes que los pacientes con tratamientos adherentes (29% versus 18%; p=0,07), de igual forma la adherencia a los GPCE se asoció con una menor duración de la estancia hospitalaria (17±11 días vs 14±8 días; p=0,03). No existió variación de la mortalidad cuando variaba la adherencia a las GPCE (8% vs 6%; p=0,55).

El incremento de la estancia hospitalaria asociado a la falta de adherencia se observó también en el estudio multicéntrico de Malone 2.001 (97), estudio observacional retrospectivo en 5 hospitales. El objetivo fue determinar la adherencia a las GPCE (ATS) para el tratamiento de la NAC, durante 6 meses. Se estudiaron las historias clínicas de 330 pacientes con NAC, con una edad media de 71,8 ± 16,3 años. La adherencia a las GPCE (ATS) fue de 84,5%. En el 80% de los pacientes se realizó un cultivo, el 27,5% de los cultivos fueron positivos. El análisis multivariable mediante regresión logística, estableció una asociación entre el incremento de la mortalidad y la no adherencia a las GPCE (OR=4,46. 1,38-14,43 IC 95%; p<0,01), disminución de la función renal (OR=7,72. 1,70-35,04 IC 95%; p<0,01), y el incremento de la edad (OR=1,06. 1,01-1,12 IC 95%; p<0,01). Entre los distintos factores predictores de una

mayor duración de la estancia hospitalaria, se encontró la no adherencia a GPCE ( $p<0,0001$ ) y la edad ( $p<0,007$ ).

En la línea del estudio anterior se situaron los resultados de Capelastegi 2.004 (98), en su un estudio intervencionista prospectivo controlado multicéntrico, en Hospital General de 400 camas. El objetivo fue determinar el impacto de la implantación de unos Protocolos de tratamiento de la NAC. El estudio se llevo a cabo en dos fases de 19 meses de duración cada una, la primera retrospectiva previa a la implantación del Protocolo (377 pacientes) y la segunda prospectiva después de la implantación de los protocolos (417 pacientes). La media de edad de los pacientes fue próxima a los 70 años en las dos fases. Además como grupo de control se incluyeron durante los dos periodos a los pacientes con NAC de 4 hospitales (pre intervención 467 pacientes, post intervención 654 pacientes). La implementación de las Guías, en cuanto a la elección del ATM, fue de un 93,8% y tuvo como resultado una menor duración del tratamiento ATM (12,9 días vs 11,4 días;  $p<0,001$ ) y una menor duración del tratamiento ATM vía IV (4,5 días-3,2 días;  $p<0,001$ ). También se produjo una mejora en la cobertura frente a los patógenos atípicos ( $p>0,001$ ) y una mejora en la adecuación del tratamiento ATM (71,4%-89%;  $p<0,001$ ). El estudio multivariable reveló una disminución de la mortalidad a los 30 días (OR=2,14; IC 95% 1,23-3,72;  $p<0,01$ ) y la mortalidad hospitalaria (OR=2,46; IC 95 1,37-4,41;  $p<0,01$ ), junto a una reducción de la estancia hospitalaria de 1,8 días ( $p<0,001$ ). En los hospitales del grupo control no se dieron cambios estadísticamente significativos en los indicadores estudiados.

La reducción de la duración de la estancia puede ir acompañada de la mejoría de algún indicador clínico, diferente de la mortalidad, como el estudio de Frei 2.006 (99), un estudio observacional retrospectivo multicéntrico (5 hospitales). El objetivo de estudio fue determinar la adherencia a las Guías Nacionales para el tratamiento de las NAC y su impacto sobre el tiempo necesario para alcanzar la estabilidad clínica, la terapia secuencial, duración de la estancia y la mortalidad. En el estudio se incluyeron 631 pacientes, durante seis meses. La adherencia fue de un 57% y se observó una asociación estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ) entre la adherencia a las guías de tratamiento y una disminución del tiempo para alcanzar la estabilidad clínica, el paso de la vía IV a la vía oral, la duración de la estancia y una dudosa disminución de la mortalidad (OR=0,40. IC 95% 0,12-1,41;  $p<0,5$ ).

En algunos casos la reducción de la mortalidad y la estancia hospitalaria no queda claramente determinada o no afecta por igual a los pacientes como el caso del estudio de Dambrava 2.008 (100), en su estudio observacional prospectivo de un año de duración en hospital universitario de 800 camas. El objetivo fue determinar la asociación entre la adherencia a las GPCE (guías ATS) para tratar la NAC en pacientes hospitalizados, la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria. Se incluyeron en el estudio 780 pacientes con NAC, con una edad media  $64,4 \pm 19,2$  años. Se excluyeron los pacientes procedentes de residencias. La adherencia a las GPCE fue del 84%, siendo menor la adherencia en pacientes críticos ingresados en UCI que fue de 52%. La mortalidad global fue 4,1%, siendo menor entre los pacientes que recibieron tratamientos adherentes que en los no adherentes (3% vs 10,6%;  $p=0,001$ ); sin embargo, el análisis multivariable mediante regresión logística no confirmó que la adherencia de los tratamientos antimicrobianos como factor de protección frente a la mortalidad. La duración de la estancia hospitalaria fue diferente entre los pacientes con tratamiento adherente y los pacientes con tratamientos no adherentes (7,6 vs 10,4 días;  $p=0,004$ ), excepto para los pacientes ingresados en UCI donde la diferencia no fue estadísticamente significativa. El análisis multivariable estableció que la una menor duración de la estancia hospitalaria se asoció con una mayor adherencia de los tratamientos antimicrobianos a las GPCE (ATS) (OR=0,60. 0,36-0,99 IC 95%;  $p=0,049$ ).

La disminución de la estancia hospitalaria junto con la reducción del tiempo para alcanzar la estabilidad clínica se puede dar de forma simultánea a una disminución de la mortalidad, como observó Arnold 2.009 (59), en su estudio observacional retrospectivo multicéntrico internacional con pacientes con NAC mayores de 64 años. El objetivo fue determinar el impacto de la adherencia a las Guías IDSA/ATS. Se incluyeron en el estudio un total de 1.649 pacientes, con una adherencia media a las guías 59,13%. La adherencia a las guías presentaba una asociación estadísticamente significativa con la disminución del tiempo necesario para alcanzar la estabilidad clínica. La proporción de pacientes que alcanzan la estabilidad clínica a los 7 días fue del 71% (IC 95%, 68%-74%) para los pacientes adherentes y del 57% (IC 95%, 53%-61%) ( $p<0,01$ ) para los pacientes no adherentes; también se asoció la adherencia con una reducción de estancia hospitalaria (8 días vs 10 días;  $p<0,01$ ) y disminución en la mortalidad hospitalaria (8%. 7%-10% IC 95% vs 17%. 14%-20% IC 95%;  $p=0,01$ ).

La adherencia a los GPCE se asocia a disminución de la estancia hospitalaria y de la mortalidad junto con una reducción del coste del tratamiento como el estudio multicéntrico de Wilke 2.011 (101), estudio observacional retrospectivo basado en el estudio de las Historias Clínicas (HC) de 5 hospitales de tercer nivel. Se estudiaron las HC de 895 pacientes con NN o NAVM ingresados en UCI. El objetivo fue determinar la adherencia del tratamiento inicial intravenoso a las GPCE alemanas (PEG). Se seleccionaron a 221 pacientes de una edad media entorno a los 64 años. El 48,42% de los tratamientos empíricos intravenosos iniciales fueron adherentes a las PEG. Los pacientes con tratamientos ATM adherentes presentaban unos mejores resultados clínicos (supervivencia y duración de la estancia) que los no adherentes (82% vs 47%;  $p<0,001$ ). El análisis multivariable reveló una asociación significativa e independiente entre el éxito del tratamiento adherente a los Protocolos Nacionales (PEG) (OR=5,281. 2,712-12,497 IC 95%;  $P<0,001$ ). La supervivencia para el total de los pacientes del estudio fue de 80%, 86% para los pacientes con tratamientos adecuados y 74% para los tratamientos inadecuados ( $p=0,021$ ). La adherencia a las guías nacionales se asoció con una reducción de la estancia (23,9 vs 28,3 días;  $p<0,022$ ), menos horas de ventilación mecánica (175 vs 274 horas;  $p=0,001$ ) e incurrieron en un menor gasto total (20.033 € vs 36.139 €,  $p=0,006$ ) y un menor gasto en la UCI (13.308 € vs 18.666 €,  $p<0,003$ ). La adherencia a las guías nacionales no se asoció con una disminución del gasto en antimicrobianos. Los resultados extrapolados al Sistema Sanitario Alemán supondrían 2.042 vidas salvadas y un ahorro de 125 millones de euros.

La reducción de la duración de la estancia hospitalaria asociada a la adherencia a las GPCE pero no de la mortalidad fue observada por Triantafyllidis 2.012 (102), en su estudio observacional prospectivo. El objetivo fue determinar la adherencia a las GPCE (IDSA) para el tratamiento de la NAC y su impacto en Hospital General (800 camas) durante siete meses. Se incluyeron un total de 252 pacientes con una edad media de  $56,3\pm 22,2$  años. La adherencia a las guías IDSA fue de un 60%. La duración de la estancia hospitalaria fue menor en los pacientes con tratamientos adherentes que los pacientes con tratamientos no adherentes a las guías IDSA ( $10,1\pm 12,1$  vs  $12,2\pm 11,3$  días;  $p=0,007$ ). La mortalidad fue del 12,3%; no hubo diferencias estadísticamente significativas en términos de mortalidad entre los pacientes con tratamiento adherentes y no adherentes.

La reducción de la duración de la estancia hospitalaria y mortalidad puede observarse de forma simultánea en pacientes adherentes a los protocolos, pero no ser confirmada por el análisis estadístico posterior como en el estudio de Pradelli 2.014 (103), en su estudio observacional prospectivo de año de duración. El objetivo del estudio fue determinar el impacto de la modificación de los PT para el tratamiento de los pacientes con NAC en un Hospital Universitario (1.600 camas). Los resultados de este estudio se compararon con los datos correspondientes a un año anterior a la modificación del PT y no fueron concordantes con la modificación del PT. Se incluyeron 1.370 pacientes, 847 pacientes (edad media= 65±18 años) fueron concordantes con el PT modificado (61,8%, grupo 1) y 523 pacientes (edad media =65±19 años) con tratamientos no concordantes (38,2%, grupo 2). La gravedad de los pacientes era similar en ambos grupos PSI (Pneumonia Severity Index) (82 vs 83,  $p>0,5$ ). La duración de la estancia media fue menor en el grupo 1 que en el grupo 2 (7,6 vs 9,1 días;  $p<0,001$ ). La combinación de ingreso en UCI y mortalidad es menor en el grupo 1 que en el grupo 2 (5,4 vs 9,9%;  $p=0,001$ ). El análisis mediante regresión logística pone de manifiesto la asociación estadística e independiente entre la concordancia a los nuevos PT y la disminución de la duración de la estancia (OR=1,85; 1,20-2,88 IC 95%;  $p<0,005$ ).

La influencia de los PT sobre la duración de la estancia se ha establecido en pacientes con Infecciones del Tracto Urinario (ITU), Spoorenberg 2.014 (104), llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo multicéntrico. El objetivo fue a evaluar el tratamiento antimicrobiano de las ITU complicadas, para definir indicadores de calidad y determinar su impacto en la duración de la estancia. Se incluyeron un total de 1.252 pacientes con ITU complicadas, con una edad media de 63,1 años, ingresados en servicios de medicina interna y urología de 19 hospitales. Se estudiaron las HC de los pacientes con ITU complicadas correspondientes a 10 meses. La adherencia en base a las GPCE nacionales (holandesas) fue 65,6% y a los PT locales fue 46,3%. La aplicación de la TSP fue 54,3%. La adherencia a los resultados del antibiograma fue 71,7%. La adherencia de los tratamientos a las guías locales (no en el caso de las nacionales) se asoció con una menor duración de la estancia hospitalaria (4,8 vs 9,1 días;  $p<0,001$ ) y una más temprana aplicación del paso de la vía IV a la oral (7,2 vs 9,3 días;  $p<0,05$ ) frente a los pacientes con tratamientos no adherentes a las PT. No apareció asociación entre adherencia a las guías (locales o nacionales) y mortalidad o los ingresos en UCI.

La influencia de la adherencia a los PT sobre la duración de la estancia hospitalaria se ha establecido también en el caso de pacientes con enfermedad infecciosa, en un estudio y en un meta-análisis:

Lutters 2.009 (105), llevó a cabo un estudio intervencionista prospectivo con pacientes con enfermedad infecciosa en Hospital geriátrico de 304 camas. El objetivo fue valorar intervención multifacética, que incluía la introducción de PT y la difusión de bibliografía sobre enfermedades infecciosas en geriatría, sobre el consumo de los ATM y el coste del tratamiento en paciente ancianos con sospecha de Infecciones del Tracto Urinario (ITU) e infecciones respiratorias. Se incluyeron 3.383 pacientes (media de edad de 84 años) de los cuales 680 (20%) recibían al menos un ATM. Se observó una reducción de la exposición a los ATM durante el estudio de un 15% ( $p=0,08$ ), una disminución del 26% en el número de ATM administrados ( $p<0,001$ ) y una disminución 54 francos suizos/por paciente ( $p<0,001$ ) entre la fase pre-intervención y la fase post-intervención. La adherencia determinada mediante un estudio de punto de prevalencia de tres meses de duración, en el que se estudiaron 110 pacientes fue del 75%. Estos resultados se produjeron con una disminución en la duración de estancia (36 vs 31,  $p<0,001$ ) y sin que se modifique la mortalidad hospitalaria (12,1% vs 12,1%,  $p<0,95$ ).

Schuts 2.016 (106), llevó a cabo un meta-análisis para evaluar el impacto de distintas medidas de política antibiótica sobre alguno de los siguientes aspectos: resultados clínicos, efectos adversos, coste y resistencias bacterianas. Se analizaron un total de 22.017 estudios de los que se incluyeron en el meta-análisis un total de 145 estudios. Se identificaron 14 objetivos de política antibiótica, y en siete, las Guías de tratamiento empírico, desescalada terapéutica, terapia secuencial, monitorización de los antibióticos, lista de antibióticos restringidos y la consulta a expertos, mostraron beneficios en uno o más de los cuatro aspectos estudiados. La adherencia a las Guías de tratamiento empírico (se incluyeron un total de 40 estudios) se asoció con una reducción del riesgo relativo de la mortalidad del 35% (OR= 0,65. 0,54–0,80; IC 95%  $p<0,0001$ ) y para la desescalada terapéutica del 66% (OR=0,44. 0,30–0,66; IC 95%,  $p<0,0001$ ). La adherencia a las guías de tratamiento empírico también se asoció a una disminución de la estancia hospitalaria y un menor coste de los tratamientos.

La adherencia a los PT esta también relacionada a las recaídas de pacientes ingresados en UCI con Neumonías Asociadas a Ventilación Mecánica (NAVM), como mostro el estudio de Ibrahim 2.001 (107), estudio intervencionista prospectivo antes y después de la introducción de los PT de 10 meses de duración, en pacientes con NAVM ingresados un UCI de un Hospital General Universitario (1.000 camas). Se incluyeron un total 102 pacientes, 50 pacientes en el grupo anterior a la introducción de los PT (edad media=62,5±18,4 años) y 52 en el grupo posterior a la intervención (edad media=56,4±17,5 años). Se observó una mejoría después de la introducción del PT en la elección adecuada del tratamiento antimicrobiano (94,2% vs. 48,0%;  $p>0,01$ ), en duración del tratamiento ( $8,6 \pm 5,1$  días vs.  $14,8 \pm 8,1$  días;  $p<0,001$ ) y en las recaídas (24,0% vs. 7,7%;  $p=0,03$ ). No hay diferencias entre los dos grupos en cuanto a mortalidad, ni en cuanto a la duración de la estancia hospitalaria y a la estancia en UCI. Se puso de manifiesto que una adherencia elevada a los PT empírico y la aplicación de los PT tiene un impacto positivo en los resultados clínicos asociada a la disminución del número de recaídas (24,0% vs. 7,7%,  $p=0,030$ ).

En tres estudios con pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad se observó una disminución del fallo terapéutico asociado a la adherencia a los PT:

Menéndez 2.005 (108), llevó a cabo un estudio observacional prospectivo multicéntrico (15 hospitales españoles) con pacientes con NAC. El objetivo fue determinar la adherencia a las Guías nacionales para el tratamiento de la NAC e identificar los factores predictores de la adherencia a los Protocolos de Tratamiento antimicrobiano de las NAC. Se Incluyeron un total de 1.228 pacientes durante 7 meses. La adherencia observada fue 79,7%, variando entre hospitales 47%-97%. La adherencia fue del 79,7% en los pacientes ingresados en admisión, de un 80% en pacientes hospitalizados y de un 67,4% en los pacientes ingresados en UCI. En pacientes hospitalizados la adherencia varió en función del tipo de facultativos: neumólogos (81%), neumólogos residentes (85%), otros residentes (82%) y otros especialistas (71%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ). En pacientes ingresados en UCI la adherencia varió en función del facultativo siendo del 71% para los neumólogos, del 63% para los neumólogos residentes, del 91% para otros residentes y del 54% para otros especialistas; siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ). No hubo diferencias en la adherencia relacionadas con la edad, el sexo y el consumo de tabaco o alcohol de los pacientes, pero si para las neumonías graves y cuando existen

comorbilidades, disminuyó la adherencia cuando el prescriptor no es un neumólogo o residente de neumología. El resultado del análisis de los resultados mediante regresión logística puso de manifiesto que los factores de riesgo para una baja adherencia fueron: ser desempleado, tratamiento antimicrobiano previo, confusión, hipertensión e ingreso en UCI. Como factores relacionados con una alta adherencia eran el centro hospitalario, la formación del facultativo y neumonías complicadas. La mortalidad fue del 6,1%, ajustando a la gravedad de la neumonía, la adherencia se mostró como un factor protector frente a la mortalidad (OR=0,55; 0,3-0,9 IC 95%;  $p<0,05$ ). El fallo del tratamiento fue del 14,2%, siendo la adherencia a las guías de tratamiento un factor de protección para el fallo terapéutico (OR=0,65; 0,5-0,9 IC 95%;  $p<0,5$ ). El estudio multivariable mediante regresión logística después de ajustar inicialmente la severidad, la adherencia a las guías y tratamiento prescrito por un neumólogo o un residente era un factor protector del fallo del tratamiento, mientras que solo la adherencia es un factor de protección frente a la mortalidad.

EL impacto de la adherencia a los PT empírico sobre el fracaso terapéutico se demostró en el estudio de Blasi 2.008 (109), estudio intervencionista prospectivo controlado multicéntrico de 12 meses de duración. El objetivo del estudio fue determinar el impacto de la adherencia a los protocolos de tratamiento de tratamiento NAC sobre los resultados clínicos de los pacientes ingresados en 31 Servicios de Medicina Interna. El estudio tuvo tres fases: la primera fase retrospectiva con 1.443; la segunda fase de implantación de Protocolos de Tratamiento y una tercera fase prospectiva con 1.404 pacientes. La media de edad de los pacientes fue de 79 años (19-107 años). La adherencia pasó del 33% al 43% ( $p<0,001$ ), siendo menor la adherencia cuando aumenta la gravedad de la NAC. Apareció una ventaja estadísticamente significativa para los pacientes con tratamiento adherentes frente a los no adherentes en términos de fracaso terapéutico (OR=0,74; 0,6-0,9 IC 95%;  $p<0,004$ ) pero no en términos de mortalidad (OR=0,77; 0,58-1,04 IC 95%;  $p<0,082$ ).

La reducción de la mortalidad y del fallo terapéutico se pusieron de manifiesto también cuando se excluían a los pacientes críticos, en el estudio de McCabe 2.009 (58), un estudio observacional retrospectivo multicéntrico (113 hospitales) de 4 años de duración. El objetivo del estudio fue investigar si la adherencia a las Guías nacionales de tratamiento para pacientes con NAC se asociaban a una mejora con la supervivencia y otros resultados clínicos en pacientes ingresados en servicios médicos (excepto UCI).

Se estudiaron un total 54.619 episodios. La edad media de los pacientes fue próxima a los 71 años. El 66% de los pacientes recibían un tratamiento ATM de acuerdo a las guías nacionales. Los pacientes con tratamientos adherentes fueron más jóvenes, mujeres, más graves y con más comorbilidades al ingreso. La mortalidad fue de un 5,8%, siendo menor en los pacientes adherentes (OR=0,76, 0,70-0,8 IC 95%; p<0,05), al igual que la duración de la estancia se reducía en 0,66 días por episodio y la duración del tratamiento IV (p<0,001). Análisis multivariable y el análisis mediante regresión logística mostro un efecto protector de la adherencia a las GPCE frente a los efectos indeseables, incluido el fallo respiratorio (OR=0,70. 0,63-0,77 IC 95; p<0,05), sepsis (OR=0,83. 0,72-0,96 IC 95; p<0,05) y el fallo renal (OR=0,79; 0,67-0,94 IC 95; p<0,05).

Son varios los indicadores clínicos que se utilizan en los estudios para determinar el impacto de los PT o las GPCE:

Asadi 2.013 (110), llevó a cabo un estudio observacional prospectivo y multicéntrico. Se incluyeron a 3.203 pacientes hospitalizados con neumonía graves, durante tres años. El objetivo fue valorar la relación entre mortalidad y la adherencia a los GPCE. La mortalidad fue del 10%, 9,1% eran admitidos en UCI y el 17,8% de los pacientes estuvieron en riesgo de ingresar en UCI o morir. La adherencia fue 78,23%, la media de edad fue mayor en los pacientes con tratamientos adherentes que en los pacientes con tratamientos no adherentes (70±18 vs 66±19 años; p<0,001), al igual que el porcentaje de pacientes con edad mayor de 65 años (68,8% vs 58,5%; p<0,001). El análisis multivariable mostró que no existe relación entre la mortalidad y la adherencia a las Guías de tratamiento (9,2% vs 12,9%) (OR=0,822; 0,61–1,09 IC 95%; p=0,16) pero sí se asoció la adherencia cuando se tienen en cuenta de forma combinada las disminución de la mortalidad o el ingreso en UCI (14,7% vs. 29,0%; OR=0,44; 0,36–0,54 IC 95%; p<0,0001).

Se pueden demostrar mejoras del tratamiento antimicrobiano asociados a incrementos de la adherencia a los PT sin que se modifiquen otros indicadores, como en el estudio de Hecker 2.014 (111), estudio intervencionista prospectivo de un año de duración de series interrumpidas, cuyo objetivo fue evaluar la implantación de la prescripción electrónica y la posterior implantación de auditorías con feed-back sobre la adherencia a los protocolos de tratamiento de las ITU, en un Hospital de primer nivel. La población

de estudio fue mujeres entre 18-65 años, no existían diferencias entre el periodo basal, el periodo post introducción de la prescripción electrónica y el periodo post introducción de las auditorías con feed-back. Se incluyeron 200 pacientes en cada periodo (edad media 30 años, rango de 21 a 43 años). Se detectó un incremento de la adherencia, desde el 34% (nivel basal), al 68% (1º periodo) y al 82% (2º periodo) ( $p \leq 0,015$  para cada periodo); además se constató una disminución de la frecuencia en las cistitis no complicadas desde 44% (nivel basal) al 14% (1º periodo) y al 13% (2º periodo) ( $p \leq 0,001$  y  $p = 0,7$  respectivamente). Adicionalmente se observó una disminución de los días de tratamiento antimicrobiano innecesario por cada 200 pacientes, desde los 250 días, a los 119 días y 52 días ( $p < 0,01$  para cada periodo). Además no se observó empeoramiento en otros los resultados clínicos: no se observaron diferencias entre los distintos periodos en el fallo del tratamiento, frecuencia de aparición de efectos adversos y tampoco se modificaba los porcentajes de resistencias *Escherichia coli* a los antimicrobianos empleados en tratamiento de las ITU.

Mejoras del tratamiento antimicrobiano asociados a la adherencia a los PT o GPCE se han determinado en pacientes con neumonías:

Miletin 2.001 (112), llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo cuyo objetivo fue valorar la adherencia a los PT y/o GPCE (ATS) para el tratamiento de Neumonías Nosocomiales (NN) de un hospital terciario (1100 camas) durante 10 meses. Se estudiaron las HC. Se incluyeron un total 115 pacientes con NN. El 65% de los pacientes recibían un tratamiento empírico y el 35 % dirigido de acuerdo a los datos microbiológicos. La adherencia a los PT o GPCE (ATS) fue del 49%, siendo mayor en los servicios médicos que en los quirúrgicos (66,6% versus 39,6%;  $p < 0,04$ ). El número de ATM prescritos a los pacientes con NN con tratamientos adherentes fue menor que los pacientes con tratamientos no adherentes ( $1,2 \pm 0,6$  vs  $1,7 \pm 0,4$ ;  $p < 0,001$ ). La adherencia a los PT y/o GPCE no tuvo efecto sobre la mortalidad o la duración de la estancia.

Se evidenció una mayor probabilidad de mejoría asociado a la adherencia a los PT en el estudio de Huvent-Grelle 2.004 (113), estudio observacional retrospectivo. El objetivo fue evaluar los Protocolos de Tratamiento (PT) de las neumonías (NN, NAC y NACS) en pacientes mayores de 65 años hospitalizados en un departamento de medicina interna y geriatría. Se estudio las HC correspondientes a 18 meses. Se incluyeron un total de

112 pacientes con una edad media de  $80 \pm 8$  años. La NAC representó el 46%, la NACS el 22% y NN el 31% de los casos de neumonías. La adherencia a los PT fue el 57%. Se constató una mayor probabilidad de mejora dentro de las 72 horas cuando los tratamientos son adherentes con los PT (70,31% versus 47,91%;  $p=0,01$ ). La mortalidad hospitalaria fue del 25%, similar en ambos grupos (61,11% vs 55%;  $p>0,05$ ).

La relación entre adherencia a los PT empírica se asoció a una mejoría de la terapia antibiótica en el estudio de Wilde 2.012 (114), estudio observacional retrospectivo y cuasi-experimental, realizado con pacientes de tres UCI de un Hospital terciario. El objetivo fue determinar la adherencia a los protocolos de tratamiento (en formato electrónico) de las neumonías asociadas a ventilación mecánica. El estudio se realizó en dos períodos, uno en el que fue obligatorio el uso de una aplicación informática para cumplimentación del protocolo de tratamiento y un segundo periodo en que el uso de esta herramienta fue opcional. En el primer periodo se incluyeron 72 pacientes con una media de edad 56,3 años ( $SD=20,4$  años), con una duración de 12 meses y una adherencia cercana al 100%. En el segundo periodo se incluyeron 64 pacientes, de edad media 58,3 años ( $SD=18,6$  años), con una duración 10 meses, el uso de la aplicación fue de un 40% y la adherencia disminuyó al 56%. No existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, edad y comorbilidades entre los pacientes de los dos periodos. Durante el segundo periodo los pacientes tratados de acuerdo a los protocolos recibían un ATM adecuado en el 82,4% frente al 36,1% cuando el facultativo prescribía libremente. La duración del tratamiento también se acortó cuando los tratamientos se prescriben de acuerdo a los protocolos ( $0,43 \pm 1,14$  versus  $1,12 \pm 1,36$  días;  $p=0,003$ ). Mediante regresión logística se determinó que el uso de la aplicación y la alta adherencia consecuente es la única variable que se asocia con una adecuada terapia antibiótica (OR 4,8 IC 95%, 2,1–10,9;  $p>0,05$ ). No existían diferencias en cuanto a la mortalidad entre los dos periodos. Además también se observó una mayor proporción de desescalada en la terapia antipseudomonas (85.0% vs 33.3%,  $p=0.006$ ).

La relación entre adherencia a los PT y duración del tratamiento fue observado por Hogli 2.013 (115), en un estudio intervencionista prospectivo. La intervención consistió en la difusión de la actualización de los PT para el tratamiento de la NAC y de la exacerbación de la EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) y la implementación de unas auditorias con feedback. El objetivo de la intervención fue mejorar el tratamiento empírico de los ATM en un departamento de Neumología (16

camas) de un Hospital de 500 camas. La duración de la fase pre- y post-intervención fue 9 y 6 meses respectivamente. Se incluyeron 253 pacientes en la fase pre-intervención y 155 pacientes en la fase post-intervención (edad media de 72 años para la totalidad de los pacientes). La adherencia a los PT se incrementó después de la intervención (61,7% vs 83,8%;  $p=0,001$ ) y la media de la duración del tratamiento disminuyó (11,2% vs 10,4 días;  $p=0,015$ ). No hubo diferencias en cuanto a mortalidad, duración de la estancia y readmisiones. Se puso de manifiesto que cuando se combinan medidas de política antibiótica se maximizan los resultados.

La relación entre adherencia a los PT y mejora del tratamiento antimicrobiano se ha establecido en pacientes con Infecciones del Tracto Urinario (ITU):

En algunos casos se pone de manifiesto que la aprobación de unos PT no supone mejoras en el tratamiento antimicrobiano como muestra el estudio de Arnaud 2.005 (116), estudio observacional en dos fases, una retrospectiva y prospectiva. La duración del estudio fue de 24 meses, 12 meses antes y 12 meses después de la implantación de los PT para el tratamiento de las ITU. El objetivo del estudio fue determinar el impacto de la implantación de los PT para el tratamiento de las ITU, en dos departamentos, uno médico y otro quirúrgico. Se incluyeron un total de 1.086 pacientes con una edad media superior a los 60 años. La adherencia a las guías fue de un 30%, los pacientes más adherentes son hombres, mayores (62,9 años). El porcentaje de tratamiento ATM conforme a la situación clínica no cambió significativamente (41,8% vs 38,7%,  $p=0,299$ ), pero el porcentaje de prescripciones adecuado disminuyó desde 30,4% a 15,7% ( $p=0,0022$ ). Los porcentajes de tratamientos correctos y justificados también disminuyó pero de forma distinta en el departamento médico (45,0% vs 46,6%) y el departamento quirúrgico (13,1% vs 36,5%). En este caso mostró que la aprobación de unos PT no garantizan una mejora en los resultados clínicos. La duración de la estancia hospitalaria no se modificó. Los autores concluyeron que necesario la implicación de la dirección para que los PT sean efectivos.

Por el contrario otros datos respaldan el papel de los PT empírico en mejoras del tratamiento de las ITU como los datos aportados por Stéphan 2.006 (117), en su estudio intervencionista prospectivo y controlado. Llevado a cabo en hospital universitario antes y después de una intervención multifacética, que incluyen la aprobación PT para pacientes con ITU en pacientes con cirugía ortopédica o abdominal. Se incluyeron un

total de 1.328 pacientes con una edad media próxima a los 60 años. La incidencia de ITU disminuyó 10,4 a 3,9 por cada 100 pacientes en el grupo de intervención (OR 0,41; 0,20-0,79 IC 95%;  $p=0,004$ ), además aumentó el porcentaje de pacientes con una duración de cateterización menor o igual a 3 días (51,5% vs 67%;  $p=0,04$ ). La adherencia fue de un 82,2%, se produjo una disminución de las ITU con el consiguiente descenso en el uso de ATM (17,9-15,6 DDD/100 pacientes;  $p<0,005$ ); manteniéndose constante el consumo de ATM en otras enfermedades infecciosas (neumonía, infecciones en lugar de incisión y bacteriemias) donde no se cumplió la intervención. La adherencia y la disminución del uso de ATM se mantuvo constante dos años después de la introducción de la intervención.

La relación entre adherencia a los PT y la mejora del tratamiento antimicrobiano en pacientes con meningitis también se ha establecido por Beek 2.002 (118), en su estudio observacional prospectivo de 16 meses de duración. El objetivo del estudio fue determinar la adherencia a las GPCE nacionales (Holanda) en el tratamiento de las meningitis bacterianas. Se incluyeron 263 pacientes mayores de 16 años, de los cuales el 33% de los pacientes presentaban tratamientos adherentes. La adherencia no varió en función del agente causal, siendo similar para los microorganismos Gram positivos que Gram negativos. La adherencia media fue de un 33% siendo, más alta (un 49%) en el grupo de pacientes menores de 60 años sin factores de riesgo; frente a los otros tres grupos de pacientes (mayores de 60 años, pacientes entre 16-60 con factores de riesgo y mayores de 16 años con neurocirugía reciente) donde la adherencia se situó entre el 16 y el 29%. Se observó que la cobertura microbiológica era más completa en los tratamientos adherentes a las guías nacionales (93% vs 98%;  $p<0,05$ ). Además un 7% de los pacientes no adherentes presentan tratamientos inadecuados.

Una mejoría en el tratamiento antimicrobiano se observó cuando se aplicaban PT para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS) por Thamlikitkul 2.003 (119), en su estudio observacional prospectivo de 6 meses de duración; cuyo objetivo fue valorar la aplicación de los protocolos de tratamiento con infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS). Se realizó un estudio de las Ordenes Médicas en hospital terciario de 2.000 camas. Se incluyeron 837 pacientes en la fase pre-instauración de los Protocolos de Tratamiento y 774 pacientes en la fase post-instauración. Se observó una disminución en el uso de ATM que pasó 74% pacientes

con ITRS eran tratados con ATM a un 41,1% ( $p < 0,001$ ). Esta reducción no afecta a los resultados clínicos: mejoría, recuperación, empeoramiento y reingreso.

La utilidad de los PT también se ha demostrado en las infecciones de la piel y partes blandas en el estudio Jenkins 2.011 (120), en su estudio intervencionista de 24 meses de duración. El estudio se llevó a cabo en dos fases una pre-intervención y otra post-intervención de 12 meses duración cada una. El objetivo fue estudiar el uso de los ATM antes y después del establecimiento de unos protocolos de tratamiento (acompañado de la prescripción electrónica, campaña educativa y auditorias feedback) de las celulitis y accesos cutáneos en un área sanitaria, que incluía a un hospital terciario de más de 400 camas. Se incluyeron 169 pacientes (edad media cercana a los 45 años) en el grupo pre-intervención y 175 pacientes en el grupo post-intervención. El análisis bivariante desveló una disminución del número de hemocultivos solicitados (80 vs 66;  $p = 0,003$ ), en el número casos que para los que se solicitó una interconsulta (46% vs 30%;  $p = 0,004$ ). Se constató una disminución estadísticamente significativa en el uso de los ATM con actividad frente a Gram negativos, antipseudomonas, con actividad frente anaerobios y de los ATM de amplio espectro. Además la duración del tratamiento ATM disminuyó desde los 13 días (10-15 días) a 10 días (9-12 días), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Estos cambios no supusieron un empeoramiento en los resultados clínicos: fallo clínico 7,7% vs 7,4% ( $p = 0,93$ ).

La aplicación de PT empírico para el tratamiento del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) suponen mejorías en el uso de los ATM como observó Van der Velden 2.012 (121), en su estudio observacional retrospectivo de 6 meses de duración en un hospital universitario de 950 camas. El objetivo del estudio fue determinar la relación entre la adherencia a los PT y el uso de los ATM de amplio espectro y el consiguiente riesgo de aparición de resistencias en pacientes con sepsis. Los pacientes incluidos en el estudio fueron pacientes ingresados en el Servicio de Urgencias, con sepsis o sospecha de sepsis o con más de dos criterios de SRIS. De un total de 272 pacientes candidatos, fueron incluidos 262 pacientes con una edad media de cercana a los 60 años ( $SD = 19$ ). El 61% de los pacientes fueron adherentes a los PT. La adherencia varió en función de la enfermedad infecciosa, siendo muy elevada para la urosepsis y para los pacientes con neutropenia ( $> 94\%$ ) y baja en la neumonía ( $< 50\%$ ). La susceptibilidad de los patógenos aislados en los pacientes tratados con ATM concordante con los PT y la de los pacientes tratados con ATM discordantes con los PT

fue similar (91%-89%;  $p=0,77$ ) y el tratamiento prescripto similar (91%-93%;  $p=0,79$ ). La mayor adherencia se asoció a un menor uso de los ATM de amplio espectro, pero esta reducción no se asoció a un aumento de la susceptibilidad de los microorganismos.

La mayor eficacia del tratamiento antimicrobiano en relación con la adherencia a los PT de las bacteriemias relacionadas con catéter fue observada por Wintenberger 2.012 (122), en estudio observacional retrospectivo en un hospital docente de 2.200 camas, durante 12 meses; cuyo objetivo fue determinar la adherencia al PT de manejo de las bacteriemias relacionadas con catéteres venosos centrales. Se estudiaron un total de 187 pacientes con bacteriemias positivas, de los cuales 91 se debían a bacteriemias relacionadas con catéteres venosos centrales. Se incluyeron 80 pacientes con una edad media de 59 años (Rango 5-84 años). El 56% pacientes tenían un tratamiento antibiótico sistémico adecuado, mientras que el manejo médico era concordante con los protocolos en un 41,8%. La curación se dio en un 72,5% de los casos. La mortalidad en los pacientes con bacteriemias relacionadas con catéteres venosos centrales fue de un 5,5% de los episodios. Mediante un análisis estadístico bivariante, se relacionó la curación con la adherencia a las guías ( $p=0,03$ ) y con la adecuación de la terapia antimicrobiana sistémica ( $p<0.001$ ).

En un estudio con pacientes con enfermedades infecciosas se determinó también la relación entre adherencia a los PT y la mejora del tratamiento antimicrobiano se estableció por Talpaert 2.010 (123), en su estudio observacional prospectivo causi-experimental de series ininterrumpidas de 24 meses de duración, 12 meses antes después de la intervención, en hospital general universitario. Se incluyeron a los pacientes de los servicios quirúrgicos como los de los servicios médicos. Se aprobaron los PT y se promovió el uso adecuado de ATM mediante sesiones clínicas. La intervención se completaba con la revisión del tratamiento antimicrobiano por el equipo de ATM. Los resultados mostraron un descenso el uso de los ATM de amplio espectro como las fluorquinolonas y cefalosporinas, sin embargo no se observó descenso en el consumo del total de los ATM. También se constató un descenso en la incidencia de infección por *Clostridium difficile* (OR=0,34. 0,20-0,58 IC 95%;  $p<0,0001$ ).

La implantación o la modificación en el grado de adherencia a los PT no sólo tienen impacto sobre los aspectos clínicos, sino también tiene un impacto económico que sin lugar a dudas es de gran interés, debido al continuo aumento del gasto sanitario y a que

los recursos económicos son limitados. Por lo tanto son varios los estudios que abordan dentro de sus objetivos el impacto económico de los PT empírico

Berild 2.001 (124), llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo mediante puntos de prevalencia en un Hospital Universitario de 600 camas. El objetivo fue determinar el impacto de los Protocolos de Tratamiento sobre el uso de los ATM. Se incluyeron 485 pacientes, de los cuales 119 (25%) estaban en tratamiento con ATM; con una exposición media de 1,3 ATM por paciente. La adherencia fue superior al 95%. La reducción en consumo de ATM desde la aprobación de los PT fue superior al 10%, la reducción en el coste de los tratamientos ATM fue entorno al 30% anual.

Incluso se evalúa el impacto económico de los PT teniendo en cuenta el coste de su implantación como en el estudio de Ansari 2.003 (125), estudio intervencionista prospectivo de 24 meses de duración en un hospital terciario, realizado mediante un estudio de series ininterrumpidos. El objetivo fue determinar el valor de una intervención basada en un sistema de alertas sobre determinados ATM que eran valoradas por un equipo multidisciplinar. Se observó una adherencia constante en el tiempo a los PT en torno al 80%, mientras que se observaba una disminución del gasto en ATM y en el consumo de ATM y de la exposición a los ATM expresada en DDD/100 camas día, sin que el coste de la instauración del programa supere el ahorro en el consumo de ATM.

Se puede calcular incluso en coste de la no adherencia a los GPCE, como en el estudio de Bugnon-Reber 2.004 (126), estudio observacional multicéntrico realizado en 8 hospitales medianos (150-300 camas), mediante un estudio de cohortes de prevalencia de un día duración. Para evaluar los errores en la prescripción de ATM y el coste asociado. El objetivo del estudio fue determinar si el tratamiento ATM se ajustaba a las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) o de la Swiss Society for Infectious Diseases. La evaluación la realizó un especialista en enfermedades infecciosas. Se incluyeron en el estudio a los pacientes tanto de los departamentos de especialidades médicas como de cirugía y se excluyeron a los de la UCI. Se incluyeron un total de 685 pacientes, de los 173 pacientes con tratamiento ATM (25%), se estudiaron los tratamientos de 163 pacientes. La exposición a los ATM variaba entre 12-23% en función del hospital; en los servicios de especialidades médicas la exposición media fue del 22% (10-38%), mientras en los servicios quirúrgicos fue un

26% (15-35%). La indicación más frecuente de los ATM se dio en las infecciones respiratorias (%), ITU (21%), profilaxis quirúrgica (16%), infecciones gastrointestinales (12%), infecciones de piel y tejidos blandos (10%), infecciones óseas o articulares (8%), bacteriemias y sepsis (5%) y infecciones de Sistema Nervioso Central (1%). El 70% de los tratamientos eran empíricos y el 30% eran dirigidos. Los tratamientos incorrectos fueron el 46 % de los tratamientos, siendo las causas fundamentales la indicación (13%), duración (10%), espectro demasiado amplio (7%) , espectro demasiado reducido (7%), penetración (3%), dosis (3%) y vía de administración (3%). El número de pacientes con tratamientos no concordantes con las dos guías eran 47% (128 pacientes), variando este porcentaje entre los distintos hospitales (29-73%). Si se tenía en cuenta solo a los servicios de especialidades médicas, este valor disminuye hasta un 34% frente a un 58% de los pacientes ingresados en los servicios quirúrgicos. El coste de los tratamientos antimicrobianos anual fue de 516 €/paciente, que pasaría a ser, en caso de seguir las modificaciones sugeridas por el especialista en enfermedades infecciosas, de 447 €/paciente.

Se ha observado adherencias elevadas a los PT, pero sin disminuciones del coste, atribuible al incumplimiento de otra medida de política antibiótica, como la Terapia Secuencial (TS), como reveló el estudio de Di Giammarino 2.005 (127), estudio observacional prospectivo en un hospital de 300 camas. El objetivo del estudio fue determinar la adherencia a las PT. La duración fue de 6 meses. Se incluyeron 129 pacientes, con edad media 66,4 años. Las enfermedades infecciosas más frecuentes fueron las ITU con 29,8% de los casos, con el 14,5% las enfermedades de la piel y tejidos blandos, con el 8,9% las infecciones de por catéteres intravenosos y con 6,6% las infecciones del tracto respiratorio. La adherencia fue del 71%, siendo del 86% para NAC y del 64% para la ITU. La adherencia a la TS fue del 67% y, se observó un retraso medio en la aplicación de la TS de  $5,7 \pm 4,1$  días, con el consiguiente aumento del coste. La adherencia a las PT de antimicrobiano y terapia secuencial combinada fue de un 58%.

El impacto económico de la mejora de la adherencia a los PT empírico y TS se observó en el estudio de Arnold 2.006 (128), estudio intervencionista prospectivo controlado, realizado en hospital de veteranos de 110 camas. El objetivo fue determinar si las auditorías con feed-back antes y después de la creación de un equipo de antibióticos, mejora el cumplimiento de los PT. Se estudiaron todas las prescripciones de ATM por los

médicos de medicina interna y los cirujanos. El estudio se llevó a cabo en dos fases, una retrospectiva para el grupo control de 8 meses de duración y una fase prospectiva para el grupo de intervención de 10 meses de duración. Se estudiaron 1.257 prescripciones para el grupo control y 1.550 para el grupo de los casos. La adherencia, antes de la recomendación, fue para los casos de un 74% y un 70% para los controles ( $p=0,02$ ), mientras que durante la intervención fue de un 93% para los casos y de un 90% para los controles. También se observó una mejoría en la aplicación de la Terapia Secuencial que en el grupo control; se incrementó en un 49% frente a un 60% ( $p<0,01$ ). Se constató una disminución el gasto de ATM de 7,36 \$/paciente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

El impacto económico de los PT empírico se estudiado en los pacientes afectados por una entidad infecciosa en concreto, la mayor parte de los estudios se realizaron en pacientes con neumonía:

Marras 2.004 (129), en su estudio observacional retrospectivo multicéntrico en 3 grandes hospitales. El objetivo fue determinar el efecto de la adherencia a las GPCE en el tratamiento antimicrobiano de las NAC. El estudio se realizó en dos fases, en la primera fase de 11 meses se aplicaron las guías de la CTS y CIDS; y el segundo de 18 meses de duración cuando aplicaron las guías de la IDSA, donde se introdujeron el uso de las quinolonas en el tratamiento de la NAC. Se incluyeron en el estudio 698 pacientes con NAC, 280 pacientes en el primer grupo y 418 en el segundo grupo. El 91% de los pacientes fueron tratados con tratamientos antimicrobianos adherentes con las guías de tratamiento ATM. Los pacientes más mayores (media de edad en ambos grupos fue de 78 años) fueron más adherentes los más jóvenes (media de edad en ambos grupos 72 años); en ninguno de los casos se estableció una relación con la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria. Los pacientes adherentes en los dos periodos recibieron menos ATM y el caso de los pacientes en tratamiento con quinolonas, segundo periodo, se redujo la duración del tratamiento intravenoso en 0,9 días ( $p=0,04$ ). Cuando se trataron a los pacientes con monoterapia con quinolonas se acorta en 2,3 días la duración del tratamiento intravenosa ( $p<0,0001$ ) y se produce una disminución del coste del tratamiento ATM total de 19,19 \$/paciente ( $p<0,0001$ ).

La asociación entre la adherencia a los PT y disminución del coste del tratamiento antimicrobianos en pacientes con neumonía se estableció también para pacientes críticos, en el estudio de Meyer 2.007 (130), estudio intervencionista prospectivo de series ininterrumpidas en dos fases, una de 24 meses antes y otra de 24 meses después de la intervención. El estudio se realizó en una UCI de neurocirugía de 12 camas. El objetivo fue determinar el impacto de la revisión de los Protocolos de Tratamiento antimicrobiano, que consistió en la reducción de la duración del tratamiento, para NN de 14 a 7 días y para NAC de 10 a 5 días. Se incluyeron en el estudio 1.964 pacientes antes y 2.354 pacientes después de la intervención. Se demostró una reducción en consumo de ATM del 30% expresado en DDD (948,8 a 626,7 DDD/ 1000 pacientes día) y en coste pasando desde los 13,16 € a 7,31 € por paciente día. Estos cambios se dieron sin que se produzcan cambios ni en la duración de la estancia ni en la mortalidad.

Los resultados son coherentes con los obtenidos por Menéndez 2.007 (131), en su estudio observacional prospectivo. El objetivo fue determinar el coste-efectividad de la adherencia a las guías de tratamiento españolas para el tratamiento de la NAC en pacientes no ingresados en UCI. El estudio se realizó en un hospital terciario durante 12 meses. Se incluyeron 271 pacientes con NAC con edad media cercana a los 70 años. La adherencia a las GPCE españolas fue de 70,11%. La mortalidad y readmisiones fueron del 10% y del 2,1% para los pacientes con tratamientos adherentes frente al 13,6% y el 6,2% para los pacientes con tratamientos no adherentes, sin que ambas diferencias fuesen estadísticamente significativas. La media del coste adherente fue menor que para los tratamientos no adherentes. El análisis del coste incremental muestra el mayor coste del tratamiento efectivo para los tratamientos no adherentes que para a los adherentes (1.121€).

Los resultados pueden variar en función de si los pacientes son críticos o no críticos como el estudio de Egger 2.016 (132), estudio observacional retrospectivo multicéntrico multinacional de 7 años de duración. El objetivo fue determinar el coste-efectividad de la adherencia a las guías de tratamiento de la NAC (IDSA/ATS) en pacientes de 65 años o más. Se incluyeron un total de 1.635 pacientes con NAC, 1.438 ingresados en planta y 197 ingresados en UCI. La adherencia a las guías de tratamiento fue del 42-48% en los tratamientos ATM de los pacientes con NAC ingresados en planta y del 61-64% en los pacientes con tratamiento ATM de los pacientes con NAC ingresados en UCI. En los pacientes ingresados en planta con NAC la adherencia a las guías de tratamiento fue la

estrategia dominante y asociada con un bajo coste (-1379\$- -799\$) y una mejora en la calidad de vida comparado con los pacientes que con sobre-tratamientos o infra-tratamientos (definidos por IDSA/ATS). Mientras que en los pacientes ingresados en UCI con NAC la adherencia a las guías de tratamiento se asoció con un mayor coste (13,854\$-34,61\$) y una menor calidad de vida comparado con los pacientes que con sobre-tratamientos o infra-tratamientos.

En pacientes con infecciones de partes blandas no se pudo establecer el impacto económico favorable de los PT empírico como en el estudio de Shortt 2.008 (133), observacional retrospectivo. Se estudiaron las Historias Clínicas de los pacientes con infecciones de los tejidos blandos, el estudio abarcó los pacientes tratados durante 6 meses. Se incluyeron un total de 76 pacientes, con una edad media cercana a los 45 años. La adherencia a los PT varió entre el 50% para las úlceras y el 83% para las celulitis. Solamente el 42% de los pacientes con cultivos positivos eran tratados con el ATM más económico. A pesar de la buena adherencia a los PT de tratamiento ATM, ésta no tuvo su traducción en unos buenos resultados económicos en tratamiento ATM, ya que no se eligió el tratamiento dirigido más económico, de acuerdo a los cultivos microbiológicos cuando éstos están disponibles (el 40% de los casos de celulitis).

**Tabla 5: Estudios sobre adherencia a los Protocolos de Tratamiento y Guías de Práctica Clínica Externas y su impacto.**

Estudio	Diseño	Muestra	Población	Duración	Adherencia	Resultados
Natsch 1.981 (64)	Observacional-Prospectivo	50	Pacientes Urgencias	6 meses	82%	-
Marras 1.998 (85)	Observacional-Prospectivo	252	Pacientes con NAC	5 meses	80%	No existen variaciones en la mortalidad y duración de la estancia
Ewig 2.000 (96)	Observacional-Prospectivo	232	Pacientes NAC	21 meses	75%	Disminución de la estancia y los tratamientos inadecuados, sin cambios en la mortalidad.
Ibrahim 2.001 (107)	Intervencionista-Prospectivo	102	Pacientes UCI con NAVM	10 meses	94,2%	Disminución de la duración del tratamiento ATM y de las recurrencias de NAVM.
Berild 2.001 (124)	Observacional-Prospectivo	485	Pacientes con tratamiento ATM	1 día	>95%	Reducción del coste de los tratamientos
Malone 2.001 (97)	Observacional-Retrospectivo Multicéntrico	330	Pacientes con NAC	6 meses	84,5%	Reducción de la mortalidad y la duración de la estancia.
Miletin 2.001 (112)	Observacional-Retrospectivo		Pacientes NN	10 meses	49%	Reducción del consumo de ATM sin afectarse la mortalidad y la duración de la estancia
Beek 2.002 (118)	Observacional-Prospectivo Multicéntrico	263	Pacientes con meningitis bacterianas	16 meses	33%	Mejora la cobertura microbiológica. Disminución del tratamiento inadecuado.
Menéndez 2.002 (80)	Observacional-Prospectivo	295	Pacientes NAC	13 meses	87-65%	Disminución de la mortalidad
Ansari 2.003 (125)	Intervencionista-Prospectivo	-	Pacientes tratamiento ATM	24 meses	80%	Disminución de Coste
Díaz 2.003 (86)	Observacional-Prospectivo	453	Pacientes con NAC	1 año	46%	-
Kumarasamy 2.003 (65)	Observacional-Prospectivo	837	Pacientes con enfermedad infecciosa.	3 meses	52%	-
Thamlikitkul 2.003 (119)	Observacional-Prospectivo	807	Pacientes con infecciones del tracto respiratorio superior.	6 meses	-	Disminución el uso de ATM:
Bugnon-Reber 2.004 (126)	Observacional-Prospectivo. Punto de prevalencia. Multicéntrico.	685	Pacientes hospitalizados (150-300 camas)	1 día	63%	Disminución del coste del tratamiento ATM.
Capelastegi 2.004 (98)	Intervencionista-Prospectivo. Controlado. Multicéntrico	794	Pacientes con NAC	19 meses	71,4-93,8%	Disminución de la mortalidad y la estancia hospitalaria. Menor duración del tratamiento antimicrobiano y del tratamiento antimicrobiano intravenoso
Marras 2.004 (129)	Observacional-Retrospectivo. Multicéntrico	698	Pacientes con NAC	29 meses	91%	Disminución el coste y duración del tratamiento ATM.
Huvent-Grelle 2.004 (113)	Observacional-Retrospectivo	112	Pacientes de la tercera edad con NAC, NN y NACS.	18 mese	57%	Aumenta la probabilidad de mejora.
Menéndez 2.005 (108)	Observacional-Prospectivo. Multicéntrico	1.228	Pacientes NAC	7 meses	79,7%	Disminución de la mortalidad y fallo terapéutico
Di Giammarino 2.005 (127)	Intervencionista-Prospectivo.	129	Pacientes con tratamiento ATM	6 meses	71%	67% de adherencia a la TS. 58% adherencia a la combinación de TS y PT.
Arnaud 2.005 (116)	Observacional-Prospectivo	1.086	Pacientes con ITU	24 meses	30%	Disminuye el porcentaje de tratamientos adecuados

ATM: Antimicrobiano. ITRI: Infecciones del Tracto Respiratorio Inferior. ITU: Infecciones del Tracto Urinario. NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad. NACS: Neumonía Asociada a Cuidados Sanitarios. NAVM: Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica. NN: Neumonía Nosocomial. PT: Protocolos de Tratamiento. SMI: Servicio de Medicina Interna. TS: Terapia Secuencial. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

**Tabla 5 (continuación)**

Estudio	Diseño	Muestra	Población	Duración	Adherencia	Resultados
Mol 2.005 (93)	Intervencionista-Prospectivo	2.896	Pacientes SMI (190 camas)	26 meses	67-86%	Disminución de la mortalidad.
Sharma 2.006 (84)	Observacional-Prospectivo	342	Pacientes con bacteriemias por <i>Staphylococcus aureus</i>	6 meses	63%-65%	Aumenta la mortalidad asociada a la no adherencia.
Ali 2.006 (78)	Observacional-Prospectivo. Multicéntrico. Casos hipotéticos	316 médicos-	NAC y ITU	-	41-80%	-
Arnold 2.006 (128)	Intervencionista-Prospectivo. Controlado	2.807	Prescripciones de ATM	18 meses	74-93%	Aumento de la adherencia a los PT y TS
Stéphan 2.006 (117)	Intervencionista-Prospectivo. Controlado.	1.328	Pacientes quirúrgicos con ITU	10 meses	80%	Menor incidencia de ITU y menor consumo de ATM.
Mettler 2.006 (66)	Observacional-Prospectivo	572	Pacientes Urgencias	9 meses	78%	-
Mortensen 2.006 (81)	Observacional-Retrospectivo. Multicéntrico	787	Pacientes con NAC	3 años	79,4%	Disminución de la mortalidad
Dean 2.006 (87)	Observacional-Retrospectivo Multicéntrico	17.728	Pacientes con NAC	10 años	61-100%	Menor mortalidad
Frei 2.006 (99)	Observacional-Retrospectivo Multicéntrico	631	Pacientes con NAC	6 meses	57%	Disminución de la duración de la estancia y del tiempo para alcanzar la estabilidad clínica.
Schouten 2.007 (79)	Intervencionista-Prospectivo. Controlado. Multicéntrico	1.906	Pacientes con ITRI	12 meses	50,3%-64,3%	-
Meyer 2.007 (130)	Intervencionista-Prospectivo	3.318	Pacientes UCI neurocirugía con NAC y NN.	48 meses	-	Reducción del tiempo y coste de tratamiento
García 2.007 (88)	Intervencionista-Prospectivo Controlado	165	Pacientes de UCI con NN	12 meses	-	Disminución de la mortalidad
Menéndez 2.007 (131)	Observacional-Prospectivo	271	Pacientes con NAC	12 meses	70,11%	Disminución del coste del tratamiento ATM.
Reyes 2.007 (82)	Observacional-Prospectivo Multicéntrico	429	Pacientes con NAC	12 meses	76,5%	-
Galayduyk 2.008 (94)	Observacional-Prospectivo	534	Pacientes Servicio de Urgencias/ Medicina Interna.	4,5 meses	80,7%	Disminución de la mortalidad.
Shortt 2.008 (133)	Observacional-Retrospectivo	76	Pacientes con infecciones de los tejidos blandos	6 meses	50%-83%	-
Rémond 2.008 (70)	Observacional. Retrospectivo. Controlado. Multicéntrico	152	Pacientes con NAC	10 meses	32%-54%	-
Blasi 2.008 (109)	Observacional-Prospectivo Controlado. Multicéntrico	2.807	Pacientes con NAC ingresados en SMI	12 meses	33%-43%	Disminución el fracaso terapéutico.
Dambrava 2.008 (100)	Observacional-Prospectivo	780	Pacientes con NAC	12 meses	84%	Disminución de la mortalidad.
Ferrer 2.009 (90)	Observacional-Prospectivo Multicéntrico	2.796	Pacientes en UCI con sepsis	8 meses	66%	Disminución de la mortalidad.

ATM: Antimicrobiano. ITRI: Infecciones del Tracto Respiratorio Inferior. ITU: Infecciones del Tracto Urinario. NC: Neumonía Adquirida en la Comunidad. NACS: Neumonía Asociada a Cuidados Sanitarios. NAVM: Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica. NN: Neumonía Nosocomial. PT: Protocolos de Tratamiento. SMI: Servicio de Medicina Interna. TS: Terapia Secuencial. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

**Tabla 5 (continuación)**

Estudio	Diseño	Muestra	Población	Duración	Adherencia	Resultados
Lutters 2.009 (105)	Intervencionista-Prospectivo	680	Pacientes geriátricos con ITU o Infección respiratoria.	24 meses	75%	Disminución de la estancia y coste del tratamiento ATM
McCabe 2.009 (58)	Observacional-Retrospectivo Multicéntrico	54.919	Pacientes con NAC	4 años	93%	Disminución de la mortalidad, la estancia hospitalaria y el fallo terapéutico.
Arnold 2.009 (59)	Observacional-Retrospectivo Multicéntrico	1.649	Pacientes con NAC	8 años	59,13%	Disminución de la mortalidad, estancia hospitalaria y del tiempo para alcanzar la estabilidad clínica.
Baudel 2.009 (95)	Observacional-Prospectivo	374	Pacientes ingresados en UCI	6 meses	64%	La no adherencia se asocia con aumento de la mortalidad.
Talpaert 2.010 (123)	Intervencionista-Prospectivo	386	Pacientes hospitalizados	24 meses		Modificación de patrón de consumo de ATM y disminución en la incidencia de la infección por Clostridium difficile.
Gurnami 2.010 (91)	Intervencionista-Prospectivo Controlado	118	Pacientes de UCI con choque séptico	36 meses		Disminución de la mortalidad y mejora del tratamiento ATM
Frei 2.010 (61)	Observacional-Retrospectivo Multicéntrico	129	Pacientes UCI con NAC	6 meses	41%	Disminución de la mortalidad.
Kett 2.010 (63)	Observacional-Prospectivo Multicéntrico	303	Pacientes UCI con NN por microorganismos multiresistentes	17 meses	42,6%	Mayor mortalidad asociado a los PT
Mangino 2.011 (76)	Intervencionista-Prospectivo. Multicéntrico.	408	Pacientes UCI con NN	18 meses	30,7% vs 43,7%	-
Jenkins 2.011 (120)	Intervencionista-Prospectivo	344	Pacientes con celulitis y accesos cutáneos	24 meses	-	Disminuye la duración de tratamiento antimicrobiano Disminución de antimicrobianos de amplio espectro.
Grenier 2.011 (89)	Observacional-Retrospectivo	3.295	Pacientes con NAC y NACS	10 años	65%-15%	Disminuye la mortalidad
Wilke 2.011 (101)	Observacional-Retrospectivo Multicéntrico	895	Pacientes NN y NAVM	24 meses	48,42%	Disminuye la duración de la estancia, las de ventilación mecánica y del gasto.
Menéndez 2.012 (71)	Observacional-Prospectivo Multicéntrico	3.844	Pacientes NAC	24 meses	72,6%	-
Van der Velden 2.012 (121)	Observacional-Retrospectivo	262	Pacientes con sepsis o sospecha de sepsis	6 meses	61%	Disminución del uso de ATM
Khalilli 2.012 (67)	Observacional-Prospectivo	262	Pacientes hospitalizados	17 meses	70,8%	-
Wilde 2.012 (114)	Observacional-Retrospectivo	146	Pacientes UCI con NAVM	20 meses	100-33%	Aumento de la desescalada y disminución de la duración del tratamiento.
Aly 2012 (68)	Observacional-Prospectivo Multicéntrico	2.232	Pacientes hospitalizados	6 meses	30,4%	-
Wintenberger 2.012 (122)	Observacional-Prospectivo	187	Pacientes con bacteriemias relacionadas con el catéter	12 meses	56%	Aumento de las curaciones
Silveira 2.012 (83)	Observacional-Retrospectivo	709	Pacientes con NAC	24 meses	58,9%	Disminución de la mortalidad
Triantafyllidis 2.012 (102)	Observacional-Prospectivo	252	Pacientes con NAC	7 meses	60%	Disminución de la estancia hospitalaria

ATM: Antimicrobiano. ITRI: Infecciones del Tracto Respiratorio Inferior. ITU: Infecciones del Tracto Urinario. NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad .NACS: Neumonía Asociada a Cuidados Sanitarios. NAVM: Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica. NN: Neumonía Nosocomial. PT: Protocolos de Tratamiento. SMI: Servicio de Medicina Interna. TS: Terapia Secuencial. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

**Tabla 5 (continuación)**

Estudio	Diseño	Muestra	Población	Duración	Adherencia	Resultados
Aikman 2.013 (72)	Observacional-Prospectivo	175	Pacientes con NAC	12 meses	97% PT <60% GPCE	-
Asadi 2.013 (110)	Observacional-Prospectivo Multicéntrico	3.203	Pacientes con neumonía grave	3 años	78,23%	Disminución de la mortalidad combinado con el ingreso en UCI
Huijts 2.013 (73)	Observacional-Prospectivo Multicéntrico	1.778	Pacientes con NAC	18 meses	62-30%	-
Hogli 2.013 (115)	Intervencionista-Prospectivo	408	Pacientes con NAC o exacerbación de EPOC	15 meses	61,7% vs 83,8%	Disminución de la duración del tratamiento ATM
Sakaguchi 2.013 (75)	Observacional-Retrospectivo	95	Pacientes con NAVM	12 meses	19%-24%	-
Rosa 2.014 (92)	Observacional. Prospectivo.	169	Pacientes neutropénicos con fiebre	42 meses	53%	Disminución de la mortalidad.
Levy 2.014 (74)	Observacional. Retrospectivo. Multicéntrico	454	Pacientes con NAC	9 años	<60%	-
Hecker 2.014 (111)	Intervencionista-Prospectivo	600	Mujeres con ITU	12 meses	44%-82%	Mejora de los tratamientos ATM
Pradelli 2.014 (103)	Observacional-Prospectivo Controlado	1.370	Pacientes con NAC	24 meses	61,8%	Disminución de la estancia hospitalaria
Spoorenberg 2.014 (104)	Observacional-Retrospectivo Multicéntrico	1.252	Pacientes con ITU complicadas	10 meses	67%-46%	Disminución de la estancia asociada a la adherencia a los PT, pero no las Guías de Práctica Clínica Externas.
Bonillo 2.014 (134)	Observacional-Prospectivo	602	Pacientes hospitalizados	1 mes	67,4%	-
Van Spreuwel 2.015 (69)	Observacional-Prospectivo	428	Pacientes hospitalizados	1 día	46%-15%	-
Rossio 2.015 (77)	Observacional-Retrospectivo Multicéntrico	317	Pacientes con NN, NAC y NACS.	2 años	38,8%	-
Egger 2.016 (132)	Observacional-Retrospectivo Multicéntrico	1.635	Pacientes con NAC	7 años	42-64%	Coste efectividad de la adherencia.
Schuts 2.016 (106)	Meta-análisis	-	Pacientes hospitalizados con enfermedades infecciosas			Disminución de la mortalidad

ATM: Antimicrobiano. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. ITRI: Infecciones del Tracto Respiratorio Inferior. ITU: Infecciones del Tracto Urinario. NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad. NACS: Neumonía Asociada a Cuidados Sanitarios. NAVM: Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica. NN: Neumonía Nosocomial. PT: Protocolos de Tratamiento. SMI: Servicio de Medicina Interna. TS: Terapia Secuencial. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.



# JUSTIFICACIÓN



El uso inadecuado de los antimicrobianos puede tener consecuencias negativas en el paciente (peor evolución clínica, incremento de los efectos adversos e incremento de la mortalidad) y en el conjunto de la sociedad, tanto desde el punto de vista clínico, epidemiológico y económico (debido al incremento de la duración de la estancia hospitalaria, de la duración del tratamiento, bajas laborales, pensiones, etc).

Las Sociedades Científicas más prestigiosas a nivel nacional como internacional Científica (17,21) muestran la utilidad de la implementación de los Protocolos de Tratamiento de Enfermedades Infecciosas incluidos dentro de los Programas de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA), con el objetivo de mejorar la utilización de los antimicrobianos. Sin embargo la mayoría de las experiencias se llevan a cabo en hospitales grandes, en pacientes con una enfermedad infecciosa concreta y valorando un determinado protocolo.

En el Hospital General de la Defensa se aprobaron Protocolos de Tratamiento de Enfermedades Infecciosas (Anexo I). Este hospital es de tamaño pequeño, con una población de edad avanzada y en el que se implantaron unos Protocolos de Tratamiento, que cubren la mayor parte de las enfermedades infecciosas, englobadas en nueve grupos en función de la localización anatómica afectada.

La justificación del presente estudio es evaluar la implantación de los Protocolos de Tratamiento de las Enfermedades Infecciosas y su impacto en el ámbito clínico y económico, así como ver las posibilidades de detectar oportunidades de mejora en el ámbito de la aplicación del PROA y ampliar el conocimiento sobre la implantación de PROA en hospitales pequeños generalistas que tratan mayoritariamente a pacientes de edad avanzada. En nuestro conocimiento es el primer estudio de evaluación de Protocolos de Tratamiento de enfermedades infecciosas que se lleva a cabo en un hospital de estas características.



# **OBJETIVOS**



**Objetivo general.**

Analizar la implementación de un Programa de Optimización del Uso de los Antimicrobianos (PROA) el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de la Defensa de Zaragoza.

**Objetivos específicos.**

- Analizar el uso de los antimicrobianos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de la Defensa en Zaragoza, con la finalidad de identificar desviaciones de la práctica clínica estandarizada.
- Cuantificar la adherencia de las prescripciones médicas a los Protocolos de tratamiento empírico y dirigido de enfermedades infecciosas en Servicio de Medicina Interna de Hospital General de la Defensa de Zaragoza. Valorar la posibilidad de implantar otras medidas de política antibiótica no contempladas en el PROA del Hospital General de la Defensa de Zaragoza.
- Determinar el impacto clínico y económico de la implantación de un PROA en el Hospital General de la Defensa en Zaragoza.



# **MATERIAL Y MÉTODO**



## **1.- Diseño.**

Estudio prospectivo observacional transversal.

## **2.- Población de estudio y ámbito de estudio.**

Pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de la Defensa en Zaragoza. El Hospital General de la Defensa en Zaragoza está integrado en la Red de Sanidad Militar del Ministerio de Defensa y en el Sistema de Salud de Aragón (SALUD), actuando como centro de referencia para los Centros de Salud de Seminario, Casablanca y Montecanal. El HGDZ es un hospital general, cuenta con 200 camas (135) que de acuerdo a la sistemática de clasificación empleada por IAIST en su clasificación de hospitales “Hospitales 20” (136) se trata de un Hospital General pequeño.

Se realizó el estudio en el Servicio de Medicina Interna, por ser el servicio de hospital donde se tratan la mayor parte de las enfermedades infecciosas del Centro, además presenta una mayor homogeneidad en la formación del equipo médico (cinco internistas y un neumólogo) y espacial ya que la casi totalidad de los pacientes se encuentran localizados en el Ala Norte de la segunda planta. La mayor parte del uso de los antimicrobianos fuera de esta planta es de carácter profiláctico (Planta de Cirugía) y de los datos diarios del Sistema de Dispensación en Dosis unitarias se puede presumir con un margen de error pequeño que su uso es adecuado.

El Servicio de Medicina Interna (SMI) consta de 30 camas con un total de seis facultativos. La implementación del tratamiento farmacológico se realiza mediante un Sistema de Dispensación en Dosis Unitarias que cubre a la totalidad de pacientes del Servicio.

Pacientes hospitalizados en la Planta de Hospitalización a cargo del SMI del Hospital General de la Defensa durante el periodo objeto de estudio.

El estudio se realizó desde el 10 agosto de 2.014 al 10 de Junio de 2.015.

### **2.1.-Criterios de inclusión.**

Los pacientes objeto de estudio fueron los pacientes ingresados en el SMI del Centro tratados con antimicrobianos durante el periodo de estudio, tanto los no institucionalizados, como los procedentes de instituciones y los traslados desde otros hospitales.

Se incluyeron todos los pacientes que iniciaron el tratamiento antimicrobiano en el SMI del HGDZ. Si un paciente ingresaba con tratamiento ATM previo esta fue valorado cuando el tratamiento era validado por un facultativo del SMI del HGDZ.

## **2.2.- Criterios de exclusión.**

Pacientes cuyo único tratamiento antimicrobiano tuvo carácter profiláctico.

Pacientes que durante su ingreso no sean tratados con tratamiento antimicrobiano.

Pacientes con SIDA o HIV.

Pacientes con Tuberculosis.

## **3.- Tamaño muestral.**

El cálculo del tamaño muestral está basado en la prevalencia de la adherencia hallada en los estudios previos (59,78,94,116,117,127,133) que oscila 70-85%. Para el cálculo se han empleado los siguientes parámetros (137): Total de población =20.000, Nivel de confianza  $(1-\alpha)=95\%$ , Precisión=5%, Proporción (valor aproximado de la adherencia) =70%. El tamaño muestral resultante de 318, si esperamos una proporción de datos perdidos del 15%, el tamaño muestral ajustado a las pérdidas resultante es 374.

## **4.- Recogida de datos y fuentes de información.**

La recogida de los datos se llevó a cabo mediante una Hoja de Recogida de Datos (HRD) (Anexo II) por el investigador principal. Una vez cumplimentada las HRD se archivaron manteniendo una adecuada custodia de las mismas asegurando la obligada confidencialidad de los datos.

Las fuentes de información son las siguientes:

- Historias clínicas de los pacientes.
- Bases de datos de la Farmacia (Arbor Gestión y Arbor Unidosis) que permiten obtener datos sobre el consumo global del Servicio y por pacientes.
- Base de datos de los Servicios de Análisis Clínicos y Microbiología.

## 5.- Variables.

### 5.1.- Características demográficas.

- Sexo.
- Edad.
- Duración de la estancia.
- Origen de los pacientes.

Fórmula:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ pacientes [sexo (F/M), Edad o Duración de la estancia o Origen de los pacientes]} \times 100}{\text{n}^\circ \text{ total pacientes con ATM en SMI}}$$

*Definición de términos:*

- Sexo: masculino o femenino.
- Edad: expresada en años.
- Duración de la estancia: expresada en días.
- Origen de los pacientes: hospitalario, socio-sanitario y no institucionalizados.

*Fundamento o justificación:* Describe el tipo de pacientes objeto de estudio. Es importante determinar si alguna de estas variables condiciona el tratamiento ATM o sus resultados.

### 5.2.- Características clínicas.

#### 5.2.1.- Gravedad.

- Comorbilidad.
- Gravedad: Score APACHE II (escala de isogravedad).

Fórmula:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ pacientes [Score APACHE o Comorbilidad]} \times 100}{\text{n}^\circ \text{ total pacientes con ATM en SMI}}$$

*Definición de términos:*

- Comorbilidad: describe a los pacientes de acuerdo a las patologías previas o simultáneas, que pueden condicionar el tratamiento antimicrobiano. Las distintas comorbilidades se agrupan de acuerdo a la Clasificación del CIE-9-MC (138).

- Score de isogravedad APACHE II: establece una probabilidad de mortalidad en función de las características clínicas de los pacientes y permite comparar a pacientes con distintas patologías, pero con perfil pronóstico similar (139).

*Fundamento o justificación:* las patologías previas y la gravedad del paciente a su ingreso condicionan el tratamiento y el pronóstico de las enfermedades infecciosas.

*Fuente de los datos:* documentación clínica.

#### 5.2.2.- Parámetros de infección al ingreso.

- Temperatura corporal.
- Leucocitos.
- Neutrófilos.
- Proteína C Reactiva (PCR).
- Procalcitonina (PCT).

*Fórmulas:* para cada uno de los parámetros se calcula su media y su desviación estándar.

*Fundamento o justificación:* la temperatura y la fórmula leucocitaria han sido clásicamente utilizados para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades infecciosas y para valorar la eficacia de los tratamientos antimicrobianos. La PCR y la PCT, esta última más recientemente, se emplea también para valorar la evolución de las enfermedades infecciosas en determinadas patologías (neumonías y sepsis).

*Fuente de los datos:* documentación clínica.

#### 5.2.3.- Infecciosos y microbiológicos.

##### 5.2.3.1.- Procesos infecciosos.

- Número absoluto de procesos infecciosos.
- Número de procesos infecciosos por paciente.
- Frecuencia de cada una de las enfermedades infecciosas.

*Fundamento y justificación:* es necesario determinar el perfil de enfermedades infecciosas, tipo y frecuencia, para hacer una correcta valoración del tratamiento del antimicrobiano de las mismas y determinar si las medidas contenidas en los PROA se ajustan a las necesidades de nuestro centro.

*Fuentes de datos:* documentación clínica.

### 5.2.3.2.- Microbiológicos.

#### 5.2.3.2.1.- Cultivos.

5.2.3.2.1.1.- Tasa de de utilización del diagnostico microbiológico para el establecimiento del tratamiento antimicrobiano (140).

*Fórmula:*

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ de pacientes del SMI que los que se han obtenido muestras para su diagnostico microbiológico.} \times 100}{\text{N}^\circ \text{ total de pacientes del SMI con tratamiento ATM.}}$$

*Definición de términos:*

- **Aislamiento:** es la separación de un microorganismo determinado de las poblaciones mixtas que existen en la naturaleza; el cultivo, es el crecimiento de las poblaciones microbianas en ambientes artificiales (medios de cultivo) en condiciones de laboratorio. El proceso mediante el cual se separan los microorganismos se denomina “aislamiento” y el microorganismo separado “aislado”.
- **Muestra:** material biológico obtenido de los pacientes con la finalidad de establecer un diagnostico microbiológico.

*Fundamento o justificación:* para poder establecer un adecuado tratamiento dirigido al aislamiento del patógeno causal es un paso muy importante, que afecta tanto a los resultados clínicos, como a la duración del tratamiento y a un menor riesgo de resistencias.

Esta tasa da información de en qué medida el clínico se apoya en el diagnóstico microbiológico a la hora de establecer el tratamiento antimicrobiano.

Con carácter general, la muestra se deberá obtener previamente al inicio del tratamiento antimicrobiano, siempre que no retrase el inicio del tratamiento, especialmente en los pacientes críticos. Si el paciente está utilizando ATM, en el momento de detectarse una nueva infección deben tomarse las muestras con la máxima rapidez, sin esperar a que disminuya la acción de los ATM circulantes, ya que es muy posible que los patógenos causantes de la infección sean resistentes a los ATM que recibe. En estos casos se

aconseja la obtención de las muestras en el momento previo a la administración de la siguiente dosis del ATM, que se corresponde con su mínima concentración plasmática.

*Población y datos a recoger:*

- Numerador: número total de pacientes ingresados en Servicio de Medicina Interna en los que se ha obtenido muestra para su estudio microbiológico.
- Denominador: número total de pacientes del Servicio de Medicina Interna con tratamiento antimicrobiano.

*Fuente de datos:* Documentación clínica.

*Estándar disponible u orientativo:* el valor ideal sería el 100%, es decir que el tratamiento ATM siempre estuviese apoyado por el laboratorio de microbiología, pero hay que tener en cuenta, que en muchos casos la clínica es lo suficientemente indicativa de infección que no obliga a un diagnóstico microbiológico, por lo que lo habitual es que el valor sea inferior al 100%.

5.2.3.2.1.2.- Tasa de aislamiento de microorganismo en SMI.

*Fórmula:*

$$\frac{\text{nº total de pacientes con aislamientos positivos}}{\text{nº total pacientes en los que se han obtenido muestras para su aislamiento en SMI}} \times 100$$

*Definición de términos:*

- Aislamiento: es la separación de un microorganismo determinado de las poblaciones mixtas que existen en la naturaleza; el cultivo, es el crecimiento de las poblaciones microbianas en ambientes artificiales (medios de cultivo) en condiciones de laboratorio. El proceso mediante el cual se separan los microorganismos se denomina “aislamiento” y el microorganismo separado “aislado”.
- Muestra: material biológico obtenido de los pacientes con la finalidad de establecer un diagnóstico microbiológico.

*Fundamento o justificación:* para poder establecer un adecuado tratamiento dirigido el aislamiento del patógeno causal es un paso muy importante, lo que afecta tanto a los resultados clínicos como a la duración del tratamiento y a un menor riesgo de aparición de resistencias.

Esta tasa nos puede dar una idea de la capacidad de obtener y procesar muestras de una forma adecuada. Se parte del hecho que a los pacientes que se les toma la muestra tienen signos clínicos de enfermedad infecciosa.

Con carácter general, la muestra se deberá obtener previamente al inicio del tratamiento ATM siempre que no retrase el inicio del tratamiento antimicrobiano, especialmente en los pacientes críticos. Si el paciente está utilizando ATM, en el momento de detectarse una nueva infección deben tomarse las muestras con la máxima rapidez, sin esperar a que disminuya la acción de los antibióticos circulantes, ya que es muy posible que los patógenos causantes de la infección sean resistentes a los ATM que recibe. En estos casos se aconseja la obtención de las muestras en el momento previo a la administración de la siguiente dosis del ATM, que se corresponde con su mínima concentración plasmática.

*Población y datos a recoger:*

- Numerador: número total de pacientes del SMI en los que se han obtenido aislamiento positivos.
- Denominador: número total de pacientes ingresados en SMI en los que se ha solicitado muestras para su estudio por el Servicio de microbiología.

*Fuente de datos:* Documentación clínica.

*Estándar disponible u orientativo:* el valor puede variar mucho, depende tanto de la muestra, como del microorganismo.

5.2.3.2.2.- Bacterias aisladas e indicadores de resistencia.

- Bacterias aisladas en número absoluto.
- Indicadores de resistencia: descripción de los perfiles de resistencia de los microorganismos aislados más representativos, en el ámbito comunitario y hospitalario.
  - Comunitario:
    - ✓ *Streptococcus pneumoniae.*
    - ✓ *Streptococcus pyogenes.*
    - ✓ *Haemophilus influenzae.*
    - ✓ *Salmonella spp.*

- Nosocomial:
  - ✓ *Staphylococcus aureus*.
  - ✓ *Enterococcus faecalis*.
  - ✓ *Enterococcus faecium*.
  - ✓ *Escherichia coli*.
  - ✓ *Klebsiella spp.*
  - ✓ *Enterobacter spp.*
  - ✓ *Pseudomonas aeruginosa*.
- Incidencia nosocomial:
  - ✓ *Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM)*.
  - ✓ *Enterococcus*.
  - ✓ *Klebsiella* (productoras de BLEE).
  - ✓ *Pseudomonas aeruginosa* (productoras de metalo-betalactamasas).
  - ✓ *Clostridium difficile*.

*Fundamento y justificación* (17): es necesario conocer las bacterias más frecuentes implicadas en los procesos infecciosos de un centro, para conocer si las GPCE son aplicables al centro y si es necesario un seguimiento para adaptar los PT a los cambios epidemiológicos.

*Fuentes de datos*: documentación clínica.

### **5.3.- Características del empleo de los antimicrobianos.**

5.3.1.- Uso de antimicrobianos por paciente.

5.3.1.1.- Tasa de uso de antimicrobianos en SMI, expresado en días.

*Fórmula*:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ total de días de empleo de ATM}}{\text{n}^\circ \text{ total de días de pacientes ingresados en SMI con ATM}} \times 100$$

*Definición de términos*:

Empleo de los antimicrobianos en Servicio de Medicina Interna, desde el momento del ingreso y sea cual fuere la indicación del o de los mismos.

Estancia en SMI, incluyendo el número total de días de estancia de todos los pacientes ingresados en SMI con tratamiento antimicrobiano.

*Fundamento o justificación:*

Los pacientes ingresados en SMI tienen factores de riesgo intrínsecos (diabetes melitus, EPOC, etc.) y extrínsecos (uso de catéteres vasculares y uso de sonda vesicales), para presentar durante su ingreso en SMI episodios de infección.

Una adecuada selección y duración del tratamiento antimicrobiano repercute directamente en un eficaz control de la infección y menor riesgo de resistencias bacterianas.

Esta tasa expresa el peso global del uso de los ATM en el SMI, independientemente de los motivos de su prescripción (infección comunitaria, infección nosocomial, extra SMI e infección nosocomial intra SMI).

Este indicador está sujeto a una gran variabilidad entre los SMI distintos dependiendo de las características de los pacientes que atienden, pero en un mismo SMI puede ser un indicador de uso y una tasa a considerar en los programas de intervención para reducir la administración de ATM.

El interés como indicador de calidad viene dado por la “cantidad”, es decir, ¿cuántos ATM administramos a los pacientes? Y por su evolución a lo largo del tiempo, por su impacto en la flora emergente y en la aparición de microorganismos multirresistentes.

*Población y datos a recoger:*

- Numerador: número total de días de empleo de los ATM, es decir, la suma de los días que un paciente se le administra un antimicrobiano, durante su estancia en el Servicio de Medicina Interna.
- Denominador: número total de días de pacientes ingresados en SMI, es decir, la suma de los días de ingreso en el SMI de cada paciente ingresado.

Se incluyen sólo aquellos pacientes ingresados en SMI durante más de 24 horas.

*Fuente de datos:* Documentación clínica.

*Estándar disponible u orientativo:* no procede.

*Comentarios y referencias:* (10,11,20,141,142,143,144,145).

5.3.1.2.- Tasa de uso de antimicrobianos en SMI (141;**Error! Marcador no definido.**), expresado en porcentaje de pacientes.

Fórmula:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ total de pacientes con tratamiento ATM}}{\text{n}^\circ \text{ de pacientes ingresados en SMI}} \times 100$$

*Definición de términos:*

Empleo de antimicrobianos en el Servicio de Medicina Interna, desde el momento del ingreso y sea cual fuere la indicación del o de los mismos; excluidos los usados con carácter profiláctico.

*Fundamento o justificación:*

Los pacientes ingresados en el SMI tienen factores de riesgo intrínsecos (diabetes mellitus, EPOC, etc.) y extrínsecos (uso de catéteres vasculares y uso de sonda vesicales), para presentar durante su ingreso en SMI episodios de infección.

Una adecuada selección y duración del tratamiento ATM repercute directamente en un eficaz control de la infección y menor riesgo de resistencias bacterianas.

Esta tasa expresa el peso global del uso de ATM en la SMI independientemente de los motivos de su prescripción (infección comunitaria, infección nosocomial, extra SMI e infección nosocomial intra SMI).

Este indicador está sujeto a una gran variabilidad entre los SMI distintos dependiendo de las características de los pacientes que atienden, pero en un mismo SMI puede ser un indicador de uso y una tasa a considerar en los programas de intervención para reducir la administración de ATM.

El interés como indicador de calidad viene dado por la “cantidad”, es decir, ¿cuántos pacientes ingresados en el SMI son tratados a lo largo de su estancia con ATM?

*Población y datos a recoger:*

- Numerador: número total de pacientes con tratamiento antimicrobiano durante su estancia en SMI.
- Denominador: número total de pacientes ingresados en SMI.

Se incluyen sólo aquellos pacientes ingresados en SMI durante más de 24 horas.

*Fuente de datos:* Documentación clínica.

Estándar disponible u orientativo: <100.

*Comentarios y referencias:* (8,26,141,142,143,145).

5.3.2.- Uso de antimicrobianos en SMI por ATM y por grupo terapéutico (ATC).

*Fórmula:*

$$\frac{\text{Dosis totales ATM} \times 100}{\text{Estancias del SMI}}$$

*Definición de términos:*

- Dosis totales de antimicrobianos: Dosis Diarias Definidas de un antimicrobiano o grupo terapéutico según la clasificación ATC.
- Dosis Diarias Definidas (DDD): Es la dosis media habitual de mantenimiento diaria de un fármaco utilizado para su principal indicación en adultos. Es una unidad técnica de medida que no refleja necesariamente la dosis diaria recomendada o prescrita. Se expresa en gramos. La metodología es el sistema ATC/DDD desarrollado por el “Drug Utilization Research Group” y el “Nordic Council of Medicines”, revisado y actualizado periódicamente por el “WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology” (146).
- Estancia en SMI, incluyendo el número total de días de estancia de todos los pacientes ingresados en SMI.

*Fundamento o justificación:*

La metodología ATC/DDD es una herramienta que se emplea de forma generalizada para el estudio del uso de los medicamentos.

Este indicador permite describir el uso de los ATM desde un punto de vista cuantitativo en SMI, permitiendo el estudio comparativo entre distintos hospitales y servicios.

Este indicador está sujeto a una gran variabilidad entre los SMI distintos dependiendo de las características de los pacientes que atienden, por lo que es necesario introducir en los estudios comparativos las características clínicas y demográficas de los pacientes.

*Población y datos a recoger:*

- Numerador: dosis totales administradas a todos los pacientes ingresados en SMI, expresadas en gramos, de cada ATM o grupo de ATM según la clasificación ATC.
- Denominador: Estancias del SMI, entendiendo estas como el número total de días de pacientes ingresados en SMI, es decir, la suma de los días de ingreso en el SMI de cada paciente ingresado.

Se incluyen sólo aquellos pacientes ingresados en SMI durante más de 24 horas.

*Fuente de datos:* Documentación clínica y Bases de datos del Servicio de Farmacia (Arbor Gestión<sup>®</sup> y Arbor Farmacia<sup>®</sup>).

*Comentarios y referencias:* (17,147).

### 5.3.3.- Características del tratamiento antimicrobiano.

#### 5.3.3.1.- Duración del tratamiento ATM por enfermedad infecciosa (EI) en SMI (141).

*Fórmula:*

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ total de días en tratamiento con ATM por EI}}{\text{n}^\circ \text{ total pacientes con tratamiento con ATM por EI}}$$

*Definición de términos:*

- Duración del tratamiento para cada ATM en cada indicación específica.
- Número total de pacientes en tratamiento con el ATM objeto de estudio en cada indicación.

*Fundamento o justificación:*

La duración del tratamiento debe ser la adecuada, es decir, la mínima posible para alcanzar el objetivo terapéutico minimizando así el riesgo de aparición de efectos adversos de los ATM.

Aparte de las repercusiones clínicas, es obvio que una menor duración del tratamiento tendrá una reducción del impacto económico del uso de los ATM, no sólo el derivado de un menor gasto de dosis, sino por la reducción de la estancia derivada y de la menor incidencia de efectos adversos.

*Población y datos a recoger:*

- Numerador: número total de días de empleo de ATM en una indicación concreta.
- Denominador: número total de pacientes en SMI tratados con un ATM concreto para la indicación objeto de estudio.

*Fuente de datos:* Documentación clínica.

*Estándar disponible u orientativo:* dependiendo del ATM e indicación objeto de estudio.

5.3.3.2.- Terapia Secuencial Precoz (TSP).

5.3.3.2.1.-Tasa de aplicación de la TSP.

*Fórmula:*

$$\frac{\text{nº pacientes con tratamiento ATM en los que se aplica la TSP}}{\text{nº pacientes con tratamiento ATM susceptibles de aplicar la TSP}} \times 100$$

*Definición de términos:*

Número de pacientes en los que se aplica la TSP.

Número de pacientes que cumplen los requisitos de aplicar la TSP.

*Fundamento o justificación:*

El tratamiento parenteral tiene:

- Ventajas: mejor biodisponibilidad y buenos niveles terapéuticos.
- Inconvenientes: mayor riesgo de complicaciones, de reacciones alérgicas, mayor coste directo (el que deriva del precio de ATM de uso parenteral) e indirecto (el que deriva de su administración y/o conservación).

El tratamiento oral tiene:

- Ventajas: reducción de estancia hospitalaria, comodidad, reducción de complicaciones, de efectos secundarios y de costes.
- Inconvenientes: peor absorción del fármaco.

La terapia secuencial es la conversión del tratamiento antibiótico parenteral en vía oral lo antes posible, sin comprometer la respuesta terapéutica. La terapia secuencial precoz (TSP) se da cuando dicha conversión se realiza en los primeros días, en la fase de mejoría precoz. Hay antibióticos con una biodisponibilidad oral muy cercana o incluso del 100%: cotrimoxazol, quinolonas, rifampicina, metronidazol, linezolid, fluconazol y en menor medida amoxicilina-clavulánico (Tabla 6). Los antimicrobianos administrados por vía oral seleccionados para la TS deben tener una efectividad y biodisponibilidad similar a los administrados por vía parenteral.

**Tabla 6: Biodisponibilidad de los distintos agentes antiinfecciosos.**

Biodisponibilidad	Antibióticos	Antifúngicos	Antivirales
<b>Excelente (&gt;90%)</b>	Amoxicilina Cefadroxilo Cefalexina Cefaclor Ceftibuteno Rifampicina Clindamicina Trimetoprim Trimetoprim-sulfametoxazol Doxiciclina Levofloxacino Moxifloxacino Cloramfenicol Metronidazol Linezolid	5-flucitosina Fluconazol Voriconazol	Amantadina
<b>Buena (60-90%)</b>	Penicilina V Ciprofloxacino	Posaconazol Itraconazol (solución) Ketoconazol	Famciclovir
<b>Pobre (&lt;60%)</b>	Ampicilina Cefixima Cefpodoxima Cefditoren Cefaclor Cefuroxima Vancomicina	Griseofulvina	Valaciclovir Valganciclovir Aciclovir

Características de los ATM candidatos a la Terapia Secuencial Precoz:

- Espectro antimicrobiano similar.
- Buena biodisponibilidad similar a la vía parenteral.
- Farmacocinética que permita administración cada 12-24 horas al día.
- Buena tolerancia.
- Bajo potencial para seleccionar resistencias.
- Relativamente baratos.

Intercambio de antimicrobiano de terapia parenteral a vía oral (Tabla 7).

**Tabla 7: Intercambio de antimicrobianos de vía parenteral a la vía oral.**

Antimicrobiano parenteral	Antimicrobiano vía oral
Trimetoprim-sulfametoxazol	Trimetoprim-sulfametoxazol
Doxiciclina	Doxiciclina
Cloramfenicol	Cloramfenicol
Metronidazol	Metronidazol
Clindamicina	Clindamicina
Fluorquinolonas	Fluorquinolonas
Linezolid	Linezolid
Aciclovir	Aciclovir, valaciclovir, famciclovir
Azoles	Azoles
Ceftriaxona	Cefditoren
Amoxicilina/Clavulánico	Amoxicilina/Clavulánico.

Infecciones candidatas a la TSP:

- Neumonía comunitaria y nosocomial.
- Endocarditis estafilocócica.
- Infección intraabdominal.
- Neutropenia febril.
- Infección urinaria.
- Bacteriemia.
- Infección de piel y partes blandas.
- Infección osteoarticular,
- Enfermedad inflamatoria pélvica.

Infecciones no candidatas a la TSP:

- Infecciones protésicas endovasculares.
- Meningitis y absceso cerebral.
- Abscesos no drenados.

Los pacientes candidatos a la TSP deben cumplir:

- Temperatura  $<38^{\circ}$ .
- Absorción gastrointestinal inalterada.
- Estabilidad hemodinámica.
- Ausencia de vómitos, náuseas y/o diarreas.

*Población y datos a recoger:*

- Numerador: número de pacientes en tratamiento ATM ingresados en SMI susceptibles (que cumplan los criterios establecidos en el punto anterior) de TSP en los que se produzca el cambio de la vía parenteral a la vía oral en las primeras 72 horas desde el inicio del tratamiento.
- Denominador: número de pacientes en tratamiento ATM ingresados en SMI susceptibles de TSP.

*Fuente de datos:* Documentación clínica.

*Estándar disponible u orientativo:* 100.

*Comentarios y referencias:* (53,148).

5.3.2.2.2.- Retraso de la TSP y coste del retraso total TSP.

*Fórmula:*

Nº total de días de retraso de la TSP

Coste del retraso de la TSP

*Definición de términos:*

- Retraso de la TSP: días de retraso en pasar un ATM desde la vía intravenosa a la vía oral.
- Pacientes susceptibles de TSP: pacientes estables hemodinámicamente, que toleran por la vía oral, sin vómitos ni diarreas y  $T^a < 38^\circ$ .
- Número total de días de retraso de la TSP: sumatorio de los días en pasar un ATM desde la vía parental a la oral de todos los pacientes susceptibles del SMI.
- Coste incremental de la no TSP: el diferencial de coste que hay entre administrar un ATM por vía oral (el mismo o su alternativa) y administrarlo por vía IV.

*Fundamentos y justificación:*

El retraso en la TSP tiene unos costes directos, relacionados con el mayor coste del ATM administrado por vía parenteral, necesidad de dispositivos y de personal de enfermería para su correcta administración, etc; como indirectos, los relacionados con las complicaciones como la flebitis e infecciones de catéteres vasculares.

*Población y datos a recoger:*

Total de días de retraso en el cambio de la TSP en pacientes susceptibles de esta.

Para el cálculo de coste incremental se debe calcular la diferencia del coste del antimicrobiano por día entre el tratamiento parenteral y el oral.

*Fuente de datos:* Documentación clínica. Arbor Gestión.

*Estándar disponible u orientativo:* ambos indicadores deben ser lo más pequeños posible.

*Comentarios y referencias:* (148).

5.3.3.3.- Prescripciones incorrectas.

*Fórmula:*

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ prescripciones de ATM incorrectas} \times 100}{\text{n}^\circ \text{ prescripciones de ATM}}$$

*Definición de términos:*

- Prescripciones correctas de ATM: aquellas que se ajustan en cuanto a indicación, vía de administración, dosis, intervalo posológico, duración del tratamiento y contraindicaciones, a los descrito en sus Fichas Técnicas aprobadas por la Agencia Española del Medicamento (149) o en la Guía de Terapéutica Antimicrobiana Mensa (150).
- Prescripciones incorrectas las que no cumplen una, varias o la totalidad de las condiciones para definir la prescripción como correcta o cuando el ATM prescrito no es activo sobre el microorganismo aislado (por ser resistente o no cubierto) o el tratamiento debe ser suspendido por falta de respuesta.

*Fundamento o justificación:*

Existe un elevado porcentaje, aunque variable, de errores de prescripción de ATM en el ámbito hospitalario.

El uso inadecuado de los ATM tiene resultados negativos directos (coste, reacciones adversas) e indirectos (resistencias).

Las prescripciones incorrectas hospitalarias de ATM se dan básicamente por los siguientes motivos:

- se prescriben innecesariamente;
- se retrasa la administración en pacientes en estado crítico;
- se utilizan innecesariamente ATM de amplio espectro o cuando se utilizan incorrectamente ATM de espectro reducido;
- la dosis de ATM es inferior o superior a la adecuada para el paciente concreto;
- la duración del tratamiento ATM es demasiado corta o demasiado prolongada;
- el tratamiento ATM no se ha ajustado a los datos del cultivo microbiológico o del antibiograma.

*Población y datos a recoger:*

- Numerador: número de tratamientos antimicrobianos incorrectos.
- Denominador: número de tratamientos antimicrobianos.

*Fuente de datos:* Documentación clínica.

*Estándar disponible u orientativo:* lo ideal es que la tasa sea lo más próxima a cero.

*Comentarios y referencias:* (1).

5.3.3.4.- Indicadores de uso de antimicrobianos por grupos.

5.3.3.4.1.- Tasa de uso de glucopéptidos vs Linezolid y Daptomicina (141).

*Fórmula:*

$$\frac{\text{nº pacientes tratados con vancomicina / teicoplanina}}{\text{nº pacientes tratados con vancomicina / teicoplanina / linezolid / Daptomicina}} \times 100$$

*Definición de términos:*

- Los glucopéptidos y el linezolid son los fármacos más utilizados y recomendados en el tratamiento, tanto de forma empírica como dirigida, de las principales infecciones por cocos Gram positivos.
- La daptomicina es un fármaco de reciente aparición con actividad frente a cocos Gram positivos.

### *Fundamento o justificación:*

El tratamiento de elección en las infecciones graves por cocos Gram positivos sigue siendo un tema de debate. La selección e indicación para cada una de las infecciones más frecuentes en pacientes críticos se basa en distintos aspectos: pruebas clínicas que demuestren la superioridad de un antibiótico sobre otro, datos comparativos de tolerabilidad, elementos de farmacocinética-farmacodinamia y estudios de farmacoeconomía.

Algunos autores consideran que la vancomicina es un fármaco subóptimo por su dificultad para concentrarse en los lugares de infección (pulmón, meninges, piel y partes blandas) y sus problemas de tolerabilidad (función renal, hipoacusia y reacciones cutáneas).

La teicoplanina también presenta dificultades de difusión en los tejidos, no es posible su control plasmático en la mayoría de los hospitales y existen dudas sobre su dosificación óptima, tanto en dosis de carga como de mantenimiento.

El linezolid ha demostrado ser superior a la vancomicina en el tratamiento de infecciones de la piel y partes blandas y en neumonía asociada a la ventilación mecánica, mientras que los estudios en bacteriemias secundarias demuestran equivalencia con los glucopéptidos. La principal resistencia al uso del linezolid es su precio y algunas de las reacciones adversas graves. La daptomicina es un fármaco de reciente utilización con actividad frente a bacterias Gram positivas que causan infecciones en paciente críticos, con indicaciones para tratamiento de bacteriemias y endocarditis.

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) presentan una elevada morbimortalidad y suponen un reto terapéutico. La vancomicina está siendo desplazada en los últimos años como antibiótico de primera elección en la neumonía nosocomial por SARM, debido a la elevada frecuencia de fracaso terapéutico y la aparición de alternativas, como el linezolid y la daptomicina.

El indicador de uso de ATM, tiene interés como reflejo de la evolución en el uso de distintas familias de ATM tanto por la aparición de fármacos diferentes como por el desarrollo de resistencias.

*Población y datos a recoger:*

Numerador: suma de todos los pacientes tratados con vancomicina o teicoplanina.

Denominador: suma de todos los pacientes tratados con vancomicina, teicoplanina, linezolid o daptomicina.

*Fuente de datos:* Documentación clínica.

*Estándar disponible u orientativo:* no se define un estándar puesto que no se trata de un indicador de calidad sino de un indicador de uso de ATM.

*Comentarios y referencias:* (151,152,153,154).

5.3.3.4.2.-Tasa de cefalosporinas de 3<sup>a</sup>/4<sup>a</sup> generación versus carbapenémicos (¡Error! Marcador no definido.).

*Fórmula:*

$$\frac{\text{nº pacientes tratados con cefalosporinas 3ª / 4ª generación}}{\text{nº pacientes tratados con cefalosporinas 3ª / 4ª generación / carbapenémicos}} \times 100$$

*Definición de términos:*

- Las cefalosporinas de cuarta generación son antibióticos betalactámicos de amplio espectro, con actividad frente a bacilos Gram negativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*.
- Los carbapenémicos son los antibióticos betalactámicos de más amplio espectro y actividad y poseen gran estabilidad frente a la mayoría de betalactamasas. En España hay cuatro carbapenémicos comercializados: imipenem, meropenem, ertapenem y doripenem. De ellos ertapenem es el único que carece de actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

*Fundamento o justificación:*

Ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación. Es un ATM de amplio espectro con actividad anti *Pseudomonas*, agente frecuentemente patógeno en la neumonía asociada a la ventilación mecánica en pacientes críticos.

Cefepime es una cefalosporina de cuarta generación. Es un ATM bien tolerado, de administración parenteral y con una actividad antibacteriana de amplio espectro que cubre la mayoría de gérmenes responsables de neumonía y otras infecciones. Ha demostrado en ensayos clínicos randomizados tener una buena eficacia en el tratamiento de neumonías comunitarias y nosocomiales graves.

Los carbapenems son una clase de betalactámico bactericida con amplio espectro de actividad frente a bacterias Gram positivas y gram negativas y son muy resistentes a las betalactamasas, motivo por el que son utilizados en pacientes críticos para el tratamiento de infecciones graves en distintas localizaciones.

Este indicador calculado periódicamente, puede permitir conocer las tendencias en el uso de familias de ATM tras la aparición de nuevas familias con mayor espectro antibacteriano y el desarrollo de resistencias bacterianas frente a ATM.

*Población y datos a recoger:*

- Numerador: suma de todos los pacientes tratados con cefalosporinas de tercera y cuarta generación durante su estancia en SMI, sea cual fuere la indicación del tratamiento.
- Denominador: suma de todos los pacientes tratados con cefalosporinas de tercera y cuarta generación y carbapenémicos con actividad anti-Pseudomonas, durante su estancia en SMI, sea cual fuere la indicación del tratamiento. Se excluyen los pacientes tratados con ertapenem.

*Fuente de datos:* Documentación clínica.

*Estándar disponible u orientativo:* no se define un estándar puesto que no se trata de un indicador de calidad sino de un indicador de uso.

*Comentarios y referencias:* (155,156,157,158).

5.3.3.4.3- Tasa de colistina (141).

*Fórmula:*

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ pacientes tratados con colistina} \times 1000}{\text{n}^\circ \text{ pacientes tratados con ATM}}$$

*Definición de términos:*

La colistina es un antibiótico bactericida con actividad frente a bacilos Gram negativos, especialmente

La tasa se expresa en tanto por mil (‰) puesto que el uso de este ATM en relación al consumo global es muy bajo.

*Fundamento o justificación:*

La colistina es un antibiótico con actividad frente a bacilos Gram negativos. La descripción y utilización inicial de colistina se remonta a finales de los años 40, pero los graves efectos secundarios especialmente la insuficiencia renal, hicieron que se sustituyera por otros ATM menos tóxicos. En los últimos años, la aparición de bacterias multirresistentes, ha hecho que aumente el uso de este ATM especialmente por su actividad frente a *Pseudomonas. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.

Este marcador tiene interés porque muestra la relación directa entre el uso de un ATM “viejo”, debido a la aparición de cepas bacterianas multirresistentes que impiden utilizar otros ATM más seguros pero ineficaces. Es un marcador que refleja directamente el problema de las resistencias bacterianas, que constituyen un grave problema sanitario y que están modificando los tratamientos ATM en los últimos años.

*Población y datos a recoger:*

- Numerador: suma de todos los pacientes ingresados en SMI que han recibido tratamiento con colistina.
- Denominador: suma de todos los pacientes ingresados en SMI que han recibido algún ATM durante su ingreso.

*Fuente de datos:* Documentación clínica.

*Estándar disponible u orientativo:* no se define un estándar puesto que no se trata propiamente de un indicador de calidad sino de uso.

*Comentarios y referencias:* (159,160,161,162).

### 5.3.3.5.-Indicadores del tratamiento antimicrobiano empírico.

#### 5.3.3.5.1.- Tasa tratamientos antimicrobianos dirigidos y tasa tratamiento antimicrobiano empírico.

Fórmula:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ ATM utilizados en tratamiento de infecciones de forma empírica} \times 100}{\text{n}^\circ \text{ total de ATM utilizados en tratamiento de infecciones}}$$

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ ATM utilizados en tratamiento de infecciones de forma dirigida} \times 100}{\text{n}^\circ \text{ total de ATM utilizados en tratamiento de infecciones}}$$

#### *Definición de términos:*

En aquellos antimicrobianos pautados para tratamiento de infecciones se selecciona entre estas dos opciones:

- Tratamiento empírico: cuando el antibiótico se prescribe sin conocimiento del agente etiológico.
- Tratamiento dirigido: cuando el antibiótico se prescribe de acuerdo con los resultados de sensibilidad microbiológica.

*Fundamento o justificación:* Es importante conocer la proporción entre tratamiento empírico y dirigido por que nos informa en la medida que se puede estar abusando de los ATM de amplio espectro empleados en el tratamiento empírico.

Si bien el tratamiento empírico amplio espectro inicial, ha demostrado mejorar la mortalidad y el resultado de los pacientes críticos no es menos cierto que su abuso puede provocar un incremento de las resistencias e incluso cuando no es adecuado un incremento de la mortalidad.

#### *Población y datos a recoger:*

- Numerador: número de todos los pacientes con tratamiento ATM empírico, o número de todos los pacientes con tratamiento ATM dirigido.
- Denominador: número de todos los pacientes con tratamiento ATM.

*Fuente de datos:* Documentación clínica.

*Estándar disponible u orientativo:* el porcentaje de tratamiento dirigido debe ser superior al 30%.

Comentarios y referencias: (163,164,165,166,167).

5.3.3.5.2- Tasa de cambio de ATM utilizados de forma empírica, por ajuste o desescalada terapéutica.

*Fórmula:*

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ ATM empíricos cambiados por ajustes o desescalada}}{\text{n}^\circ \text{ total de ATM utilizados en tratamiento empírico}} \times 100$$

*Definición de términos:*

- Tratamiento modificado por ajuste o desescalada terapéutica es el tratamiento ATM que se modifica cuando, a pesar de que el patógeno responsable de la infección es sensible al tratamiento iniciado de forma empírica, éste se modifica por otro de espectro más reducido, menos tóxico o más económico.
- Tratamiento empírico es el tratamiento ATM que se administra en el momento de diagnosticarse clínicamente la infección, cuando todavía se desconoce el microorganismo responsable.

El tratamiento ATM empírico de amplio espectro tiene como objetivo proporcionar un tratamiento ATM inicial adecuado y reducir la mortalidad. Sin embargo, existe el riesgo de sobreutilizar ATM y por ello, la desescalada se ha propuesto como estrategia para modificar ATM de amplio espectro por ATM dirigidos, de acuerdo a los resultados microbiológicos.

El ajuste o desescalada terapéutica debe hacerse siempre que exista otra posibilidad de tratamiento de espectro más reducido, menos toxicidad o más económico, con la intención de optimizar el tratamiento y disminuir la morbilidad, en especial el desarrollo de resistencias durante el tratamiento ATM.

El ajuste debe realizarse entre el segundo y tercer día (antes de cumplirse la 72 horas) de la instauración del tratamiento antibiótico inicial. Un esquema de desescalada válido es el que figura en la Tabla 8.

**Tabla 8 Esquema de Desescalada Terapéutica (53).**

Tratamiento empírico	SASM	SARM	Otros cocos (+)	Pseudomonas	Cocos (-)	Hogos
Carbapenems	Cloxacilina	Cotrimoxazol**	Amoxicilina Clindamicina***	Ciprofloxacino Ceftazidima	Ciprofloxacino Amoxicilina o Amox-clav.	-----
Piperacilina- Tazobactam	Cloxacilina	Vancomicina* Cotrimoxazol**	Amoxicilina Clindamicina***	Ciprofloxacino Ceftazidima	Ciprofloxacino Amoxicilina o Amox-clav	-----
Cefalosporinas 3ª y 4ª.	Cloxacilina	Vancomicina* Cotrimoxazol**	Amoxicilina Clindamicina***	Ciprofloxacino Tobramicina	Ciprofloxacino Amoxicilina o Amox-clav	-----
Vancomicina- Teicoplanina	Cloxacilina	Vancomicina* Cotrimoxazol**	Amoxicilina Clindamicina***	-----	-----	-----
Daptomicina- Linezolid	Cloxacilina	Cotrimoxazol**	-----	-----	-----	-----
Anidulafungina	-----	-----	-----	-----	-----	Fluconazol
Caspofungina	-----	-----	-----	-----	-----	-----

SASM= *Staphylococcus aureus* sensible meticilina. SARM: *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina

\*Si CMI<2 por microdilución y no fracaso renal. Si se da alguna de estas 2 circunstancias considerar linezolid o daptomicina según foco infeccioso.

\*\* Utilizar en caso de infección no bacteriemia y no complicada.

\*\*\* Excepto en enterococos, que son siempre resistentes.

La aplicabilidad de esta estrategia se ha evaluado principalmente en pacientes críticos con neumonía nosocomial o shock séptico y aunque los estudios que han evaluado esta estrategia varían ampliamente en sus características, su aplicación oscila en neumonías nosocomiales en torno al 25%.

*Población y datos a recoger:*

- Numerador: suma de todos los ATM que tras ser indicados de forma empírica, son modificados por ajuste o desescalada, es decir, por reducción del espectro, menor toxicidad o menor coste.
- Denominador: suma de todos los ATM indicados de forma empírica.

*Fuente de datos:* Documentación clínica.

*Estándar disponible u orientativo:* >20%.

*Comentarios y referencias:*(12,13,42,45,148).

5.3.3.6.- Tasa de cambio del tratamiento antimicrobiano.

*Fórmula:*

$$\frac{\text{nº pacientes con tratamiento ATM cambiado} \times 100}{\text{nº total de pacientes con tratamientos ATM}}$$

*Definición de términos:*

Los antibióticos pautados para tratamiento de infecciones, tanto de forma empírica como dirigidos, están sujetos a diversas modificaciones y pueden ser cambiados.

*Fundamento o justificación:*

Los antibióticos pautados para tratamiento de infecciones, tanto de forma empírica como dirigidos, están sujetos a diversas modificaciones y pueden ser cambiados. En aquellos casos en los que se produce un cambio, éste debe especificarse. Se considera cambio cuando se modifica el tratamiento antibiótico intencionadamente por uno de los siguientes motivos:

- No cubierto: si el patógeno tiene sensibilidad reducida o resistencia al antibiótico prescrito.
- Reducción del espectro: cuando, aunque sea sensible se decide modificar el antibiótico eligiendo otro con menor espectro de acción y que cubra el patógeno responsable de la infección.
- Resistencia durante el tratamiento: cuando, tras iniciado el tratamiento, persiste el patógeno por aparición de resistencia al antibiótico pautado.
- Mala evolución clínica: cuando, a pesar de que el patógeno es sensible al antibiótico pautado, se considera que la evolución clínica es mala y se decide cambiar por otro antibiótico.
- Toxicidad: cuando el antibiótico deba sustituirse por efectos adversos sean tóxicos o alérgicos.
- Otros: en cualquier otra situación diferente a las anteriores.

*Población y datos a recoger:*

- Numerador: número de pacientes con tratamiento ATM tanto empírico como dirigido en los que se ha tenido que cambiar el tratamiento.
- Denominador: número de pacientes con tratamientos antimicrobianos tanto empírico como dirigido.

*Fuente de datos:* Documentación clínica.

*Estándar disponible u orientativo:* < 10%.

*Comentarios y referencias:* (163,164,165,166,167).

### 5.3.3.7.- Adherencia a las Protocolos de tratamiento antimicrobiano.

#### 5.3.3.7.1.-Tasa de tratamientos adherentes a los Protocolo de Tratamiento Empírico y Dirigido.

*Fórmula:*

$$\frac{\text{n}^{\circ} \text{ de pacientes con tratamientos ATM adherentes} \times 100}{\text{n}^{\circ} \text{ total de pacientes con tratamientos ATM}}$$

*Definición de términos:*

- Paciente con tratamiento adherente: se considera a un paciente con tratamiento adherente, aquel que la totalidad de los tratamientos ATM se ajustan a los Protocolos de tratamiento.
- Número de pacientes con tratamientos ATM que se ajustan a las Protocolos de Tratamiento Empírico y Dirigido.
- Número total de pacientes con ATM empleados en los pacientes ingresados en SMI.

*Fundamento o justificación:*

La adherencia a las guía se define como la adecuada selección de antibiótico de acuerdo con el diagnóstico clínico y las recomendaciones de la Guía. Permitirá valorar el grado de implantación y/o aceptación de la Guía.

Los Protocolos de Tratamiento Empírico y Dirigido facilitan la prescripción estandarizada para la mayoría de las enfermedades infecciosas más comunes y reducen la variabilidad de los tratamientos.

La adherencia a los protocolos por parte de los facultativos reduce significativamente la mortalidad y la duración de estancia hospitalaria.

*Población y datos a recoger:*

- Numerador: número de pacientes ingresados en SMI con tratamientos ATM que son adherentes a las Protocolos de Tratamiento Empírico y Dirigido.
- Denominador: número de pacientes con ATM del SMI.

*Fuente de datos:* Documentación clínica.

*Estándar disponible u orientativo:* 70%-85%.

*Comentarios y referencias:* (28,67,116,117,133,168,169,170).

5.3.3.7.2.- Causas para la no adherencia a los Protocolo de Tratamiento Empírico y Dirigido.

*Fórmula:*

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ tratamientos ATM no adherente por falta respuesta clínica} \times 100}{\text{n}^\circ \text{ total de tratamientos ATM no adherentes}}$$

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ tratamientos ATM no adherente por gravedad} \times 100}{\text{n}^\circ \text{ total de tratamientos ATM no adherentes}}$$

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ tratamientos ATM no adherente por toxicidad} \times 100}{\text{n}^\circ \text{ total de tratamientos ATM no adherentes}}$$

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ tratamientos ATM no adherente por criterio médico} \times 100}{\text{n}^\circ \text{ total de tratamientos ATM no adherentes}}$$

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ tratamientos ATM no adherente por alergia} \times 100}{\text{n}^\circ \text{ total de tratamientos ATM no adherentes}}$$

*Definición de términos:*

- Número de tratamientos antimicrobianos que no se ajustan a los Protocolos de Tratamiento Empírico y Dirigido por cada una de las causas.
- Número de total de tratamientos antimicrobianos que no se ajustan a los Protocolos de Tratamiento Empírico y Dirigido.

*Fundamento o justificación:*

La adherencia a las guía se define como la adecuada selección de antibiótico de acuerdo con el diagnóstico clínico y las recomendaciones de la Guía. Permitirá valorar el grado de implantación y/o aceptación de la Guía.

La identificación de las causas de la no adherencia y cuantificación nos permitirán proponer medidas correctoras.

*Población y datos a recoger:*

- Numerador: suma de los tratamientos antimicrobianos que no son adherentes a las Protocolos de Tratamiento Empírico y Dirigido de los pacientes del SMI para cada una de las causas.
- Denominador: suma de todos los tratamientos antimicrobianos no adherentes, en los pacientes del Servicio de Medicina Interna.

*Fuente de datos:* Documentación clínica.

*Estándar disponible u orientativo:* No es parámetro de calidad por lo que no hay estándar.

*Comentarios y referencias:* (28,52,67,116,117,133,168,169,170,171).

5.3.3.7.3.- Duración de la estancia entre pacientes con tratamientos adherentes y no adherentes.

*Fórmulas:*

Estancia media pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna con tratamiento antimicrobianos:

$$\frac{\text{Número de días ingresados de todos los pacientes con ATM}}{\text{n}^\circ \text{ total de pacientes con Tratamiento ATM}}$$

Estancia media pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna con tratamientos antimicrobianos adherentes:

$$\frac{\text{Número de días ingresados de todos los pacientes con tratamiento adherente}}{\text{n}^\circ \text{ total de pacientes con tratamiento ATM adherente}}$$

Estancia media pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna con tratamientos antimicrobianos no adherentes:

$$\frac{\text{Número de días ingresados de todos los pacientes con tratamiento ATM no adherente}}{\text{n}^\circ \text{ total de pacientes con tratamiento ATM no adherente}}$$

*Tasa:*

$$\frac{\text{Estancia media pacientes ingresados en SMI con tratamiento adherente} \times 100}{\text{Estancia media pacientes ingresados con tratamiento ATM no adherente}}$$

*Definición de términos:*

- La adherencia a las guía se define como la adecuada selección de antibióticos de acuerdo con el diagnóstico clínico y las recomendaciones de la Guía.
- Estancia media número de días totales ingresados por grupo dividido por el número de pacientes por grupo.

*Fundamento o justificación:*

Numerosos estudios, referidos en la introducción, han demostrado que hay una relación directa entre adherencia y disminución de la estancia. La disminución de la estancia no solo puede afectar a una disminución del coste del tratamiento, sino que además puede disminuir las complicaciones derivadas de una mayor estancia hospitalaria.

*Población y datos a recoger:*

- Numerador: suma de las estancias (expresadas en días) de los pacientes ingresados en el SMI con tratamiento ATM adherentes al Protocolo de Tratamiento empírico y dirigido.
- Denominador: suma de las estancias (expresadas en días) de los pacientes ingresados en el SMI con tratamiento ATM no adherentes al Protocolo de Tratamiento empírico y dirigido.

*Fuente de datos:* Documentación clínica.

*Estándar disponible u orientativo:* < 1. Cuanto menor sea tanto mejor.

*Comentarios y referencias:* (59,68,78,84,95,96,97,98,101,102,103,104,105,127,172).

5.3.3.7.4.- Tasa de mortalidad entre pacientes con tratamientos adherentes y no adherentes.

*Fórmulas:*

Tasa de mortalidad en SMI debido a procesos infecciosos:

$$\frac{\text{Número de fallecimientos debidos a EI en los pacientes con ATM x 1000}}{\text{Número de pacientes con EI's en SMI}}$$

Tasa de mortalidad en SMI en pacientes con tratamientos adherentes debidos a procesos infecciosos:

$$\frac{\text{Número de fallecimientos debidos a EI en los pacientes con ATM adherentes} \times 100}{\text{Número de pacientes con EI y tratamiento adherente}}$$

Tasa de mortalidad en SMI en pacientes con tratamientos no adherentes debidos a procesos infecciosos:

$$\frac{\text{Número de fallecimientos debidos a EI en los pacientes con ATM no adherentes} \times 100}{\text{Número de pacientes con EI y tratamiento no adherente}}$$

Relación de tasas de mortalidad en pacientes con tratamientos adherentes y no adherentes.

$$\frac{\text{Número de fallecimientos debidos a EI en los pacientes con ATM adherentes}}{\text{Número de fallecimientos debidos a EI en los pacientes con ATM no adherentes}}$$

*Definición de términos:*

- La adherencia a las guías o protocolos se define como la adecuada selección de antibiótico de acuerdo con el diagnóstico clínico y las recomendaciones de la Guía o Protocolos.
- Tasa de mortalidad: número de fallecimientos debidos a procesos infecciosos en cada grupo de pacientes por cada 100 pacientes de cada grupo.
- Fallecimientos debidos a procesos infecciosos: cuando el proceso infeccioso está presente en momento del óbito siendo la causa principal del mismo o contribuye al mismo.

*Fundamento o justificación:*

Numerosos estudios, referidos en la introducción, que han demostrado que hay una relación directa entre adherencia y disminución de la tasa de mortalidad.

*Población y datos a recoger:*

- Numerador: número de fallecimientos debidos a procesos infecciosos de los pacientes con tratamientos adherentes ingresados en el Servicio de Medicina Interna.
- Denominador: número de fallecimientos debidos a procesos infecciosos de los pacientes con tratamientos no adherentes ingresados en el Servicio de Medicina Interna

*Fuente de datos:* Documentación clínica.

*Estándar disponible u orientativo:* < 1. Cuanto menor sea, mayor será la influencia que tiene la adherencia a los protocolos en la disminución de la mortalidad de los pacientes tratados con ATM.

*Comentarios y referencias:* (57,81,82,84).

5.3.3.7.5.- Tasa coste tratamiento ATM entre pacientes con tratamientos adherentes y no adherentes.

*Fórmulas:*

1. Coste del tratamiento ATM de los pacientes con tratamiento ATM

$$\frac{\text{Coste (€) de los ATM en los pacientes tratados con ATM}}{\text{Número total de episodios del SMI con tratamiento ATM}}$$

$$\frac{\text{Coste (€) de los ATM en los pacientes tratados con ATM x 100}}{\text{Número total de estancias del SMI con tratamiento ATM}}$$

2. Coste del tratamiento ATM de los pacientes con tratamiento ATM adherentes

$$\frac{\text{Coste (€) de los ATM en los pacientes tratados con ATM adherentes}}{\text{Número total de episodios del SMI con tratamiento ATM adherentes}}$$

$$\frac{\text{Coste (€) de los ATM en los pacientes tratados con ATM adherentes x 100}}{\text{Número total de estancias del SMI con tratamiento ATM adherentes}}$$

3. Coste del tratamiento ATM de los pacientes con tratamiento ATM no adherentes

$$\frac{\text{Coste (€) de los ATM en los pacientes tratados con ATM no adherentes}}{\text{Número total de episodios del SMI con tratamiento ATM no adherentes}}$$

$$\frac{\text{Coste (€) de los ATM en los pacientes tratados con ATM no adherentes x 100}}{\text{Número total de estancias del SMI con tratamiento ATM no adherentes}}$$

4. Tasa coste tratamiento ATM entre pacientes con tratamientos adherentes y no adherentes:

$$\frac{\text{Coste (€) de los ATM en los pacientes tratados con ATM adherentes por episodio}}{\text{Coste (€) de los ATM en los pacientes tratados con ATM no adherentes por episodio}}$$

$$\frac{\text{Coste (€) de los ATM en los pacientes tratados con ATM adherentes por 100 estancias}}{\text{Coste (€) de los ATM en los pacientes tratados con ATM no adherentes por 100 estancias}}$$

*Definición de términos:*

- La adherencia a las guía se define como la adecuada selección de antibióticos de acuerdo con el diagnóstico clínico y las recomendaciones de la Guía.
- El coste del tratamiento antimicrobiano se expresara en distintas formas:
  - o Coste del tratamiento antimicrobiano por episodio: se tendrá en cuenta solo el coste de los antimicrobianos.
  - o Coste de tratamiento de antimicrobiano por cada 100 estancias.
- El episodio engloba el conjunto de días que el paciente permanece ingresado en el centro, desde su ingreso al alta.

*Fundamento o justificación:*

Uno de los objetivos de los Protocolos de Tratamiento empírico y dirigido es establecer tratamientos coste-eficaces.

El gasto en ATM supone uno de los capítulos principales del gasto para los Servicios de Farmacia Hospitalaria, con lo que pequeñas reducciones en el tratamiento individual pueden tener un importante impacto a nivel del Centro.

*Población y datos a recoger:*

- Numerador: coste del tratamiento antimicrobiano de los pacientes con tratamientos adherentes ingresados en el Servicio de Medicina Interna.
- Denominador: coste del tratamiento antimicrobiano de los pacientes con tratamientos no adherentes ingresados en el Servicio de Medicina Interna.

*Fuente de datos:* Documentación clínica. Bases de datos de la Farmacia (Arbor Gestión y Arbor Unidosis) que permiten obtener datos sobre el consumo global del Servicio y por pacientes.

*Estándar disponible u orientativo:* < 1. Cuanto menor sea tanto mejor.

*Comentarios y referencias:* (17,23,173).

5.3.3.7.6.- Tasa curación de las EI entre pacientes con tratamientos adherentes y no adherentes.

*Fórmulas:*

1. Tasa de curación de las EI's de los pacientes ingresados SMI:

$$\frac{\text{Número de pacientes curados de EI's de los pacientes ingresados en SMI} \times 100}{\text{Número de episodios con EI's en SMI}}$$

2. Tasa de curación de las EI's de los pacientes ingresados SMI con tratamientos adherentes:

$$\frac{\text{Número de pacientes curados de EI's de los pacientes ingresados en SMI con tratamientos adherentes} \times 100}{\text{Número de episodios con EI's en SMI con tratamientos adherentes}}$$

3. Tasa de curación de las EI's de los pacientes ingresados SMI con tratamientos no adherentes:

$$\frac{\text{Número de pacientes curados de EI's de los pacientes ingresados en SMI con tratamientos no adherentes} \times 100}{\text{Número de episodios con EI's en SMI con tratamientos adherentes}}$$

4. Tasa curación de la EI entre pacientes con tratamientos adherentes y no adherentes:

$$\frac{\text{Tasa de curación de la EI en los pacientes con tratamientos adherentes ingresados en SMI}}{\text{Tasa de curación de la EI en los pacientes con tratamientos no adherentes ingresados en SMI}}$$

*Definición de términos:*

- La adherencia a las guía se define como la adecuada selección de antibiótico de acuerdo con el diagnóstico clínico y las recomendaciones de la Guía.
- La curación será establecida por el facultativo responsable del paciente.
- *Tasa de curación:* número de curaciones en cada grupo de pacientes por cada 100 pacientes.

*Fundamento o justificación:*

Los estudios establecen una clara influencia sobre la mortalidad debido a distintas enfermedades infecciosas, lo que lógicamente, lleva aparejado un incremento de pacientes curados.

*Población y datos a recoger:*

- Numerador: número de pacientes curados con tratamientos antimicrobianos adherentes ingresados en el SMI por cada 100 pacientes con tratamientos adherentes ingresados en el SMI.
- Denominador: número de pacientes curados con tratamientos antimicrobianos no adherentes ingresados en el SMI por cada 100 pacientes con tratamientos no adherentes ingresados en el SMI.

*Fuente de datos:* Documentación clínica.

*Estándar disponible u orientativo:* > 1. Cuanto mayor sea, mayor será la influencia que tiene la adherencia a los protocolos en la curación de los pacientes.

Comentarios y referencias: (92,122).

5.3.3.8.-Adherencia a la desescalada terapéutica.

*Fórmula:*

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ de pacientes con tratamientos ATM desescalado}}{\text{n}^\circ \text{ total de pacientes con tratamientos ATM potencialmente desescalable}} \times 100$$

*Definición de términos:*

- Pacientes con tratamiento desescalado: aquellos en los que sea producido un cambio de tratamiento ATM con la finalidad de reducir el espectro antimicrobiano del mismo y que se ajusta a lo expuesto en el punto 5 3.3.5.2.

- Número pacientes con tratamientos antimicrobianos potencialmente desescalable: pacientes con tratamiento antimicrobianos que se ajustan a lo expuesto en el punto 5.3.3.5.2
- Número de total de pacientes con tratamientos ATM potencialmente desescalables.

*Fundamento o justificación:*

El tratamiento ATM empírico de amplio espectro tiene como objetivo proporcionar un tratamiento ATM inicial adecuado y reducir la mortalidad. Sin embargo, existe el riesgo de sobreutilizar ATM y por ello, la desescalada se ha propuesto como estrategia para modificar ATM de amplio espectro por ATM dirigidos, de acuerdo a los resultados microbiológicos.

El ajuste o desescalada terapéutica debe hacerse siempre que exista otra posibilidad de tratamiento de espectro más reducido, menos toxicidad o más económico, con la intención de optimizar el tratamiento y disminuir la morbilidad, en especial el desarrollo de resistencias durante el tratamiento ATM.

*Población y datos a recoger:*

- Numerador: número de pacientes ingresados en SMI con tratamientos ATM desescalados.
- Denominador: número de pacientes con ATM potencialmente desescalables del SMI.

*Fuente de datos:* Documentación clínica.

*Estándar disponible u orientativo:* 70%-85%

*Comentarios y referencias:* (148).

5.3.3.9.-Adherencia a la Terapia Secuencial Precoz (TSP).

*Fórmula:*

$$\frac{\text{nº de pacientes con tratamientos ATM TSP} \times 100}{\text{nº total de pacientes con tratamientos ATM potencialmente TSP}}$$

*Definición de términos:*

Paciente con tratamiento desescalado: aquellos en los que se ha producido un cambio de vía de administración de la vía parenteral a la oral y que se ajusta a lo expuesto en el punto 5.3.3.2.1

*Población y datos a recoger:*

- Número de pacientes con tratamientos antimicrobianos en los que potencialmente se puede aplicar la TSP: pacientes con tratamiento ATM que se ajustan a lo expuesto en el punto 5.3.3.2.1.
- Número total de pacientes ingresados en el SMI con tratamientos antimicrobianos en los que potencialmente se pueden aplicar las TSP.

*Fundamento o justificación:*

La terapia secuencial es la conversión del tratamiento antibiótico parenteral en vía oral lo antes posible, sin comprometer la respuesta terapéutica. La terapia secuencial precoz (TSP) ocurre cuando dicha conversión se realiza en los primeros días, en la fase de mejoría precoz.

- Numerador: número de pacientes ingresados en SMI con tratamientos ATM desescalados.
- Denominador: número de pacientes con ATM potencialmente desescalables del SMI.

*Fuente de datos:* Documentación clínica.

*Estándar disponible u orientativo:* 70%-85%.

*Comentarios y referencias:* (53,148).

## **6.- Análisis estadístico.**

### **6.1.- Estadística descriptiva.**

Las variables cuantitativas se describieron con la media y el intervalo de confianza; las cualitativas con la distribución de porcentajes de cada una de las categorías. En el estudio de la asociación entre variables cualitativas, se utilizó la prueba de  $\chi^2$  (Ji cuadrado). La asociación entre variables cuantitativas se analizó mediante la prueba t de Student o “U” de Mann-Whitney o la prueba Kruskal-Willis (para dos grupos o más) cuando la distribución de la variable no aseguraba la normalidad, con la corrección de Yates o el test exacto de Fisher, cuando los elementos esperados eran inferiores a 5.

### **6.2.- Análisis multivariante.**

Los análisis multivariados se realizaron mediante regresión logística binaria cuando la variable de estudio fue dicotómica o mediante regresión lineal cuando la variable de estudio fue cuantitativa. Las variables introducidas en el análisis multivariado fueron aquellas con un valor de  $p < 0,15$ , aquellas consideradas de elevada relevancia clínica, y aquellas obtenidas como significativas en estudios de características similares. La validez del modelo se evaluó mediante el test de Hosmer-Lemeshow.

El nivel de significación estadística utilizado fue el 5% ( $p < 0,05$ ), que equivale a una confianza del 95%.

El tratamiento estadístico de los datos se ha realizado mediante la aplicación estadística Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versión 21.

## **7.- Aspectos éticos.**

No fue necesario solicitar el consentimiento informado a los pacientes, regulado por Ley 41/2.002 reguladora de la autonomía de paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, al tratarse de un estudio observacional, sin intervención por parte del investigador.

Se contó con la aprobación de la Comisión de Docencia del Hospital General de la Defensa en Zaragoza y del Jefe de Servicio de Medicina Interna para realización del estudio.

En cumplimiento de la Ley 15/1999 de Protección de Datos el acceso a las hojas de recogida de datos (HRD) y el fichero originado por el registro de las mismas quedara

restringido al investigador, sus colaboradores y Autoridades Sanitarias, quienes estarán sometidos al deber de secreto inherente a su profesión, cuando lo precisen para comprobar sus datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. Así mismo el investigador será el responsable de la adecuada custodia de las HRD y el fichero resultado de la compilación de las mismas.

Se sometió el Protocolo de Investigación al estudio del Comité Ético de Investigación Clínica de la Inspección General de Sanidad de la Defensa, cuyo dictamen de 31 de Julio de 2.014 fue aceptar la realización del estudio (Anexo III).



# **RESULTADOS**



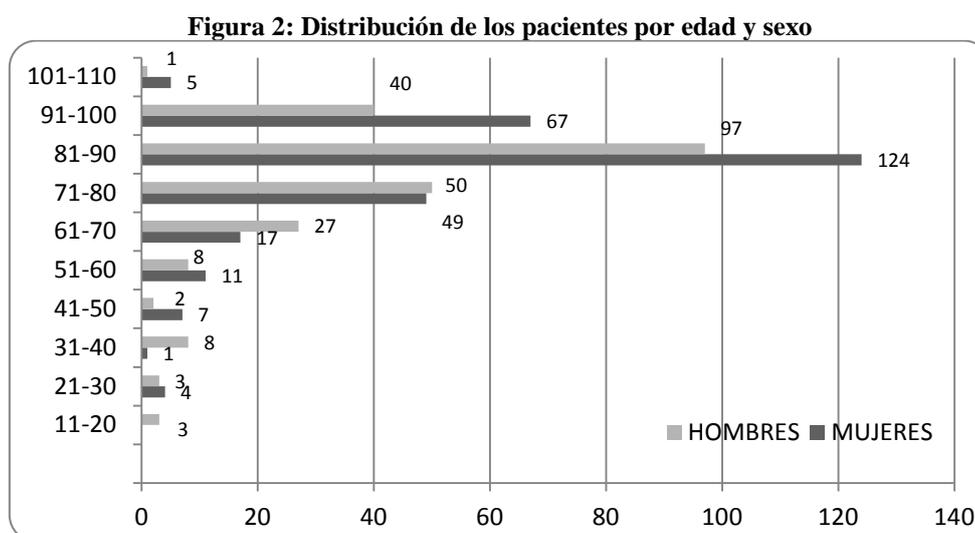
## **1.- DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA**



### 1.1.- Características Demográficas y clínicas.

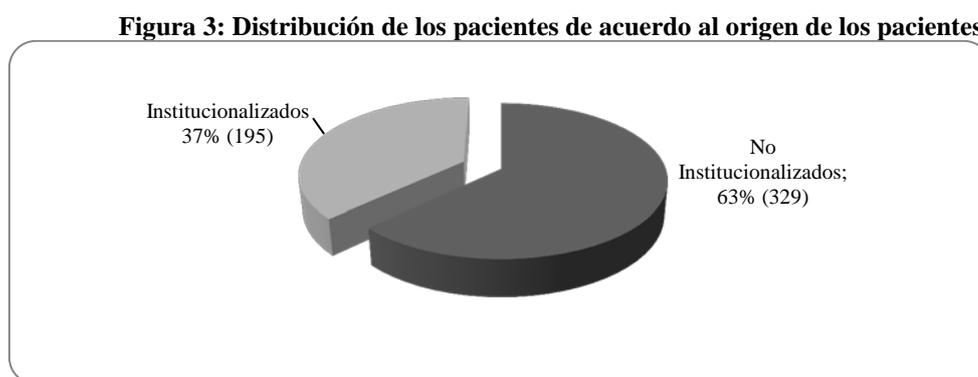
Un total de 645 pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna (SMI) y 524 de ellos fueron tratados de una o más enfermedades infecciosas con antimicrobianos, durante los 10 meses de duración del estudio (Agosto de 2014 – Junio de 2015).

De los 524 pacientes tratados con tratamiento antimicrobiano, el 54,39% de los pacientes eran mujeres y el 46,61% eran hombres. La media de edad de los pacientes fue de 80,54 años (81,84-79,23; IC 95;  $p < 0,05$ ) con un rango que 15-104 años. La distribución por edades y sexo se muestran en la Figura 2.



De los 524 pacientes que fueron tratados con ATM, 329 eran pacientes no institucionalizados, 195 pacientes institucionalizados.

En la se ilustra la Figura 3 distribución de los pacientes de acuerdo a su origen.



La duración media de la estancia fue de 13,87 (12,95-14,78) días y la mortalidad global fue de 19,1 por cien pacientes.

Las características de los pacientes en base a la procedencia de los pacientes se muestran en la Figura 4.

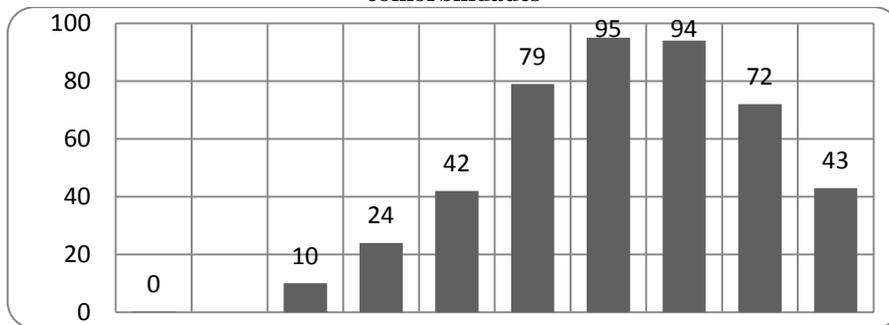
**Figura 4: Distribución de los pacientes de acuerdo a su origen.**

	Pacientes	Edad (IC 95%; p=0,05)	D. estancia (IC 95%; p=0,05)	Mortalidad
No Institucionalizados	329,00	77,40 (75,56-79,23)	13,92 (12,73-15,12)	13,07
Institucionalizados	195,00	85,83(84,25-87,41)	13,77(12,37-15,16)	29,23

1.1.1.- Gravedad.

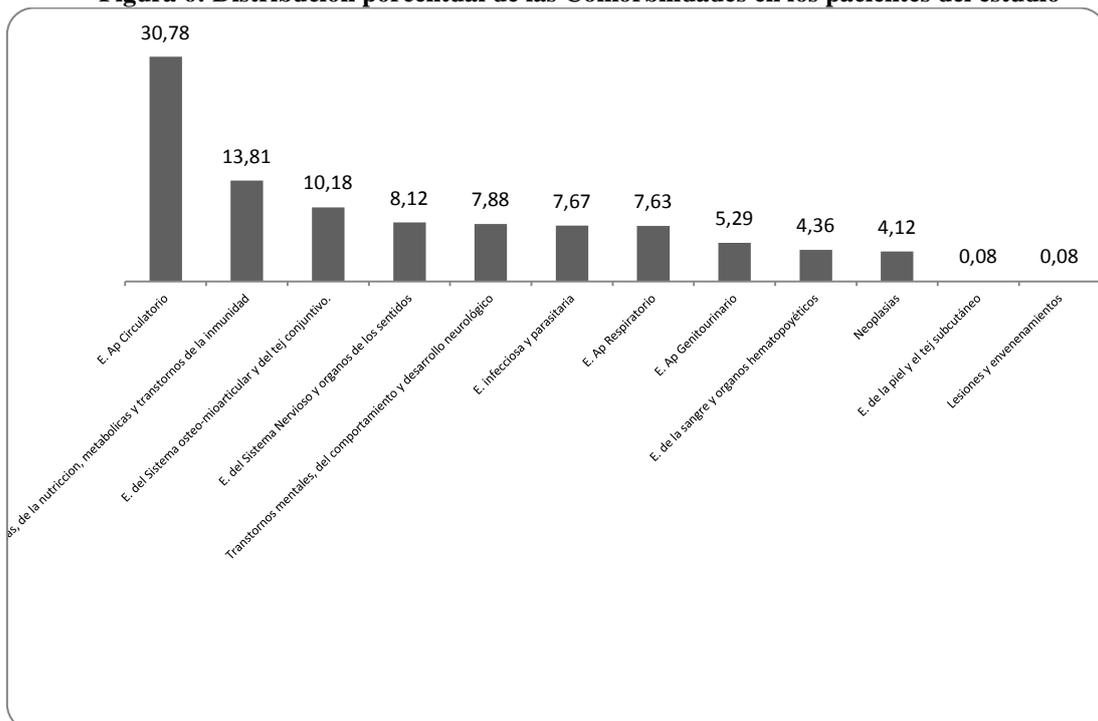
Clasificación de los pacientes atendiendo al número de patologías concomitantes (comorbilidad, valores desde 0 a +9. Media (IC95%) 4,73 (4,91-4,54) se muestran en la Figura 5.

**Figura 5: Distribución de los pacientes (número pacientes) atendiendo al número de comorbilidades**



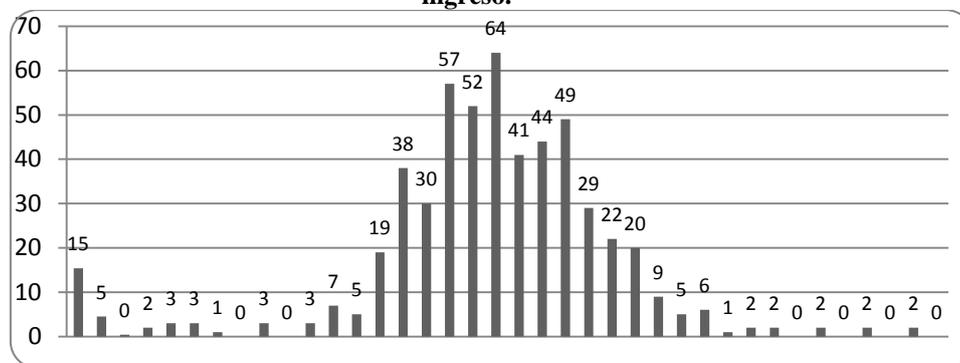
La distribución porcentual de las comorbilidades crónicas presentes en los pacientes a su ingreso en el Hospital General de la Defensa en Zaragoza se muestran en la Figura 6.

**Figura 6: Distribución porcentual de las Comorbilidades en los pacientes del estudio**



La clasificación de los pacientes atendiendo a la puntuación obtenida en el APACHE II a su ingreso, (valores desde 0 a 36). (Media=15,37. 15,76-14,98; IC95%) se muestran en la Figura 7.

**Figura 7: Distribución de los pacientes de acuerdo al valor Score Apache II de los pacientes al ingreso.**



En la Tabla 9 se muestran los valores del APACHE II y comorbilidad estratificados atendiendo al origen del paciente:

**Tabla 9: Valores de los indicadores de gravedad, expresado en valor medio del Score Apache II y número de comorbilidades por paciente.**

	Pacientes	APACHE II (IC 95%;p=0,05)	Comorbilidad (IC95%;p=0,05)
No Institucionalizados	329	14,55 (14,04-15,06)	4,42 (4,18-4,65)
Institucionalizados	195	16,64 (16,09-17,19)	5,25 (4,96-5,54)

En la Tabla 10 se muestran los datos de mortalidad observada, agrupados de acuerdo a la puntuación obtenida en la escala Apache II frente a la mortalidad esperada.

**Tabla 10: Mortalidad esperada, calculada en base al valor del Score Apache II, frente a la mortalidad observada.**

Apache II	Mortalidad % (Prevista)	Nº pacientes	Nº de muertos	Mortalidad (Observada)%	Diferencial mortalidad
0-5	0,0-5,4	12	0	0,00%	0 %
6-10	6,5-10,8	34	1	2,94%	-3,56%
11-15	16,9-23,1	241	33	13,69%	-2,94%
16-20	29,6-35,5	185	45	24,32%	-5,28%
21-25	37,2-44,3	41	16	39,02%	+1,82%
26-30	46,0-53,1	6	4	66,67%	+20,67%
31-35	54,9-73,3	4	1	25,00%	-29,9%
>35	>75,4	1	1	100,00%	-

En la Tabla 11 figuran los datos de existencia o no de insuficiencia renal y hepática de los pacientes a su ingreso:

**Tabla 11: Pacientes con Insuficiencia renal e insuficiencia hepática, expresado en número y porcentaje.**

PACIENTES	IR	IH	IH+IR
Número (%)	152 (29,01)	19 (3,63)	8 (1,53)

IR: Insuficiencia renal. IH: Insuficiencia Hepática.

### 1.1.2.- Parámetros de infección.

Los valores (media, IC 95%) de los parámetros de infección de los pacientes a su ingreso se muestran en la Tabla 12:

**Tabla 12: Parámetros de infección al ingreso.**

Temperatura (°C)	Leucocitos ( $\times 10^3$ )	Neutrófilos (%)	Procalcitonina (ng/mL)	Proteína C reactiva (mg/mL)
37,02 (36,86-37,18)	12,40 (12,40-12,96)	76,77 (70,06-75,48)	14,95 (14,95-29,89)	89,85 (69,48-110,23)

Temperatura (grados Celsius), Leucocitos ( $\times 10^3/\text{mL}$ ), Procalcitonina- PCT- (ng/mL) y Proteína C Reactiva- PCR- (mg/ mL).

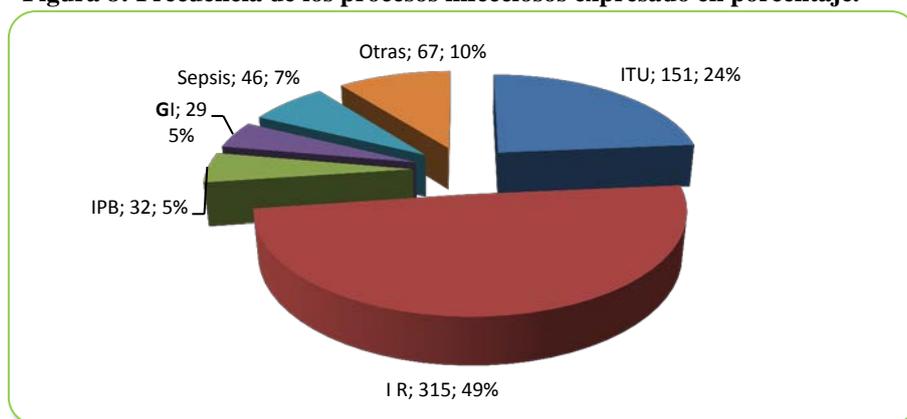
## 1.2- Infecciosos y microbiológicos.

### 1.2.1.- Procesos infecciosos.

En el total de los 650 pacientes ingresados en el SMI se diagnosticaron 640 procesos infecciosos, lo que supone casi un proceso infeccioso (0,99) por paciente ingresado en SMI; si lo referimos sólo aquellos pacientes que tuvieron procesos infecciosos el resultado es de 1,2 procesos infecciosos por cada paciente. De las 640 enfermedades infecciosas, 45 de ellas fueron consideradas como infecciones nosocomiales lo que supone una prevalencia del 6,9%.

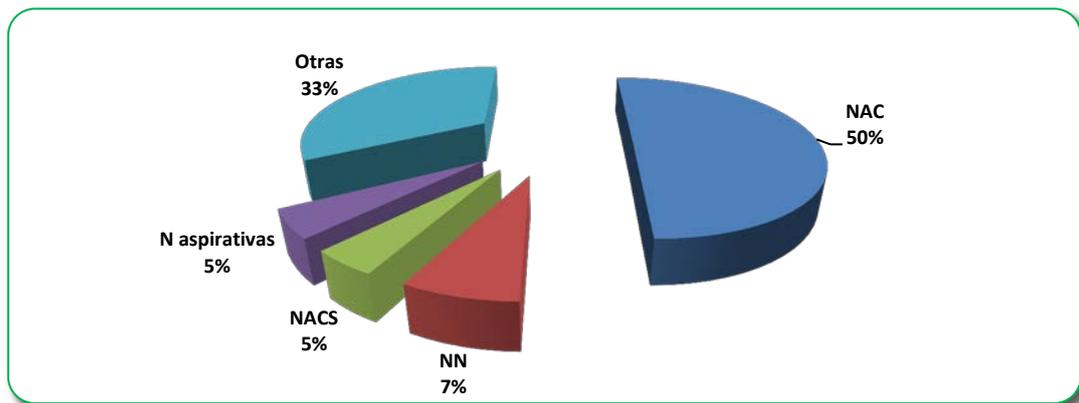
Las infecciones más frecuente (Figura 8) son las del tracto respiratorio (49,22%), siendo la más común la Neumonía Adquirida en la Comunidad, con 50,16% (Figura 9), le siguen las infecciones del tracto urinario (23,59%), sepsis (7,19%), infecciones de partes blandas (5%), infecciones del tracto gastrointestinal y otras (5,63%).

**Figura 8: Frecuencia de los procesos infecciosos expresado en porcentaje.**



Infecciones respiratorias (IR), Infecciones del Tracto Urinario (ITU), Sepsis, Infecciones Gastrointestinales (GI), Infecciones de de la piel y partes blandas (IPB) y Otras.

**Figura 9 Distribución la las infecciones respiratorias.**



Neumonías Adquiridas en la Comunidad (NAC), Neumonías Nosocomiales (NN), Neumonías Asociadas a Cuidados Sanitarios (NACS), Neumonías Aspirativas, Otras

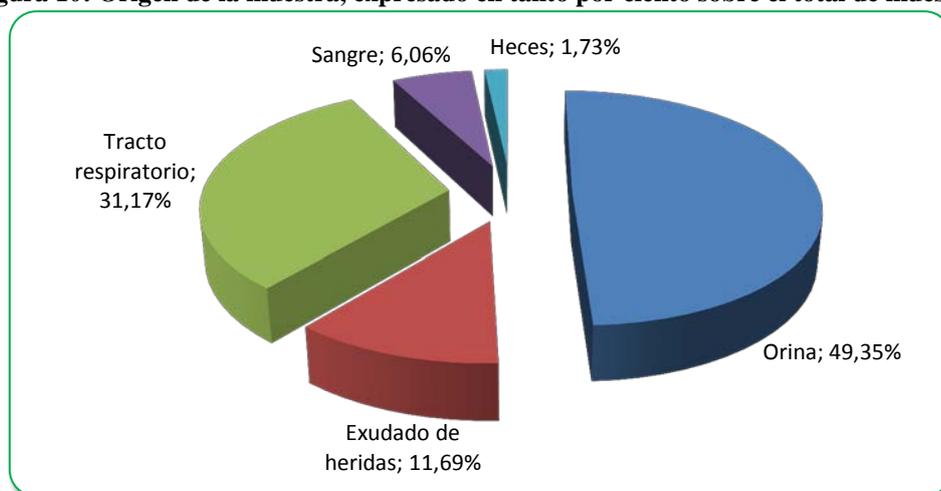
### 1.2.2.- Cultivos.

Del total de los 524 pacientes con tratamiento antimicrobiano, en 284 se solicitaron cultivos (54,19%) y de estos 165 pacientes fueron positivos, es decir el 31,49% de los pacientes tuvo un aislamiento positivo.

De los 45 pacientes con infección nosocomial, en 30 de ellos se realizó al menos un cultivo y en 20 de estos pacientes el resultado fue positivo. En total en los pacientes con infección nosocomial se realizaron 58 cultivos con un total de 28 positivos.

El número de aislamientos fue de 231, de los cuales 171 se corresponden a bacterias (74,03%) y 60 a hongos (25,97%). La distribución en función de la muestra utilizada se muestra en la Figura 10.

**Figura 10: Origen de la muestra, expresado en tanto por ciento sobre el total de muestras.**



Las bacterias aisladas se muestran en la Tabla 13 y los hongos en la Tabla 14.

**Tabla 13. Etología bacteriana.**

<b>Microorganismo</b>			
<b>Gram negativas</b>	<b>N° aislamientos</b>	<b>Gran positivas</b>	<b>N° aislamientos</b>
<i>Escherichia coli (BLEE-)</i>	56	<i>Enterococcus faecalis</i>	11
<i>Escherichia coli (BLEE+)</i>	17	<i>Enterococcus faecium</i>	7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	<i>Staphylococcus aureus (Oxacil S) SAMS</i>	7
<i>Klebsiella pneumoniae (BLEE-)</i>	8	<i>Staphylococcus aureus (Oxacil R) SAMR</i>	5
<i>Proteus mirabilis</i>	6	<i>Staphylococcus epidermidis (Oxacil R)</i>	5
<i>Klebsiella oxytoca (BLEE -)</i>	3	<i>Staphylococcus hominis ( Oxacil S)</i>	4
<i>Corynebacterium urealyticum</i>	2	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	<i>Staphylococcus hominis ( Oxacil R)</i>	1
<i>Enterococcus cloacae</i>	2	<i>Staphylococcus simulans</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae (BLEE+)</i>	2	<i>Streptococcus group G</i>	1
<i>Salmonella grup</i>	2	<i>Streptococcus pneumoniae (Oxacil R)</i>	1
<i>Prevotella oralis</i>	1	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1
<i>Providencia stuartii</i>	1	<i>Streptococcus sanguinis</i>	1
<i>Raoultella planticola</i>	1		
<i>Serratia fonticola</i>	1		
<i>Serratia liquefaciens group</i>	1		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1		
<i>Haemophilus Influenza</i>	1		
<i>Campylobacter jejuni</i>	1		
<b>Total Gram negativos</b>	<b>124</b>	<b>Total Gram positivos</b>	<b>47</b>
<b>TOTAL</b>		<b>171</b>	

**Tabla 14: Etiología fúngica.**

<b>Hongo</b>	<b>Número de aislamientos</b>
<i>Candida albicans</i>	48
<i>Candida glabrata</i>	5
<i>Aspergillus fumigatus</i>	5
<i>Candida tropicalis</i>	1
<i>Aspergillus niger</i>	1
<b>Total</b>	<b>60</b>

En la Tabla 15 se muestra la distribución de los principales patógenos de acuerdo al origen del paciente.

**Tabla 15: Principales patógenos con infección documentada.**

	N	% pacientes con aislamiento	E.coli		Klebsiella		Enterobacter	P aeruginosa	S. aureus		Enterococos
			BLEE- BLEE+	BLEE- BLEE+	Metiliclin R Metiliclin S	Metiliclin S					
No institucionalizado	29	30	31	6	6	1	2	12	1	6	10
Institucionalizado	95	39	25	11	5	1	0	4	4	1	10

### 1.2.3.- Indicadores de resistencia.

Porcentaje de resistencia de patógenos comunitarios más relevantes se muestran en la Tabla 16 y el porcentaje de resistencias de patógenos nosocomiales más relevantes se muestran en la Tabla 17 y Tabla 18.

**Tabla 16: Porcentaje de resistencia en los patógenos comunitarios más relevantes aislados durante el estudio.**

Microorganismos Comunitarios		ANTIBIÓTICO					
Microorganismo	N°	Ampicilina	Cefotaxima	Ciprofloxacino	Cloxacilina	Eritromicina	Levofloxacino
<i>Haemophilus Influenza</i>	1						
	S	100,00%	NT	NT	NT	NT	NT
	I	0,00%	NT	NT	NT	NT	NT
	R	0,00%	NT	NT	NT	NT	NT
<i>Salmonella spp</i>	2						
	S	NT	0,00%	0,00%	NT	NT	NT
	I	NT	0,00%	0,00%	NT	NT	NT
	R	NT	100,00%	100,00%	NT	NT	NT
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1						
	S	NT	NT	NT	0,00%	0,00%	100,00%
	I	NT	NT	NT	0,00%	0,00%	0,00%
	R	NT	NT	NT	100,00%	100,00%	0,00%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1						
	S	NT	NT	NT	100,00%	100,00%	NT
	I	NT	NT	NT	0,00%	0,00%	NT
	R	NT	NT	NT	0,00%	0,00%	NT

S=Sensible; I= Intermedio; R= Resistente. NT= No Testado

**Tabla 17 . Porcentaje de resistencia de los patógenos nosocomiales, cocos Gram positivos, aislados durante el estudio**

PATÓGENOS NOSOCOMIALES										
Cocos Gram positivos										
Microorganismo	N°	ANTIBIÓTICO								
		Aminoglucósidos	Ampicilina	Clindamicina	Cloxacilina	Eritromicina	Levofloxacino	Rifampicina	Vancomicina	T/S
<i>Staphylococcus aureus</i>	<b>12</b>									
	<b>S</b>	NT	NT	91,67%	58,33%	83,33%	50,00%	33,33%	NT	100%
	<b>I</b>	NT	NT	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	58,33%	NT	0,00%
	<b>R</b>	NT	NT	8,33%	41,67%	16,67%	50,00%	8,33%	NT	0,00%
<i>Enterococcus faecalis</i>	<b>11</b>									
	<b>S</b>	63,64%	9,09%	NT	NT	NT	NT	NT	100%	NT
	<b>I</b>	0,00%	0,00%	NT	NT	NT	NT	NT	0,00%	NT
	<b>R</b>	36,36%	90,91%	NT	NT	NT	NT	NT	0,00%	NT
<i>Enterococcus faecium</i>	<b>11</b>									
	<b>S</b>	71,43%	14,29%	NT	NT	NT	NT	NT	100%	NT
	<b>I</b>	0,00%	0,00%	NT	NT	NT	NT	NT	0,00%	NT
	<b>R</b>	28,57%	85,71%	NT	NT	NT	NT	NT	0,00%	NT

S=Sensible; I= Intermedio; R= Resistente. NT= No Testado. T/S= Trimetoprim/Sulfametoxazol.

**Tabla 18. Porcentaje de resistencia en los patógenos nosocomiales, bacilos Gram negativos, aislados durante el estudio.**

PATÓGENOS NOSOCOMIALES												
Bacilos Gram Negativos												
Microorganismo	N	ANTIBIÓTICO										
		Aminoglucósidos	Amoxicilina	Ampicilina	Cefepime	Cefotaxima	Ceftazidima	Ciprofloxacino	Ertapenem	Imipenem	Piperacilina / tazobactam	>3familias
<i>Enterobacter spp.</i>	<b>4</b>											
	<b>S</b>	100,00%	NT	NT	50,00%	NT	75,00%	50,00%	NT	100,00%	100,00%	-
	<b>I</b>	0,00%	NT	NT	25,00%	NT	0,00%	0,00%	NT	0,00%	0,00%	-
	<b>R</b>	0,00%	NT	NT	25,00%	NT	25,00%	50,00%	NT	0,00%	0,00%	-
<i>Escherichia coli</i>	<b>73</b>											
	<b>S</b>	82,19%	58,90%	31,51%	NT	83,56%	75,34%	39,73%	94,52%	94,52%	89,04%	-
	<b>I</b>	0,00%	0,00%	0,00%	NT	9,59%	5,48%	0,00%	2,74%	2,74%	0,00%	-
	<b>R</b>	17,81%	41,10%	68,49%	NT	6,85%	19,18%	60,27%	2,74%	2,74%	10,96%	-
<i>Klebsiella spp</i>	<b>13</b>											
	<b>S</b>	92,31%	61,54%	NT	NT	69,23%	84,62%	69,23%	100,00%	100,00%	84,62%	-
	<b>I</b>	0,00%	0,00%	NT	NT	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	-
	<b>R</b>	7,69%	38,46%	NT	NT	30,77%	15,38%	30,77%	0,00%	0,00%	15,38%	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<b>16</b>											
	<b>S</b>	87,50%	NT	NT	81,25%	NT	75,00%	56,25%	NT	62,50%	62,50%	-
	<b>I</b>	6,25%	NT	NT	6,25%	NT	0,00%	18,75%	NT	0,00%	6,25%	-
	<b>R</b>	6,25%	NT	NT	12,50%	NT	25,00%	25,00%	NT	37,50%	31,25%	6,25%

S=Sensible; I= Intermedio; R= Resistente. NT= No Testado

Incidencia nosocomial (Tabla 19).

**Tabla 19: Incidencia Nosocomial**

Microorganismo	Nº aislamientos	Casos nuevos/1.000 estancias	Casos nuevos/100 ingresos
<b>SARM</b>	5	0,61	0,95
<b>Enterococos resistentes a vancomicina</b>	0	0,00	0,00
<b>Klebsiella (BLEE +)</b>	2	0,24	0,38
<b>P. aeruginosa (metalobetalactamasas)</b>	1	0,12	0,19
<b>Clostridium difficile</b>	4	0,49	0,76



### 1.3.- Uso de antimicrobianos.

1.3.1.- En base a la exposición de los pacientes a los antimicrobianos.

Un total de 650 pacientes ingresaron en el Servicio Medicina Interna (SMI) de los cuales 524 pacientes fueron tratados con antimicrobianos y 126 no fueron tratados con antimicrobianos, lo que supone una tasa de exposición expresada en pacientes tratados por cada 100 pacientes ingresado de 80,62%. Si expresa en días que los pacientes ingresados fueron tratados, el valor es 67,02 días de tratamiento antimicrobiano por cada 100 días de ingreso en el SMI y si solo tiene en cuenta a los pacientes tratados con ATM su valor fue 75,61 días. La exposición expresada como la media de las exposiciones individuales (expresadas en días de tratamiento por cada 100 de estancia) de cada uno de los pacientes fue de 83,84 días (IC95%, 86,63-81,06). La exposición expresada en número de antimicrobianos por pacientes fue 2,07 ATM por paciente (3,40-0,65; IC 95%;  $p < 0,05$ ). La exposición expresada en número de antimicrobianos por pacientes en función de si los pacientes son o no se encuentran institucionalizados se muestra en la Tabla 20.

**Tabla 20: Valores de exposición a los antimicrobianos expresados en antimicrobianos por paciente, en función de su origen.**

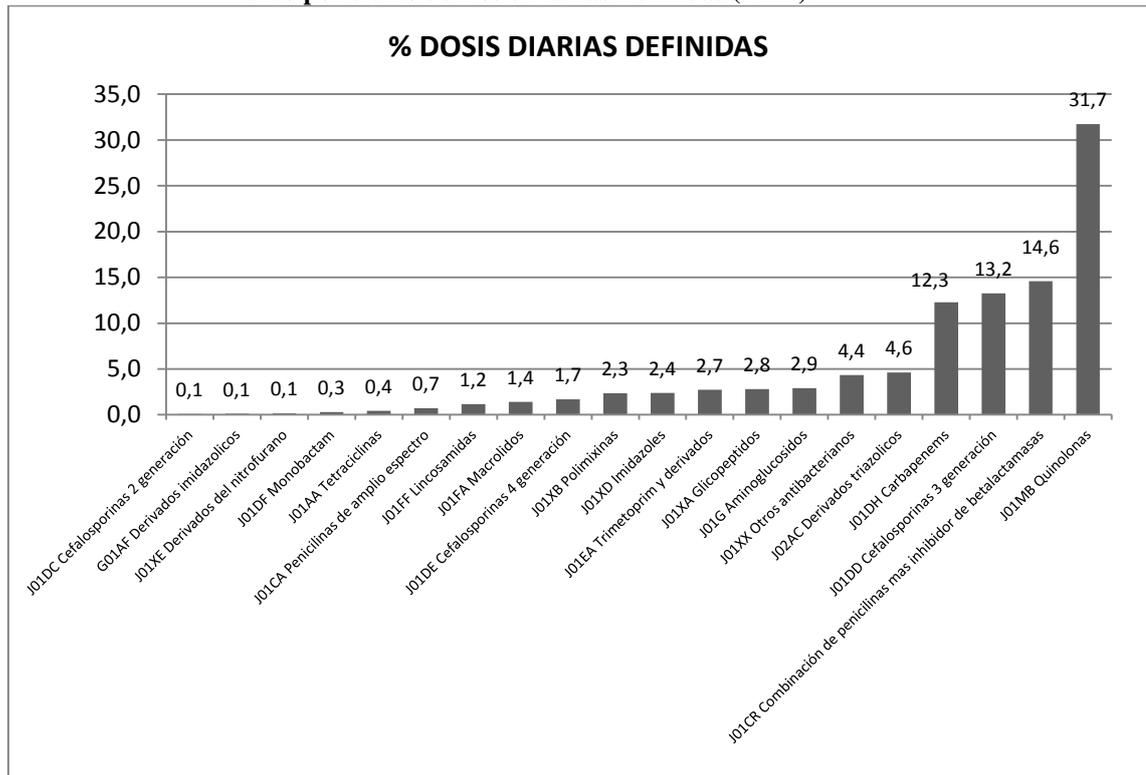
	Pacientes	Número ATM/paciente (IC95; $p=0,05$ )
No Institucionalizados	329	1,96 (1,82 -2,11)
Institucionalizados	195	2,13 (1,93-2,34)

La exposición a los ATM expresados DDD de ATM por cada 100 estancias fue de 128,4 DDD/100 estancias.

1.3.2.- En base al antimicrobiano utilizado.

Un total de 1.115 antimicrobianos fueron prescritos durante el periodo de estudio. La distribución de los mismos, agrupados según el sistema de clasificación Anatómico, Terapéutico y Químico (ATC) de la Organización Mundial de la Salud se muestra en la Figura 11, el grupo de antimicrobianos más empleado fueron las quinolonas (31,7%), seguido por la combinación de penicilinas mas inhibidor de betalactamasas (14,6%), cefalosporinas de 3ª generación (13,2%) y carbapenems (12,33%).

**Figura 11. Consumo de antimicrobianos por grupo terapéutico (clasificación ATC), expresado en tanto por ciento de Dosis Diarias Definidas (DDD).**



Los antimicrobianos más empleados expresados en DDD se muestran en la Tabla 21; el más empleado fue el levofloxacino (21,5%), amoxicilina/clavulánico (13,5%) y meropenem (11,6%).

**Tabla 21: Consumo de antimicrobianos por agente, expresado en tanto por ciento de Dosis Diarias Definidas (DDD).**

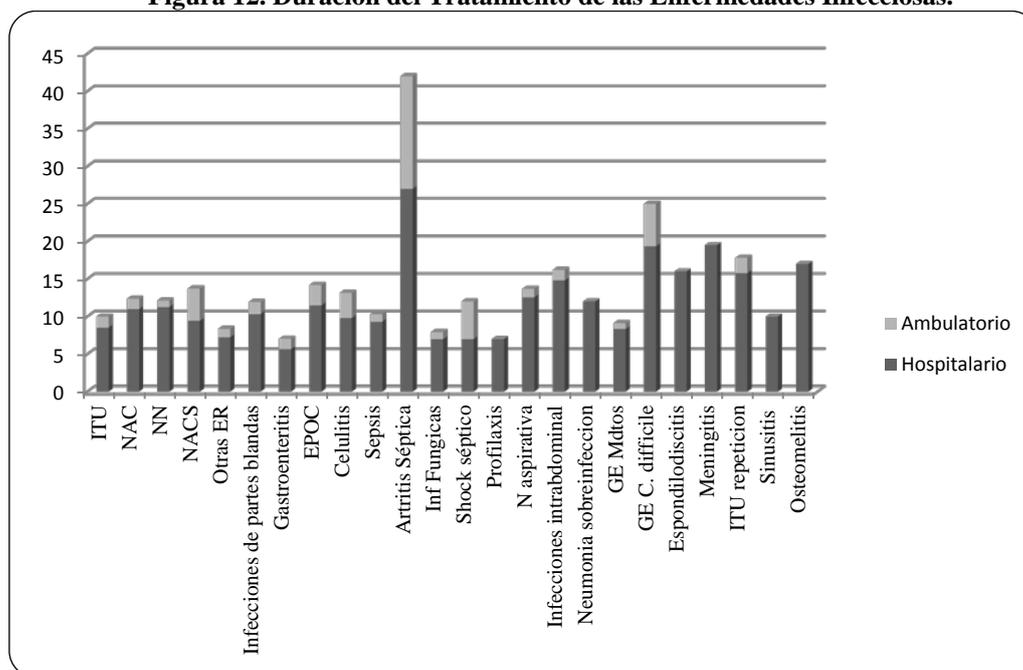
ANTIMICROBIANO	% DOSIS DIARIA DEFINIDAS
Levofloxacino	21,5
Amoxicilina/Clavulánico	13,5
Meropenem	11,6
Ciprofloxacino	9,2
Ceftriaxona	6,6
Cefditoren	6,5
Fluconazol	4,2
Linezolid	3,6
Trimetoxazol	2,7
Metronidazol	2,4
Colistimetato	2,3
Tobramicina	2,0
Vancomicina	1,8
Cefepime	1,5
Clindamicina	1,2
Azitromicina	1,2
Piperacilina/Tazobactam	1,1
Imipenem/cilastatina	1,0
Teicoplanina	1,0
Amikacina	0,9
Moxifloxacino	0,9
Ampicilina	0,7
Ceftazidima	0,5
Fosfocina	0,5
Tigeciclina	0,4
Aztreonam	0,3
Voriconazol	0,3
Claritromicina	0,2
Nitrofurantoina	0,1
Clotrimzaol	0,1
Cefuroxima	0,1

### 1.3.3.- Características de tratamiento antimicrobiano.

#### 1.3.3.1.- Duración del tratamiento.

La Figura 12 se muestra la duración de los tratamientos ATM en función del tipo de enfermedad infecciosa, mostrando tanto la duración del tratamiento hospitalario como del tratamiento ambulatorio cuando procede.

**Figura 12. Duración del Tratamiento de las Enfermedades Infecciosas.**



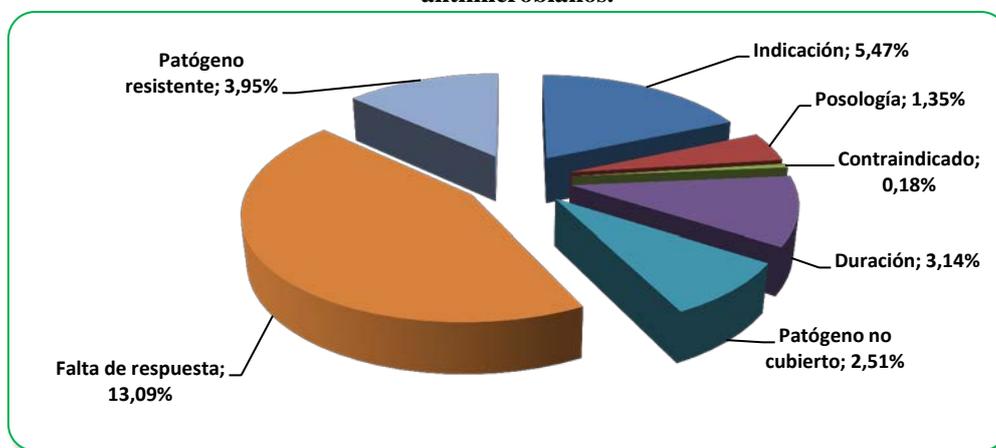
#### 1.3.3.2.- Terapia secuencial precoz.

Pacientes con tratamiento antimicrobiano inicial por vía IV:	89,50%
Tasa de aplicación de la Terapia Secuencial Precoz (TSP):	94,19%
Días totales de retraso en aplicación de la TSP:	19 días
Coste incremental de la no aplicación o retraso de la TSP	34,02 €

### 1.3.3.3.- Prescripciones incorrectas.

El porcentaje de prescripciones de ATM incorrectas fue de 29,69%. Las causas, expresadas en tanto por ciento, se muestran en el Figura 13.

**Figura 13: Distribución prescripciones incorrectas calculada sobre el total de los tratamientos antimicrobianos.**



### 1.3.3.4.- Indicadores de uso de antibióticos por grupos.

Los resultados se presentan de forma resumida en la Tabla 22.

La tasa de uso de glucopéptidos (vancomicina/teicoplanina) versus linezolid/daptomicina fue igual a 48,96%; la daptomicina no se ha utilizado en ningún paciente.

La tasa de uso cefalosporinas de 3<sup>a</sup>/4<sup>a</sup> generación versus carbapenémicos fue del 56,77%, pero si para su cálculo tenemos en cuenta sólo los valores de la Cefotaxima y Cefepime el resultado del indicador disminuye considerablemente al 12,66%.

La tasa de uso de colistina fue de 11,45 pacientes tratados con colistina por cada 1.000 pacientes tratados.

**Tabla 22; Indicadores de uso de antibióticos por grupos.**

Indicador	
Tasa de uso de glucopéptidos vs linezolid + daptomicina	48,96
Tasa de uso Cefalosporinas 3 <sup>a</sup> y 4 <sup>a</sup> vs carbapenémicos	56,77
Tasa de uso de Colistina	11,45

### 1.3.3.5.-Indicadores de tratamiento empírico (Tabla 23)

**Tabla 23: Indicadores de tratamiento empírico.**

Indicador	
Porcentaje de antimicrobianos empleados de forma dirigida	22,58%
Porcentaje de antimicrobianos empleados de forma empírica	77,32%

### 1.3.3.6.- Desescalada Terapéutica.

La tasa de aplicación de la desescalada terapéutica fue del 4,28%. En el antimicrobiano que más se desescala fue Meropenem (66,66%), seguido por las quinolonas (15,15%).

### 1.3.3.7.- Cambio de tratamiento.

La tasa de cambio de tratamientos antimicrobianos fue del 25,47% de los tratamientos antimicrobianos, los motivos del cambio de tratamiento se detallan en la Tabla 24.

**Tabla 24: Motivos de cambio de tratamiento empírico.**

Motivo del cambio	Número de tratamientos cambiados (%)
Falta de respuesta	13,09
Toxicidad	2,60
Patógeno resistente	3,95
Patógeno no cubierto	2,51
Desescalada Terapéutica	3,32*

El valor de cambio por desescalada (3,32%) no coincide con el valor de la aplicación de la desescalada, ya que el primero se calcula sobre el total de los tratamientos y el segundo únicamente sobre los tratamiento empíricos (4,28%).

Se suspendieron un total de 33 tratamientos, en 33 pacientes, por sospecha de toxicidad, su distribución por grupo terapéutico y antimicrobiano se muestran en la Tabla 25.

**Tabla 25: Distribución de los antimicrobianos implicados en cambios de tratamiento por toxicidad.**

Grupo ATC	Número	Antimicrobiano	Número
Quinolonas	8	Levofloxacino	6
		Ciprofloxacino	2
Carbapenems	6	Meropenem	5
		Imipenem	1
Glucopéptidos	3	Vancomicina	2
		Teicoplanina	1
Penicilinas mas inhibidor de betalactamasas	3	Amoxicilina/clavulánico	3
Macrólidos	2	Claritromicina	1
		Eritromicina	1
Lincosamidas	2	Clindamicina	2
Aminoglucósidos	1	Tobramicina	1
Imidazoles	1	Metronidazol	1
Derivados del nitrofurano	1	Nitrofurantoina	1
Trimetoprim y derivados	1	Cotrimoxazol	1
Otros antibacterianos	1	Fosfocina	1

### 1.3.3.8.- Adherencia a las Políticas Antibióticas.

Las políticas antibióticas incluyen: Protocolos de Tratamiento empírico y dirigido, desescalada terapéutica y Terapia Secuencial Precoz. La adherencia a alguna de estas medidas fue la que se presenta en la Tabla 26.

**Tabla 26: Adherencia a las medidas de Política Antibiótica.**

Adherencia a algunas de la medidas de Política Antibiótica		
	Número de pacientes	%
Pacientes adherentes	411	78,40
Pacientes no adherentes	113	21,60

1.3.3.9.- Adherencia a los Protocolos de tratamiento de enfermedades infecciosas.

Los resultados de adherencia se muestran en las Tabla 27 y Tabla 28.

**Tabla 27: Tasas de adherencia y motivos de no adherencia.**

Adherencia a los Protocolos de Tratamiento de enfermedades infecciosas		
	Número de pacientes	%
Pacientes adherentes	386	73,66
Pacientes no adherentes	138	26,34
<b>Motivo de la no adherencia</b>		
	Falta de respuesta	5
	Gravedad	30
	Toxicidad	4,5
	Alergia	1,5
	Criterio médico	59

**Tabla 28: Adherencia de los tratamientos antimicrobianos según los procesos infecciosos.**

Adherencia de los tratamiento antimicrobianos según el proceso infeccioso		
Enfermedad Infecciosa	Nº procesos	Porcentaje de tratamientos adherentes
Infecciones tracto urinario	151	72,2%
Infecciones respiratorias	315	79,7%
Infecciones partes blandas	32	59,4%
Gastroenteritis	29	72,4%
Gastroenteritis por C. difficile	3	100,0%
Gastroenteritis debidas a medicamentos	18	83,3%
Sepsis	46	43,5%
Infecciones osteoarticulares	3	33,3%
Infecciones fúngicas	31	74,2%
Infecciones intraabdominales	10	70,0%
Infecciones SNC	2	100,0%

Los resultados relativos a la duración de la estancia y la adherencia a Los Protocolos de Tratamiento antimicrobiano se muestran en la Tabla 29:

**Tabla 29: Duración de la estancia en función de si los tratamientos antibióticos son adherentes o no a los Protocolos de Tratamiento.**

DURACIÓN DE LA ESTANCIA (días) Y ADHERENCIA						
	Pacientes Servicio Medicina Interna	Pacientes sin ATM	Pacientes ATM	Pacientes ATM Adherentes	Pacientes ATM no Adherentes	Tasa Adherentes/ no adherentes
Media	12,71	7,88	13,87	13,11	15,33	
Desviación estándar	17,02	7,02	10,65	10,11	11,87	0,86
IC 95%	1,31	1,23	0,91	1,01	2,07	

Los resultados de la mortalidad y la adherencia a los Protocolos de tratamiento antimicrobiano se muestran en la Tabla 30.

**Tabla 30: Mortalidad en función de si los tratamientos antibióticos son adherentes o no a los Protocolos de Tratamiento.**

<b>MORTALIDAD (%) Y ADHERENCIA</b>						
	Paciente SMI	Pacientes sin ATM	Pacientes con ATM	Pacientes ATM Adherentes	Pacientes ATM no Adherentes	Tasa Adh/ no adh
<b>Tasa de mortalidad</b>	16,5	5,5	19,2	13,2	36,0	0,37

Los resultados del coste del tratamiento antimicrobiano y la adherencia a los Protocolos de Tratamiento antimicrobiano se muestran en la Tabla 31.

**Tabla 31: Coste de tratamiento en función de si los tratamientos antibióticos son adherentes o no a los Protocolos de Tratamiento.**

<b>COSTE TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO Y ADHERENCIA</b>			
	Pacientes con tratamiento antimicrobiano	Pacientes con tratamiento antimicrobiano adherente	Pacientes con tratamiento antimicrobiano no adherente
<b>Coste Episodio</b>	162,23 €	113,84 €	297,60 €
<b>Coste Estancia</b>	16,83 €	8,70 €	18,54 €
<b>Coste 100 estancias</b>	1.683,02 €	869,93 €	1.854,14 €
<b>Desviación estándar</b>	418,84 €	352,17 €	30,74 €
<b>IC 95%</b>	35,86 €	35,13 €	5,17 €

La variable curación y la adherencia a los Protocolos de Tratamiento antimicrobiano se muestran en la Tabla 32.

**Tabla 32: Curación en función de si los tratamientos antibióticos son adherentes o no a los Protocolos de Tratamiento.**

<b>CURACIÓN (por cada 100 episodios) Y ADHERENCIA</b>				
	Pacientes ATM	Pacientes ATM Adherentes	Pacientes ATM Adherentes	Tasa Adherentes/no adherentes
<b>Tasa de curación</b>	78,63	84,46	62,32	1,32

### 1.3.3.10.- Adherencia a la desescalada terapéutica.

Los resultados de la adherencia a la desescalada terapéutica se muestran en la Tabla 33.

**Tabla 33. Adherencia a la desescalada terapéutica.**

<b>ADHERENCIA A LA DESESCALADA TERAPÉUTICA</b>			
	Pacientes		Adherencia (%)
	Número	%	
<b>Pacientes no candidatos</b>	445	84,9	
<b>Pacientes candidatos</b>	79	15,1	
<b>Pacientes adherentes</b>	64	11,2	<b>81,1</b>
<b>Pacientes no adherentes</b>	15	2,9	<b>18,9</b>

### 1.3.3.11.- Adherencia a la Terapia Secuencial Precoz o switching.

Los resultados de la adherencia a la Terapia Secuencial Precoz se muestran en la Tabla 34.

**Tabla 34. Adherencia a la Terapia Secuencial Precoz (TSP).**

<b>Adherencia a la Terapia Secuencial Precoz</b>			
	Pacientes		Adherencia (%)
	Numero	%	%
<b>Pacientes no candidatos</b>	459	83,6	
<b>Pacientes candidatos</b>	86	16,4	
<b>Pacientes adherentes</b>	81	15,5	<b>94,19</b>
<b>Pacientes no adherentes</b>	5	1	<b>5,81</b>



## **2.- ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA ADHERENCIA AL PROA.**



## 2-1.- ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA ADHERENCIA AL MENOS A UNA DE LAS MEDIDAS DE POLÍTICA ANTIBIÓTICA.

Se analizaron los factores relacionados con la adherencia, al menos a una de las medidas de política antibiótica en pacientes que ingresaron en el Servicio de Medicina Interna, en los que se emplearon antimicrobianos para el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

El análisis bivariante para las variables cuantitativas se realizó mediante la prueba de la U Mann-Whitney; ninguna de las variables mostró una distribución normal. En las variables cualitativas se realizó un test de la  $\chi^2$  y el test exacto de Fisher para valores esperados menores de 5.

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio, de los pacientes con tratamientos antimicrobianos adherentes a alguna de las Políticas Antibióticas y de los pacientes con tratamientos antimicrobianos no adherentes a alguna de las medidas de Política Antibiótica se muestran en las tablas: Tabla 35 (Variables cuantitativas) y Tabla 36 (Variables cualitativas, se muestran sólo la que mostraron una relación estadísticamente significativa).

**Tabla 35: Variables cuantitativas. Factores asociados a la adherencia de al menos a una de las medidas de política antibiótica.**

Variables cuantitativas y Adherencia a alguna de las medidas de política antibiótica.				
	Total (n=524)	Adherencia a Políticas Antibióticas (n=411; 78,43%) Media (IC95%)	No Adherencia a Políticas Antibióticas (n=113; 21,57%) Media (IC95%)	P***
<b>Edad (años)</b>	80,54 (78,26-81,81)	79,86 (78,39-81,33)	82,98 (80,58-85,38)	0,024
<b>APACHE II</b>	15,37 (14,98-15,759)	15,12 (14,68-15,56)	16,27 (15,48-17,06)	0,032
<b>Número de comorbilidades</b>	4,73 (4,59-4,91)	4,70 (4,49-4,91)	4,82 (4,42-5,22)	ns
<b>Número de Enf. Infecciosas</b>	1,22 (1,19-1,26)	1,22 (1,18-1,26)	1,22 (1,14-1,30)	ns
<b>Temperatura (°C)</b>	37,02 (36,94-37,09)	37,03 (36,95-37,12)	36,96 (36,79-37,13)	ns
<b>Leucocitos células 10<sup>3</sup>/μL</b>	12,29 (11,79-12,79)	11,81 (11,31-12,31)	14,03 (12,62-15,44)	0,015
<b>Neutrófilos (%)</b>	77,21 (76,00-78,42)	76,83 (75,51-78,16)	78,59 (75,76-81,42)	0,053
<b>Proteína C Reactiva mg/mL*</b>	89,85 (69,16-110,53)	53,85 (28,08-79,62)	97,32 (73,50-121,23)	ns
<b>Procalcitonina ng/mL **</b>	14,95 (-11,99- 41,88)	19,36 (-24,46-63,17)	6,13 (-2,01-14,27)	ns
<b>Número de cultivos</b>	0,95 (0,85-1,05)	0,92 (0,81-1,03)	1,06 (0,82-1,03)	ns
<b>Número de cultivos positivos</b>	0,44 (0,38-0,51)	0,44 (0,36-0,52)	0,45 (0,31-0,59)	ns

\* n=14 (17-82)\*\* n=12 (4-8)  
ns: no significativa

**Tabla 36: Variables cualitativas. Factores asociados a la adherencia de al menos a una de las medidas de política antibiótica.**

Variables cualitativas y Adherencia a las Políticas Antibióticas				
		Adherencia a Políticas Antibióticas	No Adherencia a Políticas Antibióticas	P
		78,4% (411)	21,6% (113)	
<b>Origen Paciente</b>				
<b>No institucionalizado</b>		62,8% (329)	51,5% (270)	0,009
<b>Institucionalizado</b>		37,2% (195)	26,9% (141)	
<b>Sexo</b>				
<b>Mujer</b>		54,4% (283)	44,7% (234)	0,026
<b>Hombre</b>		45,6% (239)	33,8% (177)	

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar las variables que influyeron en la adherencia a alguna de las medidas de política antibiótica, se incluyeron aquellas variables que presentaron asociación estadística con la adherencia a las políticas antibióticas Tabla 37.

**Tabla 37: Resultado del análisis de regresión logística para determinar las variables que influyeron en la adherencia a algunas de las medidas de Política Antibiótica.**

	B	E.T.	Sig.	Odds Ratio	I.C. 95% para OR
<b>Edad</b>	-,019	0,009	0,029	0,982	0,965-0,998
<b>Sexo (Mujer)</b>	0,509	0,219	0,020	1,664	1,084-2,555
<b>Leucocitos</b>	-0,057	0,017	0,001	0,945	0,913-0,977
<b>Constante</b>	3,269	0,746	0,000	26,272	

El resultado general del modelo fue  $R^2=0,066$ , es decir, las variables introducidas en el modelo explican en un 6,6% la variable resultado. La categoría de referencia para cada una de las variables es la no presencia de dicha característica, con probabilidades de entrada y salida, 0,05 y 0,10 respectivamente. El contraste de Hosmer-Lemeshow presentaba un valor  $p=0,857$ , por lo que el ajuste es bueno.

Las variables explicativas del modelo fueron el sexo, la edad y los leucocitos.

- Las mujeres presentaron mayor probabilidad de tener tratamiento antimicrobianos adherentes a alguna de las medidas de política antibiótica. La OR para esta variable fue de 1,664, es decir, las mujeres tuvieron una probabilidad de ser tratados con tratamientos antimicrobianos adherentes a alguna de las medidas de política antibiótica 1,7 veces mayor que los hombres.
- Al aumentar la edad de los pacientes disminuyó la probabilidad de que los tratamientos antimicrobianos prescritos fueran adherentes. La OR para esta variable fue 0,982, es decir, por cada año la probabilidad que los tratamientos

antimicrobianos sean adherentes a alguna de las medidas de política antibiótica se multiplicó por este valor.

- Al aumentar los niveles de leucocitos de los pacientes al ingreso disminuyó la probabilidad de que los tratamientos antimicrobianos prescritos fueran adherentes. La OR para esta variable fue 0,945, es decir, por cada unidad la probabilidad que los tratamientos antimicrobianos sean adherentes a alguna de las medidas de política antibiótica se multiplicó por este valor.



## 2.2.- ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA ADHERENCIA A LOS PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

Se analizaron los factores relacionados con la adherencia a los Protocolos de Tratamiento antimicrobiano en pacientes que ingresaron en el Servicio de Medicina Interna en los que se prescribieron antimicrobianos para el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

El análisis bivalente para las variables cuantitativas se llevó a cabo mediante la prueba de la U Mann-Whitney, ninguna de las variables mostraba una distribución normal, y en las cualitativas se realizó un test de la  $\chi^2$  y el test exacto de Fisher para valores esperados menores de 5.

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio, de los pacientes con tratamientos antimicrobianos adherentes a los Protocolos de Tratamiento y de los pacientes con tratamientos antimicrobianos no adherentes a los Protocolos de Tratamiento se muestran en las tablas: Tabla 38 (Variables cuantitativas) y Tabla 39 (Variables cualitativas).

**Tabla 38: Variables cuantitativas. Factores asociados a la adherencia a los protocolos de tratamiento de enfermedades infecciosas.**

Variables cuantitativas y Adherencia a los Protocolos de Tratamiento de Enfermedades Infecciosas				
	Total (n=524)	Adherencia a los Protocolos de tratamiento (n=386; 73,70%)	No Adherencia a los Protocolos de tratamiento (n=138; 26,3%)	P***
	Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	
<b>Edad (años)</b>	80,54 (78,26-81,81)	80,10 (78,60-81,60)	81,94 (79,52-84,36)	0,083
<b>APACHE II</b>	15,37 (14,98-15,75)	15,32 (14,87-15,76)	15,54 (14,76-16,32)	ns
<b>Número de comorbilidades</b>	4,73 (4,59-4,91)	4,70 (4,49-4,92)	4,78 (4,41-5,15)	ns
<b>Número de Enf. Infecciosas</b>	1,22 (1,19-1,26)	1,22 (1,18-1,26)	1,23(1,16-1,30)	ns
<b>Temperatura (°C)</b>	37,02 (36,94-37,09)	37,03 (36,95-37,12)	36,98 (36,82-37,13)	ns
<b>Leucocitos células 10<sup>3</sup>/μL</b>	12,29 (11,79-12,79)	11,88 (11,36-12,46)	13,87 (12,95-15,37)	0,114
<b>Neutrófilos (%)</b>	77,21 (76,00-78,42)	76,69 (75,29-78,11)	77,54 (74,47-80,29)	0,153
<b>Proteína C Reactiva mg/mL*</b>	89,85 (69,16-110,53)	98,42 (74,41-122,43)	51,31(26,51-76,11)	0,132
<b>Procalcitonina ng/mL **</b>	14,95 (-11,99- 41,88)	19,36 (-24,46-63,17)	6,13 (-2,01-14,27)	ns
<b>Número de cultivos</b>	0,95 (0,85-1,05)	0,87 (0,76-0,98)	1,17 (0,95-1,38)	0,012
<b>Número de cultivos positivos</b>	0,44 (0,38-0,51)	0,41 (0,34-0,49)	0,54 (0,40-0,67)	ns

\* n=14 (18-81). \*\* n=12 (4-8), ns: no significativa

**Tabla 39: Variables cualitativas. Factores asociados a la adherencia a los protocolos de tratamiento de enfermedades infecciosas.**

Variables cualitativas y Adherencia a los Protocolos de Tratamiento de Enfermedades Infecciosas				
		Adherencia a los Protocolos de tratamiento (n=386; 73,70%)	No Adherencia a los Protocolos de tratamiento (n=138; 26,3%)	p
<b>Origen Paciente</b>				0,117
	<b>No Institucionalizado</b>	62,8% (329)	47,7% (250)	15,1% (79)
	<b>Institucionalizado</b>	37,2% (195)	26,% (136)	11,3% (59)
<b>Sexo</b>				0,016
	<b>Mujer</b>	54,4% (283)	42,4% (222)	12,00% (63)
	<b>Hombre</b>	45,6% (239)	31,3% (164)	14,3% (75)

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar las variables que influyeron en la adherencia a los protocolos de tratamiento, en el que se incluyeron aquellas variables que presentaron asociación estadística o presentaban valores para la p menores de 0,15 con la adherencia a los Protocolos de Tratamiento de las enfermedades infecciosas Tabla 40.

**Tabla 40: Resultado del análisis de regresión logística para determinar las variables que influyeron en la adherencia a los Protocolos de Tratamiento de enfermedades infecciosas.**

	B	E.T.	Sig.	Odd Ratio	I.C. 95% para OR
<b>Sexo(Mujer)</b>	0,429	0,202	0,034	1,535	1,033-2,282
<b>Leucocitos</b>	-0,037	0,017	0,023	0,963	0,933-0,995
<b>Número de cultivos</b>	-0,180	0,083	0,030	0,835	0,710-0,983
<b>Constante</b>	1,460	0,269	0,000	4,306	

El resultado general del modelo fue  $R^2=0,045$ , es decir, las variables introducidas en el modelo explican en un 4,5% la variable resultado. La categoría de referencia para cada una de las variables es la no presencia de dicha característica, con probabilidades de entrada y salida 0,05 y 0,10 respectivamente. El contraste de Hosmer-Lemeshow presentaba un valor  $p=0,822$  por lo que el ajuste es bueno.

Las variables explicativas del modelo son el sexo, el número de cultivos y los leucocitos.

- Las mujeres presentaron mayor probabilidad de tener tratamiento antimicrobianos adherentes Protocolos de Tratamiento. La OR para esta variable fue de 1,535, es decir, las mujeres tuvieron una probabilidad de ser tratados con tratamientos antimicrobianos adherentes a los Protocolos de Tratamiento 1,5 veces mayor que los hombres.
- Al aumentar el número de cultivos realizados a los pacientes disminuyó la probabilidad de que los tratamientos antimicrobianos prescritos fueran

adherentes a los Protocolos de Tratamiento. La OR para esta variable fue 0,835, es decir, por cada cultivo la probabilidad que los tratamientos antimicrobianos sean adherentes a los Protocolos de Tratamiento se multiplica por este valor.

- Al aumentar los niveles de leucocitos de los pacientes al ingreso disminuyó la probabilidad de que los tratamientos antimicrobianos prescritos fueran adherentes. La OR para esta variable fue 0,963, es decir, por cada unidad la probabilidad que los tratamientos antimicrobianos sean adherentes a los Protocolos de Tratamiento se multiplica por este valor.



### 2.3.- ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA ADHERENCIA A LA DESESCALADA TERAPÉUTICA.

Se analizaron los factores relacionados con la adherencia a la Desescalada terapéutica en pacientes que ingresaron en el Servicio de Medicina Interna a los que se prescribieron antimicrobianos para el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

El análisis bivalente para las variables cuantitativas, se llevó a cabo mediante la prueba de la U Mann-Whitney, ninguna de las variables mostraba una distribución normal, y las cualitativas se realizó un test de la  $\chi^2$  y el test exacto de Fisher para valores esperados menores de 5.

Las características basales de los pacientes con tratamientos antimicrobianos potencialmente desescalables, de los pacientes con tratamientos antimicrobianos desescalados y de los pacientes con tratamientos antimicrobianos no desescalados se muestran en las tablas: Tabla 41 (Variables cuantitativas) y Tabla 42 (Variables cualitativas).

**Tabla 41: Variables cuantitativas. Factores asociados a la adherencia a la desescalada.**

Variables cuantitativas y Adherencia a la desescalada terapéutica.				
	Total (n=79)	Adherencia Desescalada terapéutica (n=64; 81,10%)	No adherencia Desescalada terapéutica (n=15; 18,89%)	p***
	Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	
Edad (años)	80,65 (77,04-84,25)	79,56 (76,01-83,11)	85,27 (80,87-89,67)	ns
APACHE II	14,54 (13,65-15,44)	14,17 (13,29-15,05)	16,13 (14,09-18,17)	0,118
Número de comorbilidades	4,41 (3,93-4,88)	4,59 (4,07-5,11)	3,60 (2,63-4,57)	0,084
Número de Enf. Infecciosas	1,44 (3,93-4,88)	1,45 (1,33-1,57)	1,40 (1,33-1,57)	ns
Temperatura (°C)	37,26(36,31-38,20)	37,03 (37,06-37,55)	37,06 (36,55-37,57)	ns
Leucocitos células 10 <sup>3</sup> /μL	11,74(10,59-12,88)	11,31 (10,02-12,60)	13,55 (11,74-15,37)	0,043
Neutrófilos (%)	76,46 (72,89-80,03)	75,35 (71,82-78,89)	81,18 (76,19-86,17)	0,130
Proteína C Reactiva mg/mL*	32,45 (57,50-122,41)	147,13 (50,17-244,08)	277,30 (136,53-418,13)	ns
Procalcitonina ng/mL **	1,38 (-0,71-3,46)	3,25 ( 2,94-3,56)	2,56 (1,79-3,27)	ns
Número de cultivos	1,77 (1,51-2,03)	2,13 (1,44-2,82)	1,69 (1,42-1,96)	0,012
Número de cultivos positivos	1,11 (0,92-1,28)	0,98 (0,81-1,15)	1,16 (1,07-2,13)	0,036
Número de ATM/por episodio	3,11 (2,81-3,42)	3,25 (2,94-3,56)	2,53 (1,79-3,27)	0,54

\* n=2 (13-1). \*\* n=2(1-1). ns: no significativa.

\*\*\* Significación mediante la prueba no paramétrica de U Mann-Whitney

**Tabla 42: Variables cualitativas. Factores asociados a la adherencia a la desescalada.**

Variables cualitativas y Adherencia a la Desescalada Terapéutica					
		Adherencia Desescalada terapéutica		No Adherencia Desescalada terapéutica	
		81,10% (64)		18,89% (15)	
					P
<b>Origen Paciente</b>					0,022
<b>No institucionalizado</b>	59,7% (47)	53,2% (42)		6,3% (5)	
<b>Institucionalizado</b>	40,5% (32)	27,8% (22)		12,7% (10)	
<b>Leucocitos</b>					0,016
<b>&lt;12 células 10<sup>3</sup>/μL</b>	58,2% (46)	51,9% (41)		6,3% (5)	
<b>&gt;12 células 10<sup>3</sup>/μL</b>	41,8% (43)	29,1% (33)		12,7% (10)	

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar las variables que influyeron en la adherencia a la desescalada, en el que se incluyeron aquellas variables que presentaron asociación estadística o presentaban valores para la p menores de 0,15 con la desescalada Tabla 43.

**Tabla 43: Resultado del análisis de regresión logística para determinar las variables que influyeron en la adherencia desescalada terapéutica.**

	B	E.T.	Sig.	Odds Ratio	I.C. 95% para OR
<b>Leucocitos &gt;12</b>	2,040	0,987	0,039	7,688	1,110-53,252
<b>Nº ATM por episodio</b>	1,258	0,413	0,002	3,518	1,565-7,910
<b>Nº Cultivos positivos</b>	-1,888	0,747	0,011	0,151	0,035-0,655
<b>Nº Comorbilidad</b>	0,924	0,295	0,002	2,520	1,413-4,493
<b>Origen Institucional</b>	-2,291	1,029	0,026	0,101	0,013-0,760
<b>Constante</b>	-3,289	1,842	0,074	0,037	

El resultado general del modelo fue  $R^2=0,599$ , es decir, las variables introducidas en el modelo explican en un 59,9% la variable resultado. La categoría de referencia para cada una de las variables es la no presencia de dicha característica, con probabilidades de entrada y salida, 0,05 y 0,10 respectivamente. El contraste de Hosmer-Lemeshow presentaba un valor  $p=0,807$  por lo que el ajuste es razonablemente bueno.

Las variables explicativas del modelo son el origen del paciente, número de comorbilidades, valores de leucocitos superiores 12 células  $10^3/\mu\text{L}$ , número de cultivos positivos por paciente, y número de ATM por episodio.

- Los pacientes institucionalizados presentaron menor probabilidad de tener tratamiento antimicrobianos adherentes con respecto a la desescalada terapéutica. La OR para esta variable fue de 0,101, es decir, los pacientes institucionalizados presentaron una probabilidad de que el tratamiento antimicrobiano fuera desescalado igual a la probabilidad del que el tratamiento

antimicrobiano fuera desescalado en los pacientes no institucionalizados. multiplicado por 0,101.

- Los pacientes con mayor número de cultivos positivos presentaron menores tasas de aplicación de la desescalada. La OR para esta variable fue de 0,151, es decir, por cada cultivo positivo la probabilidad de desescalada se multiplicó por 0,151.
- Los pacientes con valores de leucocitos, a su ingreso, mayores a  $12 \cdot 10^3$  células/ $\mu\text{L}$  presentaron mayor probabilidad de tener tratamiento antimicrobianos adherentes con respecto a la desescalada terapéutica. La OR para esta variable fue de 7,688, es decir, los pacientes con niveles de leucocitos superiores a  $12 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  tienen una probabilidad 7,7 veces mayor de tener tratamientos adherentes que los pacientes con niveles de leucocitos inferiores o iguales a  $12 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  en el momento de su ingreso.
- Los pacientes tratados con mayor número de antimicrobianos durante su estancia presentaron mayor probabilidad de tener tratamiento antimicrobianos adherentes con respecto a la desescalada terapéutica. La OR para esta variable fue de 3,518, es decir, por cada antibiótico adicional la probabilidad del que el tratamiento antimicrobiano se desescale se multiplica por 3,5.
- Los pacientes con mayor número de comorbilidades a su ingreso presentaron mayores tasas de adherencia de aplicación de la desescalada terapéutica. La OR para esa variable fue de 2,52, es decir, por cada comorbilidad la probabilidad del que el tratamiento antimicrobiano se desescale se multiplica por 2,52.



## 2.4.- ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA ADHERENCIA A LA TERAPIA SECUENCIAL PRECOZ.

Se analizaron los factores relacionados con la aplicación de la Terapia Secuencial Precoz (TSP) en pacientes que ingresaron en el SMI en los que se emplearon ATM para el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

El análisis bivalente para las variables cuantitativas se llevo a cabo mediante la prueba de la U Mann-Whitney, ninguna de las variables mostraba una distribución normal, y las cualitativas se realizó un test de la  $\chi^2$  y el test exacto de Fisher para valores esperados menores de 5.

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio, de los pacientes con tratamientos antimicrobianos adherentes a Terapia Secuencial Precoz (AdhTSP) y de los pacientes con tratamientos antimicrobianos no Terapia Secuencial Precoz (No-AdhTSP) se muestran en la Tabla 44 (Variables cuantitativas) Ninguna variable cualitativa presento diferencias estadísticamente significativas. No se ha podido realizar por tanto ningún estudio mediante regresión logística.

**Tabla 44: Variables cuantitativas. Factores asociados a la adherencia a la Terapia Secuencial Precoz.**

Variables cuantitativas y Adherencia a la terapia secuencial precoz.				
	Total (n=86)	Adherencia terapia secuencial precoz. (n=81; 94,18%)	No adherencia terapia secuencial precoz. (n=5; 5,82%)	P***
	Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	
<b>Edad (años)</b>	73,08 (68,95-77,21)	72,68 (68,39-79,76)	79,60 (57,02-102,18)	ns
<b>APACHE II</b>	15,82 (15,41-16,23)	13,00 (12,03-13,97)	14,00 (09,09-19,07)	ns
<b>Número de comorbilidades</b>	4,78 (4,59-4,98)	4,48 (3,94-5,02)	3,60 (2,49-4,71)	ns
<b>Número de Enf. Infecciosas</b>	1,17 (1,10-1,26)	1,19 (1,16-1,27)	1	ns
<b>Temperatura (°C)</b>	37,16 (36,96-37,38)	37,17 (36,95-37,38)	37,28 (35,95-38,61)	ns
<b>Leucocitos células 10<sup>3</sup>/μL</b>	11,41 (10,43-12,39)	11,54 (10,53-12,56)	9,28 (4,35-14,20)	ns
<b>Neutrófilos (%)</b>	74,71 (71,56-78,00)	74,79 (71,57-78,00)	73,44 (64,67-82,21)	ns
<b>Proteína C Reactiva mg/mL*</b>	148,80 (47,22-250,58)	148,80 (47,22-250,58)		ns
<b>Procalcitonina ng/mL **</b>	-	-	-	-
<b>Número de cultivos</b>	0,72 (0,52-0,93)	0,73 (0,52-0,93)	0,60 (-0,51-1,17)	ns
<b>Número de cultivos positivos</b>	0,59 (0,22-0,59)	0,41 (0,22-0,60)	0,40 (-0,71-1,51)	ns
<b>Número de ATM/por episodio</b>	1,74 (1,49-2,00)	1,78 (1,51-2,04)	1,20 (0,64-1,76)	ns

\* n=12 (12-0). \*\* n=0. ns: no significativa. \*\*\* Significación mediante la prueba no paramétrica de U Mann-Whitney



### **3.- REPERCUSIONES CLÍNICAS.**



### 3.1.- Repercusiones clínicas asociadas a la Adherencia a una o más medidas de las Políticas Antibióticas.

El análisis de las posibles repercusiones clínicas relacionadas con la adherencia o a una o más de medidas de política antibiótica, en pacientes que ingresaron en el Servicio de Medicina Interna en los que se prescribieron antimicrobianos para el Tratamiento de las enfermedades infecciosas, se llevó a cabo mediante la prueba de la U Mann-Whitney para las variables cuantitativas Tabla 45 y el test de la  $\chi^2$  para las variables cualitativas Tabla 46 y empleando la regresión logística para el análisis multivariable.

**Tabla 45: Variables cuantitativas: Análisis de la adherencia a una o más medidas de política antibiótica y repercusiones clínicas.**

Adherencia alguna de las medidas Políticas Antibióticas y variables cuantitativas				
	Total (n=524)	Adherencia a Políticas Antibióticas (n=411; 78,43%)	No Adherencia a Políticas Antibióticas (n=113; 21,57%)	p***
	Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	
<b>Duración del episodio</b>	13,87 (12,95-14,78)	13,18 (12,21-14,15)	16,37 (14,06-18,68)	0,014
<b>Número de ATM por episodio</b>	2,03 (1,91-2,14)	1,85 (1,74-1,97)	2,66 (2,33-2,99)	<0,0001
<b>Días con ATM por episodio</b>	12,32 (11,55-13,09)	12,20 (11,34-13,07)	12,74 (11,08-14,41)	0,63
<b>Días sin ATM por episodio</b>	1,59 (0,85-2,33)	1,03 (0,21-1,84)	3,63 (1,94-5,32)	<0,0001
<b>% días expuesto por episodio</b>	83,84 (81,37-86,32)	84,62 (81,78)	80,98 (75,99-85,97)	0,037
<b>DDD por episodio</b>	17,83 (16,21-19,45)	17,25 (15,39-19,11)	19,92 (16,63-23,21)	0,080

\*\*\* Significación mediante la prueba no paramétrica de U Mann-Whitney

**Tabla 46: Variables cualitativas: Análisis de la adherencia a una o más medidas de política antibiótica y repercusiones clínicas.**

Adherencia alguna de las medidas Políticas Antibióticas y variables cualitativas				
	Adherencia a Políticas Antibióticas		No Adherencia a Políticas Antibióticas	p
	78,4% (411)		21,6% (113)	
<b>Mortalidad</b>				<0,0001
Si	19,1% (100)	10,5% (55)	8,6% (45)	
No	80,9% (424)	67,9% (356)	13% (68)	
<b>Curación</b>				<0,0001
Si	78,6% (412)	66,6% (349)	12,% (63)	
No	21,4% (112)	11,8% (62)	9,5% (50)	

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar las variables resultado que se podían relacionar con la adherencia a las políticas antibióticas, en el que se incluyeron aquellas variables que presentaron asociación estadística, que presentaban valores para la p menores de 0,15 con la adherencia a las políticas antibióticas. El modelo que incluye la mortalidad junto con el número de ATM por episodio con  $R^2=0,145$ , es decir, las variables introducidas en el modelo explican en un 14,5% la variable resultado. La categoría de referencia para cada una de las variables es la no

presencia de dicha característica, con probabilidades de entrada y salida, 0,05 y 0,10 respectivamente. El contraste de Hosmer-Lemeshow presentaba un valor  $p=0,892$  por lo que el ajuste es bueno Tabla 47.

**Tabla 47: Resultado del análisis de regresión logística para determinar las repercusiones clínicas asociadas a la adherencia a algunas de las medidas de Política Antibiótica.**

	B	E.T.	Sig.	OR	I.C. 95% OR
Mortalidad (si)	-1,288	0,250	0,000	0,276	0,169-0,450
Nº de ATM por episodio	-0,326	0,079	0,000	0,722	0,618-0,843
Constante	2,321	0,219	0,000	10,187	

Las variables explicativas de los modelos son la mortalidad y el número de ATM por episodio:

- Los pacientes con tratamientos antimicrobianos adherentes a alguna de las medidas de política antibiótica presentaron una menor probabilidad de muerte durante su ingreso. La OR para esta variable fue de 0,276, es decir, que los pacientes con tratamientos adherentes a alguna de las medidas de política antibiótica presentan una probabilidad de morir durante su ingreso igual a la probabilidad de morir de los pacientes tratados con tratamientos antimicrobianos adherentes no adherentes a alguna de las medidas de política antibiótica multiplicada por 0,276.
- Los pacientes con tratamientos antimicrobianos adherentes a alguna de las medidas de política antibiótica presentaron una menor probabilidad de ser tratados con mayor número de antimicrobianos. La OR para esta variable fue de 0,722, es decir, que por cada antimicrobiano adicional la probabilidad del el tratamiento antimicrobiano sea adherente a alguna de las medidas de política antibiótica se multiplicó por 0,722.

### 3.2.- Repercusiones clínicas asociadas a la Adherencia a los protocolos de tratamiento de enfermedades infecciosas.

El análisis de las posibles repercusiones clínicas relacionadas con la adherencia a los protocolos de tratamiento de enfermedades infecciosas en pacientes que ingresaron en el Servicio Medicina Interna en los que se prescribieron antimicrobianos para el tratamiento de las enfermedades infecciosas, se llevó a cabo mediante la prueba de la U Mann-Whitney para las variables cuantitativas Tabla 48 y el test de la  $\chi^2$  para las variables cualitativas Tabla 49 y empleando la regresión logística para el análisis multivariable.

**Tabla 48: Variables cuantitativas: análisis de la adherencia a los protocolos de tratamiento y repercusiones clínicas.**

Adherencia a los Protocolos de tratamiento y variables cuantitativas				
	Total (n=524)	Adherencia a los Protocolos de tratamiento (n=386; 73,70%)	No Adherencia a los Protocolos de tratamiento (n=138; 26,3%)	P***
	Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	
<b>Duración del episodio</b>	13,87 (12,95-14,78)	13,14 (12,13-14,45)	15,91 (13,91-17,90)	0,014
<b>Número de ATM por episodio</b>	2,03 (1,91-2,14)	1,77 (1,66-1,87)	2,75 (2,45-3,06)	>0,001
<b>Días con ATM por episodio</b>	12,32 (11,55-13,09)	11,96 (11,06-12,85)	13,34 (11,87-14,8)	0,043
<b>Días sin ATM por episodio</b>	1,59 (0,85-2,33)	1,17 (0,33-2,02)	2,75 (1,26-4,29)	0,008
<b>% días expuesto por episodio</b>	83,84 (81,37-86,32)	84,62 (81,62-87,58)	81,66 (77,07-86,25)	0,093
<b>DDD por episodio</b>	17,83 (16,21-19,45)	16,72 (14,77-18,67)	20,93 (18,08-23,77)	<0,001

\*\*\* Significación mediante la prueba no paramétrica de U Mann-Whitney

**Tabla 49: Variables cualitativas: análisis de la adherencia a los protocolos de tratamiento y repercusiones clínicas.**

Adherencia a los Protocolos de tratamiento y variables cualitativas				
		Adherencia a Protocolos de tratamiento 73,7% (386)	No Adherencia a Protocolos de tratamiento 26,3% (138)	p
<b>Mortalidad</b>				<0,0001
	<b>Si</b>	19,1% (100)	9,5% (50)	
	<b>No</b>	80,9% (424)	64,1% (386)	
<b>Curación</b>				<0,0001
	<b>Si</b>	78,6 % (412)	62,4% (327)	
	<b>No</b>	21,4% (112)	11,3% (59)	

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar las variables resultado que se podían relacionar en la adherencia a los protocolos de tratamiento, en el que se incluyeron aquellas variables que presentaron asociación estadística presentaban valores para la p menores de 0,15 con la adherencia a las políticas antibióticas. Se obtuvo un modelo que incluye la Mortalidad y el número de ATM por episodio con un R<sup>2</sup>=0,182 y una bondad de ajuste 0,937 (Tabla 50).

**Tabla 50: Resultado del análisis de regresión logística para determinar las repercusiones clínicas asociadas a la adherencia a los Protocolos de Tratamiento antibiótico.**

	B	E.T.	Sig.	OR	I.C. 95% para OR
Nº ATM por episodio	-,0473	0,081	0,000	0,623	0,531-0,731
Mortalidad (si)	-1,158	0,247	0,000	0,314	0,194-0,510
Constante	2,317	0,218	0,000	10,147	

Las variables explicativas de los modelos son la mortalidad y el número de ATM por episodio.

- Los pacientes con tratamientos antimicrobianos adherentes a los protocolos de tratamiento presentaron una menor probabilidad de muerte durante su ingreso. La OR para esta variable fue de 0,314, es decir, que los pacientes con tratamientos adherentes a los Protocolos de Tratamiento presentan una probabilidad de morir durante su ingreso igual a la probabilidad de muerte durante su ingreso de los pacientes con tratamientos no adherentes a los Protocolos de Tratamiento multiplicada por 0,314.
- Los pacientes con tratamientos antimicrobianos adherentes a los protocolos de tratamiento presentaron una menor probabilidad de ser tratados con mayor número de antimicrobianos. La OR para esta variable fue de 0,623, es decir, que por cada antimicrobiano adicional la probabilidad del el tratamiento antimicrobiano sea adherente a alguna de las medidas de política antibiótica se multiplicó por 0,623.

### **3.3.- Repercusiones clínicas asociadas a la Adherencia desescalada terapéutica.**

El análisis de las posibles repercusiones clínicas relacionadas con la adherencia a la desescalada terapéutica, en pacientes que ingresaron en el SMI en los que se emplearon ATM para el tratamiento de enfermedades infecciosas, se llevó a cabo mediante la prueba de la U Mann-Whitney para las variables cuantitativas y el test de la  $\chi^2$  para las variables cuantitativas. El resultado de dicho análisis no pudo establecer ninguna relación estadísticamente significativa.



### **3.4.- Repercusiones clínicas asociadas a la adherencia a la Terapia Secuencial Precoz.**

El análisis de las posibles repercusiones clínicas relacionadas con la adherencia a la Terapia Secuencial Precoz, en pacientes que ingresaron en el SMI, en los que se emplearon ATM para el Tratamiento de EI se llevó a cabo mediante la prueba de la U Mann-Whitney para las variables cuantitativas y el test de la  $\chi^2$  para las variables cuantitativas. El resultado de dicho análisis no pudo establecer ninguna relación estadísticamente significativa.



### 3.5.- Análisis de la mortalidad hospitalaria.

El análisis de los factores que pueden asociarse a la mortalidad hospitalaria en pacientes que ingresaron en el SMI en los que se emplearon ATM para el Tratamiento de EI, se llevó a cabo mediante la prueba de la U Mann-Whitney para las variables cuantitativas (Tabla 51) el test de la  $\chi^2$  para las variables cualitativas (Tabla 52) y empleando la regresión logística para el análisis multivariable.

**Tabla 51: Variables cuantitativas: análisis de la mortalidad.**

	Total (n=524)	No Exitus (n=424; 81,02%) Media (IC95%)	Exitus (n=100; 19,08%) Media (IC95%)	p***
Edad (años)	80,54 (78,26-81,81)	79,02(77,53-80,51)	87,19 (85,57-88,81)	0,0001
APACHE II	15,37 (14,98-15,759)	14,83 (14,42-15,24)	17,76 (16,74-18,58)	0,0001
Número de comorbilidades	4,73 (4,59-4,91)	4,70 (4,49-4,91)	4,85 (4,44-5,26)	0,813
Número de Enf. Infecciosas	1,22 (1,19-1,26)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,16-1,34)	0,476
Temperatura (°C)	37,02 (36,94-37,09)	37,06 (36,96-37,15)	36,85 (36,70-36,13)	0,150
Leucocitos células 10 <sup>3</sup> /μL	12,29 (11,79-12,79)	12,04 (11,50-12,58)	13,33 (12,05-14,62)	0,084
Neutrófilos (%)	77,21 (76,00-78,42)	76,20 (74,79-77,60)	79,96 (77,12-82,82)	0,002
Número de cultivos	0,95 (0,85-1,05)	0,97 (0,86-1,09)	0,85 (0,63-1,07)	0,214
Número de cultivos positivos	0,44 (0,38-0,51)	0,44 (0,37-0,52)	0,45 (0,30-0,60)	0,828
Duración del episodio	13,87 (12,95-14,78)	13,67 (12,67-14,68)	14,69 (12,47-16,91)	0,0783
Número de ATM por episodio	2,03 (1,91-2,14)	1,90 (1,78-2,01)	2,59 (2,20-2,98)	<0,001
Días con ATM por episodio	12,32 (11,55-13,09)	12,52 (11,67-13,58)	11,54 (9,79-13,29)	0,051
Días sin ATM por episodio	1,59 (0,85-2,33)	1,20 (0,52-2,08)	3,15 (2,10-4,20)	<0,001
% días expuesto por episodio	83,84 (81,37-86,32)	83,33 (80,52-86,15)	88,49 (81,49-91,58)	0,945
DDD por episodio	17,83 (16,21-19,45)	18,05 (16,25-19,88)	16,98 (13,41-20,54)	0,020

\*\*\* Significación mediante la prueba no paramétrica de U Mann-Whitney

**Tabla 52: Variables cualitativas: análisis de la mortalidad.**

Mortalidad y variables cualitativas				p
		No Existus 81,02% (424)	Existus 19,08% (100)	
<b>Insuf. Renal</b>				=0,007
	Si	29,0% (152)	10,5% (55)	8,6% (45)
	No	71,0% (372)	67,9% (356)	13% (65)
<b>Origen</b>				<0,0001
	No Institucionalizados	62,8% (329)	54,6% (286)	8,2% (43)
	Institucionalizados	37,2% (195)	26,3% (138)	10,9% (57)
<b>Adherencia PT</b>				<0,001
	Si	73,7% (386)	64,1% (336)	9,5% (50)
	No	26,3% (138)	16,8% (88)	9,5% (50)
<b>Adherencia PA</b>				<0,001
	Si	78,4% (411)	67,9% (356)	10,5% (55)
	No	21,6% (113)	13% (68)	8,6% (45)
<b>Temperatura al ingreso &gt; 38 °C</b>				p=0,015
	Si	6,3% (33)	6,1% (32)	0,2% (1)
	No	93,7% (491)	74,8% (321)	18,9% (99)

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar las variables que se podían relacionar con la adherencia a la mortalidad, en el que se incluyeron aquellas variables que presentaron asociación estadística o presentaban valores para la p menores de 0,15 con la adherencia a las políticas antibióticas.

	B	E.T.	Sig.	OR	I.C. 95% para OR
Edad	0,054	0,014	0,000	1,056	1,026-1,086
APACHE II	0,138	0,031	0,000	1,148	1,080-1,219
Adherentes a los PT	-1,406	0,253	0,000	0,245	0,149-0,403
Tª mayor 38	-2,281	1,048	0,030	0,102	0,013-0,797
Constante	-7,248	1,331	0,000	0,001	

El resultado general del modelo fue  $R^2=0,260$ , es decir, las variables introducidas en el modelo explican en un 26,0% la variable resultado. La categoría de referencia para cada una de las variables es la no presencia de dicha característica, con probabilidades de entrada y salida, 0,05 y 0,10 respectivamente. El contraste de Hosmer-Lemeshow presentaba un valor  $p=0,986$ , por lo que el ajuste es muy bueno.

Las variables en el modelo son la edad, score APACHE II, la adherencia a los Protocolos de Tratamiento empírico y la presencia de fiebre al ingreso (temperatura igual o superior a los 38 °C).

-Al aumentar la edad de los pacientes aumentó la probabilidad de muerte durante su ingreso. La OR para esta variable fue 1,056, es decir, por cada año la probabilidad se multiplicó por 1,056.

-El incremento del score APACHE II se asoció con un aumento de la de mortalidad. La OR para esta variable fue 1,148, es decir, por cada unidad de score APACHE II la probabilidad de muerte se multiplicó por 1,148.

-La adherencia a los Protocolos de tratamiento antimicrobiano de enfermedades infecciosas fue un factor de protección frente a la mortalidad. La OR para esta variable fue 0,245, es decir, la probabilidad de muerte de los pacientes cuyos tratamientos antimicrobianos fueron adherentes a los Protocolos de Tratamiento fue igual a la probabilidad de muerte de los pacientes cuyos tratamientos antimicrobianos no fueron adherentes a los Protocolos de Tratamiento multiplicado por 0,245.

-La Temperatura corporal, de los pacientes a su ingreso, superior o igual a 38 °C (fiebre) fue un factor de protección frente a la mortalidad. La OR para esta variable fue 0,102, es decir, la probabilidad de muerte de los pacientes con temperatura igual o superior a los 38 °C fue igual a la probabilidad de muerte de los pacientes con temperatura corporal a su ingreso inferior a 38 °C multiplicado por 0,102.



#### **4.- REPERCUSIONES ECONÓMICAS.**



#### 4.1.- Repercusiones económicas asociadas a la adherencia a las medidas de Política Antibiótica.

El análisis de las posibles variables con repercusiones económicas relacionadas con la adherencia a una o más medidas de política antibiótica, en pacientes que ingresaron en el Servicio de Medicina Interna (SMI), en los que se emplearon ATM para el Tratamiento de enfermedades infecciosas (EI), se llevó a cabo mediante la prueba de la U Mann-Whitney para las variables cuantitativas (Tabla 53) y el test de la  $\chi^2$  para las variables cualitativas (Tabla 54) y empleando la regresión logística para el análisis multivariable.

**Tabla 53: Variables cuantitativas: Análisis de la adherencia a una o más medidas de política antibiótica y repercusiones económicas.**

	Total (n=524)	Adherencia a Políticas Antibióticas (n=411; 78,43%)	No Adherencia a Políticas Antibióticas (n=113; 21,57%)	P***
	Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	
<b>Duración del episodio</b>	13,87 (12,95-14,78)	13,18 (12,21-14,15)	16,37 (14,06-18,68)	0,014
<b>Días con ATM por episodio</b>	12,32 (11,55-13,09)	12,20 (11,34-13,07)	12,74 (11,08-14,41)	0,63
<b>Coste del tratamiento ATM por episodio(€)</b>	162,26 (126,26-198,21)	131,12(94,25-167,98)	275,40(177,70-373,11)	<0,0001

\*\*\* Significación mediante la prueba no paramétrica de U Mann-Whitney

**Tabla 54: Variables cualitativas: Análisis de la adherencia a una o más medidas de política antibiótica y repercusiones económicas**

Adherencia a las Políticas Antibióticas y variables cualitativas				
	Adherencia a Políticas Antibióticas		No Adherencia a Políticas Antibióticas	p
	78,4% (411)		21,6% (113)	
<b>Mortalidad</b>				<0,0001
<b>Si</b>	19,1% (100)	10,5% (55)	8,6% (45)	
<b>No</b>	80,9% (424)	67,9% (356)	13% (68)	
<b>Curación</b>				<0,0001
<b>Si</b>	78,6 % (412)	66,6% (349)	12% (63)	
<b>No</b>	21,6% (111)	11,8% (62)	9,5% (50)	

El análisis multivariable no apporto ninguna asociación estadísticamente significativa.

Para el análisis económico se descartaron las variables que no presentaban una diferencia estadísticamente significativa. Tampoco se tuvieron en cuenta las variables mortalidad y curación, ya que se tuvieron en cuenta en los resultados clínicos, a pesar de su indudable impacto económico.

Si se calcula el coste incremental por episodio de los pacientes con tratamientos no adherentes frente a los adherentes a alguna de las medidas de políticas antibióticas como: el coste incremental del tratamiento antimicrobiano por tratamiento

antimicrobiano no adherente (Calculado como la diferencia del coste del tratamiento antimicrobiano de los pacientes con tratamiento antimicrobiano no adherentes frente a los pacientes con tratamiento antimicrobiano adherente), mas el Coste incremental por episodio debido a la mayor duración de la estancia de los pacientes tratados con tratamientos no adherentes (calculado como el coste de la estancia por el diferencial de la duración del episodio) (Tabla 55).

**Tabla 55: Calculo del coste incremental por episodio de los pacientes con tratamientos no adherentes frente a los pacientes con tratamientos adherentes a algunas de las medidas de Política Antibiótica.**

	Adherencia a Política Antibiótica	No Adherencia a Política Antibiótica	Diferencias entre grupos		
			Escenario medio	Escenario menos favorable	Escenario favorable
	(n=411; 78,43%) Media (IC95%) 13,18 (12,21-14,15)	(n=113; 21,57%) Media (IC95%) 16,37 (14,06-18,68)			
<b>Duración del episodio</b>			3,19 días	1,85 días	4,53 días
<b>Coste del tratamiento ATM por episodio(€)</b>	131,12 (94,25-167,98)	275,40(177,70-373,11)	144,28 €	83,4 €	205,13€
<b>Coste estancia</b>			3,19x220= 701,8 €	1,85x220= 407€	4,53x220= 996,6€
<b>Coste incremental por episodio (€)</b>			701,8+144,28= <b>846,08€</b>	407+83,45= <b>490,45€</b>	996,6+205,13= <b>1.201,73€</b>

Coste estancia (Dato aportado por la Subdirección económica del Centro, valor orientativo, excluido tratamiento) 220 €

Un paciente tratado con paciente con tratamiento antimicrobiano no adherente alguna de las medidas de Política Antibiótica tiene un gasto superior en 846,08 € para el escenario medio; 490,45 € en el escenario más desfavorable; y 1.201,73 € en el escenario más favorable con respecto a un paciente tratado con tratamiento antimicrobiano adherente a alguna de las medidas de política antibiótica.

#### 4.2.- Repercusiones económicas asociadas a la adherencia a los Protocolos de Tratamiento de Enfermedades Infecciosas.

El análisis de las posibles variables con repercusiones económicas relacionadas con la adherencia Protocolos de Tratamiento de EI, en pacientes que ingresaron en el SMI, en los que se emplearon ATM para el Tratamiento de EI, se llevó a cabo mediante la prueba de la U Mann-Whitney para las variables cuantitativas (Tabla 56) y el test de la  $\chi^2$  para las variables cualitativas (Tabla 57.) y empleando la regresión logística para el análisis multivariable.

**Tabla 56: Variables cuantitativas: análisis de la adherencia a los protocolos de de tratamiento de enfermedades infecciosas y repercusiones económicas.**

	Total (n=524)	Adherencia a Protocolos de Tratamiento. (n=386; 73,70%)	No Adherencia a Protocolos de Tratamiento (n=138; 26,3%)	p***
	Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	
Duración del episodio	13,87 (12,95-14,78)	13,14 (12,13-14,45)	15,91 (13,91-17,90)	0,014
Número de ATM por episodio	2,03 (1,91-2,14)	1,77 (1,66-1,87)	2,75 (2,45-3,06)	<0,001
Días con ATM por episodio	12,32 (11,55-13,09)	11,96 (11,06-12,85)	13,34 (11,87-14,8)	0,043
Días sin ATM por episodio	1,59 (0,85-2,33)	1,17 (0,33-2,02)	2,75 (1,26-4,29)	0,008
% días expuesto por estancia	83,84 (81,37-86,32)	84,62 (81,62-87,58)	81,66 (77,07-86,25)	0,093
DDD por episodio	17,83 (16,21-19,45)	16,72 (14,77-18,67)	20,93 (18,08-23,77)	<0,001
Coste tratamiento ATM por episodio	162,23 (126,25-198,21)	115,76 (80,37-151,45)	292,31 (200,58-383,84)	<0,001

**Tabla 57: Variables cualitativas: Análisis de la adherencia a los protocolos de tratamiento de enfermedades infecciosas y repercusiones económicas.**

Adherencia a las Protocolos de tratamiento y variables cualitativas				
	Adherencia a Protocolos de Tratamiento		No Adherencia a Protocolos de Tratamiento	p
	73,7% (386)		26,3% (138)	
<b>Mortalidad</b>				<0,0001
<b>Si</b>	19,1% (100)	9,5% (50)	9,5% (50)	
<b>No</b>	80,9% (424)	64,1% (386)	16,8% (88)	
<b>Curación</b>				<0,0001
<b>Si</b>	78,6 % (412)	62,4% (327)	16,2% (85)	
<b>No</b>	21,4% (112)	11,3% (59)	10,1% (53)	

El análisis multivariable no aporta ninguna asociación estadísticamente significativa.

Para el análisis económico se descartaron los variables que no presentaban una diferencia estadísticamente significativa. Tampoco se tuvieron en cuenta las variables mortalidad y curación ya que se tuvieron en cuenta en los resultados clínicos, a pesar de su indudable impacto económico.

Si se calcula el Coste incremental por episodio de los pacientes con tratamientos no Adherentes frente a los Adherentes a alguna de las medidas de políticas antibióticas

como: el Coste incremental del Tratamiento antimicrobiano por tratamiento antimicrobiano no adherente (Calculado como la diferencia del coste del tratamiento antimicrobiano de los pacientes con tratamiento antimicrobiano no adherentes frente a los pacientes con tratamiento antimicrobiano adherente), mas el Coste incremental por episodio debido a la mayor duración de la estancia de los pacientes tratados con tratamientos no adherentes (calculado como el coste de la estancia por el diferencial de la duración del episodio) (Tabla 58).

**Tabla 58: Calculo del coste incremental por episodio de los pacientes con tratamientos no adherentes frente a los pacientes con tratamientos adherentes a los Protocolos de Tratamiento empírico y dirigido.**

	Adherencia a Protocolos de tratamiento	No Adherencia a Protocolos de tratamiento	Diferencias entre grupos		
			Escenario medio	Escenario menos favorable	Escenario favorable
	(n=386; 73,70%)	(n=138; 26,3%)			
<b>Duración del episodio</b>	13,14 (12,13-14,45)	15,91 (13,91-17,90)	2,77 días	1,78 días	3,45 días
<b>Coste del tratamiento ATM por episodio(€)</b>	115,76 (80,37-151,45)	292,31 (200,58-383,84)	176,55 €	120,21 €	232,39 €
<b>Coste estancia</b>			2,77x220= 609,4 €	1,78x220= 391,6 €	3,45x220= 759 €
<b>Coste incremental por episodio (€)</b>			609,4+176,55= 785,95 €	391,6+120,21= 511,81 €	759+239,39= 991,39 €

Coste estancia (Dato aportado por la Subdirección económica del Centro, valor orientativo, excluido tratamiento) 220 €

Un paciente tratado con paciente con tratamiento antimicrobiano no adherente a los Protocolos de Tratamiento empírico y dirigido ve incrementado su gasto en 785,95 € para el escenario medio; 511,81 € en el escenario más desfavorable; y 991,39 € en el escenario más favorable con respecto a los tratamiento antimicrobiano adherente a los Protocolos de Tratamiento.

El cálculo del impacto presupuestario de la aplicación de los Protocolos de Tratamiento de empírico dirigido durante tres años con una mejora de la adherencia hasta un 80% se estimó en base a las siguientes condicionantes:

- 600 episodios año, ingresados en el Servicio de Medicina Interna del HGDZ, manteniéndose las mismas características demográficas y clínicas.
- Coste incremental constante 785,95 € En base a un coste constante de los antimicrobianos, el coste del episodio (excluido el tratamiento) y mantenimiento de la reducción de la estancia asociada a la adherencia PT, en los niveles del estudio.

- Adherencia creciente de la adherencia a los Protocolos de Tratamiento durante los tres años, aun ritmo del 2% anual. Objetivo probablemente alcanzable mediante difusión de los Protocolos de Tratamiento y de los resultados.

		AdhPT	NO-AdhPT		
Estudio	Adherencia=73,66%				
	Número de pacientes	442	158		
	Coste incremental			158*785,95=	124.180,1
1º Año	Adherencia 76%				
	Número de pacientes	456	144		
	Coste incremental anual			144x785,95=	113.176,8 €
2º Año	Adherencia: 78%	468	132		
	Número de pacientes				
	Coste incremental anual			132x785,95=	103.745,4 €
3º Año	Adherencia: 80%				
	Número de pacientes	480	120		
	Coste incremental anual			120x785,95=	94.314 €
<b>Coste incremental de la no mejora de la Adherencia a los PT.</b>					
				124.180,1-113.176,8=	11.003,3 €
				124.180,1-103.745,4	20.434,7 €
				124.180,1-93.314=	30.866,1 €
				<b>Total (3 años)</b>	<b>62.304,1 €</b>

AdhPT= Adherencia a los Protocolos de Tratamiento. No-AdhPT= No Adherencia a los Protocolos de Tratamiento.

El impacto financiero de la no mejora de en la adherencia hasta un 80% a los Protocolos de los Tratamientos empíricos y dirigidos, en tres años en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de la Defensa de Zaragoza, seria de un 62.304, 1 € en el caso que la adherencia se mantuviese en el 73,66% inicial.



#### **4.3.- Repercusiones económicas asociadas a la adherencia a la desescalada terapéutica.**

El análisis de las posibles repercusiones económicas relacionadas con la adherencia a la desescalada terapéutica en pacientes que ingresaron en el SMI, en los que se emplearon ATM para el Tratamiento de EI, se llevó a cabo mediante la prueba de la U Mann-Whitney para las variables cuantitativas y el test de la  $\chi^2$  para las variables cuantitativas. El resultado de dicho análisis no pudo establecer ninguna relación estadísticamente significativa.



#### **4.4.- Repercusiones económicas asociadas a la adherencia Terapia Secuencia Precoz.**

El análisis de las posibles repercusiones económicas relacionadas con la adherencia a la Terapia Secuencial Precoz en pacientes que ingresaron en el SMI en los que se emplearon ATM para el Tratamiento de EI se llevo a cabo mediante la prueba de la U Mann-Whitney para las variables cuantitativas y el test de la  $\chi^2$  para las variables cuantitativas. El resultado de dicho análisis no pudo establecer ninguna relación estadísticamente significativa.



# DISCUSIÓN



La finalidad del presente trabajo es conocer en profundidad el empleo de los antimicrobianos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de la Defensa en Zaragoza, un hospital terciario compuesto básicamente por unos Servicios Centrales, un Bloque Quirúrgico, una Unidad de Medicina Intensiva y tres unidades de hospitalización, Planta de Cirugía, Planta de especialidades médicas y Planta de Medicina Interna. Se determinó realizar el estudio en el Servicio de Medicina Interna por ser el servicio dónde se concentra el uso de los antimicrobianos sin finalidad profiláctica. En la planta quirúrgica la mayor parte de los tratamientos tienen finalidad profiláctica, que se ajustan en un elevado prácticamente en su totalidad a los Protocolos de Profilaxis Quirúrgicas.

Con el fin de conocer en profundidad el uso de los antimicrobianos se establecieron dos niveles de calidad en la prescripción:

- Nivel estándar: el tratamiento antimicrobiano tiene que ser activo frente al agente causal de la enfermedad infecciosa (tratamiento apropiado) y se debe ser prescripto en la dosificación, duración y vía de administración óptimas (tratamiento adecuado).
- Nivel de excelencia o patrón oro: que se da cuando los tratamientos se ajustan a los Protocolos de tratamiento del propio Centro, que constituyen una adaptación a las Guías Nacionales o Internacionales a las características propias del Centro.

Los dos primeros objetivos del estudio determinarán en qué medida se ajustan los tratamientos antimicrobianos del Servicio de Medicina Interna del Hospital General de la Defensa en Zaragoza (HGDZ) al nivel estándar y al nivel de excelencia. Por otro lado, el tercero objetivo definirá el impacto de las medidas de Política Antibiótica aprobadas por la Comisión de Farmacia, Producto Sanitario y Política Antibiótica del Centro, más allá del la correcta implementación de la prescripción de acuerdo a las Fichas de los Antibióticos y los Protocolos de Tratamiento empírico y dirigido de las Enfermedades infecciosas; valorando el impacto de estas medidas desde un punto de vista clínico y económico.

Los pacientes del estudio fueron en su mayoría de edad superior a los 80 años. La prescripción de los antimicrobianos se ajustó a la praxis del entorno sanitario del HGDZ, pero mostrando una característica diferencial, que fue el elevado porcentaje de exposición de los pacientes a los antimicrobianos, posiblemente condicionado por el

elevado porcentaje de pacientes institucionalizados ingresados en el Servicio de Medicina Interna (SMI).

Como se mostrara a continuación, la adherencia a las medidas de Política Antibiótica fue elevada, siendo los Protocolos de Tratamiento de Enfermedades Infecciosas la medida que tuvo un mayor impacto sobre los pacientes tratados con antimicrobianos e ingresados en el SMI del HGDZ.

## **1.- PRIMER OBJETIVO**

Monitorizar el uso de antimicrobiano en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de la Defensa en Zaragoza con la finalidad de identificar desviaciones de la práctica estandarizada.

Los pacientes del Servicio de Medicina Interna del Hospital de la Defensa de Zaragoza, fueron pacientes mayoritariamente geriátricos, tanto en términos de edad (mayores de 80 años) como de distribución por sexo (mayor porcentaje de mujeres) con un elevado porcentaje de pacientes institucionalizados (cercano al 40%). El elevado porcentaje de pacientes institucionalizados condiciona el tratamiento antimicrobiano debido a una mayor gravedad de los mismos (tanto en términos de co-morbilidad como score Apache II) y como los microorganismos causantes de las enfermedades infecciosas. Los antimicrobianos más empleados fueron los de amplio espectro en concordancia con las características de los pacientes y de los microorganismos causantes de las infecciones. A pesar de la elevada utilización de antimicrobianos, el uso de los mismos se mantuvo dentro de unos valores similares a los del entorno del HGDZ teniendo en cuenta el número de prescripciones incorrectas.



### **1.1.- Demográficos y Clínicos.**

Los pacientes del presente estudio guardaron más semejanzas en términos de edad y distribución por sexo con los pacientes de los servicios geriátricos que con los pacientes de servicios de medicina interna de nuestro entorno. La edad media de los pacientes del estudio fue 80,54 años, con 352 pacientes con una edad igual o superior a los 80 años (67,2%), mientras que en los servicios de medicina de los hospitales españoles de 200 camas o menos la edad media es 72,81 años, mientras que la edad media de los pacientes ingresados en servicios de geriatría españoles es de 88,15 años (174). En el presente estudio predominaron los pacientes del sexo femenino (53,4%), al igual que los servicios de geriatría de los hospitales de 200 camas o menos donde las mujeres son mayoría (54,1%), al contrario de lo que sucede en los servicios de especialidades médicas donde los hombres suponen el 52,8% (174). En el presente estudio se observó un elevado porcentaje de pacientes institucionalizados (37,21%) muy por encima 18,6% del estudio Briongos-Figuero 2.010 (175), un estudio descriptivo transversal de una semana de duración, en un servicio de medicina interna de un hospital español, con pacientes de una edad media de 76 años; y más aún del 2,1% descrito por Barba 2.012 (176) en su estudio sobre pacientes ingresados en los servicios de medicina interna españoles durante 3 años. Además en el presente estudio hubo un elevado porcentaje de pacientes no institucionalizados con edad igual o superior a 80 años (35,9%) que podrían ser subsidiarios de cuidados sanitarios en su domicilio; este tipo de población condiciona el tipo de microorganismo, el tipo de enfermedad infecciosa y la exposición a los antimicrobianos.

Los pacientes de edad avanzada presentan unas características diferenciales respecto a los pacientes más jóvenes, que hacen que las enfermedades infecciosas se manifiesten de una forma más sutil pero al mismo tiempo más grave. Las enfermedades infecciosas se presentan de forma atípica en estos pacientes, más aún si el paciente presenta criterios de fragilidad, siendo muchas veces el primer síntoma de una enfermedad infecciosa un síndrome geriátrico, un deterioro físico o cognitivo. Los ancianos presentan una serie de factores riesgo de infección que pueden ser intrínsecos o constitutivos y extrínsecos o no constitutivos. Los constitutivos incluyen el debilitamiento del sistema inmunitario, la frecuente comorbilidad, el envejecimiento de los órganos y la elevada frecuencia de desnutrición. Dentro de los factores intrínsecos destacar el alto índice de institucionalización, aislamiento social (malas condiciones

higiénicas) y la elevada frecuencia de procedimientos agresivos (sondas vesicales y nasogástricas) (177). Los microorganismos causantes de la infecciones son básicamente los mismos que los observados en otras etapas de la vida, aunque debido a sus factores de riesgo favorecen una mayor incidencia de enfermedades infecciosas causadas por microorganismos más virulentos como los anaerobios, los bacilos gramnegativos (cada vez más frecuente *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido) y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), sobre todo en pacientes institucionalizados (178,179). Las enfermedades infecciosas más frecuentes en los hospitales geriátricos de larga estancias son las Infecciones del Tracto Urinario, infecciones respiratorias e infecciones de la piel (180,181).

Las características clínicas de los pacientes del estudio fueron las propias de los pacientes de edad avanzada con infecciones asociados a cuidados de salud, con una elevada comorbilidad (más de cuatro comorbilidades por paciente). Los datos de prevalencia de infección en centros geriátricos españoles son muy dispares, oscilando entre 5,8 % y el 38,5 %, en función el tipo de centro, siendo menor en los centros de larga estancia y mayor en los de paliativos (182). Situación similar se da con respecto a la frecuencia de las enfermedades infecciosas en el presente estudio, fue la esperable en los pacientes geriátricos: infecciones respiratorias, ITU e infecciones de partes blandas (180,181,183), sin embargo fueron más frecuentes las sepsis que las infecciones de partes blandas, aunque en el estudio de Ramos-Rincón de 2.013 (184) en el que se estudiaron las enfermedades infecciosas en pacientes mayores de 89 años, hospitalizados en un Hospital General Universitario, las enfermedades infecciosas más frecuentes fueron las respiratorias, las del tracto urinario y las sepsis, por encima de la infecciones de partes blandas. El resultado del estudio fue comparable también a los obtenidos por Bonillo (134) con pacientes de una edad media similar, las enfermedades infecciosas más frecuentes en el hospital (servicios médicos y quirúrgicos) fueron la infecciones respiratorias (28%), las ITU (10%), sepsis (5%) y las infecciones de la piel y tejidos blandos (4,8%); aunque el peso de cada enfermedad infecciosa (expresado en %) está alterado posiblemente al estar incluidos los pacientes quirúrgicos. Los resultados del presente estudio no difieren de los resultados del estudio de McLaughlin (185), estudio multicéntrico, 2.365 pacientes ingresados en servicios médicos, las enfermedades infecciosas más frecuentes fueron las infecciones respiratorias (60%), las ITU (15%) y las infecciones de la piel y tejidos blandos (12%). Tampoco difieren los

resultados del presente estudio de los resultados del estudio de Bougnon-Reber (126), estudio multicéntrico, donde las enfermedades infecciosas más frecuentes fueron las infecciones respiratorias, las ITU, las infecciones gastrointestinales, las infecciones de la piel y tejidos blandos, óseas y bacteriemias y sepsis.

La prevalencia de infección nosocomial en el estudio, en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de la Defensa en Zaragoza fue de un 6,9%, una tasa que si bien no difiere en gran medida de la prevalencia de infección nosocomial de los pacientes de los servicios de especialidades médicas que es de un 7,32%; sin embargo se asemeja más, a la prevalencia de infección nosocomial de los pacientes ingresados en el servicio de geriatría que es de un 6,89% (174).

La utilización de los datos microbiológicos en el presente estudio se situó dentro de los valores normales, ya que en más de la mitad de los pacientes se les realizó un cultivo y en un tercio de los pacientes tuvieron un resultado positivo. Los resultados fueron semejantes a los obtenidos en un estudio sobre el uso de antibióticos en hospital universitario (134), donde se solicitaron cultivos al 47,2% de los pacientes con tratamiento antimicrobiano y fueron positivos 38,4%; resultados semejantes a los del estudio de Urcelay 2.014 (186), donde al 60% de los pacientes se les solicitaba un cultivo y de ellos, el 22% fueron positivos. Los resultados positivos fueron superiores (42%) a los de un estudio con pacientes con enfermedad infecciosa dados de alta de UCI (187). Aún más alejados se encuentran los resultados obtenidos en un estudio de desescalada terapéutica en pacientes tratados con imipenem (52), donde al 100% de los pacientes incluidos en el estudio se les solicitaba un cultivo (criterio de inclusión) y se identificó el agente causal en el 60,7% de los pacientes.

Los microorganismos aislados más significativos fueron los bacilos Gram negativos (BGN), de ellos *Escherichia coli* fue el más numeroso, con un elevado porcentaje de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs), los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* se dieron con mayor frecuencia en pacientes con exacerbaciones de EPOC; además se dieron aislamientos de cocos gram positivos típicamente patógenos nosocomiales y de las infecciones asociadas a cuidados sanitarios (*Staphylococcus aureus* y *Enterococos*). Los resultados estuvieron en la línea del estudio multicéntrico en hospitales españoles, en cuanto a cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE, si bien dentro del rango de normalidad,

por encima de la media de cepas productoras de BLEE, 4,04% y 5,04, respectivamente (188). La frecuencia de aislamientos de BGN productoras de BLEE y SARM es más frecuente en pacientes institucionalizados que en los no institucionalizados. Además los patógenos comunitarios más significativos (*Haemophilus influenza*, *Salmonella ssp*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*) fueron muy escasos en el SMI del HGDZ.

En los pacientes del estudio hubo un elevado porcentaje de pacientes de edad igual o superior a los 80 años y muchos de ellos institucionalizados, con un perfil de microorganismos y de resistencias que es compatible con los microorganismos relacionados con los cuidados sanitarios. La adquisición de los microorganismos presentes en estos pacientes es difícil de determinar, si se dan en las instituciones o en hospital (189). La procedencia de los microorganismos resistentes en los pacientes geriátricos puede tener distintos orígenes (181); por un lado la emergencia endógena a partir de la flora del paciente en el curso de los tratamientos antimicrobianos, bien por selección de cepas resistentes o por adquisición de determinantes genéticos que confieren resistencias. Este caso se ha dado con BGN productoras de BLEE (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*). Por otro lado, la introducción de cepas resistentes a partir de nuevos pacientes colonizados o infectados provenientes de hospitales de agudos, como en el caso *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM); o de la comunidad. Como en los casos *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina de adquisición comunitaria (SARM-AC) y de *Escherichia coli* productor de BLEE tipo CTX-M que se caracteriza por presentar concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) elevadas para cefotaxima y ceftazidima.

Los resultados del estudio son concordantes con los del estudio EPINE 2.015 (174) como con los de otros estudios (187,190).

## **1.2.- Uso de antimicrobianos.**

La exposición a los antimicrobianos de los pacientes del Servicio de Medicina Interna del Hospital General de la Defensa durante el estudio a los antimicrobianos fue muy elevada, tanto si se expresa en términos de número de antimicrobianos por episodio, como en tanto por ciento de pacientes expuestos al tratamiento antimicrobiano o en Dosis Diarias Definidas consumidas de antimicrobiano por cada 100 estancias.

La exposición de los pacientes a los antimicrobianos en el presente estudio fue de 2,07 ATM/episodio, valor superior a la exposición observada en pacientes ingresados en plantas de hospitalización de hospitales medianos y de un hospital grande, donde esta fue del 1,3 ATM/episodio (69,68,124), incluso superior que la exposición de los pacientes críticos ingresados en UCI donde esta fue de 1,32 ATM/episodio (95); pero inferior la exposición a los ATM en pacientes de un departamento de medicina interna (que incluye una UCI) que se situó en 2,60 ATM/episodio (93). Si en el análisis de los datos del presente estudio se tiene en cuenta el origen de los pacientes, se observó una mayor exposición de los pacientes institucionalizados 2,13 ATM/episodio, frente a los pacientes no institucionalizados 1,96 ATM/episodio.

Según el Centro Europeo para el Control y Prevención de las Enfermedades (ECDC), los pacientes hospitalizados tienen una probabilidad elevada de ser tratados al menos con un ATM. Según el estudio EPINE 2.015 (174) la prevalencia de pacientes tratados con ATM, en los hospitales de 200 camas o menos, fue del 48,44%, en el caso de los pacientes de los servicios de especialidades médicas fue del 50,03% y del 51,32% en los pacientes de los servicios de geriatría. En el estudio multicéntrico de Bugnon-Reber en hospitales pequeños, el porcentaje de pacientes expuestos variaba entre el 12-23% en función del centro (126) y alcanzaba un valor medio entre 10-38% en los Servicios de Medicina Interna. En el estudio de Van Spreuwel (69) el 44.6% de los pacientes ingresados en un hospital terciario estaban en tratamiento con un ATM. Porcentajes mayores de exposición se observaron por Urcelay 2.014 (186), en su estudio retrospectivo, de cortes de prevalencia realizado en un servicio de medicina interna de un Hospital Universitario español en el que el 60% de los pacientes (edad media de 74 años) estaban en tratamiento con ATM en el momento del estudio. El estudio Briongos-Figuero 2.010 (175), estudio descriptivo transversal de una semana de duración en un servicio de medicina interna de un hospital español, con pacientes de una edad media de 76 años, de los cuales el 18,6% estaban institucionalizados, se determinó una exposición

aún mayor, en este caso fue de 68,5%. El porcentaje de pacientes del presente estudio con tratamiento antimicrobiano fue muy elevado del 80,62% y cuatro razones podrían justificar esta diferencia:

La primera es que la exposición a los antimicrobianos es muy elevada en los pacientes ingresados en los servicios de medicina interna, muy por encima de otros servicios médicos (cardiología, nefrología, neumología, etc.) y similar a la de los pacientes ingresados en los servicios de cirugía si lo expresamos en tanto por ciento de pacientes expuestos, debido a la utilización de los Protocolos de profilaxis quirúrgicas, pero que si se expresan en días de exposición con tratamiento antimicrobiano frente a días ingresados la exposición de los pacientes quirúrgicos disminuye drásticamente.

La edad de los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Zaragoza, podría ser la segunda razón, ya que esta fue muy elevada durante el estudio. Muchos de los servicios de medicina interna de los hospitales del primer mundo se han convertido, en gran medida, en unidades de hospitalización de geriatría de agudos. Los pacientes del estudio además presentaron una edad media más parecida a los pacientes de los servicios de geriatría que a los pacientes de los servicios de especialidades médicas, la edad más avanzada justifica una mayor prevalencia de la exposición de los pacientes a los ATM del estudio, pero no en su totalidad.

El elevado porcentaje de pacientes institucionalizados ingresados en el Servicio de Medicina Interna (próximo al 40%) durante el estudio, podría justificar, también en parte, el elevado grado de exposición de los pacientes. El Hospital General de la Defensa de Zaragoza atiende un área geográfica con una gran concentración de residencias para la tercera edad. El estudio revela una mayor edad de los pacientes institucionalizados frente a los pacientes no institucionalizados (86,69 vs 77,40 años), una mayor comorbilidad (5,03 vs 4,42), un mayor valor del índice APACHE II (16,95 vs 14,55), una mayor mortalidad (31% vs 13,1%) y una menor duración de la estancia (12,90 vs 13,92). Los resultados en lo que respecta a mortalidad, comorbilidad y duración de la estancia son concordantes con los resultados del estudio de Barba (190), un estudio llevado a cabo en dos Servicios de Medicina Interna, de dos hospitales españoles, entre los dos existía una diferencia en el porcentaje de pacientes institucionalizados, 15,3% versus 2,6% en los que se constata que el porcentaje de pacientes institucionalizados modifican los resultados de los servicios de medicina

interna. Los valores del porcentaje de pacientes institucionalizados del estudio (cerca al 40%) no fue mayor a los del estudio de Barba (190) y muy superiores al porcentaje de pacientes institucionalizados en los servicios de medicina interna españoles, inferior al 3% (176).

Por último los microorganismos implicados en las infecciones de los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de la Defensa en Zaragoza, podría contribuir junto al tipo de servicio, la edad y el mayor porcentaje de pacientes institucionalizados en la mayor exposición de los pacientes del estudio. Dadas las características de los pacientes, se da una elevada presencia de microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido y de cocos gram positivos. Cada vez se constata una mayor convergencia entre los microorganismos implicados en las infecciones nosocomiales y las asociadas a los cuidados sanitarios (191) que condicionara tanto las infecciones que afectan a los pacientes, la exposición y el tipo de antimicrobiano empleado en el tratamiento de la enfermedades causadas por estos.

La exposición expresada en DDD ATM/100 estancias de los pacientes incluidos en el estudio fue de 128,4, un valor intermedio a los del estudio REIPI (Red Española de Investigación de Patología Infecciosa) del año 2.008, donde el consumo global de antibacterianos en 5 grandes hospitales españoles fue 83,5 DDD/100 estancias, y estratificado por aéreas fue de 182,8 DDD/ 100 estancias en las UCI y 77 DDD/100 estancias en las áreas para pacientes no críticos. Las diferencias observadas entre el estudio REIPI y los resultados del estudio en el HGDZ puede estar motivado, en primer lugar, porque los datos del estudio REIPI incluyen todos los pacientes que están ingresados en departamentos con pacientes no críticos, incluyendo a los pacientes de los departamentos quirúrgicos, pacientes con una alta exposición a los ATM pero de corta duración (profilaxis quirúrgica), y a pacientes de otras especialidades médicas con menor exposición a los ATM; y en segundo lugar la edad avanzada de los pacientes de nuestro estudio que como ya se ha expuesto conlleva una mayor exposición a los ATM y un elevado porcentaje de pacientes institucionalizados.

Los antimicrobianos más prescritos (porcentaje de DDD) fueron Levofloxacino, Amoxicilina/Clavulánico, Ceftriaxona o Cefditoren, Meropenem y Linezolid; resultados similares a los obtenidos por Bonillo (134), dónde los ATM más empleados fueron Levofloxacino (21%), Ceftriaxona (20,1%), Amoxicilina/Clavulánico (11,9%) y

Piperacilina/Tazobactam (11%). Los grupos de ATM con mayor consumo, expresado en porcentaje de DDD, fueron las quinolonas, combinación de penicilinas más inhibidores de las betalactamasas, cefalosporinas de 3ª generación y carbapenems; resultados similares a los de Briongos-Figuero 2.010 (175), donde los ATM más utilizados fueron las quinolonas (29,7%), combinación de penicilinas más inhibidores de betalactamasas (21,6%), cefalosporinas (18,9%) y carbapenems (10,9%). Los resultados del estudio en el Servicio de Medicina Interna muestran una amplia utilización de los antimicrobianos de amplio espectro, aunque esta no se traduce en un elevado índice de resistencias de los microorganismos. Está demostrada la relación entre el consumo de ATM de amplio espectro y la aparición de resistencia, si bien esta relación no es sencilla de establecer (24). Este elevado uso de antimicrobianos de amplio espectro puede explicarse en base al elevado porcentaje de pacientes institucionalizados, donde los microorganismos resistentes son los habituales, además hay que tener en cuenta el habitual frágil estado de salud de estos pacientes consecuencia de su avanzada edad que llevan a facultativo a emplear ATM de amplio espectro con la finalidad de evitar, en la medida de lo posible, el fracaso del tratamiento. Los resultados muestran alguna diferencia con los del estudio de Bonillo (134), en el que se observó un menor empleo de los carbapenems, por debajo del 5%. Difieren más los resultados de Benítez (187), estudio realizado en pacientes tratados con ATM en UCI, en el que los ATM más utilizados eran las quinolonas (22%), piperacilina/tazobactam (13%), penicilinas no antipseudomonas (13%), carbapenems (11%), linezolid (9%) y cefalosporinas de 3ª y 4ª generación (6%).

A pesar de que la exposición a los antimicrobianos de los pacientes del Servicio de Medicina Interna del HGDZ fue elevada, el porcentaje de prescripciones incorrectas fue de 29,69%, un resultado aceptable si tenemos en cuenta que tanto el Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades, y así como distintos autores (1,13,14,15,16), estiman que el porcentaje de prescripciones incorrectas de antimicrobianos en el ámbito hospitalario se sitúa en torno al 50%, siendo más alto el porcentaje de errores en el caso de la profilaxis quirúrgica (75%) que en el caso de los antimicrobianos dirigidos al tratamiento de una enfermedad infecciosa (36%). Resultados concordantes con los obtenidos por Bugnon-Reber (126), donde los tratamientos incorrectos supusieron el 46%, siendo la causa fundamental la indicación errónea, la duración y la elección de un antimicrobiano de espectro no adecuado. Los

resultados del estudio en SMI del HGDZ fueron más próximos a los estudios de Rivero1.999 (192) en los que los tratamientos incorrectos supusieron el 27,8% y a los del estudio de Bonillo (134) dónde el 28,3% de los tratamientos fueron incorrectos en los pacientes de los servicios médicos, siendo el error más frecuente en ambos estudios la duración del tratamiento.

La tasa de cambio de tratamiento ATM fue de 28,82%, similar al los resultados de Vera (141) con pacientes críticos fue del 26,27%. En 151 pacientes del estudio en el SMI del HGDZ se cambio el tratamiento antimicrobiano, las causas fueron la falta de respuesta (89 tratamientos), patógeno resistente (44 tratamientos), patógeno no cubierto (28 tratamientos) y toxicidad (33). Los pacientes en los que se suspendieron los tratamientos por toxicidad fueron 33 de los cuales 8 estaban en tratamiento con quinolonas, 6 carbapenems, 3 con penicilinas más inhibidor de las betalactamasas y 3 con glucopéptidos. Los tres primeros grupos de ATM implicados en cambio por toxicidad fueron de los ATM más empleados, y los glucopéptidos son ATM caracterizados por su toxicidad.

El conocimiento del patrón de uso de determinados antimicrobianos es crucial para conocer el uso de estos agentes terapéuticos en el Servicio de Medicina Interna:

La tasa de uso de glucopéptidos (vancomicina/teicoplanina versus linezolid/daptomicina) fue 48,96, en el estudio no se utilizó daptomicina en ningún paciente. Este resultado es muy similar a los obtenidos por Vera (141) en pacientes críticos que fue del 46,67%, inferior a los obtenidos por Benítez (187) en pacientes dados de alta de medicina intensiva donde fue de 77,7% y superior a los resultados de Bonillo (134) con pacientes ingresados en un Servicio de Medicina Interna, dónde fue del 33,33% . El Linezolid es un ATM que desde su introducción en el mercado español, en 2.001 no ha dejado de crecer, el tratamiento las enfermedades infecciosas producidas por los cocos Gram positivos que pasaron de ser tratadas en su totalidad por vancomicina o teicoplanina hasta llegar a la situación actual en el cerca del 50% de los pacientes son tratados con Linezolid. Este cambio en los hábitos de prescripción se deben a que el tratamiento de elección para la infecciones por cocos Gram positivos es controvertido, hasta el punto que el uso de la vancomicina, y en menor medida de la teicoplanina, es considerado subóptimo debido a problemas de tolerabilidad, la dificultad de alcanzar concentraciones mínimas inhibitorias en el lugar de la infección y

la necesidad de determinar las concentraciones plasmáticas para alcanzar una óptima dosificación. El principal inconveniente para el uso del linezolid fue el coste del tratamiento, en la actualidad se ha reducido mucho el coste aunque no en el momento de la realización del estudio. Este incremento del uso del Linezolid no se puede apoyar en los datos aportados por el laboratorio de microbiología ya que la no se aisló un solo coco Gram positivo resistente a vancomicina. Pero se encuentra en concordancia con los obtenidos tanto en pacientes críticos y no críticos de los hospitales de entorno próximo al SMI del HGDZ. En base a lo expuesto con anterioridad y teniendo la fuerte bajada en el precio del Linezolid es más que probable el desplazamiento hacia el uso del linezolid en detrimento de la vancomicina y la teicoplanina.

La tasa de uso cefalosporinas de 3<sup>a</sup>/4<sup>a</sup> generación versus carbapenémicos fue del 56,77% en el Servicio de Medica Interna (SMI) del HGDZ, pero si para su cálculo sólo se tienen en cuenta los valores de la Ceftazidima y Cefepime el resultado del indicador disminuye considerablemente 12,26%. Este indicador en el estudio no tiene un gran valor ya que va dirigido a medir el tratamiento de las infecciones de Pseudomonas aeruginosa (16 aislamientos). Los carbapenems tienen una amplia difusión el tratamiento microorganismos causantes de enfermedades infecciosas asociadas a cuidados sanitarios que son muy frecuentes en los pacientes institucionalizados. En el estudio de Bonillo (134) el valor de la tasa fue 46,66%, estudio donde la edad media de los pacientes es próxima a los 61 años con lo que el porcentaje de pacientes institucionalizados, aunque no se hace referencia en este estudio, este es necesariamente bajo. El caso del estudio de Vera (141), el resultado fue del 19% un resultado menor debido a que al realizarse en pacientes críticos (ingresados en UCI) se da una amplia utilización de antimicrobianos de amplio espectro, con mayor frecuencia que en los pacientes ingresados en planta. Por lo que los resultados del SMI del HGDZ fueron más próximos a los de los pacientes críticos que a los de los pacientes no críticos, debido posiblemente a la edad avanzada de los pacientes, con un estado frágil de salud asociado, y el elevado porcentaje de pacientes institucionalizados, que condiciona el tipo de microorganismos causantes de la enfermedades infecciosas en estos pacientes. Ambos factores favorecen la utilización de los antimicrobianos de amplio espectro como los carbapenems.

El aumento de las resistencias a los antibióticos anti-pseudomomas ha llevado a la reincorporación de la colistina, ATM que había sido prácticamente abandonado debido

a su toxicidad. La tasa de utilización de colistina en los pacientes del SMI del HGDZ durante el estudio fue 11,45 por mil pacientes tratados con ATM, la resistencia a *Pseudomonas aeruginosa* fue del 12,5% a cefepime, del 25% a ceftazidima y del 37,50% a imipenem. En el estudio de Benítez (187), en pacientes dados de alta de la unidad de cuidados intensivos, la tasa fue 2,28 por mil pacientes tratados con ATM y la única resistencia constatada de *Pseudomonas aeruginosa* fue de 18% a carbapenems. En el estudio de Vera (141), en pacientes ingresados en un servicio de medicina intensiva, la tasa fue de 25,28 por mil pacientes tratados con ATM, con una resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a cefalosporinas antipseudomonas (ceftazidima y cefepime) y carbapenems (meropenem y imipenem) superiores al 30% y el 40% de los aislamientos, respectivamente.

En base a lo anteriormente expuesto, tanto en términos de exposición a los antimicrobianos, como del uso de los antimicrobianos en general y del algunos antimicrobianos o grupo de antimicrobianos en particular, el presente estudio aporta una visión del uso de los antimicrobianos en hospitales pequeños donde los Servicios de Interna se convierten en gran medida en unidades de agudos para pacientes geriátricos (a la de vista de los resultados). El tratamiento antimicrobiano se ajustó a los patrones de prescripción de antimicrobianos de nuestro entorno, pero con dos diferencias fundamentales; la primera es la edad elevada de los pacientes: que condiciona el diagnóstico, la actitud terapéutica y la eficacia del tratamiento; y en segundo lugar el elevado porcentaje de pacientes institucionalizados incluidos en el estudio que además de los condicionantes propias de la edad, presentan los relacionados con los cuidados sanitarios, especialmente los relacionados con la mayor frecuencia de microorganismos resistentes a los ATM, como son los bacilos gram negativos productoras de BLEE, y los SARM, antes consideradas como propias del ámbito hospitalario, pero en la actualidad son prácticamente igual de frecuentes en los pacientes sometidos a cuidados de salud.

Los resultados del estudio apoya que dos factores, la edad y el porcentaje de pacientes institucionalizados, parecen condicionar la exposición de los pacientes a los ATM como ya se apuntaban en algunos estudios (174,175); parece razonable que deberían realizarse estudios que puedan establecer de forma inequívoca esta relación, sobre todo teniendo en cuenta, el aumento de la esperanza de vida y el incremento de la institucionalización de la personas de edad avanzada.

Una limitación del presente estudio fue no haber previsto el elevado porcentaje de pacientes institucionalizados incluidos en el estudio. Al no tener en cuenta este factor en el diseño del estudio, no se pudo valorar el impacto de esta variable sobre los resultados. Además hay que considerar que hay pacientes cuyo origen fue el comunitario, pues residen en su domicilio, pero probablemente recibieron cuidados de sanitarios de forma análoga a los pacientes que residen en centros socio-sanitarios. En el presente estudio, el porcentaje de pacientes de edad superior a los 80 años fue superior al 67%; con la finalidad de evitar esta limitación, los futuros estudios deberán tener en cuenta el origen de todos los pacientes (tratados y no tratados con antimicrobianos), determinar los pacientes no institucionalizados que reciben cuidados de salud en su domicilio y obtener datos de sus tratamientos en la comunidad.

## **2.- SEGUNDO OBJETIVO**

Cuantificar la adherencia de las prescripciones médicas a los Protocolos de Tratamiento empírico y dirigido de enfermedades infecciosas y valorar la posibilidad de implantar otras medidas contempladas en los PROAS.

Se determinó la adherencia de los tratamientos antibióticos a alguna de las medidas de Política Antibiótica, siendo esta del 78,43%, donde la medida que más aporta al valor global de la adherencia fue los Protocolos de Tratamiento con un 73,66%, lo que supone el 94% del valor total de la adherencia a las medidas de Política Antibiótica. El análisis multivariable de los resultados mediante regresión logística estableció que la adherencia a alguna de las medidas de política antibiótica en el estudio fue muy similar a los obtenidos en el caso de los Protocolos de Tratamiento Antimicrobiano de Enfermedades Infecciosas. Por ello que la discusión se hará de cada una de las medidas Política Antibiótica de forma independiente; pero centrándose en la adherencia a los Protocolos de Tratamiento Antibiótico.



## **2.1.- Protocolos de Tratamiento de enfermedades infecciosas.**

Los Protocolos de Tratamiento Empírico y Dirigido tienen como principal finalidad ayudar a la toma de decisiones del médico a la hora de establecer un tratamiento antimicrobiano, especialmente en el caso del tratamiento empírico, ya que este se inicia antes de disponer de la información completa y/o definitiva sobre la infección que se desea tratar y es, por lo tanto, el tratamiento empírico es un tratamiento de probabilidad. En el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de la Defensa en Zaragoza durante el periodo de estudio, el 77,32% de los tratamientos antimicrobianos fueron empíricos y el 22,58% fueron dirigidos. Resultados similares se obtuvieron con pacientes ingresados en servicios de medicina interna tanto en el del estudio de Rivero (192) realizado con pacientes de un Servicio de Medicina Interna de un Hospital General, donde el 77,1% de los tratamientos fueron empíricos y 16,7% dirigidos como en el estudio más reciente de Bonillo (134), con pacientes ingresados en un Departamento de Medicina Interna de un Hospital Universitario, los tratamientos empíricos supusieron el 78,80% de los tratamientos antimicrobianos destinados al tratamiento de enfermedades infecciosas. Resultados similares se obtuvieron con pacientes críticos, como en el estudio de Vera (141) dónde la evolución del porcentaje de tratamientos empíricos, a lo largo de la serie histórica (10 años), no ha dejado de aumentar desde el 73,46% inicial al 78,46% final; como el estudio de Benítez (187), con pacientes dados de alta de la UCI y posteriormente ingresados en su Servicio de medicina de un Hospital Terciario (700 camas), en el cual los tratamientos antimicrobianos empíricos supusieron un 73%. Los resultados difieren algo más de los obtenidos en un estudio multicéntrico en ocho hospitales medianos (150-300 camas) (126), dónde los tratamientos empíricos supusieron el 70% de los tratamientos.

Es muy importante alcanzar unos niveles elevados de adherencia a los Protocolos de Tratamiento empírico y dirigido dado el elevado porcentaje que supone el tratamiento empírico en el ámbito hospitalario, especialmente en los servicios de medicina interna y en pacientes críticos. La adherencia a los Protocolos de Tratamiento de enfermedades infecciosas fue del 73,66%, un valor que indica una buena implantación de los mismos en un Servicio de Medicina que atiende a pacientes mayoritariamente ancianos y con un porcentaje elevado de pacientes institucionalizados. De forma paralela se valoró la adherencia a cada uno de los protocolos de tratamiento, la adherencia fue muy elevada (100%) en las infecciones del SNC y las gastroenteritis por *Clostridium difficile*, alta

(90%-70%) en las ITU, infecciones respiratorias, gastrointestinales y en infecciones intraabdominales; intermedia (70%-50%) en las infecciones de la piel y partes blandas y bajas (<50%) en sepsis e infecciones intraabdominales.

Son escasos los estudios que aportan datos sobre adherencia a la totalidad de los protocolos de tratamiento de las enfermedades infecciosas centrados en un Servicio de Medicina Interna y mucho menos con un elevado porcentaje de pacientes institucionalizados, siendo además esta peculiaridad relevante a la hora de valorar los resultados (190). La adherencia a los PT de los tratamientos antimicrobianos, en un estudio (69) con pacientes ingresados de un servicio de medicina interna en hospital terciario se situó en un 44,8%; mientras que varió entre un 67% a 86% (93) en un departamento de medicina interna con 190 camas (incluía a pacientes críticos y de otras especialidades médicas como neumología, digestivo y nefrología). Algunos estudios aportan datos de adherencia a los PT de enfermedades infecciosas en servicios distintos al de medicina interna, así la adherencia a los PT en los Servicios de urgencias se situó en torno al 80% (64,66,94), mientras que fue inferior, un 64%, en los pacientes críticos (95). Los estudios que abarcan a la totalidad de los pacientes de un centro hospitalario presentan valores de adherencia muy dispares, presentando valores cercanos al 50% (65) y al 70% (67,134). Valores de adherencia similares a los del presente estudio (73,6%) se observaron en los estudios de Di Giammarino 2005 (127) en un hospital de 300 camas dónde la adherencia fue del 71%; y en el estudio de Arnold 2.006 (59) llevado a cabo en un hospital de 110 camas dónde la adherencia fue del 74%, resultado similar al estudio de Lutters 2.009 (105) en hospital geriátrico (edad media de los pacientes 84 años) de más de 300 camas, donde la adherencia se estableció en un 75%. Adherencias iguales o superiores al 80% se observaron en distintos estudios en hospitales terciarios (124,125). Dos estudios multicéntricos aportan datos sobre la adherencia, el de Bugnon-Reber 2.004 (126) en hospitales de 150-300 camas, la adherencia fue de 63%; y en el estudio de Aly 2.012 (68) en un grupo heterogéneo de hospitales, la adherencia se situó en el 30,4%.

La mayor parte de los estudios que hacen referencia a la adherencia a los Protocolos de Tratamiento de Enfermedades Infecciosas se centraron en pacientes con neumonías. Las neumonías suponen el 50,35% de las enfermedades infecciosas tratadas en el ámbito hospitalario (174), más concretamente las Neumonías Adquiridas en la Comunidad (NAC) que suponen el 14,58% de las enfermedades infecciosas que sufren los pacientes

ingresados en el hospital. La adherencia a los Protocolos de Tratamiento en pacientes con NAC se ha determinado en distintos estudios presentando valores inferiores al 50% (61,86,109), valores entre el 50 y el 70% (58,59,61,70,73,74,83,87,102,103,132), entre el 70 y el 80% (57,71,72,81,82,85,87,96,98,108,131) y superiores al 80% (57,72,87,97,98,100,108,115,129). La adherencia en otro tipo de neumonías, distinto a las NAC, fue variable: inferior al 50% para las neumonías nosocomiales (63,112), la adherencia a los protocolos de tratamiento de neumonías de distinto tipo o evaluadas conjuntamente presenta valores de adherencia entre el 33% y el 65% (105,107,113). La adherencia en el caso de las infecciones del Sistema Nervioso Central referida en la bibliografía fue del 33% (118) y del 60% (84). La adherencia en caso de la sepsis se situó entre el 61 y el 66% (90,121). La adherencia en el caso de las infecciones del tracto urinario fue del 80% en un estudio de pacientes con cirugía ortopédica (117), del 30% en un estudio con pacientes tanto de pacientes ingresados en un servicios médicos como quirúrgicos (116), entre el 44 y el 80% en ITU en mujeres (8) y entre el 46 y el 67% en pacientes con ITU complicadas (104). La adherencia en el caso de las infecciones de la piel y tejidos blandos se situó en el estudio Shortt (133) entre el 50 y el 80%.

La población del estudio no fue semejante a ninguna de la de los estudios referenciados, sólo en dos estudios se centraron en pacientes de servicio de medicina interna evaluando la adherencia a la totalidad de los protocolos, en uno de ellos (69) se trata de pacientes de todas las especialidades médicas de un hospital terciario (más de 900 camas) con una tasa de exposición menor a los antimicrobianos (44,6%), posiblemente menor debido a que incluye a pacientes de especialidades medicas, distintas a la de medicina interna, con menor exposición a los antimicrobianos (1,31 ATM/pacientes), la adherencia se situó por debajo del 50%; en el otro estudio (93) con pacientes de un departamento de medicina interna, que además de incluir a pacientes de otras especialidades incluía a pacientes críticos, con una edad media 60 años la adherencia se situó inicialmente en el 67% y después de la intervención en el 86%, en este caso la exposición a los antimicrobianos (2,60 ATM/paciente) se asemeja más a los datos del presente estudio en el Servicio de Medicina Interna del HGDZ. La adherencia varía en función del servicio del 64%, en los pacientes críticos (95) al 80% en los pacientes ingresados en los Servicios de Urgencias (64,66,94). Cuando los estudios abarcan la totalidad de los pacientes del hospital los resultados son dispares como en el estudio Aly (68), dónde la adherencia fue muy baja un 30,4%; en este estudio la población difiere en gran medida

de la del Servicio de Medicina Interna del HGDZ tanto en edad, se trata de pacientes jóvenes, como en las enfermedades infecciosas, propias de de oriente y clima desértico; y la duración de la estancia, inferior a 5 días. Valores de adherencia bajos también se observaron en hospitales de nuestro entorno como en el estudio realizado en un hospital terciario escocés (65), dónde la adherencia se situó en el 50%. Valores de adherencia en torno al 70% se han dado tanto en hospitales de nuestro entorno (134) como en hospitales fuera de nuestro ámbito geográfico y cultural (67). En hospitales que guardan semejanza con el HGDZ, bien por tamaño como los estudios llevados a cabo en un hospital de 300 camas (127) y en hospital de 110 camas (128), o por las características de los pacientes, como el estudio en un hospital geriátrico (105), siendo la adherencia prácticamente la misma.

El grupo de enfermedades infecciosas más frecuente en el Servicio de Medicina Interna del HGDZ fueron las enfermedades del tracto respiratorio y dentro de estas las NAC, la mayor parte de los estudios que reportan datos de adherencia sobre las NAC fueron estudios multicéntricos que evalúan la aplicación de Guías de Tratamiento bien nacionales y/o multinacionales; únicamente un estudio (109) se centran en pacientes de un servicio de medicina interna y de una edad semejante a los del SMI del HGDZ pero con una adherencia claramente inferior, en torno al 43%; los valores de adherencia en lo que hace referencia a las infecciones del tracto respiratorio del SMI del HGDZ se situó en niveles altos de acuerdo a los estudios referidos. La adherencia en el presente estudio a los Protocolos de Tratamiento de las Infecciones del Tracto Urinario, fue similar a los pacientes con ITU sometidos a cirugía ortopédica (117) y superior al estudio con pacientes con ITU ingresados en tanto en servicios quirúrgicos como médicos, donde la adherencia fue del 30% (116); valores también bajos se observaron en ITU en mujeres (8) y en ITU complicadas (104). La adherencia a los protocolos de tratamiento de las infecciones del Sistema Nervioso Central fue muy superior a la referida en el estudio nacional (118), con pacientes con un amplio rango de edades, la adherencia fue del 33%, ésta diferencia no es valorable dado el escaso número de pacientes del presente estudio con infecciones del SNC. Situación opuesta se da en el caso de la sepsis, la adherencia fue inferior a las de los estudios donde la adherencia se situó entre el 60 y el 70%, aunque en un caso los pacientes son más jóvenes (121) y en el otro se refiere a pacientes críticos ingresados en UCI (90). La adherencia a los Protocolos de

Tratamiento de las infecciones de la piel y tejidos blandos se situó en línea a los resultados del estudio de Shortt (133).

La adherencia a los Protocolos de Tratamiento de Enfermedades Infecciosas del Hospital General de la Defensa en Zaragoza durante el periodo de estudio, se situó dentro de unos niveles similares de nuestro entorno, a la vista de los resultados de estudios expuestos anteriormente. Los pacientes del Servicio de Medicina Interna del HGDZ son pacientes en su gran mayoría geriátricos y con un elevado porcentaje de pacientes institucionalizados, lo que supone una elevada exposición de este tipo de pacientes a los ATM, tanto en el ámbito propio de la institución como en el hospitalario, con las consecuencias epidemiológicas tanto desde el punto de vista microbiológico como de las resistencias a los antimicrobianos que tienen sobre los centros hospitalarios de referencia. Las recomendaciones de la Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America (193), establecen la necesidad de poner en marcha medidas de política antibiótica con la finalidad de reducir el consumo excesivo de los antibióticos en los pacientes institucionalizados.

Una vez establecido, en base a los resultados, que la adherencia a los Protocolos de Tratamiento no difirió de forma significativa de la de los hospitales de nuestro entorno, es conveniente establecer qué factores pueden facilitar o dificultar la adherencia a los Protocolos de Tratamiento del HGDZ. Los resultados del presente estudio se analizaron mediante regresión logística y se estableció que la adherencia a los Protocolos de Tratamiento de Enfermedades Infecciosas del estudio, se asocia de forma positiva con el sexo femenino y de forma negativa con un aumento del número de cultivos solicitados por paciente y con valores elevados de leucocitos. El sexo femenino como predictor positivo de adherencia a los PT es también recogido en un estudio multicéntrico con pacientes con NAC (58), dónde también se estableció que los pacientes más adherentes eran más jóvenes, estaban más graves y con más comorbilidades que los no adherentes. Sin embargo, en el estudio en un hospital terciario con pacientes con tratamiento antimicrobiano (66), se estableció el sexo femenino como factor de riesgo para recibir un tratamiento antimicrobiano inadecuado. En otro estudio multicéntrico con pacientes con NAC (108) el análisis mediante regresión logística puso de manifiesto que los factores de riesgo para una baja adherencia fueron: ser desempleado, tratamiento antimicrobiano previo, confusión, hipertensión e ingreso en UCI; y como factores relacionados con una alta adherencia fueron: el centro, la formación del facultativo y

neumonías complicadas. En otro estudio multicéntrico en pacientes con NAC (71) se determinó que la adherencia se relacionaba de forma negativa con una elevada comorbilidad (expresada de acuerdo al score Charlson), confusión y taquicardia; lo que supone que el deficiente estado de salud y la confusión, en lugar de la edad, se asociaban con una baja adherencia. Sin embargo, en el estudio multicéntrico con pacientes con neumonías graves (110), se observa una mejor adherencia en pacientes con mayor edad y con un porcentaje de pacientes con edad superior a los 65 años.

El presente estudio aporta datos sobre los factores asociados a la adherencia a los PT. Los datos sobre factores predictores de adherencia en otros estudios son escasos y prácticamente centrados en un único tipo de enfermedad infecciosa (neumonías), además los resultados de los estudios no son concordantes como muestra el caso del sexo de los pacientes ya que en algunos casos se comporta como un factor positivo y en otros como un factor negativo para la adherencia. Los valores elevados de leucocitos y el número de cultivos tampoco aparecen recogidos en la bibliografía como factores predictores de la adherencia, ahora bien, si consideramos que un valor elevado de leucocitos y un mayor número de cultivos se como indicadores de mayor gravedad y peor pronóstico, podrían considerarse sino coincidentes si próximos a los del estudio con pacientes con NAC (110) donde una elevada comorbilidad, taquicardia y confusión, todos factores asociados con una mayor gravedad y peor pronóstico, se asociaron con una menor adherencia; en lugar de la edad, fue un factor que tampoco apareció relacionado con la adherencia a los Protocolos de Tratamiento del HGDZ durante el periodo de estudio. Los factores asociados, tanto de forma positiva como negativa en el presente estudio, con la adherencia no son modificables, pero convendría profundizar en la determinación de los factores asociados con la adherencia tanto de forma positiva como negativa, para que en el caso que sea posible, potenciar los positivos y actuar sobre los negativos, con la finalidad de aumentar la adherencia a los protocolos de tratamiento de enfermedades infecciosas.

## **2.2.- Desescalada Terapéutica.**

La tasa de desescalada terapéutica, en el estudio, fue del 4,28%, un valor por debajo del valor estándar (superior a un 20%). Si calculamos el porcentaje de desescalada en base a los pacientes candidatos a la misma, la adherencia se sitúa en el 81,8%. Los antimicrobianos que más se desescalaron fueron el Meropenem (66,66%) y las quinolonas (15,15%).

En la encuesta al personal médico, en el estudio Bonillo (134), que analiza el uso de los antimicrobianos en un hospital universitario, solo el 19,6% de los facultativos contestó que cuando prescribían un antimicrobiano tenían en consideración cambiar una pauta tras recibir los resultados microbiológicos, dando prioridad a los antibióticos de espectro más reducido. En el estudio de Benítez (187), la tasa de desescalada en pacientes que han sido dados de alta de la UCI es del 7% y en los pacientes críticos del estudio de Vera (141), dónde se recogen los datos de 10 años, el valor inicial es del 5% y 9,48% el valor final. El estudio de Berenguer (52), en el que se estudia la desescalada en pacientes tratados con imipenem, la tasa de desescalada es del 32%, la adherencia a la desescalada se sitúa en el 56,51%.

Los resultados de desescalada de los tratamientos empírico de pacientes del Servicio de Medicina Interna del HGDZ durante el estudio, fueron inferiores a los recogidos en los estudios con pacientes críticos, dónde es común tanto la utilización de antibióticos de amplio espectro como la realización de cultivos; así, en el estudio de Berenguer (52), en el 100% de los pacientes se realizó un cultivo, siendo positivos el 61%; en el caso de los pacientes ingresados en planta, el número de pacientes a los que se les solicita cultivo es menor, así en el estudio de Benítez (187) se solicitaron cultivos en el 57,9% de los pacientes, siendo positivos un 37,4% de los mismos; resultado similares a los de Bonillo (134), dónde se solicitaron cultivo en un 64% de los pacientes y fueron positivos en el 25,7%. Estos resultados son prácticamente iguales a los del presente estudio en el Servicio de Medicina Interna del HGDZ, dónde se solicitaron cultivo el 54,19% de los pacientes, siendo positivos en el 31,5% de los mismos. Las diferencias existentes en cuanto a la solicitud de cultivos y el porcentaje de positivos de los pacientes críticos, con respecto a los no críticos pudo ser la causa por la que los tratamientos empíricos se desescalan en menor medida que en los pacientes no críticos. El porcentaje de pacientes candidatos a los que se les aplica la desescalada en el estudio de Berenguer (52) fue del 56,51%, un valor inferior a los obtenidos en el estudio del HGDZ, dónde se situó en el

81,8%. Esta diferencia podría estar determinada por la mayor gravedad de los pacientes del estudio de Berenguer (52), otras variables clínicas de los pacientes pueden influir en el prescriptor a la hora de desescalar, mientras que los pacientes del HGDZ se trata de pacientes agudos, consecuentemente con una mayor estabilidad clínica que posibilita la mayor aplicación de la desescalada terapéutica.

El análisis multivariable de los resultados mediante regresión logística, estableció que la adherencia a la desescalada terapéutica en el estudio se asocia de forma positiva con el número de antimicrobianos por paciente y el número de comorbilidades; y de forma negativa con valores de leucocitos inferiores a  $12 \text{ células } 10^3/\mu\text{L}$ , pacientes institucionalizados y mayor número de cultivos positivos por paciente. La asociación positiva entre desescalada y número de antimicrobianos parece lógica, ya que a mayor número de antimicrobianos, mayor probabilidad que alguno se pueda desescalar o se haya desescalado. En el estudio se muestra una relación negativa entre adherencia a la desescalada terapéutica y origen del pacientes, cuándo estos se encuentran institucionalizados. El resultado podría ser validado, al menos en parte, por los resultados obtenidos en el estudio de Berenguer (52), dónde se constato una menor probabilidad de desescalar el tratamiento con imipenem en los pacientes que presentaron una infección asociada a los cuidados sanitarios. En el estudio del HGDZ no se determinaba el origen de la infección sino el origen del paciente, pero los microorganismos aislados en los pacientes institucionalizados del estudios son los propios de la infecciones de relacionadas con los cuidados sanitarios. Por otro lado los niveles normales de leucocitos (inferiores a  $12 \text{ células } 10^3/\mu\text{L}$ ) en el presente estudio se presentan como un factor predictor de una mala adherencia a la desescalada, el estudio de Berenguer (52) mostró que los pacientes cuyo origen de la infección asociada a cuidados sanitarios presentaban niveles más bajos de leucocitos (12,4; 10,6-14,6 IC 95%  $\text{células } 10^3/\mu\text{L}$ ) que los pacientes con infecciones de origen estrictamente comunitario (valor medio 16,7; 14,8-18,6 IC 95%  $\text{células } 10^3/\mu\text{L}$ ) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,004$ ). La respuesta inmunitaria alterada es una característica inherente a los pacientes institucionalizados, dada su elevada edad, y como se ha comentado anteriormente parece existir una relación entre el origen de la infección asociado a cuidados sanitarios y una menor desescalada de los tratamientos antimicrobianos. Por lo tanto que los niveles bajos de leucocitos fuesen un factor predictor negativo en el presente estudio, al igual que el origen del paciente

institucionalizado, para reforzar el papel de este último como factor predictor negativo para la desescalada.

La desescalada terapéutica es una medida de optimización del uso de antimicrobianos que se aplica de forma amplia en los servicios de medicina intensiva; dado el carácter crítico del paciente se utilizan de forma amplia los antimicrobianos de amplio espectro, aunque esto no está exento de controversias (194). El uso los antibióticos de amplio espectro se deben limitar lo más posible en el tiempo para disminuir la aparición de resistencias. La aplicación de la desescalada terapéutica es muy limitada fuera de los servicios de medicina intensiva, actitud que debe ser revisada dada el extendido uso de los antibióticos de amplio espectro en las unidades de agudos. Datos corroborado en el estudio dónde el uso del meropenem supone el 11% total del consumo de antimicrobianos expresado en Dosis Diarias Definidas; este hecho puede estar justificado en el caso de los pacientes del SMI del HGDZ dado el elevado porcentaje de pacientes institucionalizados con el consiguiente riesgo de aparición de microorganismos resistentes. Estos datos deben animar a la realización de estudios para determinar la influencia que parecen tener la existencia de pacientes institucionalizados en el tipo de antimicrobiano empleado, como en la actitud del facultativo que se apuntan en nuestro estudio. También los datos apuntan a la necesidad de realizar más cultivos con la finalidad de tener una mayor posibilidad de desescalar. Por todo lo expuesto parece conveniente estudiar la necesidad de establecer un protocolo de desescalada o actividades educativas encaminadas a la sensibilización de los facultativos.



### **2.3.- Terapia Secuencial Precoz.**

En una gran parte de los pacientes con tratamiento antimicrobiano se inicia por vía intravenosa (IV), en el presente estudio en el 89,5% de los pacientes se dio esta circunstancia; el 15,5% de los tratamientos de los pacientes fueron candidatos a la Terapia Secuencial Precoz (TSP), de los cuales el 94,15% fueron adherentes a la misma. El retraso en la aplicación de la TSP fue 19 días para la totalidad de los pacientes y el coste incremental (sólo teniendo en cuenta el coste directo) de la no aplicación de la TSP fue de 34,02 € Los datos del presente estudio están en la línea a los obtenidos por Bonillo (134), con un 87,8% de los pacientes tratados con ATM por vía IV y algo superior a los resultados de Benítez (187) dónde varía entre el 71 y el 80% en función del periodo de estudio; y muy por encima de los del estudio de McLaughlin (185), en el que sólo estaban tratados por ATM por vía IV el 40% de los pacientes. La adherencia a la Terapia Secuencial Precoz fue semejante a los obtenidos por MacLaughlin (185) y superior a los obtenidos en el estudio de Thompson (195) para estudiar la adherencia a los protocolos de TSP de las fluorquinolonas, dónde ésta resulto ser del 64,5% y a los de Spoorenberg (104), donde la adherencia a la TSP de pacientes con ITU fue del 94,19%.

El alto grado de adherencia en el presente estudio a la terapia secuencia precoz puede que pudiese ver facilitado por que los antimicrobianos más utilizados (Amoxicilina/Clavulánico, Levofloxacino y Linezolid) tienen una elevada biodisponibilidad oral (superior al 90%) (149), lo que facilita una vez alcanzada la estabilidad clínica y si no hay intolerancia oral el cambio de la vía intravenosa a la vía oral.

Dado el elevado porcentaje de pacientes que inicia el tratamiento antimicrobiano por vía intravenosa y teniendo en cuenta que la Terapia Secuencial Precoz ha demostrado que es capaz de reducir los costes económicos del tratamiento antimicrobiano (directo debido al mayor coste en la mayoría de los ATM por vía IV frente a la oral e indirecto debido a la necesidad tanto de personal cualificado como de productos sanitarios necesarios para la administración de los ATM por vía IV), reduciendo los efectos secundarios y las complicaciones de la administración de medicamentos por vía parenteral (infecciones asociadas a catéteres, flebitis, etc) y disminuyendo la estancia hospitalaria sin comprometer la eficacia del tratamiento de las infecciones hospitalarias

en las que se cumplimenta esta estrategia (196); es evidente la importancia de la cumplimentación de esta medida.

La exposición a los antimicrobianos de los pacientes del Servicio de Medicina Interna del Hospital General de la Defensa durante el estudio fue muy elevada, empleándose de forma mayoritaria la vía parenteral para la administración de los mismos, situación homologable a los hospitales de nuestro entorno, a la vista de lo anteriormente expuesto. La adherencia a la Terapia Secuencial Precoz es una práctica aceptada de forma mayoritaria por los facultativos del Servicio de Medicina Interna del HGDZ, el coste de la no aplicación de la TSP fue menor de 40 € en 10 meses, por lo que la implementación formal de programa de Terapia Secuencial Precoz para los Antimicrobianos en el Servicio de Medicina Interna difícilmente sería eficiente, aunque si sería recomendable evaluar periódicamente su aplicación para detectar las desviaciones en el uso de la vía parenteral para la administración de antimicrobianos.

### **3.- TERCER OBJETIVO**

Determinar el impacto clínico y económico de la adherencia al PROA.

La adherencia a los Protocolos de Tratamiento empírico tiene un impacto positivo en los pacientes, con un elevado porcentaje de pacientes institucionalizados, ingresados en un Servicio de Medicina Interna de un Hospital Terciario tanto del punto de vista clínico y económico; dado que los pacientes con tratamientos adherentes presentan una menor mortalidad hospitalaria, una menor duración de la estancia y menor coste del tratamiento antimicrobiano.



### **3.1.- Repercusiones Clínicas.**

Determinar la adherencia a las medidas de Política Antibiótica no tendría sentido si la implantación de los PROA o variaciones en la adherencia a los mismos no tuviese impacto sobre los resultados clínicos o económicos. Los resultados clínicos incluyen la mortalidad, el tiempo para alcanzar la estabilidad clínica, la curación entre otras; la inclusión de algunas variables dentro de los resultados clínicos puede presentar dudas, como es el caso de la duración de la estancia, que a priori tiene un claro impacto económico, pero una menor duración de la estancia supone un menor riesgo de infección asociada a cuidados de salud y además afecta al paciente, a su entorno social y laboral. Por otro lado resultados que parecen claramente clínicos como puede ser la mortalidad, tienen un fuerte impacto económico y humanístico.

Los resultados muestran que los pacientes sin tratamiento antimicrobiano, por tanto sin enfermedad infecciosa durante su ingreso, muestran una menor duración de la estancia y una menor mortalidad que los pacientes con tratamiento antimicrobiano debido a una enfermedad infecciosa, lo que confirma que los pacientes con enfermedad infecciosa presentan un peor pronóstico (197,198). El análisis multivariable de los resultados, del presente estudio, permite establecer una asociación entre la adherencia a los Protocolos de Tratamiento Antimicrobiano o alguna de las medidas de Política Antibiótica y una menor mortalidad; además el análisis bivariante estableció una asociación entre la adherencia a los Protocolos de Tratamiento Antimicrobiano o alguna de las medidas de Política Antibiótica y una menor duración de la estancia hospitalaria.

#### **3.1.1.- Mortalidad.**

La repercusión clínica que mayor importancia tiene es la mortalidad por lo que se estudiaron qué factores podrían influir sobre la misma en los pacientes del estudio. El análisis bivariante mostró que los pacientes que fallecían y que habían sido tratados durante su estancia con un antimicrobiano en el Servicio de Medicina Interna del HGDZ fueron: de edad más avanzada, estaban más graves, presentaban un mayor porcentaje de neutrófilos a su ingreso, presentaban una mayor exposición del tratamiento antimicrobiano, mayor número de días sin tratamiento antimicrobiano por episodio, presentan con mayor frecuencia insuficiencia renal (más frecuente en pacientes institucionalizados) y que sus tratamientos antimicrobianos fueron menos adherentes a alguna de las medidas de Política Antibiótica y/o a los Protocolos de Tratamiento de Enfermedades Infecciosas. El análisis multivariable mediante regresión logística,

mostró como factores independientes asociados a una mayor mortalidad fueron una mayor edad, un mayor valor de Apache II, ausencia de fiebre (<38° C) y una mala adherencia a los Protocolos de Tratamiento de Enfermedades Infecciosas.

El único de los factores predictores de la mortalidad que permite intervención fue la adherencia de los tratamientos antimicrobianos a los Protocolos de Tratamiento empírico de enfermedades infecciosas, ya que la edad, el valor del score Apache II y la temperatura corporal son factores inherentes del paciente a su ingreso. La relación adherencia a los Protocolos de Tratamiento empírico ha sido estudiada en distintos tipos de pacientes y con resultados dispares. En un estudio (93) con pacientes ingresados en un departamento de medicina interna (incluye a pacientes ingresados en UCI, edad media 60 años) se observó disminución de la mortalidad asociada a incremento de la adherencia, resultados en la línea del estudio con pacientes de urgencias que ingresaban posteriormente en medicina interna (94) en los que la mortalidad fue tres veces mayor en el grupo de pacientes con tratamiento no conforme a los Protocolos de Tratamiento antibiótico, que en los pacientes con tratamientos concordantes (24% vs 7,9%). La adherencia a los Protocolos de Tratamiento de enfermedades infecciosas como factor de protección se ha establecido en distintos estudios con pacientes Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) en un sólo centro (57,97,98,199), como en estudios multicéntricos (58,59,61,81,87,97,108). El efecto protector de la adherencia a los Protocolos de tratamiento de enfermedades infecciosas se estableció también para los pacientes con bacteriemias por *Staphylococcus aureus* (84), en pacientes con sepsis (90,91) y en pacientes con fiebre neutropénica (92). En algunos estudios la relación entre adherencia de los tratamientos antimicrobianos y mortalidad, no es tan clara, como el caso del estudio con pacientes con neumonía nosocomial ingresados en UCI (88), en el se observó una reducción en la mortalidad por neumonía pero no en la mortalidad total; o en el estudio con pacientes con NAC y NACS (101), donde se constató una reducción de la mortalidad en los pacientes con NAC pero no en los pacientes con NACS; ni en el estudio multicéntrico con pacientes con neumonías graves (102), tampoco se observó relación entre adherencia a los Protocolos de Tratamiento de enfermedades infecciosas y mortalidad, pero sí se asoció a la adherencia cuando se tiene en cuenta de forma combinada la disminución de la mortalidad o el ingreso en UCI. La adherencia a los PT como factor de protección frente a la mortalidad se ha confirmado en pacientes críticos (95). El meta-análisis (106) para evaluar el impacto de las distintas medidas de política

antibiótica sobre los resultados clínicos, de reciente publicación, concluyó que la adherencia a las Guías de Tratamiento se asocia a una reducción del riesgo relativo para la mortalidad del 35% y del 66% en el caso de la desescalada terapéutica.

Sin embargo, otros estudios en pacientes con NAC no se pudo establecer la asociación entre la adherencia a los Protocolos de Tratamiento y la disminución de la mortalidad (73,73,82,83,85,86,87,109). Tampoco se pudo establecer relación entre adherencia a los PT y mortalidad en un estudio (113) con pacientes mayores de 65 años hospitalizados en un departamento de medicina interna con neumonías (comunitarias, nosocomiales, y asociadas a cuidados de salud), ni en el caso de pacientes con neumonías nosocomiales (112). El factor protector de la adherencia a los protocolos de tratamiento no se pudo establecer en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM) (75,101,107,114) ni en un estudio con pacientes con NAC y exacerbación de la EPOC (115). La relación entre adherencia a los Protocolos de Tratamiento y mortalidad tampoco se demostró en un estudio multicentrico en pacientes con ITU complicadas (104), ni en un estudio con pacientes geriátricos con enfermedades infecciosas (105). Incluso en un estudio (63) con pacientes críticos con riesgo de neumonía por microorganismos multiresistentes, se asoció la adherencia a los Protocolos de Tratamiento con un incremento de la mortalidad.

Algunos estudios aportan datos sobre otros factores predictores de la mortalidad. La relación entre la adherencia a los Protocolos de Tratamiento en pacientes con neumonías y la mortalidad no se pudo establecer en un estudio multicéntrico (77) con pacientes ingresados en servicios de medicina interna y geriatría (edad media superior a 80 años), sin embargo, si se relacionó la mortalidad con una mayor edad y una mayor gravedad. La relación entre la gravedad del paciente y la mortalidad también se ha visto refrenda en varios estudios tanto en pacientes con neumonía en un estudio multicéntrico (70), como con pacientes NAC (80) y en pacientes críticos con enfermedad infecciosas (score SAPS) (95); y además en estudio multicentrico (97) con pacientes con NAC en la que se relacionó la disminución de la función renal y un incremento de la edad, como factores predictores de una mayor mortalidad.

La relación entre adherencia a los Protocolos de Tratamiento y mortalidad ha quedado bien establecida a la vista de los estudios anteriormente citados, ya que en la mayor parte de ellos la implantación de los Protocolos de Tratamiento tienen como resultado la

disminución de la mortalidad hospitalaria o mortalidad debida a las neumonías o de la mortalidad asociada a la disminución de la estancia en UCI; otros estudios muestran que la aplicación de los Protocolos de Tratamiento no tienen efecto sobre la mortalidad, es decir, que no producen incrementos o descensos de la mortalidad, lo cual muestra que la instauración de los Protocolos de Tratamiento, al menos, fue segura en cuanto a la mortalidad se refiere. La principal limitación es que la mayor parte de los estudios se centran en pacientes con una única enfermedad infecciosa (neumonías), y pocos en pacientes de edad avanzada, población predominante en el presente estudio. Sólo en dos estudios se centran en pacientes ingresados en un servicio de medicina interna, en un caso (94) se incluyen pacientes críticos (en departamento de medicina interna incluye una UCI) y de una edad media muy inferior a los pacientes del estudio; y el otro (77) si que se trata de pacientes de edad avanzada, pero se centra en la evaluación de la mortalidad asociada a la neumonía, relación que además no se pudo establecer. La relación entre la mortalidad y la edad se ha establecido en pacientes geriátricos con NAC (77), así como en pacientes de edad superior a los 65 años con distintos tipos de neumonía (97). La relación entre la mortalidad en pacientes con enfermedad infecciosa y la gravedad del paciente se estableció en estudios con pacientes con neumonía (57,70,77) y en pacientes críticos (95). La edad avanzada, la mayor gravedad (score Apache II) y la ausencia de fiebre (esta última característica de los pacientes con la respuesta inmune alterada), son características propias de los pacientes institucionalizados; pacientes que representan un elevado porcentaje de los pacientes del estudio (próximo al 40%) que en el análisis bivariante muestran una mayor mortalidad. En el estudio de Barba (190), llevado a cabo con pacientes ingresados en servicios de medicina interna para determinar la influencia de los pacientes institucionalizados en los resultados, la mortalidad se asoció con la edad, la gravedad, el género y el reingreso hospitalario; características propias también de los pacientes institucionalizados y en línea con los resultados del estudio.

Los resultados del estudio en el Servicio de Medicina Interna del HGDZ establecieron una relación entre la adherencia a los Protocolos de Tratamiento y la disminución de la mortalidad en pacientes predominantemente geriátricos (edad media superior a 80 años) y con un alto porcentaje de pacientes institucionalizados (próximo al 40%), resultados que no aparecen recogidos en la bibliografía. Los estudios expuestos anteriormente indican que la edad, la gravedad, los reingresos en el hospital fueron factores

predictores de una mayor mortalidad, siendo estas características, junto ausencia de fiebre, sino exclusivas, si comunes de muchos de los pacientes institucionalizados. Sería conveniente, a la vista de estos resultados, realizar estudios multicéntricos donde se pueda determinar si la mayor o menor proporción de pacientes institucionalizados puede o no influir y de qué forma sobre la adherencia y/o sobre la mortalidad.

### 3.1.2.- Duración de la estancia.

En el análisis bivariante de los resultados del presente estudio muestran una menor duración de la estancia asociada a la adherencia a alguna de las medidas de Política Antibiótica como a los Protocolos de Tratamiento Empírico y Dirigido.

La reducción de la estancia se asoció con la adherencia a los Protocolos de Tratamiento empírico de enfermedades infecciosas en distintos estudios. En un hospital de 300 camas con pacientes geriátricos con enfermedad infecciosas (105), ésta no se pudo asociar a una reducción de la estancia. La mayor parte de los estudios que asocian la adherencia a los Protocolos de Tratamiento de Enfermedades Infecciosas con la reducción de la estancia hospitalaria, se centran sobre todo en pacientes con neumonías, bien con neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) en estudios en un único centro (96,103,111), como en estudios multicéntricos (57,59,61,97,100,129); como con pacientes con neumonía asociadas a ventilación mecánica (NAVM) en un estudio multicéntrico (101). La reducción de la estancia asociada a la adherencia a los Protocolos de Tratamiento también se han observado en estudios en pacientes con ITU complicadas (104). La influencia de la adherencia a los protocolos sobre la duración de la estancia de la estancia hospitalaria, se afianza con los resultados de un meta-análisis (106) que evalúa el impacto del establecimiento de distintas medidas de política antibiótica y cuyos resultados demuestran que la adherencia a los Protocolos de Tratamiento se asocia a una disminución de la estancia hospitalaria.

En varios estudios no se pudo establecer la relación entre duración de la estancia hospitalaria y la adherencia a los Protocolos de Tratamiento, en pacientes ingresados en departamento de medicina interna (incluyendo pacientes críticos) (93), tanto en pacientes con NAC (57,61,85,87), como en pacientes con neumonía nosocomial (88,112), en pacientes con NAVM (107) ni en pacientes con bacteriemias por *Staphylococcus aureus* (84).

Los pacientes del presente estudio no son comparables a los pacientes de los estudios referenciados, sólo uno de los estudios fueron pacientes de un servicio de medicina interna, pero en un caso incluyen a pacientes críticos (94), en los que no se pudo constatar una reducción de la estancia; y únicamente en un estudio se llevó a cabo con pacientes de edad avanzada en un hospital geriátrico (105) y tampoco se puede establecer la relación entre adherencia a los Protocolos de Tratamiento de empírico y duración de la estancia, pero si se asociaba con una reducción de la mortalidad. El resto de los estudios se centran en pacientes con neumonías, que si bien representan una parte importante de las enfermedades infecciosas del presente estudio no son la totalidad, y por otro lado los pacientes en términos de edad y de porcentaje de pacientes institucionalizados, no son comparables a los del presente estudio.

Los resultados del estudio parecen indicar que la adherencia a los Protocolos de Tratamiento empírico se relaciona con reducciones de la duración de la estancia hospitalaria de los pacientes de un Servicio de Medicina Interna con enfermedad infecciosa con elevado porcentaje de institucionalización. Ésta reducción de la estancia puede estar relacionada con el elevado porcentaje de pacientes institucionalizados incluidos en el estudio; ya que en el estudio de Barba (190), dónde se asocia la menor duración de la estancia con el porcentaje de pacientes institucionalizados ingresados en los Servicios de Medicina Interna, esta disminución de la estancia se podría justificar en base a la mayor mortalidad de los pacientes institucionalizados en las primeras 48 horas, y además a los pacientes institucionalizados se les da de alta de forma temprana, cuando pasó la fase aguda de la enfermedad que motivó su ingreso, ya que en su origen disponen de cuidados sanitarios.

La reducción de la duración de la estancia hospitalaria tiene implicaciones en el ámbito clínico y en el económico. En el ámbito clínico, la duración de la estancia supone que los pacientes tienen una mayor probabilidad de estar sometidos a los efectos de la iatrogenia y a una mayor exposición a los microorganismos nosocomiales. Desde el punto de vista económico, la duración de la estancia supone un mayor consumo de recursos sanitarios y no sanitarios por parte de los pacientes ingresados, así como la imposibilidad de que estos se pongan a disposición de otros pacientes. La posibilidad de que los pacientes institucionalizados modifiquen también la duración de la estancia como apuntan los resultados de Barba (190) y los del presente estudio; y el más que probable aumento de estos pacientes, debido al incremento de la esperanza de vida y los

cambios de los hábitos sociales, hace recomendable estudiar la influencia de este factor sobre el conjunto de los servicios sanitarios.



### **3.2.- Repercusiones económicas.**

Los resultados del estudio mostraron una reducción del coste del tratamiento, para su cálculo solo se tuvieron en cuenta la reducción de la duración de la estancia y la reducción del coste del tratamiento, entre 785 a 912 € en función si evalúa sobre los pacientes adherentes o no a alguna de las medidas de Política Antibiótica (Protocolos de Tratamiento, la desescalada terapéutica y la Terapia Secuencial Precoz) o a los Protocolos de Tratamiento empírico y dirigido únicamente.

Los estudios avalan que las medidas de Política Antibiótica, más concretamente los Protocolos de Tratamiento empírico, tienen un impacto económico en distintos tipos de hospitales, como el estudio en un hospital de grande (124), dónde se constató una reducción del coste en antimicrobianos por la implantación de los PT en el conjunto de los pacientes con enfermedades infecciosas, resultados similares se observaron en un hospital geriátrico dónde se evaluaba el impacto económico de la implantación de distintas medidas de Política Antibiótica (105). También se observó la reducción del coste de los antimicrobianos asociados a aumentos de la adherencia a Protocolos de Tratamiento empírico y dirigido preexistentes, tanto en los hospitales grandes (125), como en hospitales medianos (126) y en hospitales de pequeños (59). A si mismo se demostró una reducción del coste del tratamiento antibiótico en relación a la adherencia de los Protocolos de tratamiento empírico y dirigido en pacientes con NAC (59, 129,130,131). En un meta-análisis (106) que evaluaba el impacto del establecimiento de distintas medidas de política antibiótica se demostró que la adherencia a los PT se asocia a una disminución en el coste del tratamiento.

La reducción del coste antimicrobiano y adherencia no se pudo establecer en pacientes ingresados en un departamento de medicina interna (93), que incluía a pacientes críticos; en el caso de pacientes con infecciones de tejidos blandos, tampoco se pudo establecer esta relación (132).

La reducción de la coste del tratamiento antimicrobiano del presente estudio está avalado por los resultados de distintos estudios, aunque en ninguno de ellos los pacientes son semejantes a los pacientes del Servicio de Medicina Interna del HGDZ, ni el ámbito de estudio ya que el único estudio que se centra en pacientes de un servicio de medicina interna (93) los pacientes son más jóvenes y además incluye a pacientes críticos, en los que además no se constató una reducción del coste del tratamiento

antimicrobiano asociado a una mayor adherencia. La reducción del coste de los antimicrobianos asociado a la adherencia se ha demostrado independientemente del tamaño del centro (124,125,126,128); el beneficio económico de la adherencia también se ha puesto de manifiesto en un hospital geriátrico (105). En todos los estudios se tiene sólo en cuenta la reducción del coste del tratamiento antimicrobiano directo ya que no se da en todos los casos la reducción de la estancia. En los pacientes de nuestro estudio se da de forma simultánea una reducción del coste del tratamiento antimicrobiano, una reducción de la estancia y reducción de la mortalidad, asociada a la adherencia a los Protocolos de Tratamiento empírico y dirigido. Como ya se comentó, con anterioridad la reducción de la estancia puede explicarse al menos en parte, de acuerdo a los hallazgos de Barba (190), en una mayor mortalidad de los pacientes institucionalizados y una menor estancia debido a que estos pacientes son dados de alta en una fase temprana, una vez superada la fase aguda del proceso, ya que en sus lugares de origen disponen de cuidados sanitarios.

# CONCLUSIONES



## **PRIMER OBJETIVO**

**Monitorizar el uso de antimicrobiano en un Servicio de Medicina Interna con la finalidad de identificar desviaciones de la práctica estandarizada.**

1. Los pacientes del Servicio de Medicina Interna del Hospital General de la Defensa en Zaragoza presentaron una edad avanzada, una elevada tasa de institucionalización y una elevada proporción de microorganismos propios de las Infecciones Asociadas a Cuidados Sanitarios.
2. La exposición a los antimicrobianos y el uso de los antibióticos de amplio espectro en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de la Defensa en Zaragoza fue muy elevado asemejándose a un Servicio de Geriatría, con mayores tasas de Infecciones asociadas a los Cuidados Sanitarios.
3. La proporción del tratamientos antimicrobianos correctos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de la Defensa en Zaragoza fue aceptable, comparable a los hospitales del su entorno, quedando reflejado, en una proporción de cambios de tratamiento moderada y una aceptable tasa de uso de glucopéptidos y cefalosporinas.



## **SEGUNDO OBJETIVO**

**Cuantificar la adherencia de las prescripciones médicas a los Protocolos de tratamiento empírico y dirigido de enfermedades infecciosas y valorar la posibilidad de implantar otras medidas contempladas en los PROAS.**

1. Las medidas incluidas recientemente en el PROA del Hospital General de la Defensa en Zaragoza fueron la inclusión de los Protocolos de Tratamiento Empírico y Dirigido, la Desescalada Terapéutica y la Terapia Secuencial Precoz.
2. La adherencia a las medidas del PROA en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de la Defensa en Zaragoza varió en función de la medida evaluada, siendo muy alta en la Terapia Secuencial Precoz, media para los Protocolos de Tratamiento y baja en la Desescalada Terapéutica.
3. En el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de la Defensa en Zaragoza, el factor asociado a una mayor adherencia a los Protocolos de Tratamiento por parte del médico prescriptor fue el sexo femenino. Los factores asociados a una menor adherencia a los Protocolos de Tratamiento fueron el número de cultivos por episodio y los niveles altos de leucocitos al ingreso del paciente.
4. En el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de la Defensa en Zaragoza, los factores asociados a una mayor adherencia a la Desescalada Terapéutica fueron el número de antimicrobianos por episodio, el número de comorbilidades por episodio y niveles de leucocitos superiores a  $12 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  al ingreso. Los factores asociados a una menor adherencia a la Desescalada Terapéutica fueron la procedencia de los pacientes de una institución y el número de cultivos positivos por episodio.



## **TERCER OBJETIVO**

### **Determinar el impacto clínico y económico de la adherencia al PROA.**

1. En el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de la Defensa en Zaragoza, los factores asociados a una mayor mortalidad de los pacientes son edad del paciente y la gravedad del paciente a su ingreso (APACHE II).
2. La medida que mayor impacto tiene en la disminución de la mortalidad hospitalaria en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de la Defensa en Zaragoza es la aplicación de los Protocolos de Tratamiento Empírico y Dirigido.
3. El incremento de la adherencia a los Protocolos de Tratamiento podría disminuir la mortalidad en los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de la Defensa en Zaragoza.
4. El incremento de la adherencia a los Protocolos de Tratamiento podría disminuir la duración de la estancia hospitalaria en los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de la Defensa en Zaragoza.
5. El incremento de la adherencia a los Protocolos de Tratamiento podría disminuir los costes en los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de la Defensa en Zaragoza.



# BIBLIOGRAFÍA

---

<sup>1</sup> Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Lucha contra la resistencia bacteriana. *Panorama Actual del Med* 2013; 38 (369); 1153-1169.

<sup>2</sup> Nota informativa N° 194. Abril 2015. Organización Mundial de la Salud. Disponible: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>.

<sup>3</sup> World Health Organization. The top 10 causes of death. Disponible en: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/#](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/#). (Última actualización Mayo 2014).

<sup>4</sup> Instituto Nacional de Estadística España. Defunción las causas de muerte 2013. Disponible en <http://www.ine.es/prensa/np896.pdf>. (Última actualización Febrero 2015).

<sup>5</sup> Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario. estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf>. (Última actualización Septiembre 2015).

<sup>6</sup> Scheckler WE, Bennett JV. Antibiotic usage in seven community hospitals. *JAMA*. 1970 Jul; 213 :264–7.

<sup>7</sup> Apisarnthanarak A, Danchaivijitr S, Khawcharoenporn T, Limsrivilai L, Warachan B, Bailey TC, et al. Effectiveness of Education and an Antibiotic Control Program in a Tertiary Care Hospital in Thailand. *Clin Infect Dis*. 2006; 42 :768–75.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Hogel J, Trautmann M. Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46(9): 2920-5.

- 
- <sup>10</sup> Kollef MH (2000) Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 31:S131-138.
- <sup>11</sup> Niederman MS (2003) Appropriate use of antimicrobial agents: challenges and strategies for improvement. *Crit Care Med* 31:608-616.
- <sup>12</sup> Cisneros JM. Los antibióticos se acaban, es tiempo de actuar. Evidencias en Gestión Clínica y Gestión de Servicios de Salud. [http://www.evidenciasaludandalucia.es/sites/evidencias.local/files/sg\\_evidencias.pdf](http://www.evidenciasaludandalucia.es/sites/evidencias.local/files/sg_evidencias.pdf). (25 de octubre de 2013).
- <sup>13</sup> Willemsen L, Groenbuijzen A, Boogaers D, Tuurman A, van Keulen, Kluytmans J. Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51(3); 864-7.
- <sup>14</sup> Moss F, McNicol MW, McSwiggan DA, Miller DL. Survey of prescribing in a district general hospital. I. Pattern of use. *Lancet* 1981; 8242:349-52.
- <sup>15</sup> Moss F, McNicol MW, McSwiggan DA, Miller DL. Survey of prescribing in a district general hospital: II Lower respiratory tract infection. *Lancet* 1981; 8243:407-49.
- <sup>16</sup> Moss F, McNicol MW, McSwiggan DA, Miller DL. Survey of prescribing in a district general hospital. III. Urinary tract infection. *Lancet* 1981; 8244:461-2.
- <sup>17</sup> Rodríguez J, Paño R, Álvarez L, Asencio A, Calvo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012; 30(1):22.e1-22.e23.
- <sup>18</sup> Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E, Rodríguez-Hernández MJ, Amaya-Villar R, Cano J, Gutiérrez-Pizarra A, García-Cabrera E, Molina J; PRIOAM team. Global impact of educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Feb 27.
- <sup>19</sup> Griffith M, Postelnick M, Scheetz M. Antimicrobial stewardship programs: methods of operation and suggested outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10(1):63-73.
-

- 
- <sup>20</sup> Corona A, Bertolini G, Lipman J, Wilson AP, Singer M (2010) Antibiotic use and impact on outcome from bacteraemic critical illness: the bacteraemia Study in Intensive Care (BASIC). *J Antimicrob Chemother* 65:1276-1285.
- <sup>21</sup> Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, Ramsay CR, Wiffen PJ, Wilcox M. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;(4).
- <sup>22</sup> Paño-Pardo JR, Padilla B, Romero-Gómez M, Moreno-Romero F, Rico-Nieto A, Mora-Rillo M, et al. Actividades de monitorización y mejora del uso de antibióticos en hospitales españoles: resultado de una encuesta nacional. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:19-25.
- <sup>23</sup> MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18:638–56.
- <sup>24</sup> Maortua H., Canut A., Ibáñez B., Martínez D., Domingo MJ., Labora A. Relación entre la resistencia bacteriana intrahospitalaria y el consumo de antimicrobianos durante un periodo de 13 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(8):441-448.
- <sup>25</sup> Cantón R., Cobo J. Consumo de antimicrobianos y resistencia en el hospital: una relación difícil de medir y compleja de interpretar. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(8):437-440.
- <sup>26</sup> Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Holmes A, et al. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12:211–6.
- <sup>27</sup> Gunter MJ. The role of the ECHO model in outcomes research and clinical practice improvement. *Am J Manag Care*. 1999 Apr; 5(4 Suppl):S217-24.
- <sup>28</sup> Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM. 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: 159-177.

- 
- <sup>29</sup> McGowan Jr JE, Finland M. Usage of antibiotics in a general hospital: effect of requiring justification. *J Infect Dis.* 1974; 130:165–8.
- <sup>30</sup> White Jr AC, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis.* 1997; 25:230–9.
- <sup>31</sup> Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species: experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clin Infect Dis.* 2002; 34:499–503.
- <sup>32</sup> Burke JP. Antibiotic resistance—squeezing the balloon? *JAMA.* 1998; 280:1270–1.
- <sup>33</sup> Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J med* 2006; 119(6A): S53-6.
- <sup>34</sup> Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, Weiler M, Shanholtzer C, et al. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35(7): 1284-90.
- <sup>35</sup> Sandiumeng A., Rello J. Rotación cíclica de antibióticos: ¿es oro todo lo que reluce? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(2):93-100.
- <sup>36</sup> Sandiumenge A, Díaz E, Rodríguez A, Vidaur L, Canadell L, Olona M, Rue M, Rello J. Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J Antimicrobi Chemother* 2006; 57:1197-204.
- <sup>37</sup> WHO Global Strategy for Antimicrobial Resistance Containment. [http://www.who.int/drugresistance/WHO\\_Global\\_Strategy\\_English.pdf](http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf).
- <sup>38</sup> Cobo Reinoso J, Oliva Domínguez J, Soler Vigil M, Martínez-Beltrén J, Pedraza Cezon L, Moreno Guillén S. Evaluación de un programa de asesoramiento en tratamiento antibiótico. *Rev Clin Esp.* 2002; 202:78–83.
- <sup>39</sup> Lopez-Medrano F, San Juan R, Serrano O, Chaves F, Lumbreras C, Lizasoain M, et al. PACTA: efecto de un programa no impositivo de control y asesoramiento del tratamiento antibiótico sobre la disminución de los costes y el descenso de ciertas infecciones nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; 23:186–90.
-

- 
- <sup>40</sup> Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD Jr, Wennberg DE, Smith RP Jr, Prato BS. Antibiotic optimization. An evaluation of patient safety and economic outcomes. *Arch Intern Med* 1997; 15:1689–94.
- <sup>41</sup> Fluckiger U, Zimmerli W., Sax H., Frei R., Widmer A. Clinical impact of an infectious disease service on the management of bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000; 19:493–500.
- <sup>42</sup> Deresinski S. Principles of Antibiotic Therapy in Severe Infections: Optimizing the Therapeutic Approach by Use of Laboratory and Clinical Data. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:S177–183.
- <sup>43</sup> Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan JM, Quintana E, et al., ADANN Study Group. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care*. 2006; 10:R78.
- <sup>44</sup> Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma*. 2009; 66:1343–8.
- <sup>45</sup> Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boque C, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2004; 32:2183–90.
- <sup>46</sup> Joung MK1, Lee JA, Moon SY, Cheong HS, Joo EJ, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2011; 15(2):R79.
- <sup>47</sup> Kim JW1, Chung J, Choi SH, Jang HJ, Hong SB, et al. Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospitalacquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial. *Crit Care*. 2012 Feb 15; 16(1):R28.

- 
- <sup>48</sup> Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41(2):580-637.
- <sup>49</sup> Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escresca-Ortega A, CorciaPalomo Y, Fernández-Delgado E, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014; 40(1):32-40.
- <sup>50</sup> Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, Salomão R. De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28; 3.
- <sup>51</sup> Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. *Intensive Care Med* 2014; 40:41–49.
- <sup>52</sup> Berenguer Torrijo N. Desescalada Terapéutica en pacientes que ingresan en urgencias con infecciones adquiridas en el ámbito extrahospitalario tratados de inicio con imipenem. Directores: Grau Cerrato S., Saballs Radresa P., Sáez-Benito L. Universidad Autónoma de Barcelona. Departamento de Farmacología. 2015.
- <sup>53</sup> Comité de Política Antibiótica. Hospital Universitario Donostia. Guía de tratamiento empírico de las enfermedades infecciosas. SS-934-2012.
- <sup>54</sup> Carratalá J, Navas E, San Juan R, Soriano F, Rodríguez V. Guía de recomendaciones en la terapia secuencial antibiótica (TSA). Guías clínicas SEIMC 2006 [consultado marzo 2015]. Disponible en: [http://www.seimc.org/documentos/guias/2006/Guia3\\_2006\\_TS.A.pdf](http://www.seimc.org/documentos/guias/2006/Guia3_2006_TS.A.pdf).
- <sup>55</sup> McLaughlin CM, Bodasing N, Boyter AC, Fenelon C, Fox JG, Seaton RA. Pharmacy-implemented guidelines on switching from intravenous to oral antibiotics: an intervention study. *QJM*. 2005 Oct; 98(10):745-52.
- <sup>56</sup> National Research Council. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
-

- 
- <sup>57</sup> Menéndez R, Ferrando D, Vallés JM, Vallterra J. Influence of deviation from guidelines on the outcome of community-acquired pneumonia. *Chest*. 2002; 122:612–7.
- <sup>58</sup> McCabe C, Kirchner C, Zhang H, Daley J, Fisman DN. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community acquired pneumonia: playing by the rule. *Arch Intern Med*. 2009; 169:1525–31.
- <sup>59</sup> Arnold FW, LaJoie AS, Brock GN, Peyrani P, Rello J, Menéndez R, et al. Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) Investigators. Improving outcomes in elderly patients with community-acquired pneumonia by adhering to national guidelines: Community-acquired Pneumonia Organization International cohort study results. *Arch Intern Med*. 2009; 169:1515–24.
- <sup>60</sup> Bodí M, Rodríguez A, Solé-Violán J, Gilavert MC, Garnacho J, Blanquer J, et al. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:1709–16.
- <sup>61</sup> Frei CR, Attridge RT, Mortensen EM, Restrepo MI, Yu Y, Oramasionwu CU, et al. Guideline-concordant antibiotic use and survival among patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit. *Clin Ther*. 2010; 32:293–9.
- <sup>62</sup> Georges H, Chiche A, Alfandari S, Devos P, Boussekey N, Leroy O. Adult community-acquired bacterial meningitis requiring ICU admission: epidemiological data, prognosis factors and adherence to IDSA guidelines. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009; 28:1317–25.
- <sup>63</sup> Kett D., Cano E., Quartin AA., Mangino JE, Zervos MJ., Peyrani P., et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11:181–9.
- <sup>64</sup> Natsch S, Kullberg BJ, van der Meer JW, Meis JF. Delay in administering the first dose. *Microbiol Infect Dis* 1998; 17(10):681-4.

- 
- <sup>65</sup> Kumarasamy, Y. et al. Optimizing antibiotic therapy-the Aberdeen experience *Clinical Microbiology and Infection*. 2003; 5:406-11.
- <sup>66</sup> Mettler J, Simcock M, Sendi P, Widmer A, Bingisser R, Battegay M, Fluckiger U and Bassetti S. Empirical use of antibiotics and adjustment of empirical antibiotic therapies in a university hospital: a prospective observational study (2006-2007). *BMC Infectious Diseases* 2007, **7**:21.
- <sup>67</sup> Khalilli H, Elyasi S, Hatamkhani S, Dashti-Khavidaki S. Adherence to Empiric Antibiotic Therapy Guideline in a Referral Teaching Hospital, Teheran, Iran. *Acta Medica Iranica*. 2012; 50(1): 47-52.
- <sup>68</sup> Aly NY, Omar AA, Badawy DA, Al-Mousa HH, Sadek AA. Audit of physicians' adherence to the antibiotic policy guidelines in Kuwait. *Med Princ Pract*. 2012; 21(4):310-7.
- <sup>69</sup> Van Spreuwel PC, Blok H, Langelaar MF, Kullberg BJ, Mouton JW, Natsch S. Identifying targets for quality improvement in hospital antibiotic prescribing. *Neth J Med*. 2015 May; 73(4):161-8.
- <sup>70</sup> Rémond M, Watts J, Maguire G. Improving inpatient management of community-acquired pneumonia in remote northern Australia. *Aust. J. Rural Health* (2008) 16, 383–384.
- <sup>71</sup> Menéndez R, Torres A, Reyes S, Zalacain R, Capelastegui A, Rajas O, Borderías L, Martín-Villasclaras JJ, Bello S, Alfageme I, de Castro FR, Rello J, Molinos L, Ruiz-Manzano J. Compliance with guidelines-recommended processes in pneumonia: impact of health status and initial signs. *PLoS One*. 2012; 7(5):e37570.
- <sup>72</sup> Aikman K, Mark R, Ticehurst R, Karmarkar G, Wilsher M, Thomas M. Adherence To guidelines for treating community-acquired pneumonia at New Zealand. *J Pharm Pract Res*. 2013; 43; 272-5.
- <sup>73</sup> Huijts SM, Werkhoven CH, Boersma WG, Buijs J, Buunk J, Compaijen CJ, van Eldenl LJR, Gisolf JEH, van der Kamp R, Kluytmans JA, Kuipers B, Mager JJ, Oppedijk , Palmes Prins J, van Reemst B, Silbermann M, van Tiel F, van der Wall E,
-

---

van der Werf T, Bonten M. Guideline adherence for empirical treatment of pneumonia and patient outcome. *Journa Nerther Med.* 2013. 71 (10); 502-507.

<sup>74</sup> Levy G, Perez M, Rodríguez B, Hernández Voth A, Perez J, Gnoni M, Kelley R, Wiemken T, Ramirez J. Adherence with national guidelines in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: results from the CAPO study in Venezuela. *Arch Bronconeumol.* 2015 Apr; 51(4):163-8.

<sup>75</sup> Sakaguchi M, Shime N, Inguchi N, Kobayashi A, Takada K, Morrow LE. Effects of adherence to ventilator-associated pneumonia treatment guidelines on clinical outcomes. *J Infect Chemother.* 2013 Aug; 19(4): 599-606.

<sup>76</sup> Mangino JE, Peyrani P, Ford KD, et al. Development and implementation of a performance improvement project in adult intensive care units: overview of the Improving Medicine Through Pathway Assessment of Critical Therapy in Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) study. *Crit Care* 2011; 15:R38.

<sup>77</sup> Rossio R, Franchi C, Ardoino I, Djade CD, Tettamanti M, Pasina L, Salerno F, Marengoni A, Corrao S, Marcucci M, Peyvandi F, Biganzoli EM, Nobili A, Mannucci PM; REPOSI Investigators. Adherence to antibiotic treatment guidelines and outcomes in the hospitalized elderly with different types of pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2015 Jun; 26(5):330-7.

<sup>78</sup> Ali MH, Kalima P, Maxwell SR. Failure to implement hospital antimicrobial prescribing guidelines: a comparison of two UK academic centres. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(5):959-62.

<sup>79</sup> Schouten JA, Hulscher MEJL, Trap-Liefers J, Akkermans RP, Kullberg BJ, Grol RPTM, van der Meer JWM. Tailored interventions to improve antibiotic use for lower respiratory tract infections in hospitals: A cluster-randomized, Controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007; 44:931-41.

<sup>80</sup> Menéndez R, Ferrando D, Vallés JM, Vallterra J. Influence of deviation from guidelines on the outcome of community-acquired pneumonia. *Chest.* 2002; 122:612-7.

- 
- <sup>81</sup> Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, Pugh JA. Antibiotic therapy and 48-hour mortality for patients with pneumonia. *Am J Med.* 2006 Oct; 119(10):859-64.
- <sup>82</sup> Reyes Calzada S, Martínez Tomas R, Cremades Romero MJ, Martínez Moragón E, Soler Cataluña JJ, Menéndez Villanueva R. Empiric treatment in hospitalized community-acquired pneumonia. Impact on mortality, length of stay and re-admission. *Respir Med.* 2007 Sep; 101(9):1909-15.
- <sup>83</sup> Silveira CD, Ferreira CS, Corrêa Rde A. Adherence to guidelines and its impact on outcomes in patients hospitalized with community-acquired pneumonia at a university hospital. *J Bras Pneumol.* 2012 Mar-Apr; 38(2):148-57.
- <sup>84</sup> Sharma M, Riederer K, Fakhri MG, Johnson LB. Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25(3):181-5.
- <sup>85</sup> Marras TK, Chan CK. Use of guidelines in treating community-acquired pneumonia. *Chest.* 1998 Jun; 113(6):1689-94.
- <sup>86</sup> Diaz A, Kuzmanic G, Platzer L, Sanfuentes F, Espinoza MA, Saldias F. [Medical outcomes and antimicrobial compliance according to the Chilean Society of Respiratory Diseases guidelines for hospitalized patients with community acquired pneumonia]. [Spanish]. *Revista Medica de Chile.* 2003; 131:(8):847-56.
- <sup>87</sup> Dean NC, Bateman KA, Donnelly SM, Silver MP, Snow GL, Hale D. Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline. *Chest.* 2006 Sep; 130(3):794-9.
- <sup>88</sup> Garcia JC, Ferreira Filho OF, Grion CM, Carrilho CM. Impact of the implementation of a therapeutic guideline on the treatment of nosocomial pneumonia acquired in the intensive care unit of a university hospital. *J Bras Pneumol.* 2007 Mar-Apr; 33(2):175-84.
- <sup>89</sup> Grenier C, Pépin J, Nault V, Howson J, Fournier X, Poirier MS, Cabana J, Craig C, Beaudoin M, Valiquette L. Impact of guideline-consistent therapy on outcome of
-

---

patients with healthcare-associated and community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Jul; 66(7):1617-24.

<sup>90</sup> Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, Pérez XL, Sirvent JM; Edusepsis Study Group. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Nov 1; 180(9):861-6.

<sup>91</sup> Gurnani PK, Patel GP, Crank CW, Vais D, Lateef O, Akimov S, Balk R, Simon D. Impact of the implementation of a sepsis protocol for the management of fluid-refractory septic shock: A single-center, before-and-after study. *Clin Ther.* 2010 Jul; 32(7):1285-93.

<sup>92</sup> Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(7):3799–803.

<sup>93</sup> Mol PG, Wieringa JE, Nannanpanday PV, Gans RO, Degener JE, Laseur M, Haaijer-Ruskamp FM. Improving compliance with hospital antibiotic guidelines: a time-series intervention analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2005) 55, 550–557.

<sup>94</sup> Galayduyk N, Colodner R, Chazan B, Flatau E, Lavi I, Raz R. Adherence to guidelines on empiric use of antibiotics in the emergency room. *Infection* 2008; 36(5):408-14.

<sup>95</sup> Baudel JL, Tankovic J, Carrat F, Vigneau C, Maury E, Lalande V, Guidet B, Offenstadt G. Does nonadherence to local recommendations for empirical antibiotic therapy on admission to the intensive care unit have an impact on in-hospital mortality?. *Ther Clin Risk Manag.* 2009 Jun; 5(3):49; 1-8.

<sup>96</sup> Ewig S, Seifert K, Kleinfeld T, Göke N, Schäfer H. Management of patients with community-acquired pneumonia in a primary care hospital: a critical evaluation. *Respir Med.* 2000 Jun; 94(6):556-63.

<sup>97</sup> Malone DC, Shaban HM. Adherence to ATS guidelines for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Ann Pharmacother.* 2001 Oct; 35 (10):1180-5.

- 
- <sup>98</sup> Capelastegui AI, España PP, Quintana JM, Gorordo I, Ortega M, Idoiaga I, Bilbao A. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for the management of community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after design study. *Clin Infect Dis*. 2004 Oct 1; 39(7):955-63.
- <sup>99</sup> Frei CR, Restrepo MI, Mortensen EM, Burgess DS. Impact of guideline-concordant empiric antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *American Journal of Medicine*. 2006; 119(10):865-71.
- <sup>100</sup> Dambrava PG, Torres A, Vallès X, Mensa J, Marcos MA, Peñarroja G, Camps M, Estruch R, Sánchez M, Menéndez R, Niederman MS. Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. *Eur Respir J*. 2008 Oct; 32(4):892-901.
- <sup>101</sup> Wilke M, Grube RF, Bodmann KF. Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy. *Eur J Med Res*. 2011 Jul 25; 16(7):315-23.
- <sup>102</sup> Triantafyllidis C, Kapordelis V, Papaetis GS, Orphanidou D, Apostolidou M, Nikolopoulos I, Pefanis A. Guidelines adherence for patients with community acquired pneumonia in a Greek hospital. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Jan; 16(1):1-9.
- <sup>103</sup> Pradelli J, Risso K, de Salvador FG, Cua E, Ruimy R, Roger PM. Community-acquired pneumonia: impact of empirical antibiotic therapy without respiratory fluoroquinolones nor third-generation cephalosporins. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Mar;34(3):511-8.
- <sup>104</sup> Spoorenberg V, Hulscher ME, Akkermans RP, Prins JM, Geerlings SE. Appropriate antibiotic use for patients with urinary tract infections reduces length of hospital stay. *Clin Infect Dis*. 2014 Jan; 58(2):164-9.
- <sup>105</sup> Lutters M, Harbarth S, Janssens JP, Freudiger H, Herrmann F, Michel JP, Vogt N. Effect of a comprehensive, multidisciplinary, educational program on the use of antibiotics in a geriatric university hospital. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Jan; 52(1):112-6.
-

- 
- <sup>106</sup> Schuts EC, Hulscher ME, Mouton JW, Verduin CE, Stuart JW, Overdiek HW, van der Linden PD, Natsch S, Hertogh CM, Wolfs TF, Schouten JA, Kullberg BJ, Prins JM. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016 Mar 2. pii: S1473-3009 (16)00065-7.
- <sup>107</sup> Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, et al. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29(6): 1109-1.
- <sup>108</sup> Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín-Villasclaras JJ, Borderías L, Benítez-Moya JM, Ruiz-Manzano J, de Castro FR, Blanquer J, Pérez D, Puzo C, Sánchez-Gascón F, Gallardo J, Alvarez C, Molinos L; NEUMOFAIL Group. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: predictors of adherence and outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Sep 15; 172(6):757-62.
- <sup>109</sup> Blasi F, Iori I, Bulfoni A, Corrao S, Costantino S, Legnani D. Can CAP guideline adherence improve patient outcome in internal medicine departments? *Eur Respir J*. 2008 Oct; 32(4):902-10.
- <sup>110</sup> Asadi L, Eurich DT, Gamble JM, Minhas-Sandhu JK, Marrie TJ, Majumdar SR. Impact of guideline-concordant antibiotics and macrolide/ $\beta$ -lactam combinations in 3203 patients hospitalized with pneumonia: prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Mar; 19(3):257-64.
- <sup>111</sup> Hecker MT, Fox CJ, Son AH, Cydulka RK, Siff JE, Emerman CL, Sethi AK, Muganda CP, Donskey CJ. Effect of a Stewardship Intervention on Adherence to Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis Guidelines in an Emergency Department Setting. *PLoS One*. 2014 Feb 3; 9(2):e87899.
- <sup>112</sup> Miletin MS, Chan CK. The use of guidelines for the empirical treatment of hospital-acquired pneumonia. *Can Respir J*. 2001 Jul-Aug; 8(4):255-60.
- <sup>113</sup> Huvent-Grelle D, Puisieux F, Tettart-Hevin K, Tettart V, Bulckaen H, Simovic B, Leroy O, Dewailly P. [Lung diseases in the elderly. Assessment of guidelines for the probabilistic prescription of antibiotics in a department of geriatric care]. *Presse Med*. 2004 Apr 24; 33(8):522-9.

- 
- <sup>114</sup> Wilde AM, Nailor MD, Nicolau DP, Kuti JL. Inappropriate antibiotic use due to decreased compliance with a ventilator-associated pneumonia computerized clinical pathway: implications for continuing education and prospective feedback. *Pharmacotherapy*. 2012 Aug; 32(8):755-63.
- <sup>115</sup> Hogli J, Garcia B, Skjold F, Skogen V, Småbrekke L. An audit and feedback intervention study increased adherence to antibiotic prescribing guidelines at a Norwegian hospital. *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:96.
- <sup>116</sup> Arnaud I, Elkouri D, N'Guyen JM, Foucher Y, Karam G, Lepage JY, Billard M, Potel G, Lombrail P. Local guidelines and quality of antibiotic treatment in urinary tract infections: a clinical audit in two departments of a university hospital. *Presse Med* 2005; 34(22 Pt 1):1697-702.
- <sup>117</sup> Stéphan F, Sax H, Wachsmuth M, Hoffmeyer P, Clergue F, Pittet D. Reduction of urinary tract infection and antibiotic use after surgery: a controlled, prospective, before-after intervention study. *Clin Infect Dis* 2006; 42(11):1544-51.
- <sup>118</sup> Beek, D. V. D., Gans, J. D., Spanjaard, L., Vermeulen, M., & Dankert, J. (2002). Antibiotic guidelines and antibiotic use in adult bacterial meningitis in The Netherlands. *49* (4), 661-666.
- <sup>119</sup> Thamlikitkul V, Apisitwittaya W. Implementation of clinical practice guidelines for upper respiratory infection in Thailand. *Int J Infect Dis*. 2004 Jan; 8(1):47-51.
- <sup>120</sup> Jenkins TC, Knepper BC, Sabel AL, Sarcone EE, Long JA, Haukoos JS, Morgan SJ, Biffl WL, Steele AW, Price CS, Mehler PS, Burman WJ. Decreased Antibiotic Utilization After Implementation of a Guideline for Inpatient Cellulitis and Cutaneous Abscess. *Arch Intern Med*. 2011; 171(12):1072-1079.
- <sup>121</sup> Van der Velden LBJ, Tromp M, Bleeker-Rovers CP, et al. Non-adherence to antimicrobial treatment guidelines results in more broad-spectrum but not more appropriate therapy. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2012; 31(7):1561-1568.
-

- 
- <sup>122</sup> Wintenberger C, Epaulard O, Hincky-Vitrat V, Brion JP, Recule C, François P, Stahl JP, Pavese P. Outcome of central venous catheter-related bacteraemia according to compliance with guidelines: experience with 91 episodes. *J Hosp Infect.* 2012 Mar; 80(3):245-51.
- <sup>123</sup> Talpaert MJ, Rao GG, Cooper BS, Wade P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:2168–2174.
- <sup>124</sup> Berild D, Ringertz SH, Lelek M, Fosse B. Antibiotic guidelines lead to reductions in the use and cost of antibiotics in a university hospital. *Scand J Infect Dis* 2001;1: 63–7.
- <sup>125</sup> Ansari F, Gray K, Nathwani D, Phillips G, Ogston S, Ramsay C, et al. Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 5: 842–8.
- <sup>126</sup> Bugnon-Reber A, de Torrente A, Troillet N, Genne D. Antibiotic misuse in medium-sized Swiss hospitals. *Swiss Med Wkly* 2004; 33-34:481–5.
- <sup>127</sup> Di Giammarino L, Bihl F, Bissig M, Bernasconi B, Cerny A, Bernasconi E. Evaluation of prescription practices of antibiotics in a medium-sized Swiss hospital. *Swiss MednWkly* 2005; 135(47-48):710-4.
- <sup>128</sup> Arnold FW, McDonald LC, Smith RS, Newman D, Ramirez JA. Improving antimicrobial use in the hospital setting by providing usage feedback to prescribing physicians. *Infect Control Hosp Epidemiol.*2006;27(4):378-82.
- <sup>129</sup> Marras TK, Jamieson L, Chan CK. Inpatient care of community-acquired pneumonia: the effect of antimicrobial guidelines on clinical outcomes and drug costs in Canadian teaching hospitals. *Can Respir J.* 2004 Mar; 11(2):131-7.
- <sup>130</sup> Meyer E, Buttler J, Schneider C, et al. Modified guidelines impact on antibiotic use and costs: duration of treatment for pneumonia in a neurosurgical ICU is reduced. *J Antimicrob Chemother*2007; 59:1148–1154.

---

<sup>131</sup> Menéndez R, Reyes S, Martínez R, de la Cuadra P, Manuel Vallés J, Vallterra J. Economic evaluation of adherence to treatment guidelines in nonintensive care pneumonia. *Eur Respir J*. 2007 Apr; 29(4):751-6.

<sup>132</sup> Egger ME, Myers JA, Arnold FW, Pass LA, Ramirez JA, Brock GN. Cost effectiveness of adherence to IDSA/ ATS guidelines in elderly patients hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *BMC Medical Informatics and Decision Making* (2016) 16:34.

<sup>133</sup> Shortt R, Thoma A. Empirical antibiotics use in soft tissue infections. *Can J Plast Surg* 2008; 16(4): 201-4.

<sup>134</sup> Bonillo Garcia C. Uso de antibióticos en el Hospital Clínico Universitario de la Arrixaca 2012: estudio descriptivo, patrones de cambio (1978, 1982, 2012) e influencia del tratamiento antibiótico protocolizado en la evolución de los pacientes con infecciones. Director: Gómez Gómez J. Universidad de Murcia. Departamento de Medicina Interna. 2014.

<sup>135</sup>

<http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/centros.do?metodo=realizarDetalle&tipo=hospital&numero=500140>.

<sup>136</sup> [\\_www.iasist.com/files/Clasificación%20de%20Hospitales.pdf](http://www.iasist.com/files/Clasificación%20de%20Hospitales.pdf).

<sup>137</sup> [https://www.fisterra.com/mbe/investiga/9muestras/tamano\\_muestral.xls](https://www.fisterra.com/mbe/investiga/9muestras/tamano_muestral.xls).

<sup>138</sup>

[http://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index\\_9\\_mc.html#search=&flags=111100&flagsLT=11111111&searchId=1402565944492&indiceAlfabetico=&listaTabular=id-1-class-Tab.D&expand=0&clasification=cie9mc&version=2014](http://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index_9_mc.html#search=&flags=111100&flagsLT=11111111&searchId=1402565944492&indiceAlfabetico=&listaTabular=id-1-class-Tab.D&expand=0&clasification=cie9mc&version=2014).

<sup>139</sup> <http://somiama.org/APACHE2SOMIAMA/>.

<sup>140</sup> Álvarez Lerma R, Sierra Camerino R, Álvarez Rocha L, Rodríguez Colomo O. Política de antibióticos en pacientes críticos. *Med Intensiva*; 34 (9): 600-609.

---

<sup>141</sup> Vera Artázcoz, Paula. Indicadores de calidad y de uso de antimicrobianos en pacientes críticos. Director: Dr. Francisco Álvarez-Lerma. Universidad Autónoma de Barcelona. Facultad de Medicina. 2012.

<sup>142</sup> Schierbeck J, Kolmos HJ (2007) Antibiotic strategies in the treatment of infection in critically ill patients. *Ugeskr Laeger* 169:699-702.

<sup>143</sup> Fowler RA, Flavin KE, Barr J, Weinacker AB, Parsonnet J, Gould MK (2003). Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 123:835-844.

<sup>144</sup> Asensio A, Cantón R, Vaqué J, Rosselló J, Arribas JL (2002) Antimicrobial use in Spanish hospitals (EPINE, 1990-1999). *Med Clin* 118:731-736.

<sup>145</sup> Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, Vander Stichele RH, Verheij TJ, Monnet DL, Little P, Goossens H; ESAC Project Group (2007) European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Health Care* 16:440-445.

<sup>146</sup> <http://www.whocc.no/>.

<sup>147</sup> Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, Weber R (2008) Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection* 36:549-559.

<sup>148</sup>

<http://www.elcomprimido.com/FARHSD/ComisionInfeccionesHUSD/Documentos/Aspectos%20generales/Terapia%20Secuencial%20Precoz%202012.pdf>

<sup>149</sup> <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

<sup>150</sup> Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang, López-Suñé E. Guía terapéutica antimicrobiana 2014 (Ed. 24). Barcelona: Antares, 2014. 812 p. ISBN: 9788488825131.

<sup>151</sup> Li Z, Willke RJ, Pinto LA, Rittenhouse BE, Rybak MJ, Pleil AM, Crouch CW, Hafkin B, Glick HA (2001) Comparison of length of hospital stay for patients with

---

known or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus* species infections treated with linezolid or vancomycin: a randomized, multicenter trial. *Pharmacotherapy* 21:263-274.

<sup>152</sup> Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP (2009) Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 66:86-98.

<sup>153</sup> Kalil AC, Murthy MH, Hermesen ED, Neto FK, Sun J, Rupp ME (2010) Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 38:1802-1808.

<sup>154</sup> Alvarez-Lerma F, Gracia-Arnillas MP (2010) Daptomycin for the treatment of Gram-positive microorganisms in the critically-ill patient. *Med Clin* 135 Suppl 3:29-35.

<sup>155</sup> Chapman TM, Perry CM (2003) Cefepime: a review of its use in the management of hospitalized patients with pneumonia. *Am J Respir Med* 2:75-107.

<sup>156</sup> Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L (2007) Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 7:338-348.

<sup>157</sup> Helfand MS, Bonomo RA (2005) Current challenges in antimicrobial chemotherapy: the impact of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and metallo- $\beta$ -lactamases on the treatment of resistant Gram-negative pathogens. *Curr Op Pharmacol* 5:452-458.

<sup>158</sup> Paterson DL, Bonomo RA (2005) Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 18:657-686.

<sup>159</sup> Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, Paterson DL (2006) Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 6:589-601.

<sup>160</sup> Michalopoulos AS, Falagas ME (2011) Colistin: recent data on pharmacodynamics properties and clinical efficacy in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 1:30.

- 
- <sup>161</sup> Giamarellou H, Poulakou G (2009) Multidrug-resistant Gram-negative infections: what are the treatment options? *Drugs* 69:1879-1901.
- <sup>162</sup> Bergen PJ, Landersdorfer CB, Lee HJ, Li J, Nation RL (2012) 'Old' antibiotics for emerging multidrug-resistant bacteria. *Curr Opin Infect Dis.* 2012 Dec; 25(6):626-33.
- <sup>163</sup> Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C (2003) Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 31: 2742-2751.
- <sup>164</sup> Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA (2003) Community acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 123:1615-1624.
- <sup>165</sup> Leone M, Bourgoïn A, Cambon S, Dubuc M, Albanèse J, Martin C (2003) Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 31:462-467.
- <sup>166</sup> Leibovici L, Sharga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD (1998) The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 244:379-386.
- <sup>167</sup> Kollef MH, Ward S, Sherman G, Prentice D, Schaiff R, Huey W, Fraser VJ (2000) Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Crit Care Med* 28:3456-3464.
- <sup>168</sup> Guanche Garcell H, Pisonero Socias JJ, Enseñat Sánchez R, Fiterre Lancis I, Mir Narbona I, García Arzola B, et al. Impacto de un programa de control de la calidad de la prescripción de antibióticos en un hospital de La Habana, Cuba. *Rev Panam Salud Pública.* 2011; 30(6):598–602.
- <sup>169</sup> Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP (2003) Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 289:885-888.

- 
- <sup>170</sup> Shankar PR, Upadhyay DK, Subish P, Bhandari RB, Das B. Drug utilisation among older inpatients in a teaching hospital in Western Nepal. *Singapore Med J* 2010; 51(1):28-34.
- <sup>171</sup> Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Mody SH, Kollef MH (2008) Antimicrobial therapy escalation and hospital mortality among patients with health-care-associated pneumonia: a single-center experience. *Chest* 134:963-968.
- <sup>172</sup> Aypak C, Altunsoy A, Düzgün N. Empiric antibiotic therapy in acute uncomplicated urinary tract infections and fluoroquinolone resistance: a prospective observational study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2009; 8:27.
- <sup>173</sup> John JF, Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis.* 1997; 24:471–85.
- <sup>174</sup> Disponible:<http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE%202015%20INFORME%20GLOBAL%20DE%20ESPA%C3%91A%20RESUMEN.pdf>
- <sup>175</sup> Briongos-Figuero LS, Bachiller-Luque P, Prada-Lobato J, Labajo-MolpeceresA, Palacios-Martín T. Características de uso y calidad en la prescripción antibiótica en una planta convencional de Medicina Interna. Estudio de interacciones farmacológicas. *Rev Esp Quimioter* 2010; 23(1):48-50.
- <sup>176</sup> Barba R, Zapatero A, Marco J, Perez A, Canova J, Plaza S, Losa J. Admisión de nursing home residents to a hospital internal medicine department. *J Am Med Dir Assoc.* 2012 Jan; 13 (1):82 e 13-7.
- <sup>177</sup> Munoz Romero C. Manifestaciones atípicas de las infecciones en el anciano. *JANO.* 2003. 1460 (64):31-35.
- <sup>178</sup> Nicolle LE. Infection control in long-term care facilities. *Clin Infect Dis.* 2000 Sep;31(3):752-6.
- <sup>179</sup> Nicolle LE. Antimicrobial resistance in long-term care facilities. *Future Microbiol.* 2012 Feb;7(2):171-4.
-

- 
- <sup>180</sup> Masanés F, Sacanella E, López-Soto A. Infecciones en el anciano. *Med Integral* 2002; 40(10):476-84.
- <sup>181</sup> Canut Blasco A. Infecciones en residencias de ancianos: microorganismos más frecuentes, uso de antimicrobianos y residencias bacterianas. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2007; 42 (Supl 1):27-38.
- <sup>182</sup> Yuste Marco A. Infecciones en hospitales de larga estancia, centros residenciales y otras unidades geriátricas. *Enferm Infecc Microbiol Cli.* 2.003; 21 Supl 1:1-4.
- <sup>183</sup> Lazaro M, Marco J, Barba R, Ribera JM, Plaza S, Zapatero A. Nonagenarios en los servicios de medicina interna españoles. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012; 47(5):193–197.
- <sup>184</sup> Ramos-Rincón JM, Sánchez-Martínez R, Satre-Barceló J, Portillo-Sogarb J. Enfermedades infecciosas en pacientes hospitalizados de más de 89 años de edad. *Rev Clin Esp.*2013; 213:316-8.
- <sup>185</sup> McLaughlin CM, Bodasing N, Boyter AC, Fenelon C, Fox JG, Seaton RA. Pharmacy-implemented guidelines on switching from intravenous to oral antibiotics: an intervention study. *QJM.* 2005 Oct; 98(10):745-52.
- <sup>186</sup> Urcelay M, Cantera S, Aramburu J, Ibañez de Gauna A, Gómez I, Ruiz P, Carrizo E, Bonache F. Prevalancia del uso de uso de antibióticos en un servicio de medicina interna. *Rev Clin Esp.* 2014; 214 (Espec Congr):160.
- <sup>187</sup> Benítez Gutiérrez LM. Evaluación de un programa de optimización del uso de antimicrobianos en un hospital universitario. Muñoz Rubio E, De Mendoza Fernández C. Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Medicina. Departamento de Medicina. 2014.
- <sup>188</sup> Díaz MA, Hernández JR, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Baño J, Pascual A, GEIH. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; 27(9):503–510.

- 
- <sup>189</sup> Rodríguez-Baño, J., & Pascual, Á. (2004). Microorganismos multirresistentes, ¿adquisición nosocomial o comunitaria?. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 22(09), 505-506.
- <sup>190</sup> Barba R, Losa JE, Canora J, Ruiz J, Castilla JV, Zapatero A. The influence of nursing homes in the functioning of internal medicine services. *Eur J Intern Med*. 2009 Jan; 20(1):85-8.
- <sup>191</sup> Fariñas-Álvarez C., Teira-Cobob R. y Rodríguez-Cundín P. Infección asociada a cuidados sanitarios (infección nosocomial). *Medicine*. 2010; 10(49):3293-300.
- <sup>192</sup> Rivero M, Oteiza J, Marcotegui F, Rodríguez A, Murie JM. Uso de antimicrobianos en un servicio de medicina interna de un hospital general: Estudio de prevalencia. *Anales Sis San Navarra*. 1999;22 (3):317-325
- <sup>193</sup> Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO, Hamilton CW, Jenkins TC, Lipsett PA, Malani PN, May LS, Moran GJ, Neuhauser MM, Newland JG, Ohl CA, Samore MH, Seo SK, Trivedi KK. Executive Summary: Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016 May 15; 62(10):1197-202.
- <sup>194</sup> Vicent JL, Basseti M, Francois B, Karan G, Chastre J, Roberts F, Rello J, Calandra T, De Baacker D, Welte T, Antonelli M. Advances in antibiotic therapy in critically ill. *Critical Care* 2016; 20 (1).
- <sup>195</sup> Thompson C, Zahradnik M, Brown A, Gina Fleming D1, Law M. The use of an IV to PO clinical intervention form to improve antibiotic administration in a community based hospital. *BMJ Qual Improv Rep*. 2015 Jan 28; 4(1). pii u200786. w2247.
- <sup>196</sup> Vogtlander NP, Van Kasteren ME, Natsch S, Kullberg BJ, Hekster YA, Van Der Meer JW. Improving the process of antibiotic therapy in daily practice: interventions to optimize timing, dosage adjustment to renal function, and switch therapy. *Arch Intern Med* 2004 Jun 14; 164(11):1206-12.
-

---

<sup>197</sup> Gadea Merino R, López Martínez V, García García AM, Estimación de la mortalidad atribuible a enfermedades laborales 2004. *Revista Española de Salud Pública* 2007; 81(3), 261-270.

<sup>198</sup> Instituto Nacional Estadística. Defunciones según causa de muerte, 2014. [citado 23 de mayo 2016]. Disponible en <http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/>.

<sup>199</sup> Costantini E, Allara E, Patrucco F, Faggiano F, Hamid F, Balbo PE. Adherence to guidelines for hospitalized community-acquired pneumonia over time and its impact on health outcomes and mortality. *Internal and Emergency Medicine* 2016. Apr20.



# **ANEXOS**



## **ANEXO I**



*PROTOSCOLOS DE TRATAMIENTO  
EMPÍRICO Y DIRIGIDO EN PROCESOS  
INFECCIOSOS.*

HOSPITAL GENERAL DE LA DEFENSA  
ZARAGOZA





# Procesos infecciosos

## **Infecciones respiratorias.**

Bronquitis aguda.

Exacerbación infecciosa EPOC.

Neumonías adquiridas en la comunidad.

Neumonías nosocomiales no asociadas y asociadas a ventilación mecánica.

## **Infecciones de la piel, partes blandas y de las mucosas.**

Erisipela y celulitis.

Fascitis necrosante.

Pie diabético.

## **Infecciones cardiovasculares.**

Endocarditis.

Nativas.

Protésicas.

Infecciones de marcapasos y desfibriladores automáticos implantables.

Infecciones relacionadas con los catéteres vasculares.

## **Gastroenteritis agudas.**

## **Infecciones fúngicas.**

## **Infecciones intraabdominales.**

Colecistitis y colangitis.

Peritonitis secundaria.

Peritonitis terciaria.

### **Infecciones del tracto urinario.**

Pielonefritis, prostatitis.

Bacteriuria asintomática (pacientes sondados y no sondados).

Cistitis.

### **Infecciones del sistema nervioso central**

Meningitis agudas.

Encefalitis.

### **Infecciones osteoarticulares.**

Artritis aguda.

Osteomielitis aguda.

### **Sepsis grave/shock séptico.**

# INFECCIONES RESPIRATORIAS

## BRONQUITIS AGUDA.

1.- Pacientes con Comorbilidad previa o inmunodepresión: Amoxicilina/clavulánico 500 mg/125 mg /8 h. Duración: 5-7 días. Si alergia Levofloxacino 500 mg/24h. Duración: 5 días.

2.- Pacientes con diagnóstico definitivo *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B pertusis*: Azitromicina 500 mg/24 h. Duración 5 días.

## EXACERBACIÓN INFECCIOSA DE LA EPOC.

1.- EPOC leve o moderada ( $FEV1 > 50\%$ ), con o sin comorbilidad.

- En los casos clínicamente leves, no es necesario el tratamiento antibiótico.

- En los casos más graves (aumento del volumen del esputo, purulencia del esputo, disnea, necesidad de hospitalización) plantear: Amoxicilina/Clavulánico 8750 mg/125 mg/8h oral o 1000 mg/125 mg/8 h IV. Duración 7 días. Si alergia Levofloxacino 5 días.

2.- EPOC grave o muy grave ( $FEV1 \leq 50\%$ ).

- Sin riesgo de infección por *P aeruginosa*: Amoxicilina/Clavulánico 8750 mg/125 mg/ 8h oral o 1000 mg/125 mg/8 h IV. Duración 7 días.- Si alergia: Levofloxacino 5 días.

- Con riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*: Levofloxacino 50 mg/24 h o Betalactámico activo frente a *P. aeruginosa* (ceftazidima, piperacilina-tazobactam, meropenem). Duración 10 días.

## NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (NAC).

### 1. Ambulatoria.

Espectro:

- *Streptococo spp.*
- *Mycoplasma spp.*
- *Chlamydophila spp.*

- *Legionella spp.*

Antibióticos:

- Amoxicilina 1 gramo VO cada 8 horas.
- Amoxicilina/ clavulánico.
- Amoxicilina + Macrólido (*Legionella*).
- Quinolonas: moxifloxacino 400 mg VO cada 24 horas.
- Cefditoren 400 mg VO cada 12 horas (alternativa).

## 2. Ingresado.

Quinolonas: levofloxacino 500 mg cada 24 horas o moxifloxacino 400 mg cada 24 horas, orales o EV.

Cefalosporina 3<sup>a</sup> o amoxicilina/clavulánico + macrólido.

## 3. UCI.

Betalactámico + macrólido.

Betalactámico + quinolona.

## 4.- Neumonía potencialmente multi-resistente (PES) (cubrir también las otras).

*Pseudomonas* (EPOC severa, bronquiectasias, multiantibioterapia): carbapenem + levofloxacino.

Enterobacterias (10% resistencias betalactámicos): ertapenem.

*Staphylococcus* multi-resistentes: linezolid o vancomicina + levofloxacino.

Anaerobios, neumonía aspirativa: amoxicilina-clavulánico / ertapenem / clindamicina / moxifloxacino.

## 5.- Duración tratamiento:

- Tiempo de primera dosis: no mayor de 6 horas.
- Tiempo de tratamiento:
  - 5 a 7 días ambulatorio.
  - 7 o más días en hospitalización.

- Prolongar si: fiebre > 72 horas, inestables. O Neumonía no respondedora: > 72h.

## 6.- Profilaxis

Vacunas:

- Gripe.
- Neumococo: > 65 años o 65 años con riesgo.
- Vacuna conjugada 13-valente.

## NEUMONÍAS NOSOCOMIALES NO ASOCIADAS A VENTILACIÓN MECÁNICA.

- Microorganismos causales: *Enterococos*, *Pseudomonas*, *S. aureus*, desconocidos (39%).
- Tratamiento empírico:
  - **sin riesgo de multi-resistencia**, neumonía de inicio precoz < 5 días: levofloxacino 500 mg EV cada 24 horas o ceftriaxona 2 g EV cada 24 horas.
  - **con riesgo de multi-resistencia**, neumonía grave, inicio tardío > 5 días: añadir: amikacina, imipenem, piperacilina-tazobactam, ceftazidima o vancomicina según microorganismo de sospecha (*Pseudomonas*, *Legionella*, *SAMR*, *Acinetobacter*).

## NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA

- Es la primera causa de infección adquirida en la UCI (9-27% de ingresados, mayor proporción la primera semana (75%).
- Se considera intervalo de 48 horas para el diagnóstico: opacidad RX, secreciones purulentas, fiebre/hipotermia y leucocitosis/leucopenia.
- La vía de contaminación es la aspiración de secreciones contaminadas orofaríngeas.
- Etiología:
  - La etiología puede ser diferente según las UCIs.

- Los primeros días: flora propia del paciente: *Staphylococcus aureus* MS, *S pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.
- Tras varios días de ingreso pensar en agentes nosocomiales: *Staphylococcus* multi-resistentes, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, Gram negativos.
- Por frecuencia: 32% *S. aureus* (la mitad multi-resistentes), 23% *P. aeruginosa*, 19% *A. baumannii*
- Factores de riesgo:
  - Re-intubación.
  - Broncoaspiración.
  - Quemaduras.
  - Admisión por traumatismo.
  - Enfermedades SNC.
  - Enfermedades respiratorias previas.
  - Cardiopatías.
  - Bloqueantes neuromusculares.
  - Sedación.
  - Coma.
  - Transporte fuera de la UCI.
  - Fallo presión neumotaponamiento tubo endotraqueal.
  - Uso previo de antibióticos.

#### **Tratamiento antibiótico.**

- Comenzar sin retraso.
- Realización previa de estudios microbiológicos.
- Broncoscopia si es posible (cepillado o LAB).
- *P. aeruginosa*: valorar 2 agentes activos.
- *A. baumannii*: valorar carbapenem.

**Prevención:** Higiene de manos, bajo nivel de sedación, cuidado oral con clorhexidina, evitar rutina de cambio de tubos, comprobar presión del manguito del tubo endotraqueal (25-30cmH<sub>2</sub>O).

# **INFECCIONES DE LA PIEL, TEJIDO SUBCUTÁNEO Y FASCIA.**

- Impétigo.
- Foliculitis.
- Forúnculo.
- Intertrigo.
- Hidrosadenitis.
- Paroniquia.
- Onicomycosis
- Herida por punción en la planta del pie.
- Abscesos cutáneos.
- Bursitis.
- Celulitis (erisipela y linfangitis).
- Celulitis, fascitis y miositis necrosante.
- Piomycitis.
- Celulitis en una herida por mordedura (animal o humana).
- Ectima gangrenoso.

## **CELULITIS.**

- Criterios de ingreso hospitalario:
  - Afectación del estado general.
  - Diseminación rápida de la lesión.
  - Imposibilidad de mantener el miembro afecto elevado.
  - Imposibilidad de mantener un adecuado control ambulatorio.

- Pacientes con enfermedad de base: cirrosis, diabetes mellitus, edema crónico de MMII, ancianos encamados, inmunodeprimidos).
- Criterios de respuesta y cambio a vía oral: mejoría de la lesión y afebril 72 horas.

### **FASCITIS, CELULITIS Y MIOSITIS NECROSANTE**

- Flora bacteriana: mixta aerobia-anaerobia.
- *Streptococo A*.
- *Clostridium perfringens*.

#### **Sin enfermedad subyacente:**

##### **Ingresado:**

Amoxicilina/clavulánico IV o Cloxacilina, Clindamicina.

##### **Ambulatorio:**

Amoxicilina/clavulánico 875/12 mg/8h, Cefditoren 400 mg/12h, Moxifloxacino 400 mg/24 h, Clindamicina 300 mg /8 h.

##### **Hospitalizado:**

Amoxicilina-clavulánico 1-2/0,2 g/6h EV. Cloxacilina 2g /4 h EV o clindamicina 600 mg/8h EV.

**Con enfermedad subyacente:** anciano encamado, edema crónico de MMII, diabetes mellitus, cirrosis y otros estados de inmunodepresión:

- Cefotaxima 1-2g/8h EV o ceftriaxona 1-2g/día.
- Cloxacilina 2g/4h EV o linezolid 600 mg/12h oral o EV o daptomicina 6mg/kg/día EV.
- Sospecha de SARM (hospitalización, institucionalización, antibióticos recientes, ADVP, VIH, Hemodiálisis):
  - Vancomicina o Linezolid.
  - Doxiciclina 100 mg/12 h.
  - Trimetroprim/Sulfametoxazol 800/12 h.
  - Clindamicina 300-600 mg/ 6-8 hora
  - Piperacilina-tazobactam 4-0,5 g/6h o meropenem 1 g/6h o 2 g/8h +linezolid 600 mg/12h, clindamicina 600 mg/6-8h, daptomicina 6-8

mg/kg/día EV (alérgicos a betalactámicos: tigeciclina 100 mg seguido de 50-100 mg/12h EV).

### **PIE DIABÉTICO: CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES.**

Clasificación de Wagner:

- Grado 0 – no úlcera en el pie de riesgo.
- Grado 1 – Úlcera superficial, no afecta a tejido subcutáneo.
- Grado 2 – Úlcera profunda, afecta ligamentos y músculo, pero no a hueso. No abscesos.
- Grado 3 – Úlcera profunda con celulitis o absceso, frecuente osteomielitis.
- Grado 4 – Gangrena localizada.
- Grado 5 – Gangrena extensa que afecta al pie por completo.

### **Tratamiento.**

- Úlcera sin inflamación: no tratamiento antibiótico.
- Úlcera con < 2cm de inflamación superficial.
  - S. aureus, SARM, S. agalactiae (grupo B) y S. pyogenes.
  - Cotrimoxazol+amoxicilina-clavulánico/Cefalosporina 2º-3º /Flourquinolona.
- Úlcera > 2 cm de inflamación con extensión a la fascia.
  - Además enterobacterias:
    - Oral: amoxicilina + cotrimoxazol.
    - EV: Piperacilina-Tazobactam + Vancomicina.
  - Inflamación local extensa más toxicidad sistémica.
    - Anaerobios: Vancomicina + Piperacilina-Tazobactam o carbapenem.

# INFECCIONES CARDIOVASCULARES.

- ENDOCARDITIS (NATIVAS, PROTÉSICAS).
- MARCAPASOS Y DESFIBRILADORES AUTOMÁTICOS.
- CATÉTERES VASCULARES.

## ENDOCARDITIS.

- Tratamiento empírico inicial.
- Estreptococo.
- Estafilococos MS y MR.
- Enterococos.
- Con cultivos negativos: *Brucella*, *Coxiella*, *Bartonella*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Thopheryma whipplei*.

Tratamiento:

- **Empírico inicial:**
  - Amoxicilina-clavulánico 1-2 g /día EV 4 dosis+ Gentamicina 3mg/kg/día EV o IM 2-3 dosis.
  - Vancomicina 30mg/kg/día EV 2 dosis + Gentamicina 3mg/kg/día EV o IM 2 o 3 dosis + Ciprofloxacino 800 mg/día EV 2 dosis o 1000mg/día 2 dosis.

### Endocarditis por Estreptococo:

- Tratamiento de 4 semanas.

Penicilina 12-18 MU EV en 6 dosis o amoxicilina 100-200mg/kg/día EV 4-6 dosis o ceftriaxona 2g EV o IM 1 dosis

- Tratamiento de 2 semanas.

Añadir: Gentamicina 3mg/kg/día 1 dosis.

Alergia a betalactámicos: Vancomicina 30mg/kg/día 2 dosis.

### Endocarditis por Estafilococo:

- Meticilin susceptible en válvula nativa:
  - Cloxacilina 1-2g/día EV en 4-6 dosis.
  - Gentamicina 3mg/kg/día EV o IM 2-3 dosis.
- Meticilin susceptible en válvula protésica:
 

Añadir Rifampicina 1200 mg/día oral o EV 2 dosis.
- Meticilin resistente o alergia betalactámicos:
  - Vancomicina 30mg/kg/día EV 2 dosis.
  - Gentamicina 3mg/kg/días EV o IM 2-3 dosis.
  - Añadir Rifampicina si válvula protésica.

**Endocarditis por enterococo:**

- Meticilin susceptible en válvula nativa
  - Cloxacilina 12g/día EV en 4-6 dosis
  - Gentamicina 3mg/kg/día EV o IM 2-3 dosis
- Meticilin susceptible en válvula protésica
 

Añadir Rifampicina 1200 mg/día oral o EV 2 dosis
- Meticilin resistente o alergia B-L
  - Vancomicina 30mg/kg/día EV 2 dosis
  - Gentamicina 3mg/kg/días EV o IM 2-3 dosis
  - Añadir Rifampicina si válvula protésica.

# INFECCIONES RELACIONADAS CON CATÉTERES VASCULARES.

- Definición:
  - Contaminación del catéter.
  - Colonización o infección del catéter.
  - Infección local.
  - Sospecha clínica de infección relacionada.
  - Bacteriemia relacionada con catéter.
  - Sepsis relacionada a catéter.
- Diagnóstico
  - Clínico: síntomas locales o generales.
  - Microbiológico: hemocultivos, cultivos de catéter, retrocultivos (transcatéter).
- Prevención: guías de uso hospitalario.
- Tratamiento empírico inicial:
  - Vancomicina o cefalotina si no SARM.
  - Cefepime o aminoglucósido en enfermos graves o inmunodeprimidos.

Si el catéter queda colocado, utilizar esa vía.

Tiempo de tratamiento habitual 10-14 días si no hay endocarditis o trombosis séptica.

- Tratamiento antibiótico específico:
  - *Staphylococcus* coagulasa negativo: vancomicina o penicilina sensible.
  - *Staphylococcus aureus*: betalactámicos. Descartar endocarditis.
  - Gram negativos: quinolonas con o sin rifampicina.
  - *Candida* y otros hongos: fluconazol si sensible. Anfotericina B.
- Situaciones en las que la antibioterapia no es necesaria:
  - Cultivos del catéter positivos con hemocultivos negativos.
  - Flebitis en ausencia de infección.
  - Cultivo del catéter positivo sin signos de infección.
- Situaciones en las que está indicado el tratamiento con antifúngicos:

- Nutrición parenteral total.
- Uso prolongado de antibióticos de amplio espectro.
- Procesos hematológicos malignos.
- Trasplantados medulares o de órgano sólido.
- Colonización debido a *Cándida sp* en múltiples localizaciones.

## GASTROENTERITIS.

### Gastroenteritis aguda.

- **Diarrea no inflamatoria o leve:** tratamiento sintomático.
- **Diarrea inflamatoria o grave:** ciprofloxacino 500mg VO/12 horas 3-5 días (alternativas: CTX, rifamixina, azitromicina).
- **Diarrea asociada al tratamiento con antibióticos:** metronidazol 500 mg /8 horas VO. En formas graves valorar uso de vancomicina 125mg/6 horas VO con el metronidazol EV.
- **Diarrea de más de 15 días de duración:** considerar metronidazol 250-750mg /8 horas VO.
- **Diarrea del viajero:** Ciprofloxacino 500/12h o azitromicina 500/24h, 3 días.
- **Diarrea asociada a agentes específicos (coprocultivo):**
  - *Campylobacter jejuni:* azitromicina 500mg /24h 3 días.
  - *Campylobacter fetus:* Gentamicina.
  - *E. Coli* 0157:H7: no demostrada eficacia antibioterapia.
  - *Klebsiella oxytoca:* interrumpir tratamiento antibiótico.
  - *Listeria monocytogenes:* usar CTX o AMP en pacientes de alto riesgo.
  - *Salmonella* no tiphy: para <1<sup>a</sup> o >50 años o inmunocomprometidos o graves. CIP 500/12h 5 días o azitro 1g inicial y posterior 500/24h 6 días.
  - *Shigella:* Ciprofloxacino 750 VO 3 días.
  - *Staphylococcus aureus:* vancomicina 1g/12h EV + 125mg/6h VO.
  - *Vibrio cholerae:* azitromicina 1g VO/24h 3 días o doxiciclina 300 mg VO dosis única.
  - *Yersinia enterocolitica:* sólo en casos graves dar doxiciclina 300mg EV/12 horas + tobramicina o gentamicina.

## INFECCIONES FUNGICAS.

- **Candidemia:** fluconazol 400 mg /24h (pueden necesitarse dosis mayores iniciales hasta identificar especie y sensibilidad) o el uso de equinocandinas (anidolafungina). Algunas candidas como *C. Kruseii* pueden requerir el uso de voriconazol o anfotericina B liposomal.
- **Candidiasis urinaria:** fluconazol 200-400mg/24h VO 7-14 días.
- **Candidiasis orofaríngea:** fluconazol 200 mg VO/14 7-14 días o clotrimazol tópico 10mg 5 veces al día, 7 días.
- **Esofagitis por candida:** fluconazol 200-400 mg/24 o bien una equinocandina o anfotericina B.

## INFECCIONES INTRAABDOMINALES.

### COLECISTITIS AGUDA.

- Microorganismos causales: Enterobacterias (*E. Coli*, *Klebsiella*).
- Colecistitis aguda simple (litiásica).
- Amoxicilina clavulánico 2-0,2 g/8h EV, cefotaxima 1-2 g/8h EV o ertapenem 1g/día EV.
- Colangitis, colecistitis enfisematosa, gangrenosa o con criterios de sepsis grave: cefotaxima 1-2 g/8h EV + metronidazol 500mg/12h EV o piperacilina-tazobactam 4-0,5g/8h EV.
- Colecistitis alitiásica: carbapenem + glucopéptido (p.ej. Imipenem 500mg-1g/6-8h EV + vancomicina 1g/12h EV).
- Colangitis secundaria a endoscopia biliar: Ceftazidima 1-2g/8-12h EV o ciprofloxacino.
- PERITONITIS.
  - PRIMARIA.
    - Asociada habitualmente a streptococcus y enterobacterias; ceftriaxona 1-2g/24H EV.
    - Si diálisis peritoneal: vancomicina + ceftazidima.
  - SECUNDARIA.
    - Ertapenem 1 g/12-24h EV o amoxicilina-clavulánico 2-0,2g/6-8h EV

- Si ha recibido antibióticos en el mes previo: imipenem 1g/6-8h EV + amikacina 15mg/kg/día EV.
- Terciaria.
  - Imipenem + vancomicina (ureidopenicilina + glucopéptido).

## INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO.

### CISTITIS.

- Microorganismos causales: *E. coli*. Menos frecuentes: *Proteus*, *Klebsiella*, *S saprofiticus*.
- Cistitis no complicada: fosfomicina trometamol 3g dosis única. fluorquinolonas 3-5 días.
- Cistitis complicada: cefditoren 200mg/12h (inmunodeprimidos, diabéticos, insuficiencia renal...)

### PIELONEFRITIS.

Microorganismos: *E. coli*. Menos frecuentes: *Proteus*, *Klebsiella*, enterococos, *Pseudomonas*.

Hacer estudio de orina, hemocultivos, pruebas de imagen.

- Ceftriaxona 2 g EV/24 h.
- Sepsis grave o sospecha de organismos multi-resistentes: Imipenem 500mg-1g/6-8h
- Shock séptico: añadir amikacina 500mg/12h.
- Alérgicos a betalactámicos: amikacina 500mg/12h + fosfomicina 4g/8h EV + vancomicina 1g/12h EV.
- Criterios de tratamiento ambulatorio de la pielonefritis:
  - Mujer joven, no embarazada y sin enfermedad de base.
  - Estado general no afectado.
  - No existencia de dudas diagnósticas.
  - Posibilidad de asegurar el cumplimiento terapéutico.

## INFECCIONES ARTICULARES.

## ARTRITIS AGUDA.

Microorganismos causales.

- **Mono u oligoartritis.**
  - Adulto no inmunodeprimido: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Neisseria gonorrhoeae*.
  - mayor de 60 años, UDVP, inmunodeprimido, comorbilidad, herida penetrante: *Staphylococcus aureus*, Bacterias gram negativas, *Streptococcus*, *Staphylococcus coagulasa* negativos, Bacterias de flora orofaríngea.
- **Poliartritis** *Staphylococcus aureus*. Virus.
- **Artritis reactiva o post-infecciosa:** *Shigella*. *Yersinia*. *Chlamydia trachomatis* (a veces *Salmonella*, *Campilobacter jejuni*).

### ○ **Infección de una prótesis articular.**

Tratamiento empírico.

- **Artritis infecciosa.**

Priorizar el tratamiento según el resultado del Gram:

- **Cocos Gram Negativos:** ceftriaxona 1 g/24 horas EV o IM. Tratamiento secuencial con cefixima o quinolona si sensible.
- **Cocos Gram Positivos:** Cloxacilina 2g/4 horas EV o cefazolina 2 g/8 horas EV con o sin Gentamicina 3.5mg/kg/día EV o IM de 3 a 5 días. (alternativa con linezolid o vancomicina,)
- **Bacilos Gram Negativos:** Ceftriaxona 1gramo/12 horas EV con o sin Amikacina 15mg/kg/día 3-5 días. (alternativa Ciprofloxacino 400 mg/EV/8-12 horas o 750 mg/12 horas oral).
- **Tinción de Gram negativa o no realizable:** Cloxacilina 2 gramos/4 horas EV + Ceftriaxona 1-2 gramos /12 horas EV o IM.
- **Artritis por mordedura o herida penetrante sucia:** Amoxicilina Clavulánico 2-0,2 gramos /8 horas EV o carbapenem o ceftriaxona + metronidazol
- **Artritis post-infecciosa:**

- Secundaria a uretritis: Azitromicina 1 gramo oral dosis única o Doxiciclina 100 mg/12 horas VO 7 días-
- Secundaria a enteritis: Ciprofloxacino 500 mg/12 horas VO 3-5 días o Cotrimoxazol 2 comp/12 horas VO 5 días.

### **OSTEOMIELITIS AGUDA.**

- **Osteomielitis hematológica:**

- Adultos previamente sanos: *S aureus*.
- UDVP: *S. aureus*, *Pseudomonas*, Enterobacterias, *Candida*.
- Anemia de células falciformes: *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella*.

- **Osteomielitis por extensión local o inoculación:**

- Úlcera por decúbito o isquemia vascular: polimicrobiana con *S. aureus*, Bacilos Gram negativos, *Streptococcus*, enterococos y anaerobias.
- Herida punzante de la planta del pie: *Pseudomonas aeruginosa*.
- Fractura abierta: polimicrobiana con *S. aureus*, BGN, *Clostridium*, *Bacillus*.
- Herida por mordedura: *Pasteurella multocida* (animal,) *Eikenella corrodens* (humana) solas o asociadas flora orofaríngea.

- **Infección de prótesis o material de osteosíntesis**

Microorganismos: *Staphylococcus* coagulasa negativa, *S aureus*, BGN, *Enterococcus*, *Corynebacterium*, anaerobias.

- Tratamiento antimicrobiano empírico:
  - Hematológica y secundaria a fractura abierta: Cloxacilina 2g EV/4 h (o linezolid 600 mg EV/12h si SARM) + Ceftriaxona 1 g EV/12 h.
  - Infección de prótesis o material de osteosíntesis: Vancomicina 15-20 mg/kg EV/8-12 horas + Ceftazidima 1-2 g EV/8 horas.
  - Osteomielitis crónica: Levofloxacino 500 mg VO cada 24 h + rifampicina 600 mg VO cada 24 h.

Duración del tratamiento habitual entre 4 y 6 semana.

# INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

## MENINGITIS

Valorar tinción de Gram, detección de antígenos en LCR, edad y factores de riesgo posibles.

- Microorganismos frecuentes: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, Enterovirus. Menos frecuentes: *Brucella*, espiroquetas, *Haemophilus influenzae* tipo b. En inmunodeprimidos: *Listeria monocytogenes*, enterobacterias, *Pseudomonas*, además de los frecuentes.
- Meningitis bacteriana: ceftriaxona 2gr EV/12 h + vancomicina 15-20 mg/kg/8-12 h EV con o sin ampicilina 2gr EV/4h EV.
- Inmunodeprimidos: meropenem 2gr /8h EV + ampicilina 2gr /4h EV+ vancomicina 15-20 mg/8-12 h EV (o linezolid 600 mg/8-12 EV).
- Con líquido claro y glucorraquia baja: ampicilina 2gr/4h EV, valorar aciclovir 10mg/kg/8h EV si posible herpes, valorar tratamiento tuberculostático si evolución subaguda o crónica.
- Con derivación LCR o herida quirúrgica o traumática: meropenem + vancomicina

## ENCEFALITIS

Microorganismos causales: VHS, BK, Enterovirus, VIH, Arbovirus, otros virus (valorar no vacunados). En inmunodeprimidos: *Lysteria*, *Toxoplasma*, *Criptococcus* y otros hongos.

Tratamiento empírico: Aciclovir 10mg/kg/8h EV hasta 14-21 días si se confirma diagnóstico.

Si no puede descartarse infección bacteriana: ampicilina 2gr/4h EV + Doxiciclina 100mg/12h EV.

En pacientes con inmunodepresión grave y riesgo de infección por Citomegalovirus: Ganciclovir 5mg/kg/12hEV + Foscarnet 60mg/kg/8h EV 3 semanas.

## SEPSIS GRAVE/SHOCK SÉPTICO

- Infección.
- Bacteriemia.
- SRIS.
- Sepsis.
- Sepsis grave.
- Shock séptico.
- Shock séptico refractario.
- Síndrome de disfunción multiorgánica.

### SEPSIS GRAVE/SHOCK SÉPTICO SIN FOCALIDAD

Microorganismos causales:

- Nosocomiales: *Staphylococcus epidermidis*, Enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Menos frecuentes: *BGN*, *Enterococcus spp*, *Neiseria meningítidis*, *Staphylococcus coagulasa negativo*.
- Comunitarios: *Escherichia coli*, *Staphylococcus*.

Tratamiento empírico:

- Paciente ambulatorio, sin tratamiento antibiótico previo:

Imipenem 1 g/6h EV (un carbapenem) + amikacina 15-20mg/kg/día (+ linezolid 600mg /12 EV si SARM prevalente, hemodiálisis, >65 años, historial previos de SARM).

- Origen hospitalario, tratamiento antibiótico previo:

Meropenem 2g/8h EV + amikacina 15-20mg/kg/día + linezolid 600mg/12h EV. Si sospecha de *Candida spp* (UCI > 7 días, diálisis, cirugía abdominal reciente, nutrición parenteral, pancreatitis grave) añadir caspofungina (70 mg el 1º día y 50mg diarios EV el resto).

Si alergia a carbapenem: asociar aztreonam 2gr/8h EV + ciprofloxacino 400 mg /8h EV, o tegiciclina 100 mg EV dosis inicial, seguida de 50mg/12h EV.

El aminoglucósido puede retirarse al 3º-5º día si no se demuestra *Pseudomonas aeruginosa*.

El antibiótico activo frente a SARM puede retirarse igualmente si no hay crecimiento microbiológico.

Aplicar medidas de control del foco cuando se conoce.

Medidas generales de tratamiento del shock: oxigenoterapia, soporte hemodinámico, control factores de coagulación, prevención de trombosis y úlcera de estrés y otras.

### **SEPSIS GRAVE/SHOCK SÉPTICO CON FOCALIDAD.**

Tratamiento empírico según el foco de infección:

- Foco respiratorio:

Ceftriaxona 2gr/12 horas EV + levofloxacino 500 mg/24 horas EV.

- Foco abdominal:

Carbapenem o ceftriaxona + metronidazol.

- Foco urológico:

Cefalosporina o quinolona + aminoglucósido.

## **ANEXO II**



HOJA RECOGIDA DE DATOS

Nº identificativo paciente		Nº identificativo facultativo	
Origen del paciente:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hospital (H)</li> <li>- Ambulatorio(A)</li> <li>- Institución (I)</li> </ul>			

<b>Datos demográficos</b>	
Edad	
Sexo (M o F)	

<b>Datos clínicos</b>	<b>Enfermedad infecciosa</b>
Motivo del ingreso:	E. infecciosa
Insuficiencia renal:	Fecha de diagnóstico empírico
Insuficiencia hepática:	Tiempo desde ingreso
Co-morbilidad:	

Fecha													
Temperatura	°C												
Tensión arterial media (TAM)	mmHg												
Frecuencia cardíaca	lpm												
PO <sub>2</sub>	mmHg												
PH (Gasometría)													
Bicarbonato	mEq/L												
APACHE II													
Glasgow coma score													

Parámetros	Rango de referencia	Ingreso	Inicio ATM	Cambio tratamiento ATM				Fin EI	Alta
		Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha
Creatinina	0.6-1.4 mg/dL								
Sodio (Na+)	135-150 mmol/L								
Potasio (K+)	3,5-5,5 mmol/L								
Leucocitos	4,8-10,8 x10 <sup>3</sup> /μL								
Neutrófilos	40-74 %								
Hematocrito	37-52 %								
Procalcitonina	< 0,5 ng/mL								
PCR	0-5 mg/mL								

Diagnóstico microbiológico	Muestra/Fecha de recogida	Resultado/Fecha
Serología		
- Cultivos		

<b>Tratamiento antibiótico</b>							
<b>Antibiótico :</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
Antibiótico (DCI)							
Pauta posológica							
Vía de administración							
Tratamiento Empírico/Dirigido/Profiláctico							
Fecha inicio							
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico							
Fecha fin							
Duración del tratamiento / D. total:							
Tiempo libre de ATM							
Grupo Terapéutico (ATC)							
Dosis Diarias Definidas Día							
Dosis Diarias Definidas Totales por ATM							
Dosis Diarias Definidas Totales del tratamiento							
Evaluación tto: Adecuado, Inadecuado (II, ID, IP, ICI)							
Motivo de finalización del tratamiento:							
- Cambio de vía CV (en su caso TSP/Días Retraso)							
- Curación C							
- Mejoría Clínica M							
- Tratamiento cumplimentado TC							
- Exitus (causa de la infección o no) RIP							
- Toxicidad TX							
- Falta de respuesta clínica (Objetiva/Subjetiva)							
- Reducción de espectro (Desescalonamiento) R/RD							
- Cultivo negativo CN							
- Patógeno no cubierto PNC							
- Resistente RS							
- Antibiograma [ATM16]							
o Muestra/fecha							
o Bacteria/fecha							
o Antibióticos (S,R,I)							
Adherencia a la Guía del tratamiento del Hospital							
- Si							
- No							
- Motivo de la no adherencia							
o No respuesta clínica NNR							
o Gravedad NG							
o Toxicidad NT							
o Antibiograma NA							
o Criterio médico NC							
o No contemplado en Protocolo NNP							



## **ANEXO III**



### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Miguel Puerro Vicente, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica de la Inspección General de Sanidad de la Defensa

#### CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado la propuesta para que se realice el estudio:

**Código:** 18/14

**Título:** Estudio Adherencia los protocolos de tratamiento empírico y dirigido en procesos infecciosos en un servicio de Medicina Interna.

**Investigador principal:** D. Juan Carlos Mayo Martínez-Hospital de Zaragoza

Y considera que:

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos y postulados éticos y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Por tanto, este CEIC **ACEPTA** que dicho estudio sea realizado en:

- El Hospital General de la Defensa de Zaragoza, por D. Juan Carlos Mayo Martínez, como investigador principal (Servicio de Farmacia Hospitalaria).

Lo que firmo en Madrid a 31 de julio de 2014

Fdo.: Dr. Miguel Puerro Vicente





La composición del CEIC de la Inspección General de Sanidad de la Defensa es la siguiente:

- D. Miguel Puerto Vicente. Médico. Farmacólogo Clínico. Comisión de Investigación. (Presidente).
- D. Miguel Angel Santos-Ruiz Díaz. Farmacéutico. Farmacia Hospitalaria. (Vicepresidente)
- D<sup>a</sup> Amelia García Luque. Médico Farmacólogo Clínico.
- D. Manuel Domínguez Salgado. Médico Neurología.
- D<sup>a</sup> Maria del Carmen Sarabia Clemente. DUE.
- D. Ignacio García González. Licenciado en Derecho.
- D<sup>a</sup> Amalia Martínez Amate. Licenciada en Derecho.
- D. Ana Margarita Montoro de Francisco. Médico. Alergología. (Secretaria).
- D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Flor Esteban López. Voluntariado social. Ajeno a profesiones sanitarias.
- D. Antonio Joaquín Piñeyroa Sierra. Médico de Atención Primaria.
- D. Ángel Francisco Campos Gines. Oncología médica
- D<sup>a</sup> Gloria Gema Cáceres Bermejo. Médico. Medicina Preventiva
- D. Antonio Borrego Caballero. Farmacéutico Atención Primaria
- D. Felipe Sainz González. Médico. Cirugía Vascular

Lo que firmo en Madrid a 31 de julio de 2014

Fdo.: Dr. Miguel Puerto Vicente

