



Universidad de Navarra

FACULTAD DE MEDICINA

Impacto del seguimiento de la recomendación de un programa de optimización de antiinfecciosos (PROA) sobre la prescripción de meropenem en la Clínica Universidad de Navarra.

Jorge Alba Fernández

Don José Ramón Yuste Ara, Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Interna. Consultor Clínico del departamento de Medicina Interna y del servicio de Enfermedades Infecciosas de la Clínica Universidad de Navarra, Profesor Contratado Doctor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra.

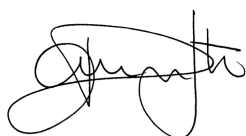
y

Don José Luis del Pozo León, Doctor en Medicina. Especialista en Microbiología Clínica. Director del servicio de Enfermedades Infecciosas y del servicio de Microbiología de la Clínica Universidad de Navarra, Profesor Catedrático de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra.

Certifican:

Que Don Jorge Alba Fernández ha realizado el trabajo “Impacto del seguimiento de la recomendación de un programa de optimización de antiinfecciosos (PROA) sobre la prescripción de meropenem en la Clínica Universidad de Navarra”, bajo su dirección. Dicho trabajo reúne todos los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante Tribunal, con el fin de optar al Grado de Doctor en Medicina.

En Pamplona, a 29 de mayo de 2023



Dr. José Ramón Yuste Ara
Director



Dr. José Luis del Pozo León
Co-Director

A mi familia, en especial a mi padre

“Las cosas que en otro tiempo imaginé que serían mis mayores logros, no eran más que los primeros pasos hacia un futuro que solo puedo empezar a vislumbrar”

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por su incansable apoyo y formación recibida.

A Carmen Fariñas, jefa de servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla por inculcarme la pasión por las Enfermedades Infecciosas desde mis inicios en la Facultad de Medicina de Santander.

A la Clínica Universidad de Navarra, por formarme como especialista en Medicina Interna, tanto médica como humanamente.

A todo el departamento de Medicina de Interna de la Clínica Universidad de Navarra, desde sus auxiliares (Marian, Amaya y Cristina) hasta el director de servicio, Jorge Quiroga, pasando por secretarias (Isabel Fernández e Isabel Huarte), enfermera (Amaya), residentes (Aníbal, Paco, Diego, Carlos, Juan, Manu, María, Diego, Alejandro, Jorge, Paloma, Carlota, Patricia, Andrés, Idoia, Loreto e Iñigo) y adjuntos (Nicolás, Juan, Felipe, Manuel, Ana, Nerea, Félix, Bruno, José Ignacio y Mercedes).

A mis directores de tesis, José Ramón y José Luis, por brindarme la posibilidad de realizar el presente trabajo bajo su inestimable supervisión.

A mi actual jefe de departamento, José Antonio Oteo por ofrecerme la posibilidad de seguir formándome con él en Enfermedades Infecciosas.

A mis actuales compañeros de trabajo y en especial a Valvanera por hacerme sentir desde el primer día como uno más del equipo.

A todo el personal del control "A" de la séptima planta y actual control "COVID19" del Hospital San Pedro, y en especial a su supervisora, Olga.

A todos, gracias.

ABREVIATURAS

AR: Aceptación de la recomendación.

ampC: plasmid-mediated ampicillinases (*ampicilinasas mediadas por plásmidos*).

ATB: Antibiótico.

AHE: Área de hospitalización especial.

BAS: Broncoaspirado.

BGN: Bacilo gramnegativo.

BiPAP: Bilevel Positive Airway Pressure (*sistema de bipresión positiva*).

BLEE: β -lactamasa de espectro extendido.

CUN: Clínica Universidad de Navarra.

CVC: Catéter venoso central.

DDD: Dosis diarias definidas.

DDP: Dosis diarias prescritas.

DHD: Dosis diarias definidas por cada 1000 habitantes y día.

DOT: Días de tratamiento.

EEUU: Estados Unidos.

IDSA: Infectious Disease Society of America (*Sociedad americana de enfermedades infecciosas*).

IPPB: Infección de piel y partes blandas.

LBA: Lavado broncoalveolar.

PLP: Proteínas ligadoras de penicilina.

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ORL: Otorrinolaringología.

PK/PD: relación farmacocinética/farmacodinámica.

RR: Rechazo de la recomendación.

PLP: Proteína ligadora de penicilina.

PROA: Programa de optimización de antimicrobianos.

RCS: Relacionado con cuidados sanitarios.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

VMI: Ventilación mecánica invasiva.

VMNI: Ventilación mecánica no invasiva.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	13
1. β-lactámicos y carbapenémicos	15
2. Resistencia antibiótica	17
3. Estrategias para el control de resistencias	19
4. Programas de optimización del uso de antibióticos (PROA)	20
4.1 Indicadores de evaluación de los PROA	24
4.2 Tipos de intervenciones de PROA para la mejora de la utilización de antiinfecciosos	26
4.3 Los programas de auditorías o <i>audits</i>	28
4.4 Personal cualificado y herramientas necesarias de un PROA	31
4.5 PROA en la Clínica Universidad de Navarra	34
HIPÓTESIS	37
OBJETIVOS	41
MATERIAL Y MÉTODOS	45
RESULTADOS	53
1. Auditorías PROA en la Clínica Universidad de Navarra	55
2. Características basales, demográficas y clínicas de los pacientes	56
3. Resultados microbiológicos	60
4. Datos sobre la utilización de meropenem y de otros antiinfecciosos	64
5. Datos sobre la intervención del equipo PROA	67
DISCUSIÓN	75
1. Impacto del seguimiento del PROA en pacientes con alta comorbilidad	77
2. Impacto de los resultados microbiológicos en el seguimiento de la recomendación del equipo PROA	78
3. Impacto de la valoración del equipo PROA en diferentes ámbitos- escenarios	82
3.1 ¿Existen diferencias en el seguimiento de la recomendación dependiendo del servicio responsable del paciente?	82
3.2 Impacto sobre el motivo y la recomendación establecida	83
3.3 ¿Influye el antibiótico recomendado para desescalar en el seguimiento de la recomendación?	86
3.4 ¿Es útil un equipo PROA para disminuir el consumo de meropenem?	88
3.5 ¿Impacta la valoración PROA en la estancia de un paciente?	90
3.6 Impacto de la valoración por el equipo PROA en la mortalidad y la necesidad de reingreso	91
3.7 ¿Influye la valoración por el equipo PROA en los costes globales de hospitalización?	93
3.8 ¿Impacta el tiempo del programa en la prescripción de meropenem?	95
4. Limitaciones y fortalezas del estudio	96
CONCLUSIONES	97
BIBLIOGRAFÍA	101
ANEXOS	123
Anexo 1: Variables a estudio y su definición	125
Anexo 2: Publicación	137

INTRODUCCIÓN

A principios del siglo XX las enfermedades infecciosas eran la principal causa de muerte en el mundo (1). Este paradigma cambió con el descubrimiento de la penicilina por Fleming en 1928 (2). A raíz de su utilización en la década de los cuarenta (junto con las vacunas, la higiene hospitalaria y la cloración del agua), la mortalidad por las enfermedades infecciosas disminuyó drásticamente, aumentando la esperanza de vida a 74 años en varones y 80 en mujeres en la década del 2000 (3).

1. β -lactámicos y carbapenémicos

Los β -lactámicos representan la familia de antibióticos más utilizados en la actualidad, tanto a nivel comunitario como nosocomial y representan alrededor del 65% de las prescripciones de antibióticos inyectables en Estados Unidos (4). En 2017, La tasa media de consumo comunitario de antibióticos en España fue de 25 DHD (dosis diarias definidas por 1000 habitantes y día), superando significativamente la media europea de 21,8 DHD, y siendo mucho más alta que las tasas de consumo en países del Norte de Europa como Alemania (13,7 DHD), Suecia (11,6 DHD) y Holanda (10,1 DHD) (5).

Los β -lactámicos se clasifican en penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactanes e inhibidores de las betalactamasas. Por lo general, estos antibióticos son bactericidas, ya que bloquean la acción de las *proteínas ligadoras de penicilina*, (PLP), interrumpiendo la síntesis de la pared bacteriana y causando su lisis. Su espectro de acción es muy amplio, siendo activos frente gran cantidad de microorganismos grampositivos y gramnegativos (2). Son antibióticos tiempo-dependiente, lo que significa que su eficacia depende del tiempo que la concentración sérica de la fracción libre del fármaco permanezca por encima de la concentración mínima inhibitoria del

microorganismo a tratar. Por esta razón, en algunos casos, se recomienda la administración de estos antibióticos en forma de perfusiones extendidas o continuas (6).

Los carbapenémicos son derivados de la tienamicina, una molécula sintetizada por *Streptomyces catleya*. El primer carbapenémico comercializado fue imipenem en 1985, y desde entonces, se han desarrollado varios carbapenémicos que conforman este grupo, siendo los más utilizados el imipenem, meropenem, doripenem y ertapenem (7,8). Los carbapenémicos se dividen en dos clases: la clase I, en la que se incluye ertapenem y la clase II, en la que se incluyen fundamentalmente imipenem, meropenem y doripenem. Existen numerosas diferencias tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas entre grupos, destacando dentro de su espectro, la ausencia de actividad del grupo I frente BGN no fermentadores como *Pseudomonas* spp o *Acinetobacter* spp (9).

Los carbapenémicos, al igual que otros antibióticos β -lactámicos, actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana mediante la unión a las PLPs (10). Existen diferentes tipos de PLPs con distintas predominancias según el microorganismo. La afinidad de los β -lactámicos por las distintas PLPs es variable, siendo, por ejemplo, muy elevada la afinidad de meropenem por las PLPs de alto peso molecular (1a, 1b, 2 y 3) (11). En general, los carbapenémicos son bactericidas, aunque hay excepciones, como es el caso de *Listeria* spp, frente a la cual se comportan como bacteriostáticos (12).

2. Resistencia antibiótica

Los antibióticos son fármacos altamente eficaces y seguros, y se utilizan ampliamente tanto en el ámbito hospitalario como en el extrahospitalario. Se estima que aproximadamente el 60% de los pacientes ingresados en hospitales reciben algún tipo de tratamiento antibiótico durante su estancia, si bien, entre un 30 y un 50% de estas prescripciones realizadas son mejorables (13). Es una realidad que el uso inapropiado de estos fármacos ha tenido un impacto negativo directo en la selección de microorganismos resistentes, contribuyendo a una disminución de su eficacia terapéutica (14).

La resistencia a los antibióticos se identificó inicialmente con la descripción de unas enzimas denominadas penicilinasas, un tipo de betalactamasas capaces de hidrolizar el anillo betalactámico de la penicilina (15). Sin embargo, Jacoby y cols ya describen en su trabajo (16) como la exposición continua de una bacteria a concentraciones decrecientes de antibióticos acaba generando la aparición de resistencias. Esta situación permite explicar parcialmente por qué las bacterias con mayor perfil de resistencia son más frecuentes en el medio hospitalario (17,18) y por qué la importancia de diferenciar entre infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria e infecciones comunitarias de cara a seleccionar el antibiótico empírico más adecuado en función de la exposición antibiótica de la microbiota del paciente (19,20). Las resistencias a antibióticos se encuentran codificadas en el genoma de los microorganismos, siendo posible la transferencia de dichos mecanismos de resistencia de unos microorganismos a otros, lo que contribuye a su rápida expansión (21,22). En 2022, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) informó que la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* frente a quinolonas aumentó de un 30 a un 34% y a carbapenémicos

de un 7,4 a un 10% desde 2016 a 2020 (23). El incremento de bacterias multirresistentes nos ha llevado al planteamiento de la posibilidad de una transición de una *era antibiótica* a una *era post-antibiótica*, en la que no existan opciones terapéuticas o existan opciones muy limitadas. Esta situación es crítica y prioritaria en los bacilos gramnegativos con mecanismos de resistencia frente a cefalosporinas de 3º generación y a carbapenémicos (24). El aumento de la resistencia a antimicrobianos se traduce en un aumento de mortalidad, de la morbilidad, de la estancia hospitalaria, del coste y en última instancia en un empeoramiento de la calidad asistencial (25).

La relación directa entre el aumento de resistencia a los antiinfecciosos y el incremento de la mortalidad, ha sido descrita en muchas publicaciones. El estudio liderado por Naghavi y cols (26) cifró en 4,95 millones las muertes producidas por bacterias en 2019, de las cuales 1,27 millones fueron provocadas por bacterias multirresistentes. Entre los microorganismos más frecuentes se encuentran: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *K. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa*. Así mismo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 2017 una lista de microorganismos para los cuales era necesario el desarrollo de nuevo antimicrobianos. La lista está codificada en colores en función de la necesidad del desarrollo de nuevos antimicrobianos: rojo, naranja y verde. Dentro de la clasificación *rojo*, máxima prioridad, destaca *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y enterobacterias resistente a carbapenémicos y a cefalosporinas de 3º generación (27).

Otros estudios basados en datos de la *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net) indican que en Europa se producen al año más de 670.000 infecciones por bacterias multirresistentes y que aproximadamente 33.000 personas fallecen al año debido a dichas infecciones (28), lo que supone un sobre coste al sistema

sanitario de más de 1,1 billones de euros (29). En España se han realizado dos registros de pacientes afectados por las resistencias bacterianas llevados a cabo por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), el “Registro Nacional de Pacientes con Infecciones por Bacterias Multirresistentes (BMR)”, realizado en 2018 (30) y su segunda edición, “Segundo Registro Nacional de Pacientes con Infecciones por Bacterias Multirresistentes (BMR)” llevado a cabo en 2019 (31). Estos dos registros, con resultados similares, estimaron en más de 180.000 las infecciones producidas por microorganismos resistentes y en más de 35.000 los fallecimientos (mortalidad global) a los 30 días desde una infección (30). Actualmente se está llevando a cabo una tercera actualización (32).

3. Estrategias para el control de resistencias

Actualmente existen al menos tres estrategias para abordar la problemática de las resistencias bacterianas:

A) Desarrollo de nuevos fármacos, tanto antimicrobianos como no antimicrobianos:

Desde el 2002 la IDSA ha expresado su preocupación por el aumento de resistencias, por lo que en 2010 lanzó la iniciativa “10x20”, es decir, el desarrollo de al menos 10 antibióticos antes de 2020 (33). Dicho objetivo fue conseguido parcialmente, puesto que aunque se han desarrollado numerosos fármacos nuevos, algunos no están disponibles para uso clínico todavía.

B) Medidas de control de infección: En la década de 1970s se llevó a cabo en Estados Unidos el proyecto SENIC. Este estudio analizó durante 10 años (1975-1985) las infecciones hospitalarias antes y después de la implementación de una serie de medidas de control. Se concluyó que la realización de actividades organizadas de

vigilancia y control, la presencia de un médico en control de infecciones y una enfermera de control de infecciones por cada 250 camas reducían las tasas de infección de los cuatro tipos de infección relacionada con la asistencia sanitaria más frecuentes (infección asociada a sondaje urinario, infección de la herida quirúrgica, neumonía hospitalaria y bacteriemia asociada a catéter) en un 32% (34).

C) Programas de optimización de uso de antiinfecciosos (PROA): Estos programas se definen, según el documento nacional de consenso de 2012 (13), como “la expresión de un esfuerzo mantenido de una institución sanitaria por optimizar el uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados”. Los PROA nacen como un programa educativo para mejorar la prescripción y contribuir, entre otros aspectos, a prolongar la vida útil de los antimicrobianos. Los PROA son la continuación de los *antimicrobial stewardships programs* publicados por la IDSA en 2007 (35). Estas programadas están compuestas por equipos multidisciplinares que buscan mejorar la calidad del proceso asistencial a través de una mejora en la prescripción de antiinfecciosos. Se estima que los PROA pueden llegar a evitar hasta 27.000 muertes y ahorrar alrededor de 1,4 billones de euros al año en costes en Europa (36).

4. Programas de optimización del uso de antibióticos (PROA)

Los PROA nacen con la finalidad de optimizar las prescripciones de antiinfecciosos a través de una estrategia educativa con formación médica continuada sobre los médicos prescriptores (37). Los PROA están integrados por profesionales de diferentes especialidades que trabajan en equipo para mejorar la calidad del proceso asistencial mediante la optimización de la prescripción de antiinfecciosos.

Los equipos PROA tienen un eje vertebral formado por al menos un experto en enfermedades infecciosas, un farmacéutico con formación en antibioterapia y un microbiólogo con formación en resistencias antimicrobianas. Estos equipos pueden ampliarse según las necesidades del centro por otros profesionales líderes de área en la que se desea implantar el PROA, como por ejemplo un intensivista en el caso de un PROA enfocado a la UCI o un preventivista o enfermera, expertos en control de infección si se desea optimizar este recurso (38–40).

Recientemente se ha publicado a nivel nacional un documento actualizado sobre PROA (41). Dicho documento está consensuado por las sociedades de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Farmacia Hospitalaria (SEFH), Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Hospitalaria (SEMPSPGS), Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y de Infectología Pediátrica (SEIP). En este documento distintos expertos revisan la evidencia disponible sobre la utilidad de los PROA en la atención a pacientes en distintos escenarios como son, a) pacientes críticos en UCI, donde hace especial hincapié en el desescalado y la utilización de pautas cortas, b) pacientes oncológicos, donde se centra en la profilaxis antibiótica y en la neutropenia febril, c) pacientes en la fase final de la vida, donde se ha de revisar la necesidad de antibioterapia, d) niños, atendiendo específicamente a las dosificaciones de antibióticos y e) pacientes atendidos en servicios de Urgencias, centrándose en la necesidad de inicio de antibioterapia empírica. También realiza recomendaciones sobre distintos síndromes infecciosos como, a) neumonía adquirida en la comunidad, incidiendo en la importancia del desescalado precoz y la secuenciación a la vía oral, b) infecciones de orina, donde pone de manifiesto la ayuda de un equipo PROA en el manejo de infecciones causadas por microorganismos resistentes, c) infecciones asociadas a catéteres, destacando la

importancia de programas de bacteriemia y d) profilaxis quirúrgica, donde remarca la importancia de protocolos locales de profilaxis.

Las necesidades de un PROA son:

- A) Diseño del programa: El programa ha de estar adaptado a las características del hospital mediante la selección de las estrategias que mejor se ajusten a la situación del centro, a su contexto cultural y organizativo, y a los recursos técnicos y humanos disponibles y alcanzables.
- B) Institucionalización del programa: El programa debe estar avalado por la Comisión de Infecciosas del hospital y contar con la aprobación y el apoyo de la estructura jerárquica del hospital. La Dirección Médica, como responsable de la calidad asistencial del hospital, debe asumir su dirección última. El objetivo es obtener el mayor reconocimiento institucional y que el programa figure en los objetivos estratégicos del centro. Un incentivo para lograr esto puede ser la obtención de la certificación/acreditación en calidad. Este carácter institucional es clave para facilitar la aceptación del programa por todos los profesionales y para conseguir los recursos necesarios.
- C) Difusión del programa a todo el hospital: Para conseguir la aceptación del programa es necesaria la información del programa a todos los médicos prescriptores, incluyendo residentes y la realización de un *feedback* periódico. Los mensajes clave que han de transmitirse son: a) el problema; b) la razón; c) las consecuencias y d) la solución: “un programa para la optimización del uso de antibióticos, PROA”, cuyo eje es mejorar la calidad asistencial (42–44).

Es fundamental que el funcionamiento del equipo PROA se establezca de manera clara y concreta, adaptándose a las necesidades de cada centro. Para ello, es necesario

establecer reuniones periódicas con una frecuencia adecuada y asegurando la participación de la Dirección Médica. Además, es importante asignar a cada miembro del equipo una tarea específica, para garantizar una mayor eficiencia y una mejor coordinación.

Los objetivos generales del PROA son (45):

- A) Mejorar resultados clínicos de los pacientes.
- B) Reducir efectos adversos de los antibióticos y resistencias.
- C) Garantizar una terapia coste-efectiva.

Estos objetivos generales, pueden completarse con los objetivos específicos que considere cada centro. El motivo de priorizar los resultados clínicos se basa en estudios que demuestran como un tratamiento antibiótico inadecuado aumenta la morbi-mortalidad en pacientes graves (46). Las infecciones tienen variables que no pueden ser modificadas, como son: a) el tipo de paciente (edad y/o comorbilidades); b) el tipo de microorganismo (presencia o no de resistencias) y c) la gravedad del proceso (infección superficial, absceso o sepsis). Sin embargo, existen otras variables que sí que son modificables, como: a) el tiempo transcurrido hasta el inicio de antibioterapia, b) el tipo de antibioterapia, c) la dosificación y d) la duración de la antibioterapia. Estas características a menudo son optimizables, lo que permitirá una mejora en la calidad asistencial, y es en este nivel donde los PROA tienen su papel (47).

Una prescripción de mayor calidad se verá reflejada en una reducción de efectos adversos y de interacciones de los antimicrobianos. Adicionalmente, se verá acompañada de una mejoría de resultados clínicos y probablemente de costes (48).

4.1 Indicadores de evaluación de los PROA

Los indicadores utilizados para medir la eficacia del PROA, al igual que otros procesos de gestión hospitalaria, son de resultado y de proceso (49). Entre los indicadores más utilizados destaca la monitorización de consumo de antibióticos, que se puede realizar utilizando una de las siguientes herramientas:

- A) Dosis Diaria Definida (DDD): La DDD es la herramienta más utilizada. Es definida por la OMS (50) como la “dosis media de mantenimiento diaria de un fármaco utilizado para su principal indicación en adulto”. Entre sus ventajas destaca la sencillez de cálculo y la extensión de su uso. Una desventaja es la modificación del consumo real del fármaco sin que esto conlleve cambios en su DDD, esto sucede por ejemplo cuando se ajusta la dosis de un antibiótico en presencia de un fallo renal.
- B) Dosis Diaria Prescrita (DDP): La DDP se define como la dosis habitualmente prescrita de un determinado antibiótico. Entre sus ventajas se encuentra una mayor aproximación a las dosis empleadas. Desafortunadamente, su cálculo no está estandarizado pudiendo haber diferencias de DDP dentro de un mismo hospital o incluso entre indicaciones, lo que dificulta la comparación entre hospitales (51).
- C) Días de Tratamiento (DOT): El DOT se trata del número de días que un paciente recibe un determinado antibiótico, independientemente de la dosis utilizada. Como ventaja destaca la minimización de las discrepancias entre DDD y DDP, y además evita el problema de ajustes de dosis en casos especiales como la insuficiencia renal. El DOT presenta como desventaja la ausencia de

consideración de las dosis empleadas y requiere una mayor inversión de tiempo para su cálculo que la DDD y DDP (51).

Estos indicadores se obtienen sobre datos agregados, en los que en el numerador se utiliza la DDD, DDP o DOT y en el denominador un número predefinido de estancias o de ingresos, habitualmente 100 o 1000 estancias (52). Este cálculo de consumo no refleja datos a nivel individual o a nivel de la prescripción, sino que aporta información sobre el consumo global (por ejemplo, a nivel hospitalario o de un determinado servicio) de cara a poder realizar comparaciones entre diferentes centros o servicios.

Además del control en el consumo de antiinfecciosos, el PROA colabora también en el control de las resistencias bacterianas. Es conocido que la relación entre ecología microbiológica, uso de antiinfecciosos y resistencia es compleja y está sujeta a numerosas variables que dificultan su análisis. No obstante, en la literatura se han descrito hechos como: a) los cambios en el tipo de antiinfeccioso están asociados a cambios en el tipo de resistencia; b) las resistencias son más prevalentes en las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria; c) los pacientes con infecciones por microorganismos multirresistentes habitualmente han recibido antibioterapia previa; d) las áreas del hospital con un mayor consumo de antiinfecciosos (por ejemplo, UCI) se asocian a tasas más elevadas de pacientes con infecciones por microorganismos multirresistentes y, e) cuanto mayor sea la exposición de una bacteria a un antiinfeccioso, mayor será la probabilidad de selección de mecanismos de resistencia a ese antiinfeccioso (53–55).

La aproximación más sencilla para monitorizar las resistencias microbianas es el cálculo periódico de porcentajes de resistencia a diferentes antiinfecciosos (mapa de sensibilidad). El cambio de tendencia en las resistencias puede servir como información

del impacto de un PROA (56). Existen documentos, como el publicado por Oteo y cols (57), donde sugieren algoritmos diagnósticos de ayuda a la detección de microorganismos multirresistentes que pueden servir como guía para la elaboración de protocolos adaptados a cada centro. No obstante, es difícil cuantificar el impacto directo de un PROA en el cambio de tendencias, pues influyen otros muchos factores, entre los que figuran los programas de control de infección (13).

Entre los indicadores de resultado más utilizados por los PROA se encuentran: a) la mortalidad durante el ingreso y a los 30 días (relacionada y no relacionada con la infección); b) las alergias a los antibióticos; c) el deterioro de la función renal; d) la flebitis en relación con la utilización de catéteres y, e) la incidencia de infección por *Clostridioides difficile*. Estos indicadores, sumados a la puesta en marcha de una serie de medidas (*bundles*) se han consolidado al ver los beneficios de PROA en casos de bacteriemia estafilocócica, candidemia o sepsis (58–63).

4.2 Tipos de intervenciones de PROA para la mejora de la utilización de antiinfecciosos

Existen diversos tipos de intervención de los PROA:

- A) Medidas educativas: Las medidas educativas se caracterizan por revisar una prescripción antibiótica, y en caso de poder ser optimizada, recomendar un consejo al médico prescriptor. En este caso, el médico prescriptor mantiene la autonomía de la decisión de seguimiento de la recomendación. Es importante reseñar que este tipo de medidas van más allá de realizar programas de formación teórica, pues se ha demostrado que esto apenas tiene impacto en

la formación de un médico prescriptor (64). Este tipo de procesos han mostrado ser eficaces (65) y por tanto, son el modelo recomendado para la implementación de un PROA.

B) Medidas restrictivas: Las medidas restrictivas se basan en limitar el uso de algunos antiinfecciosos. En general los estudios realizados a corto plazo muestran una reducción del consumo de estos fármacos y también de sus costes (66,67), así como de las resistencias bacterianas (68). Estas medidas tienen resultados inmediatos permitiendo un buen control sobre el consumo de antimicrobianos, pero en contrapartida se pierde la estrategia formativa de las medidas educativas y la autonomía del médico prescriptor, lo que genera mecanismos para evadir las auditorías, como son la deficiente cumplimentación de las solicitudes de uso o el incremento de la prescripción nocturna (69) para evitar la validación. Dentro de las políticas restrictivas nos encontramos también la rotación cíclica de antimicrobianos, fundamentalmente dirigida a tratamientos empíricos y a áreas del hospital con alto consumo de antiinfecciosos como son las UCIs (70). El objetivo de esta estrategia es rotar los antiinfecciosos para evitar una exposición mantenida a los mismos antiinfecciosos (71). Se considera una medida restrictiva porque no está permitido la utilización de otros antimicrobianos dentro de un ciclo distintos al que se está utilizando.

Existen además otros tipos de acciones que pueden ayudar a la prescripción. Dentro de las medidas no impositivas de ayuda a la prescripción distinguimos:

A) Guías de práctica clínica: Las guías de práctica clínica consisten en el diseño, consenso, difusión e implantación en el hospital de documentos adaptados a

las necesidades de cada hospital sobre patologías específicas. Es conveniente que en su elaboración participen equipos multidisciplinares, además de su renovación cada cierto tiempo. Estas guías han de incluir un fármaco de primera línea y al menos una alternativa, contemplando situaciones especiales como pueden ser alergias, insuficiencia hepática y/o renal y embarazo o lactancia. Además, deben incluir dosis y duración. Hay estudios que demuestran el beneficio de la implantación y seguimiento de una guía en diversas entidades como la meningitis (72) o la neumonía adquirida en la comunidad (73,74).

- B) Protocolos de profilaxis antibiótica: Los protocolos de profilaxis antibiótica contribuyen a mantener tasas bajas de infección del sitio quirúrgico mediante su utilización y difusión de los resultados (75). Hoy en día la mayor parte de las profilaxis en cirugía se reduce a una sola dosis que debe administrarse en los 60 minutos antes del acto quirúrgico, y solo en determinadas situaciones (cirugías prolongadas o importantes sangrados intraoperatorios) es preciso administrar nuevas dosis. Se ha demostrado que la ausencia de seguimiento de estos protocolos es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de una infección del sitio quirúrgico (76).

4.3 Los programas de auditorías o *audits*

Los programas de auditorías, también conocidos como *audits*, se basan en el asesoramiento sobre prescripciones de antimicrobianos. Es importante destacar que estos programas no tienen intención punitiva, sino que son programas educativos en los que el equipo PROA puede sugerir una modificación en el tratamiento antiinfeccioso

ante la cual el médico prescriptor tiene la completa libertad de seguir. Esta metodología hace que el médico prescriptor adquiera un rol más activo y no se sienta coartado o vigilado por otra persona. Los PROA buscan la mejora de la prescripción mediante: a) el uso precoz de un tratamiento empírico adecuado; b) la optimización del tratamiento antiinfeccioso en base a los resultados microbiológicos y/o la evolución del paciente; c) el ajuste de la dosis y el tiempo de duración del tratamiento; d) la secuenciación a la vía oral siempre que sea posible y e) evitar la utilización de combinaciones innecesarias. La puesta en marcha de estos programas es laboriosa pues requiere un acuerdo previo con los servicios hospitalarios implicados junto con una retroalimentación o *feedback* para medir los resultados del programa. Actualmente, los sistemas informáticos han facilitado en gran medida la puesta en marcha de los PROA, pues permiten una rápida selección de los pacientes a auditar. Una vez seleccionado los pacientes y en caso de que la prescripción sea optimizable, se realiza una recomendación, que se registra en la historia electrónica del paciente. Posteriormente (a las 24-48 horas), se revisa si dicha recomendación ha sido seguida o no por el médico prescriptor (13). La comunicación verbal, sobre todo en hospitales de tamaño pequeño-medio (hasta 500 camas) da lugar a una valoración conjunta de la recomendación entre el médico prescriptor y médico del equipo PROA que la realiza, fomentando la creación de una relación de confianza entre ambos (35), (45), (77).

Las principales recomendaciones que pueden indicarse en las auditorías son: a) la secuenciación de la vía parenteral a la vía oral; b) la optimización de las dosis y c) el cambio del antimicrobiano prescrito y/o la suspensión de uno o varios antimicrobianos (78). Uno de los aspectos más importantes de estos programas es la alta tasa de aceptación de las recomendaciones, superior al 80%, tanto en España (79,80) como en

otros países (81). Estos programas han logrado optimizar y, por tanto, reducir el consumo de antimicrobianos, siendo la terapia secuencial y la suspensión de antiinfecciosos las recomendaciones más frecuentemente aceptadas. Estos resultados se traducen en la reducción de superinfecciones como la infección por *C. difficile*, además de su seguridad, puesto que no aumentan mortalidad o estancia hospitalaria, estando todo ello asociado a una reducción del consumo de antiinfecciosos, estimada en un 20% (13). Por último, no hay que olvidar un aspecto clave de estos programas como es el impacto formativo sobre el médico prescriptor. Hay estudios como el realizado por Briceland y cols (81) que muestran cómo el margen de mejora en la prescripción es considerable, comprobando como durante el primer mes de implantación de un PROA se indicaron recomendaciones en el 98,6% de las auditorías realizadas, mientras que 7 meses después esa cifra disminuyó al 54,4%. No obstante, cabe destacar que en el momento en que se interrumpe la realización de auditorías, el porcentaje de las mismas optimizables vuelve a valores previos al inicio del programa, lo que indica que se trata de programas a largo plazo que además buscan evitar el retorno a los hábitos de prescripción previos a la implantación del programa (82).

Los programas educativos de ayuda a la prescripción, no restrictivos, se adaptan mejor a la idiosincrasia de la medicina hospitalaria en España (13). Este tipo de programas son difíciles de implantar y evaluar, porque requieren un alto grado de conocimiento y además es imprescindible tener una serie de habilidades interpersonales para saber cuándo y cómo comunicar una recomendación, sin que esta connote una carga o mensaje negativo; sin embargo, suelen traducirse en buenos resultados, tanto clínicos, como de aceptación de las recomendaciones (83). John y cols (82) destacan algunos puntos para el éxito de estos programas, como son: a) el mantenimiento a largo plazo

para mantener su eficacia; b) la proximidad del programa al médico prescriptor; c) involucrar al especialista en enfermedades infecciosas; d) primar el beneficio del paciente sobre el beneficio económico, y por último; e) una gran dedicación de la jornada laboral (se estima que un hospital terciario se requiere un especialista en enfermedades infecciosas al menos media jornada diaria (80)).

Entre las desventajas de los PROA destacan la ausencia de estudios aleatorizados. La información disponible procede de estudios observacionales o cuasi-experimentales en los que se suele comparar un período PROA con un período anterior en el cual no había PROA. Además, como ya se ha mencionado, su efectividad es difícil de medir. Muchos de los indicadores utilizados o no dependen exclusivamente del PROA (como es el caso del control de las resistencias, donde las medidas de control de infección son también importantes) o son difíciles de determinar (dentro de la mortalidad cuál es cruda y cuál es exclusivamente atribuida a la infección). Por último, los estudios coste-efectividad directos son poco concluyentes por la dificultad que entraña clasificar asignar un resultado exclusivamente al PROA (84,85).

4.4 Personal cualificado y herramientas necesarias de un PROA

Se ha demostrado que determinados procesos infecciosos potencialmente graves tienen una evolución clínica más favorable y una menor mortalidad cuando en la atención al paciente hay involucrado un especialista de enfermedades infecciosas (58–60), (86–90). Además, se disminuye el consumo de antibióticos de amplio espectro y se favorece la terapia secuencial.

El microbiólogo y el laboratorio de microbiología clínica también tienen un papel fundamental en la utilización adecuada de antimicrobianos, puesto que proporcionan la identificación de los patógenos implicados en los procesos infecciosos y realizan las pruebas de sensibilidad antibiótica a los mismos. Estos datos son fundamentales a la hora de optimizar un tratamiento antiinfeccioso, ya que guía en la elección dirigida del mismo y permite un desescalado precoz. Además, también es útil como estrategia de ahorro de antiinfecciosos de amplio espectro, de reducción de combinaciones innecesarias y de favorecer la utilización de otros antiinfecciosos con menor impacto ecológico. Por otra parte, la información aportada desde el laboratorio de microbiología ayuda en el control de la infección mediante la vigilancia de microorganismos resistentes y la utilización de técnicas moleculares para la identificación de microorganismos de crecimiento difícil con técnicas de cultivo convencional. Todo ello de manera coordinada y multidisciplinar con el resto de miembros del equipo PROA (13).

Otro aspecto ventajoso para los PROA es la ayuda informática a la prescripción, como los *computerized decision support system*. Se trata de sistemas de consultoría clínica que asisten al médico prescriptor en la toma de decisiones a la hora de escoger el tratamiento antimicrobiano óptimo. Se ha demostrado su eficacia mejorando la atención al paciente, reduciendo errores y aumentando la adherencia a tratamientos (91,92).

Los estudios sobre estos programas son cada vez más numerosos, aunque es difícil extraer conclusiones claras dada su metodología y la ausencia de indicadores que evalúen el impacto de estos programas sobre las tasas de resistencia antibiótica. No obstante, en los últimos años se están realizando avances mediante la utilización de

inteligencia artificial en el campo de la resistencia antibiótica y en la ayuda a la toma de decisiones de antibióticos (93,94).

Además, existen varias herramientas informáticas de apoyo al manejo de antiinfecciosos, que, ordenadas por complejidad podemos diferenciar en:

- A) Sistemas que facilitan el acceso a información del paciente.
- B) Sistemas que alertan al facultativo ante resultados de determinadas pruebas (ej: un hemocultivo positivo), interacciones, días de tratamiento excesivo, etc.
- C) Sistemas que elaboran consejos según el paciente y los resultados de las distintas pruebas realizadas.

La mayoría de los programas informáticos disponibles hoy en día cuentan con alarmas de alergias y ayuda a la dosificación de algunos antibióticos. En estos sistemas es relativamente sencillo introducir parámetros que por ejemplo ayuden al ajuste de la dosis dependiendo de diversas situaciones, como por ejemplo la función renal. Además, también hay programas que ayudan a fomentar la secuenciación a la vía oral. Otra herramienta útil dentro de los sistemas informáticos es la detección de tratamientos antiinfecciosos discordantes de acuerdo con el antibiograma (por ejemplo, paciente en tratamiento con meropenem y aislamiento en hemocultivo de neumococo sensible a penicilina). Por último, gran cantidad de sistemas de ayuda aportan mensajes de recuerdo o alarmas sobre fechas de fin tratamiento recomendadas o duración prolongada de tratamiento (13).

4.5 PROA en la Clínica Universidad de Navarra

En la CUN el PROA se inició formalmente en marzo de 2014. Además del personal destinado al equipo multidisciplinar, compuesto por dos especialistas en enfermedades infecciosas, dos microbiólogos formados en resistencias antimicrobianas y dos farmacéuticos con experiencia en antimicrobianos, la herramienta informática PROA es esencial. Dicha herramienta es una extensión del programa informático de la Clínica (SHC-CUN), que cumple esencialmente funciones de base de datos. El programa almacena información sobre los motivos de las auditorías, las recomendaciones establecidas y el seguimiento de las mismas, además de información individualizada referente a cada paciente (como datos de filiación, etiología de la infección, síndrome infeccioso, cultivos, antiinfecciosos administrados, etc.).

En nuestro centro se sigue una política de auditorías con *feedback* basada en guías locales. En este modelo educativo, el médico prescriptor conserva la autonomía de la prescripción.

El equipo PROA se reúne todos los días laborables excepto en los meses de julio y agosto. En la reunión, que implica la participación de al menos a un representante de cada una de las tres áreas, se realiza una puesta en común de las distintas auditorías por las cuales los pacientes han sido propuestos para su valoración. Dicha auditoría puede ser considerada como adecuada, en cuyo caso el proceso finaliza en este punto dejando constancia en la historia clínica, o como no adecuada, en cuyo caso, además de reflejar en su historia la auditoría, se establece una recomendación que se comunica personalmente al médico responsable del paciente, el cual es libre de seguir o no, almacenando dicha decisión en el programa PROA del sistema informático de la Clínica. Mensualmente los resultados del equipo PROA (número de auditorías, motivo de la

auditoría, adecuado o no adecuado de la auditoría y su recomendación y seguimiento en su caso) son presentados a la Comisión de Infecciosas del Centro, junto con informes de periodicidad anual a la Dirección de la Clínica y a la Comisión de Calidad.

HIPÓTESIS

El seguimiento de la recomendación de un programa de optimización de antiinfecciosos puede mejorar la prescripción y utilización de meropenem, sin empeorar los resultados clínicos ni económicos.

OBJETIVOS

Objetivo principal

1. Evaluar el impacto clínico del seguimiento de la recomendación del equipo PROA sobre el uso de meropenem en un hospital universitario de tercer nivel.

Objetivos secundarios

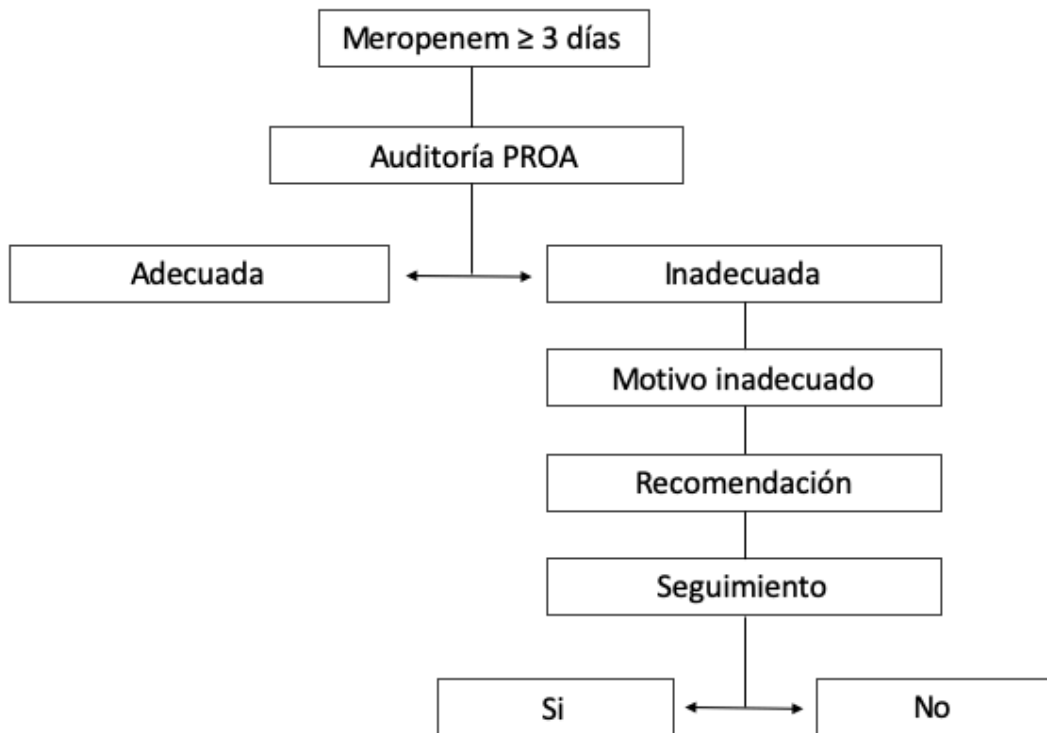
1. Identificar los motivos de prescripción inadecuada de meropenem y los servicios y equipos con mayor número de auditorías.
2. Evaluar el impacto económico del seguimiento de la recomendación del equipo PROA sobre el uso de meropenem en un hospital universitario de tercer nivel.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo unicéntrico en la CUN, comprendido entre el 1 de marzo de 2014 y el 28 de febrero de 2018. La CUN es un hospital universitario de tercer nivel que a fecha de 2022 dispone de 300 camas de hospitalización, de las cuales el 10% (30 camas) están destinadas a UCI y AHE, además de contar con 17 quirófanos. El número de estancias/año es de 54.306 con 9.213 intervenciones quirúrgicas/año, 2.853 cirugías mayores ambulatorias/año y un total de 211.066 consultas/año.

En este estudio se han evaluado todas las prescripciones realizadas con meropenem en pacientes ingresados y mantenidas durante un mínimo de 3 días consecutivos. El servicio de Farmacia fue el encargado de identificar las prescripciones evaluables de meropenem y presentarlas al equipo multidisciplinar del PROA compuesto por especialistas de enfermedades infecciosas, microbiología clínica y farmacia hospitalaria. El equipo PROA se reúne todos los días laborables excepto en los meses de julio y agosto. Tras analizar una prescripción evaluable, esta puede ser considerada adecuada o inadecuada de acuerdo con las guías de política antibiótica de nuestro Centro (basadas en guías de consenso nacional e internacional y adaptadas a la ecología local). En caso de que la prescripción se considerase inadecuada, se realizaba una recomendación al médico responsable, el cual tiene la libertad de seguirla o no, dado el carácter no impositivo de la recomendación (Figura 1).

Figura 1: Flujograma de la valoración de una auditoría PROA.



Se llevó a cabo un estudio de casos y controles en el que se consideraron como casos a aquellos pacientes en los que se aceptó y siguió la recomendación (grupo AR), y como controles a los pacientes en los que se rechazó y no se siguió la recomendación (grupo RR). En las situaciones en las que un paciente tuvo más de dos auditorías durante la misma hospitalización, solo se tuvo en cuenta la primera auditoría.

1. Criterios de selección y seguimiento

En el estudio se consideraron todas las auditorías que implicaban la prescripción de meropenem durante al menos tres días consecutivos, durante el período de estudio. Se excluyeron del estudio a los pacientes menores de 18 años y a las mujeres embarazadas. El tiempo de seguimiento abarcó desde el momento en que se estableció una recomendación de prescripción inadecuada hasta que el paciente fuese dado de alta (en

cuyo caso se mantuvo un seguimiento máximo de 30 días), o falleciese durante el ingreso.

2. Variables analizadas

Las variables clínicas y demográficas analizadas fueron: edad, género, índice de comorbilidad de Charlson, puntuación en la escala McCabe, procedencia del paciente al ingreso (domicilio, centro de larga estancia o contacto frecuente con el medio hospitalario y traslado desde otro hospital), servicio responsable del ingreso, área del servicio responsable (médica y quirúrgica), unidad de hospitalización (UCI, AHE y hospitalización convencional), origen de la infección (comunitaria, RCS y hospitalaria), síndrome infeccioso y factores de riesgo para la colonización por microorganismos multirresistentes. También se analizó la presencia de sepsis, neutropenia, y soporte respiratorio en el momento del inicio de meropenem.

Las variables microbiológicas estudiadas fueron: obtención de cultivos previo al inicio del tratamiento antibiótico y su resultado, la localización de la muestra, así como el microorganismo aislado y su perfil de susceptibilidad. Se incluyeron también los cultivos de vigilancia epidemiológica (en forma de cultivo perianal, inguinal y nasal). En los casos en los que dos o más cultivos fuesen positivos, solo se tuvo en cuenta el más representativo bajo el punto de vista clínico.

Las variables referentes a la valoración por el equipo PROA fueron: utilización de meropenem (en monoterapia o en combinación) durante al menos 3 días consecutivos, utilización de otros antiinfecciosos previos al uso de meropenem e ingreso del paciente en UCI o AHE durante un periodo de tiempo superior a 48 horas y si se inició meropenem en ese ámbito de hospitalización. En el caso de que la prescripción de meropenem se

considerase inadecuada por el equipo PROA (innecesario o espectro excesivo), se valoró la recomendación establecida por el equipo PROA (suspensión de meropenem o desescalado) y el grado de seguimiento de la recomendación (seguimiento o no seguimiento). Respecto a la utilización de otros antiinfecciosos, se tuvo en cuenta únicamente el dato de su utilización, sin considerar el número de días o dosis recibida.

También se registraron los tiempos transcurridos como los días de hospitalización desde el ingreso al alta, los días desde la valoración por el equipo PROA al alta, los días desde la valoración por el equipo PROA hasta suspensión de meropenem, los días de tratamiento con meropenem, los días de ingreso desde la valoración por el equipo PROA hasta suspensión de antiinfecciosos distintos a meropenem, los días desde la suspensión de meropenem hasta el alta y los días desde la suspensión de antibiótico distinto a meropenem hasta el alta.

Se registró el consumo de meropenem expresado en DDD, DDD/1000 estancias, y DOT/1000 estancias. Asimismo, se evaluaron variables clínicas como la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad a 30 días (relacionada y no con la infección), la necesidad de UCI o de cirugía tras la valoración PROA y la necesidad de reingreso a 30 días (relacionado o no con la infección). Por último, se analizó el desarrollo de diarrea por *C. difficile* posterior a la auditoría y previo al alta hospitalaria (entendiendo por diarrea el desarrollo de cuadro clínico, más de 3 deposiciones diarreicas con aislamiento compatible y necesidad de tratamiento frente al mismo).

Para el análisis del coste de la asistencia hospitalaria, se tomó como dato el coste global, es decir, el sumatorio del coste de las pruebas realizadas, de los tratamientos administrados, y todos los gastos directos e indirectos asociados a la estancia hospitalaria. Con el fin de armonizar el coste de los distintos años, se actualizó el gasto

hospitalario al Índice de Precios al Consumidor (IPC) del año 2021 y fueron suministrados por el departamento de facturación de la CUN.

Para mayor detalle sobre las variables utilizadas, consultar el anexo 1.

3. Recogida y análisis de los datos

Los datos fueron obtenidos de la aplicación PROA del programa informático de la CUN (programa "SHC-CUN") y extrapolados a un cuaderno de recogida de datos (Microsoft® Excel V.16.0). Posteriormente se analizaron los datos utilizando SPSS® V23.0 para Macintosh®. Las variables continuas se expresaron como media y su desviación estándar o como medianas y su rango intercuartílico. Para el análisis de variables cuantitativas se realizó un análisis exploratorio y según la normalidad o no en la distribución de los datos se aplicaron test paramétricos (t Student o de Welch según la homogeneidad de las varianzas) o no paramétricos (U de Mann Whitney o de la mediana en función de si las distribuciones son iguales o no). Las variables cualitativas se analizaron en tablas de contingencia NxM mediante la prueba de Ji Cuadrado de Pearson con análisis de residuos ajustados estandarizados.

4. Aspectos éticos

El estudio cumple con los principios éticos básicos contenidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, y en sus posteriores revisiones. Toda la información obtenida se ha tratado confidencialmente y ha sido debidamente pseudoanonimizada de acuerdo a la legislación vigente, tanto en el tratamiento como en la comunicación de

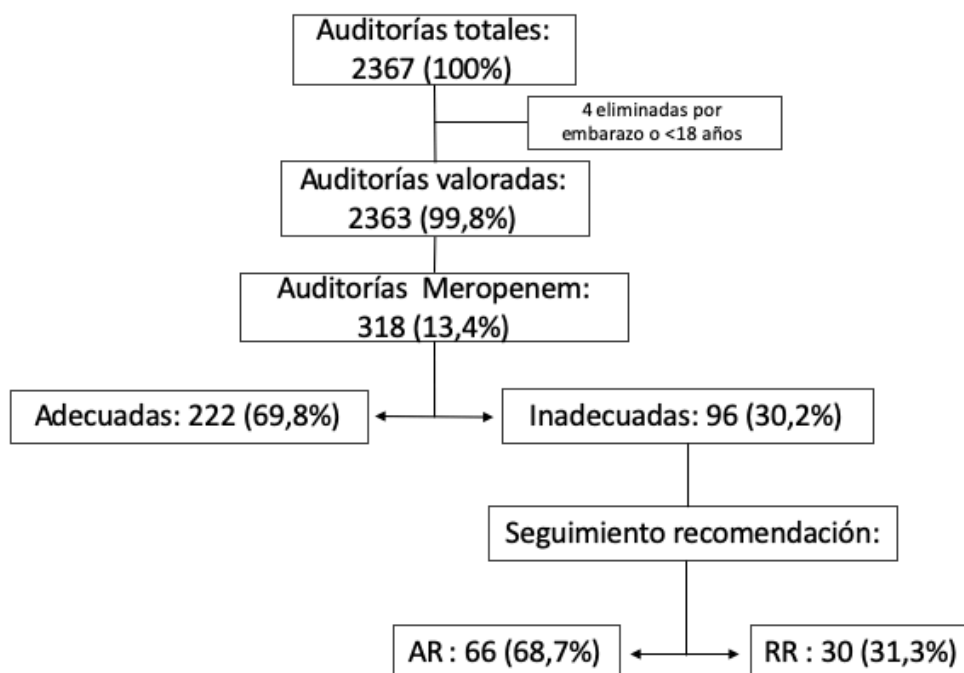
los datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y al Real Decreto 1720/2007).

RESULTADOS

1. Auditorías PROA en la Clínica Universidad de Navarra

Durante el periodo de estudio se realizaron un total de 2.367 auditorías (Figura 2). Se excluyeron del estudio 4 auditorías por no cumplir criterios de selección (pacientes menores de 18 años o mujeres embarazadas), por lo que las auditorías evaluadas finalmente fueron 2.363 (99,8%). De ellas, 318 (13,4%) estaban relacionadas con la utilización de meropenem. En 222 (69,8%) el equipo PROA consideró adecuada la prescripción de meropenem, mientras que en 96 (30,2%) se consideró inadecuada. De los 96 casos en los que se consideró inadecuada la prescripción de meropenem, el médico responsable del paciente aceptó la recomendación del equipo PROA en 66 (68,7%) auditorías (grupo AR) y la rechazó en 30 (31,3%) auditorías (grupo RR). Se procedió a analizar estos dos últimos grupos, AR y RR, para determinar si había diferencias significativas entre ellos.

Figura 2: Flujograma que muestra las auditorías realizadas por el equipo PROA durante el período de estudio



2. Características basales, demográficas y clínicas de los pacientes

Las características basales, tanto clínicas como demográficas de los pacientes evaluados en el estudio se detallan en la tabla 1. No se observaron diferencias entre los grupos AR y RR en cuanto a estas características, excepto en el índice de Charlson, que fue elevado en ambos grupos (7 y 6 respectivamente) con una mediana de 6 (5-8,9) puntos y con una diferencia significativa entre ambos grupos AR y RR, $p=0,02$.

Tabla 1: Características basales, demográficas y clínicas de los pacientes evaluados.

	TOTAL N= 96 (100%)	Grupo AR N=66 (68,7%)	Grupo RR N= 30 (31,3%)	<i>p</i>
Edad media, +/- SD, años (rango)	67,5 +/- 13,0 (39-98)	66,6 +/- 13,0 (39-92)	69,5 +/- 12,9 (42-98)	0,31
Género, varón, n (%)	65 (67,7)	42 (63,6)	23 (76,7)	0,21
Índice Charlson, mediana (Q1-Q3)	6 (5-8)	7 (5-9)	6 (4-7)	0,02
Índice McCabe, n (%)				
No fatal	28 (29,2)	18 (27,3)	10 (33,3)	0,54
Últimamente fatal	61 (63,5)	43 (65,1)	18 (60)	0,62
Rápidamente fatal	7 (7,3)	5 (7,6)	2 (6,7)	0,88
Procedencia del ingreso, n (%)				
Domicilio	77 (80,2)	54 (81,8)	23 (76,7)	0,55
Centro de larga estancia	6 (6,3)	4 (6,1)	2 (6,6)	0,41
Traslado de otro hospital	13 (13,5)	8 (12,1)	5 (16,7)	0,53

El equipo PROA llevó a cabo un total de 88 (91,7%) auditorías en pacientes ingresados en el área médica y 8 (8,3%) auditorías en pacientes ingresados en el área quirúrgica. Se

observó una tendencia significativa a aceptar la recomendación del equipo PROA (grupo AR) en los pacientes atendidos por un servicio quirúrgico, con un valor de p de 0,06. Respecto a la unidad de hospitalización de los pacientes auditados, el 86,4% de los pacientes auditados del grupo AR se encontraban hospitalizados en una planta de hospitalización convencional. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos AR y RR (Tabla 2).

Tabla 2: Área de hospitalización y unidad de hospitalización de los pacientes evaluados.

	TOTAL N= 96 (100%)	Grupo AR N=66 (68,7%)	Grupo RR N= 30 (31,3%)	p
Área de hospitalización, n (%)				
Médica	88 (91,7)	58 (87,9)	30 (100)	0,06
Quirúrgica	8 (8,3)	8 (12,1)	0 (0)	--
Unidad de hospitalización, n (%)				
UCI + AHE	18 (18,8)	9 (13,6)	9 (30)	0,09
Hospitalización convencional	78 (81,2)	57 (86,4)	21 (70)	--

Los servicios con mayor número de prescripciones inadecuadas fueron Oncología con 32 (33,3%) y Medicina Interna con 17 (17,7%) auditorías. Hubo diferencias significativas en el seguimiento de la recomendación en ambos servicios; en el caso de Oncología a favor de aceptar la recomendación del equipo PROA (87,5%), grupo AR, OR 0,21 (0,07-0,67), $p=0,005$ y en Medicina Interna a favor de no aceptar la recomendación del equipo PROA (58,5%), grupo RR, OR 4,21 (1,41-12,55), $p=0,01$ (Tabla 3).

Tabla 3: Servicios responsables de los pacientes evaluados.

	TOTAL N= 96 (100%)	Grupo AR N=66 (68,7%)	Grupo RR N= 30 (31,3%)	<i>p</i>
Oncología, n (%)	32 (33,3)	28 (42,4)	4 (12,5)	0,005
Medicina Interna, n (%)	17 (17,7)	7 (10,6)	10 (33,3)	0,01
Hematología, n (%)	8 (8,4)	5 (7,5)	3 (10)	0,48
Neumología, n (%)	6 (6,4)	4 (6)	2 (6,7)	0,58
Nefrología, n (%)	5 (5,2)	4 (6)	1 (3,3)	0,52
Cardiología, n (%)	5 (5,2)	3 (4,5)	2 (6,7)	0,65
Cirugía General, n (%)	4 (4,2)	3 (4,5)	1 (3,3)	0,41
Cirugía Vascular, n (%)	4 (4,2)	4 (6)	0 (0)	0,30
Cirugía Torácica, n (%)	3 (3,1)	3 (4,5)	0 (0)	0,37
Hepatología, n (%)	3 (3,1)	0 (0)	3 (10)	0,45
Urología, n (%)	3 (3,1)	3 (4,5)	0 (0)	0,37
UCI, n (%)	2 (2,1)	0 (0)	2 (6,7)	0,34
Cirugía Cardíaca, n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (3,3)	0,31
Digestivo, n (%)	1 (1)	1 (1,5)	0 (0)	0,31
ORL, n (%)	1 (1)	1 (1,5)	0 (0)	0,31
Psiquiatría, n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (3,3)	0,31

No se encontraron diferencias significativas entre grupos en cuanto al origen de la infección, el síndrome infeccioso, los factores de riesgo para el desarrollar una infección por un microorganismo multirresistente, la situación clínica al inicio de meropenem o la necesidad de soporte respiratorio de cualquier tipo (gafas nasales, mascarilla venturi o reservorio, ventilación mecánica no invasiva). No hubo pacientes con neutropenia al inicio del tratamiento con meropenem. Todos los pacientes auditados con tratamiento inadecuado con meropenem tenían al menos un factor de riesgo para desarrollar una

infección por un microorganismo resistente que justificaba la utilización empírica de meropenem. Los factores de riesgo más frecuentes fueron la utilización de antibióticos en los 30 días previos al ingreso y el ingreso previo del paciente en los últimos 60 días (59,4% y 56,3%, respectivamente); aunque este aspecto tampoco mostró diferencias significativas entre grupos (Tablas 4 y 5).

Tabla 4: Origen de la infección, síndrome infeccioso y factores de riesgo para el desarrollo de una infección por bacterias multirresistentes de los pacientes evaluados.

	TOTALES N= 96 (100%)	Grupo AR N=66 (68,7%)	Grupo RR N= 30 (31,3%)	<i>p</i>
Origen de la infección, n (%)				
Comunitaria	16 (16,7)	9 (13,6)	7 (23,3)	0,23
Nosocomial	52 (54,2)	39 (59,1)	13 (43,3)	0,15
RCS	28 (29,1)	18 (27,3)	10 (33,3)	0,63
Síndrome infeccioso, n (%)				
Respiratorio	39 (40,6)	24 (36,3)	15 (50)	0,21
Intraabdominal	24 (25)	18 (27,3)	6 (20)	0,44
Urinario	10 (10,4)	9 (13,6)	1 (3,3)	0,16
Piel y partes blandas	7 (7,3)	6 (9)	1 (3,3)	0,72
Osteoarticular	3 (3,2)	2 (3)	1 (3,3)	0,68
Sin focalidad	13 (13,5)	7 (10,6)	6 (20)	0,14
Factor de riesgo para infección por bacterias multirresistentes, n (%)				
Ingreso >48 h en los 60 días previos	54 (56,3)	36 (54,5)	18 (60)	0,61
Residencia de larga estancia en los 60 días previos	6 (6,3)	4 (6,1)	2 (6,7)	1
Ingreso UCI/AHE en los 60 días previos	11 (11,5)	5 (7,6)	6 (20)	0,1
Diálisis en los 30 días previos	4 (4,2)	4 (6,1)	0 (0)	0,30

	TOTALES N= 96 (100%)	Grupo AR N=66 (68,7%)	Grupo RR N= 30 (31,3%)	<i>p</i>
Diálisis desde ingreso a inicio de meropenem	5 (5,2)	3 (4,5)	2 (6,7)	0,64
Antibiótico en los 30 días previos	57 (59,4)	37 (56,1)	20 (66,7)	0,32
Colonización por microorganismo productor de BLEE/ampC en los 30 días previos	7 (7,3)	4 (6,1)	3 (10)	0,67
Ingreso > 5 días hasta inicio de meropenem	18 (18,8)	13 (19,7)	5 (16,7)	0,68

Tabla 5: Situación clínica al inicio del tratamiento con meropenem y necesidad de soporte respiratorio de los pacientes evaluados.

	TOTALES N= 96 (100%)	Grupo AR N=66 (68,7%)	Grupo RR N= 30 (31,3%)	<i>p</i>
Situación clínica, n (%)				
Sepsis	10 (10,4)	9 (13,6)	1 (3,3)	0,51
Shock séptico	6 (6,3)	4 (6,1)	2 (6,7)	--
Soporte respiratorio, n (%)				
Gafas nasales, mascarilla Venturi o mascarilla reservorio	19 (19,8)	12 (18,2)	7 (23,3)	0,58
VMNI (BiPAP)	3 (3,1)	2 (3)	1 (3,3)	--

3. Resultados microbiológicos

Se recogieron muestras para cultivo microbiológico en 90 (93,4%) auditorías, 65 (98,5%) en el grupo AR y 25 (83,3%) en el grupo RR, con una diferencia significativa a favor del grupo AR, OR 13 (1,45-116,86), $p=0,01$. En los 90 pacientes en los que se realizó un estudio microbiológico, se obtuvo al menos un aislamiento en 49 (54,4%) de ellos, 36

(54,5%) en el grupo AR y 13 (52%) en el grupo RR. No se detectaron diferencias significativas en el seguimiento de la recomendación entre los dos grupos. En 28 (57,1%) auditorías el cultivo fue monomicrobiano. Se aislaron 36 (73,5%) BGN en el total de cultivos positivos, pero solo en 4 (11,1%) de estos el BGN aislado era resistente a cefalosporinas de 3ª generación. En 3 casos el aislamiento fue *E. coli* productor de BLEE (orina, esputo y bilis) y en 1 caso el aislamiento fue *Enterobacter cloacae* con hiperproducción de ampC (biopsia ósea). No hubo ningún aislamiento de microorganismos con resistencia a carbapenémicos. (Tabla 6).

Tabla 6: Información microbiológica de los cultivos realizados previos al inicio de antibioterapia de los pacientes evaluados.

	TOTAL	Grupo AR	Grupo RR	<i>p</i>
Toma de cultivo previo a antibioterapia, n/PROAS totales (%)	90/96 (93,4)	65/66 (98,5)	25/30 (83,3)	0,01
Aislamiento, n/cultivos totales (%)	49/90 (54,4)	36/65 (54,5)	13/25 (52)	0,77
Monomicrobiano, n/cultivos totales positivos (%)	28/49 (57,1)	22/36 (61,1)	6 /13(46,2)	0,35
BGN, n/cultivos totales positivos (%)	36/49 (73,5)	25/36 (69,4)	11/13 (84,6)	0,46
Mecanismo de resistencia especial, n/total de BGN aislados	4/36 (11,1)	2/25 (8,7)	2 /11 (18,2)	0,74
BLEE	3/4 (75)	1/2 (50)	2/2 (100)	1
ampC	1/4 (25)	1/2 (50)	0 (0)	1
Resistente a carbapenémicos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	--

De los 36 BGNs aislados, *E. coli* fue el microorganismo más frecuentemente aislado en 10 de las auditorías (27,8%), seguido de *P. aeruginosa* en 9 (25%). No se detectaron diferencias entre los grupos analizados (Tabla 7).

Tabla 7: Identificación de los 36 BGNs aislados de las muestras obtenidas procedentes de los pacientes evaluados.

	Auditorías inadecuadas con aislamiento de BGN N= 36 (100%)	Grupo AR N=25 (69,4%)	Grupo RR N= 11 (30,1%)	<i>p</i>
<i>Escherichia coli</i> , n (%)	10 (32,2)	4 (16)	6 (54)	0,07
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	9 (29)	6 (24)	3 (27,3)	0,40
<i>Enterobacter cloacae</i> , n (%)	4 (12,9)	4 (16)	0 (0)	0,30
<i>Stenotrophomona maltophilia</i> , n (%)	3 (12,0)	3 (12)	0 (0)	0,55
<i>Proteus mirabilis</i> , n (%)	2 (6,4)	2 (8)	0 (0)	0,42
<i>Acinetobacter baumani complex</i> , n (%)	2 (6,4)	1 (4)	1 (9,1)	0,53
<i>Enterobacter aerogenes</i> , n (%)	1 (3,2)	1 (4)	0 (0)	0,52
<i>Klebsiella oxytoca</i> , n (%)	1 (3,2)	0 (0)	1 (9,1)	0,48
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n (%)	1 (3,2)	1 (4)	0 (0)	0,52
<i>Shewanella algae</i> , n (%)	1 (3,2)	1 (4)	0 (0)	0,52
<i>Ochrobactrum anthropi</i> , n (%)	1 (3,2)	1 (4)	0 (0)	0,52
<i>Legionella pneumophila</i> , n (%)	1 (3,2)	1 (4)	0 (0)	0,52

Los hemocultivos fueron las muestras microbiológicas más frecuentemente obtenidas, en un total de 41 (45,5%) auditorías. Las muestras respiratorias ocuparon el segundo lugar con 24 (26,7%) auditorías. No se encontraron diferencias significativas en la distribución de las muestras entre los grupos analizados (Tabla 8).

Tabla 8: Procedencia de las muestras microbiológicas previo al inicio de la antibioterapia de los pacientes evaluados.

	TOTAL N= 90 (100%)	Grupo AR N=65 (72,2%)	Grupo RR N= 25 (27,8%)	<i>p</i>
Hemocultivo, n (%)	41 (45,5)	29 (44,6)	12 (48)	0,72
Respiratorio, n (%)	24 (26,7)	18 (27,7)	6 (24)	0,8
Abdominal, n (%)	6 (6,7)	3 (4,6)	3 (12)	0,37
Piel y partes blandas, n (%)	6 (6,7)	6 (9,2)	0 (0)	0,17
Orina, n (%)	6 (6,7)	5 (7,7)	1 (4)	0,66
Biliar, n (%)	4 (4,4)	2 (3,1)	2 (8)	0,94
Osteoarticular, n (%)	3 (3,3)	2 (3,1)	1 (4)	0,94

Los cultivos de vigilancia epidemiológica (cultivos de control portador), fueron recogidos en 59 (51,4%) pacientes para descartar la colonización por microorganismos resistentes. De estos cultivos, 20 (33,9%) resultaron positivos, con 12 (60%) BGN productores de BLEE, 6 (30%) BGN productores de ampC y 2 (10%) BGN con resistencia a carbapenémicos. Cuando el paciente se encontraba colonizado por un BGN resistente a cefalosporinas de 3ª generación, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el seguimiento de la recomendación del equipo PROA a favor del grupo AR (15/33 [45,5%]) vs grupo RR (5/26 [19,2%]), OR 3,5 (1,06 – 11,52), $p=0,035$ (Tabla 9).

Tabla 9: Cultivos de vigilancia epidemiológica (cultivos control portador) previo al inicio de antibiótico de los pacientes evaluados

	TOTAL	Grupo AR	Grupo RR	<i>p</i>
Cultivos vigilancia, n/PROAs totales (%)	59/96 (61,4)	33/66 (50)	26/30 (86,7)	0,17
Positivos, n/totales recogidos (%)	20/59 (33,9)	15/33(45,5)	5/26(19,2)	0,03
Localización, n/totales positivos (%)				
Nasal	1/20 (5)	1/15 (6,7)	0/15 (0)	0,97
Inguinal	12/20 (60)	8/15 (53,3)	4/5 (80)	0,36
Perianal	20/20 (100)	15/15 (100)	5/5 (100)	1
Tipo resistencia, n/totales positivos (%)				
BLEE	12/20 (60)	11/15 (73,3)	1/5 (20)	0,12
ampC	6/20 (30)	3/15 (20)	3/5 (60)	0,07
Resistente a carbapenémicos	2/20 (10)	1/15 (6,7)	1/5 (20)	0,44

4. Datos sobre la utilización de meropenem y de otros antiinfecciosos

En 90 (93,4%) auditorías, meropenem fue prescrito empíricamente, 61 (92,4%) en el grupo AR y 29 (96,7%) en el grupo RR, $p=0,66$. Además, en 36 (37,5%) auditorías fue prescrito en monoterapia y en 60 (62,5%) auditorías en combinación con otros antiinfecciosos. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos (Tabla 10).

Tabla 10: Tipos de prescripción de meropenem de los pacientes evaluados.

	TOTAL N= 96 (100%)	Grupo AR N=66 (68,7%)	Grupo RR N= 30 (31,3%)	<i>p</i>
Meropenem empírico, n (%)	90 (93,4)	61 (92,4)	29 (96,7)	0,66
Meropenem en monoterapia, n (%)	36 (37,5)	26 (39,4)	10 (33,3)	0,57

Tabla 11: Antiinfecciosos previos a la utilización de meropenem de los pacientes evaluados.

	Pacientes con ATB -totales- N= 48 (100%)	Grupo AR N=33 (68,8%)	Grupo RR N= 15 (31,2%)	<i>p</i>
Piperacilina-tazobactam, n (%)	21 (43,8)	14 (42,4)	7 (46,6)	0,81
Levofloxacino, n (%)	6 (12,6)	5 (15,1)	1 (6,7)	0,23
Anidulafungina, n (%)	4 (8,3)	0 (0)	4 (26,7)	0,27
Amoxicilina-clavulánico, n (%)	3 (6,3)	1 (3)	2 (13,3)	0,22
Ceftriaxona, n (%)	3 (6,3)	2 (6)	1 (6,7)	0,97
Azitromicina, n (%)	2 (4,2)	2 (6)	0 (0)	0,72
Vancomicina, n (%)	2 (4,2)	2 (6)	0 (0)	0,72
Linezolid, n (%)	2 (4,2)	2 (6)	0 (0)	0,72
Amoxicilina, n (%)	1 (2,1)	1 (3)	0 (0)	0,80
Ceftazidima, n (%)	1 (2,1)	1 (3)	0 (0)	0,80
Amikacina, n (%)	1 (2,1)	1 (3)	0 (0)	0,80
Metronidazol, n (%)	1 (2,1)	1 (3)	0 (0)	0,80
Fluconazol, n (%)	1 (2,1)	1 (3)	0 (0)	0,80

Antes de la administración de meropenem, 35 pacientes (36,5%) habían recibido previamente algún otro tratamiento antibiótico. Los antibióticos con actividad antipseudomónica, como piperacilina-tazobactam y levofloxacino, fueron los más utilizados en 21 (43,8%) y 6 (12,6%) casos, respectivamente. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos (Tabla 11). Por otra parte, Meropenem se utilizó en combinación con otros antiinfecciosos en 66 (68,6%) casos. Los antiinfecciosos más frecuentemente utilizados en combinación fueron vancomicina en 30 (45,5%) ocasiones y linezolid en 10 (15,2%) ocasiones. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre las combinaciones analizadas (Tabla 12).

Tabla 12: Antiinfecciosos combinados con meropenem de los pacientes auditados.

	N= 66 (100%)	Grupo AR N=45 (68,2%)	Grupo RR N= 21 (31,8%)	<i>p</i>
Vancomicina, n (%)	30 (45,5)	22 (48,9)	8 (38,1)	0,51
Linezolid, n (%)	10 (15,2)	6 (9,1)	4 (19)	0,50
Levofloxacino, n (%)	9 (13,7)	5 (11,1)	4 (19)	0,45
Fluconazol, n (%)	7 (10,6)	5 (11,1)	2 (9,5)	0,36
Voriconazol, n (%)	3 (4,5)	2 (4,4)	1 (4,8)	0,68
Tobramicina, n (%)	2 (3)	2 (4,4)	0 (0)	0,80
Metronidazol, n (%)	1 (1,5)	1 (2,2)	0 (0)	0,36
Cotrimoxazol, n (%)	1 (1,5)	0 (0)	1 (4,8)	0,60
Fosfomicina, n (%)	1 (1,5)	1 (2,2)	0 (0)	0,60
Amikacina, n (%)	1 (1,5)	1 (2,2)	0 (0)	0,98
Daptomicina, n (%)	1 (1,5)	0 (0)	1 (4,8)	0,36

No se encontraron diferencias entre los dos grupos analizados en las auditorías de los pacientes que permanecían o habían permanecido ingresados al menos 48 horas al inicio de meropenem en UCI y/o AHE, ni en la prescripción de meropenem por esos equipos (Tabla 13).

Tabla 13: Prescripción de meropenem en área de críticos y tiempo hasta su inicio en dichas áreas de los pacientes auditados.

	PROAs	Grupo AR	Grupo RR	<i>p</i>
>48 horas en UCI, n/PROAs totales (%)	15/96 (15,6)	8/66 (12,1)	7/30 (23,3)	0,22
Meropenem prescrito por UCI, n/PROAs >48 horas en UCI (%)	12/15 (80)	6/8 (75)	6/7 (85,7)	0,46
>48 horas en AHE, n/PROAs totales (%)	17/96 (17,7)	9/66 (13,6)	8/30 (26,7)	0,12
Meropenem prescrito por AHE, n/PROAs >48 horas en AHE (%)	15/17 (88,2)	8/9 (88,9)	7/8 (87,5)	0,98

La mediana de días de ingreso hasta el inicio del tratamiento con meropenem fue de 1 día (0,-7,8), siendo menor en el grupo RR [0 (0-5,5)], que en el grupo AR (1 (1,-9,3)). Por otra parte, la mediana de días transcurridos desde el ingreso hasta la realización de PROA fue de 8 (5-13) días y la mediana de días de tratamiento desde el inicio con meropenem hasta la valoración por el equipo PROA fue de 5 (4-7,8) días. En el momento de realizarse la intervención del PROA, ningún paciente presentaba una situación clínica de sepsis/shock séptico y ningún paciente presentaba neutropenia. No se detectaron diferencias significativas entre los grupos AR y RR (Tabla 14)

Tabla 14: Mediana de días transcurridos desde el ingreso hasta inicio de prescripción con meropenem, hasta la valoración por el equipo PROA y de meropenem hasta la valoración de los pacientes auditados.

	TOTAL N= 96 (100%)	Grupo AR N=66 (68,7%)	Grupo RR N= 30 (31,3%)	<i>p</i>
Días de ingreso hasta inicio de meropenem, mediana (Q1-Q3)	1 (0-7,8)	1 (1-9,3)	0 (0-5,5)	0,38
Días de ingreso hasta PROA, mediana (Q1-Q3)	8 (5-13)	8,5 (5-13)	6,5 (4-11,3)	0,27
Días desde inicio de meropenem hasta PROA, mediana (Q1-Q3)	5 (4-7,8)	5 (4-8)	5 (3,8-6,3)	0,7

5. Datos sobre la intervención del equipo PROA

El equipo PROA consideró inadecuada la prescripción de meropenem en 96 (30,2%) de los 318 casos en los que la utilización de este antibiótico fue auditada. El motivo más frecuente por el que el equipo PROA consideró inadecuada una prescripción de meropenem fue por espectro excesivo en 66 (68,7%) auditorías, seguido de la utilización innecesaria de meropenem en 30 (31,3%) auditorías. Hubo una diferencia significativa a favor del seguimiento de la recomendación cuando el motivo era la utilización innecesaria de meropenem, [OR 3,05 (1,03-8,99), *p*=0,04].

Las recomendaciones más frecuentemente emitidas fueron *desescalar* en 66 (68,7%) auditorías y *suspender* el uso de meropenem en 30 (31,2%). Hubo una diferencia significativa a favor del grupo AR cuando la recomendación emitida era *suspender* meropenem, [OR 3,05 (1,03-8,99), $p=0,04$] (Figura 3 y Tabla 15).

Figura 3: Motivo y recomendación elaborados por el equipo PROA.

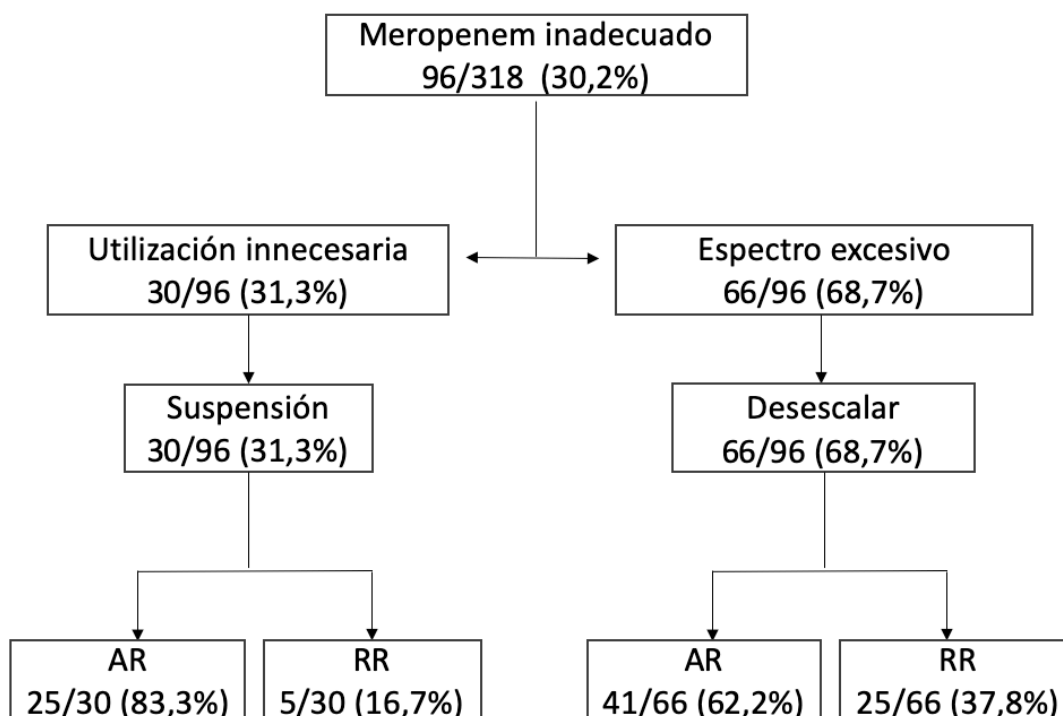


Tabla 15: Motivo inadecuado y recomendación del equipo PROA de los pacientes auditados.

	Grupo AR	Grupo RR	p
Innecesario (IM)*/suspensión, n/IM (%)	25/30 (83,3)	5/30 (16,7)	--
Espectro excesivo (EE)**/Desescalar, n/EE (%)	41/66 (62,2)	25/66 (37,8)	0,04
TOTAL, n/total (%)	66/96 (68,7)	30/96 (31,3)	--

*IM: Innecesario meropenem // **EE: Espectro excesivo

El equipo PROA recomendó *desescalar* en 66 auditorías. Los antiinfecciosos más recomendados fueron levofloxacino en 19 (28,8%) auditorías y ertapenem en 14 (21,2%) auditorías. Otras opciones de desescalado se detallan en la tabla 16. Cuando la

recomendación fue *desescalar* a ertapenem, esta opción fue aceptada en el 100% de los casos y mostró una diferencia significativa respecto al desescalado a un antiinfeccioso no carbapenémico a favor del grupo AR, OR 1,50 (1,21-61,86), $p=0,001$ (Tablas 16 y 17).

Tabla 16: Antiinfeccioso recomendado por el equipo PROA para desescalar meropenem en los pacientes auditados.

	TOTAL N= 66 (100%)	Grupo AR N=41 (62,1%)	Grupo RR N= 25 (37,9%)	<i>p</i>
Levofloxacin, n (%)	19 (28,8)	13 (31)	6 (24)	0,97
Ertapenem, n (%)	14 (21,2)	14 (33,3)	0 (0)	0,001
Piperacilina-tazobactam, n (%)	12 (18,2)	5 (11,9)	7 (28)	0,08
Ceftazidima, n (%)	7 (10,6)	4 (9,5)	3 (12)	0,67
Ceftriaxona, n (%)	5 (7,6)	1 (2,4)	4 (16)	0,06
Amoxicilina-clavulánico, n (%)	4 (6,1)	2 (5,8)	2 (8)	0,64
Ciprofloxacino, n (%)	2 (3)	0 (0)	2 (8)	0,09
Cefepime, n (%)	2 (3)	1 (2,4)	1 (4)	0,88
Cotrimoxazol, n (%)	1 (1)	1 (2,4)	0 (0)	0,98

Tabla 17: Grupo antibiótico recomendado por el equipo PROA para desescalar meropenem en los pacientes auditados.

	TOTAL N= 66 (100%)	Grupo AR N=41 (62,1%)	Grupo RR N= 25 (37,9%)	<i>p</i>
Carbapenémico,				
Si, n (%)	14 (21,2)	14 (100)	0 (0)	0,001
No, n (%)	52 (78,8)	27 (51,9)	25 (48,1)	--
Antipseudomónico no carbapenémico,				
Si, n (%)	41 (62,1)	22 (53,7)	19 (76)	0,21
No, n (%)	25 (37,9)	19 (46,3)	6 (24)	--

Durante los 4 años del estudio, se observó una disminución en el número total de auditorías realizadas, así como en el número de auditorías relacionadas con el uso de

meropenem. Por otro lado, se observó una tendencia alcista en el número de auditorías en las que el equipo PROA consideró adecuada la utilización de meropenem, pasando del 58,6% en el año 2014-2015 al 66,7% en el año 2017-2018. Sin embargo, también se observó una disminución progresiva en el seguimiento de las recomendaciones realizadas por el equipo PROA. En el año 2014-2015, el seguimiento de las recomendaciones fue del 42,4%, mientras que en el año 2017-2018 se redujo al 19,7%. No se detectaron diferencias entre los grupos analizados (Tabla 18).

Tabla 18: Evolución de las intervenciones PROA durante el periodo de estudio.

Año	Total (2363)	Meropenem (318 [13,5%] auditorías)				<i>p</i> (AR y RR)
		Total	Adecuado (222 [69,8%])	Inadecuado (96 [30,2%])		
				Grupo AR (66 [69,7%]) n (%)	Grupo RR (30 [31,3%]) n (%)	
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
2014-2015	858 (36,3)	87 (27,7)	51 (23)	28 (42,4)	8 (26,7)	0,14
2015-2016	628 (26,6)	92 (28,9)	77 (34,7)	11 (16,7)	4 (13,3)	0,77
2016-2017	485 (20,5)	70 (22,2)	48 (21,6)	14 (21,2)	8 (26,7)	0,55
2017-2018	392 (16,6)	69 (21,7)	46 (20,7)	13 (19,7)	10 (33,3)	0,14

Los años del estudio comienzan el 1 marzo y finalizan el 28 de febrero.

Un total de 12 (12,5%) pacientes fallecieron durante el estudio (mortalidad global), 11 (16,4%) de ellos en el grupo AR, detectándose una tendencia significativa en este grupo, $p=0,08$. No obstante, solo en 4 (33,3%) casos la mortalidad estuvo relacionada con la infección y no hubo diferencias significativas entre grupos AR y RR. Se registraron 6 (6,3%) fallecimientos 30 días después del alta, 2 (33,3%) de ellos fueron relacionados con la infección (ambos en el grupo AR). Un total de 4 (4,1%) pacientes requirieron tanto UCI como cirugía tras la valoración del equipo PROA. Por último, 26 (31%) pacientes auditados requirieron reingreso antes de 30 días tras su alta, 16 (61,6) de ellos

relacionados con la infección. Por otra parte, hubo en total 7 (7,3%) infecciones por *C. difficile* tras la realización de la auditoría del equipo PROA, 4 (6,1%) en el grupo AR y 3 (10%) en el grupo RR, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos analizado. (Tablas 19 y 20).

Tabla 19: Mortalidad, necesidad de UCI, intervención quirúrgica y desarrollo de diarrea por *C. difficile* la valoración por el equipo PROA de los pacientes evaluados.

	TOTAL	AR	RR	<i>p</i>
Mortalidad,				
Global, n/PROAs totales (%)	12/96 (12,5)	11/66 (16,4)	1/30 (3,3)	0,08
Relacionada con la Infección, n/global (%)	4/12 (33,3)	3/11 (27,3)	1/1 (100)	0,33
Global a 30 días, n/PROAs totales (%)	6/96 (6,3)	4/66 (6,1)	2/30 (6,7)	1
Relacionada con la infección a 30 días, n/global a 30 días	2/6 (33,3)	2/4 (50)	0/2 (0)	0,53
UCI post PROA, n/PROAs totales (%)	4/96 (4,1)	3/66 (4,5)	1/30 (3,3)	0,98
Cirugía post PROA, n/PROAs totales (%)	4/96 (4,1)	2/66 (3)	2/30 (6,7)	0,59
Diarrea por <i>C. difficile</i>	7 (7,3)	4 (6,1)	3 (10)	0,37

Tabla 20: Reingreso antes de 30 días tras el alta y aislamiento microbiológico en reingreso de los pacientes evaluados.

	TOTAL	Grupo AR	Grupo RR	<i>p</i>
Reingreso a 30 días, n/PROAs de pacientes dados de alta (%)	26/84 (31)	18/55 (32,7)	8/29 (27,6)	0,80
Relacionada con la Infección, n/PROAs de pacientes con reingreso a 30 días (%)	16/26 (61,6)	12/18 (66,7)	4/8 (50)	0,66
Aislamiento microbiológico, n/PROAs con ingresado relacionado con infección (%)	11/16 (68,9)	9/12 (75)	2/4 (50)	0,54
Mismo microorganismo, n/PROAs con aislamiento microbiológico (%)	3/11 (27,3)	3/9 (33,3)	0/2 (0)	0,98

La mediana de días ingresados de los pacientes auditados con prescripción inadecuada de meropenem fue de 16 (10,3-28,5). La mediana de días de ingreso tras la valoración por parte del equipo PROA hasta el alta fue de 6 (3-14) sin detectarse diferencias significativas entre grupos. Desde la valoración por el equipo PROA hasta la suspensión de meropenem transcurrieron una mediana 1 (0-2,8) días, con una diferencia significativa a favor del grupo AR, $p<0,001$. Los pacientes permanecieron un total de 5 (2-12) días con meropenem hasta el día del alta con una diferencia a favor del grupo RR ($p=0,01$). No obstante, el total de días desde que finalizaron un antibiótico distinto a meropenem hasta el alta fue de 1 (0-4,8). No se encontraron otras diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados salvo las antes mencionadas (Tabla 21).

Tabla 21: Mediana de días transcurridos de diversos procesos de los pacientes evaluados.

	TOTAL N= 96 (100%)	AR N=66 (68,7%)	RR N= 30 (31,3%)	<i>p</i>
Desde ingreso hasta alta, (Q1-Q3)	16 (10,3-28,5)	15 (11-29,5)	17 (9-27,5)	0,89
Desde PROA hasta alta, (Q1-Q3)	6 (3-14)	6 (2-11,8)	7 (3-17,8)	0,34
Desde PROA hasta suspensión de meropenem, (Q1-Q3)	1 (0-2,8)	0 (0-1)	4 (2-6,3)	<0,001
Desde PROA hasta suspensión de ATB distinto a meropenem, (Q1-Q3)	1 (0-4,8)	0 (0-5)	1 (0-4,3)	0,28
Desde suspensión meropenem a alta, (Q1-Q3)	5 (2-12)	6 (3-12,5)	2 (1-11,3)	0,01
Desde suspensión de ATB distinto a meropenem a alta, (Q1-Q3)	1 (0-4,8)	0 (0-5)	1 (0-4,3)	0,67

La mediana de días de tratamiento con meropenem fue significativamente menor en el grupo AR, que en el grupo RR ($p<0,001$). Este resultado también se expresó en términos de DDD, DDD/1000 estancias y DOT/1000 con hallazgos similares. El coste global fue de

17.077 € (9.320,3-34.261,3), sin encontrarse diferencias significativas entre grupos, aunque siendo menor en el grupo AR (14.903€) respecto al RR (18.412,9€). (Tabla 22).

Tabla 22: Consumo de meropenem y coste global, expresado en €, de la asistencia de los pacientes ingresados.

	TOTAL N= 96 (100%)	Grupo AR N=66 (68,7%)	Grupo RR N= 30 (31,3%)	Valor P
DDD, mediana (Q1-Q3)	9,8 (7,5-13,4)	8,5 (6,9-11,6)	12,5 (9-21,3)	<0,001
DDD/1000 estancias, mediana (Q1-Q3)	0,042 (0,032- 0,058)	0,037 (0,030-0,051)	0,054 (0,039-0,091)	<0,001
DOT/1000 estancias, mediana (Q1-Q3)	0,034 (0,026-0,043)	0,030 (0,022-0,039)	0,043 (0,034-0,066)	<0,001
Días de tratamiento con meropenem, mediana (Q1-Q3)	8 (6-10)	7 (5-9)	10 (7,8-15,3)	<0,001
Coste global de la asistencia, mediana (Q1- Q3)	17.077 (9.320,3-34.261,3)	14.903 (8.995,1-34.285)	18.412,9 (9.947,4-35.449,2)	0,51

Por último, en el grupo AR, cuando el equipo PROA recomendó desescalar el tratamiento y el médico responsable del paciente siguió dicha recomendación, se estimó un ahorro en el consumo de meropenem de 4 (1-8) días. Se asumió que el antibiótico recomendado para desescalar por el equipo PROA se mantuvo durante el mismo número de días que si se hubiera continuado con el tratamiento con meropenem. Por otra parte, en el grupo RR se observó que el motivo más común para finalizar el tratamiento con meropenem fue la *suspensión* en 19 ocasiones (63,3%), seguido del *desescalado* en 11 ocasiones (36,7%).

DISCUSIÓN

1. Impacto del seguimiento del PROA en pacientes con alta comorbilidad

Los PROA son herramientas que han demostrado su eficacia en la reducción del consumo de antiinfecciosos sin perjudicar los resultados clínicos, tal y como se muestra entre otros en el documento PROA del año 2012 (13), en dos recientes metaanálisis (95,96), y en un estudio relacionado con el exceso en la prescripción de antibióticos durante la pandemia COVID19 (97). El presente trabajo tiene como objetivo profundizar en el impacto clínico del seguimiento de una recomendación de un PROA en la prescripción de meropenem. Uno de los resultados más llamativos del estudio ha sido la diferencia hallada entre los grupos AR y RR respecto a la comorbilidad. La comorbilidad es una medida importante en la evaluación del riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedades crónicas y se relaciona con la gravedad de la infección (98–100). En este estudio, se utilizó el índice de comorbilidad de Charlson para evaluar la comorbilidad de los pacientes auditados (101). Este índice considera que los pacientes con una puntuación mayor a 3 puntos poseen una comorbilidad elevada. En nuestro estudio, tanto los pacientes del grupo AR como del grupo RR, tenían una puntuación elevada con una mediana superior a 6 puntos. Además, se puede observar una diferencia significativa a favor del grupo AR (7 puntos versus 6 puntos, $p=0,02$). Esta elevada puntuación y su diferencia a favor del grupo AR podría explicarse por la gran cantidad de auditorías (33,3% del total) realizadas a pacientes a cargo del servicio de Oncología y su alto índice de seguimiento de la recomendación (87,5%), ya que este índice otorga 6 puntos a aquellos pacientes con una neoplasia sólida metastática (101). En esta línea, Merino y cols (102) evaluaron el impacto de un PROA en pacientes con

bacteriemia, comparando un periodo previo a la implantación del PROA (período pre-PROA) con uno posterior a su implantación (período post-PROA). En ambos períodos, la mayoría de los pacientes tenían una comorbilidad elevada definida por un índice de Charlson mayor de 3 puntos, con una diferencia significativa en el grupo post-PROA, $p=0,018$. Los resultados demostraron que un PROA mejora la adecuación de la antibioterapia y el control del foco infeccioso en pacientes con bacteriemia, incluso en pacientes con comorbilidad elevada. Es importante destacar que el estudio excluyó a pacientes ingresados en UCI y tuvo una proporción mayor de pacientes quirúrgicos en el grupo post-PROA, lo cual pudo haber influido en los resultados obtenidos.

Nuestros resultados sugieren que en pacientes con una elevada comorbilidad el PROA no empeora los resultados clínicos por lo que no debería ser un argumento para mantener pautas antibióticas inadecuadas con antibióticos de amplio espectro que no son necesarios.

2. Impacto de los resultados microbiológicos en el seguimiento de la recomendación del equipo PROA

La toma de muestras para cultivo previo al inicio de un antiinfeccioso es una práctica clínica recomendada (103–107). En nuestro estudio, el 93% de los pacientes auditados disponía de cultivos previo al inicio del tratamiento antiinfeccioso. Este porcentaje fue significativamente superior en los pacientes del grupo AR que en los del grupo RR (65 [98,5%] vs 25 [83,3%], OR 13 (1,45-116,86), $p=0,01$). En el 54,4% de los cultivos se obtuvo al menos un aislamiento microbiológico del microorganismo responsable del síndrome infeccioso, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos (54,5% en

el grupo AR y 52% en el grupo RR). Este resultado sugiere que los médicos responsables tienen una mayor probabilidad de seguir la recomendación del equipo PROA en aquellos pacientes que presentan cultivos previos al inicio del tratamiento antiinfeccioso, incluso si los mismos son negativos, ya que es posible que esto ayude a descartar la presencia de microorganismos resistentes a antibióticos de amplio espectro. En la literatura, hay suficiente evidencia que avala desescalar la antibioterapia si los cultivos son negativos (108–112). El estudio de Bultas y cols (113) realizado en pacientes ingresados por neumonía, no encontró diferencias en términos de mortalidad, reingreso o necesidad de re-escalar cuando desescaló empíricamente desde un antiinfeccioso de amplio espectro a una quinolona en pacientes con cultivos negativos. En otro estudio, Kim y cols (114) evaluaron en pacientes con sepsis o shock séptico con cultivos negativos el impacto de la retirada de la cobertura frente a grampositivos (glicopéptido). Para ello realizaron un estudio de cohortes con 2 grupos, uno en el que suspendieron el glicopéptido tras la ausencia de aislamiento microbiológico y otro grupo en el que lo mantuvieron. En 42 (45,6%) de los 92 pacientes el glicopéptido fue suspendido sin observarse diferencias significativas en mortalidad, (14% y 24% respectivamente, $p>0,05$). Sin embargo, el grupo que mantuvo el glicopéptido registró un aumento significativo de la toxicidad renal, OR 5,54, CI (1,49-20,60), $p=0,011$. Es de destacar que dicho estudio excluyó de la cohorte pacientes en los que se requería terapia frente microorganismos grampositivos (por ejemplo, endocarditis infecciosa) o infecciones de orina. En ambos estudios, al igual que en el nuestro, puede observarse como la desescalada o suspensión de un antiinfeccioso iniciado de manera empírica en pacientes con cultivos recogidos, pero negativos, no se traduce en un empeoramiento clínico y sí

en un ahorro en el consumo, además de minimizar riesgos por efectos secundarios y selección de mecanismos de resistencia.

Respecto a los cultivos de vigilancia, cuya utilidad es identificar la colonización por microorganismos multirresistentes, hubo una mayor identificación de microorganismos multirresistentes en el grupo AR con una diferencia significativa a su favor, 45,5% vs 19,2% en el grupo RR, OR 3,5 (1,06 – 11,52), $p=0,03$. Estos datos sugieren que disponer de información microbiológica y de un aislamiento microbiológico, aumenta la aceptación de la recomendación del equipo PROA por parte del médico prescriptor. El riesgo de desarrollar una infección por el mismo microorganismo por el cual un paciente está colonizado es controvertido, no obstante, cada vez hay más trabajos que apuntan a una posible relación. De tal forma, Souverein y cols (115) realizaron un estudio de cohortes en 1133 pacientes de los cuales 68 (6,1%) estaban colonizados por un BGN multirresistente. En 22 pacientes se identificó una infección por un BGN multirresistente, 8 en pacientes colonizados previamente y 14 en los 1065 restantes. Se encontró una diferencia significativa en el riesgo de desarrollo de infección si el paciente se encontraba colonizado previamente con un OR 7,1 (2,8-18,1), $P<0,05$, lamentablemente el estudio no especificó comorbilidades de los pacientes, como pueden ser presencia de inmunosupresión o lugar de ingreso. Por otra parte, Cano y cols (116) llevaron a cabo un estudio de cohortes para averiguar la posible asociación entre la colonización rectal por *K. pneumoniae* productora de KPC y una eventual infección por este BGN. Para ello seleccionó 1244 pacientes, 1078 no colonizados y 166 colonizados. Se identificó una infección por este BGN en 78 (47%) pacientes previamente colonizados a nivel rectal y ninguna infección en los pacientes no colonizados. Estos datos cobran especial importancia en el paciente grave y/o con

comorbilidad elevada, ya que el inicio de un tratamiento empírico inadecuado, se asocia a un aumento de la morbi-mortalidad (117–119). Giannella y cols (120) realizaron un estudio multicéntrico de casos y controles comparando pacientes colonizados por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas frente a pacientes colonizados por el mismo microorganismo y que además tenían una bacteriemia. Identificaron que el ingreso en UCI, la realización de un procedimiento abdominal invasivo y la administración de quimio o radioterapia, eran factores de riesgo independientes ($P < 0,05$) para el desarrollo de bacteriemia por dicho microorganismo en los pacientes con colonización digestiva. Además, propusieron una escala de riesgo en base a estos factores de riesgo para guiar la elección de tratamiento antibiótico empírico en pacientes colonizados por dicho microorganismo, siempre y cuando el paciente no estuviese grave (sepsis o shock séptico). De tal forma, una puntuación < 2 tenía un valor predictivo negativo en la escala de 96% (92,8–98,1), haciendo improbable que el microorganismo colonizador fuera responsable del cuadro infeccioso.

El trabajo de Cano y cols (121), validó esta escala para el inicio del tratamiento empírico en una cohorte prospectiva de 94 pacientes colonizados por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas reforzando la utilidad de los cultivos de vigilancia epidemiológica y por tanto el valor de este dato microbiológico en una auditoría. Por último, el estudio de Vehreschild y cols (122) realizado en pacientes hematológicos demostró que la colonización previa por una enterobacteria resistente a cefalosporinas de 3ª generación aumentaba hasta 52 veces el riesgo de una eventual bacteriemia producida por el mismo microorganismo, OR 52 (5,71-473,89), $P < 0,05$. Por lo tanto, los cultivos de vigilancia epidemiológica pueden ser una herramienta útil a la hora de realizar una auditoría aportando un valor complementario (como la obtención de cultivos del sitio

de infección), especialmente en pacientes con ingreso en UCI, cirugía abdominal invasiva o que hayan recibido quimio o radioterapia.

Por último, en nuestro estudio observamos como se producen un total de 7 (7,3%) episodios de diarrea de *C. difficile*, 4 (6,1) en el grupo AR y 3 (10%) en el RR, sin observarse diferencias significativas entre grupos. La disminución de los episodios de diarrea por *C. difficile* está descrita típicamente como un objetivo PROA (13). En nuestro caso el número de episodios de diarrea es similar en ambos grupos, pudiendo no encontrar diferencias debido al escaso tamaño muestral.

3. Impacto de la valoración del equipo PROA en diferentes ámbitos-escenarios

3.1 ¿Existen diferencias en el seguimiento de la recomendación dependiendo del servicio responsable del paciente?

El servicio más auditado por la utilización inadecuada de meropenem fue Oncología, con un total de 32 (33,3%) auditorías. Sin embargo, también fue el servicio que más siguió la recomendación del equipo PROA con un 87,5% de seguimiento global y una diferencia significativa a favor del grupo AR frente RR, OR 0,21 (0,07-0,67), $p=0,005$.

El segundo servicio con más auditorías por utilización inadecuada de meropenem fue Medicina Interna con un total de 17 (17,7%) auditorías. En contraste, fue el servicio con menor seguimiento de las recomendaciones del equipo PROA, con un 58,9% en el grupo RR y con una diferencia significativa a su favor cuando se comparó con el grupo AR, OR 4,21 (1,41-12,55), $p=0,01$.

Además, también se observó un seguimiento en el 100% de las auditorías cuando estas se dirigían a un paciente a cargo de un equipo quirúrgico (8 auditorías) frente a un equipo médico (88 auditorías), lamentablemente no se halló una diferencia significativa ($p=0,06$), muy probablemente por falta de potencia estadística en el estudio. Sartelli y cols (123) llevaron a cabo un estudio pre y post implantación de un PROA en un servicio quirúrgico consiguiendo reducir el consumo de antibióticos en un 18,8% de los pacientes, y en concreto, el de piperacilina-tazobactam en un 33,7% ($P<0,05$). Se redujo el uso de meropenem en un 68% ($P<0,05$) y el de levofloxacino en un 45% ($P<0,05$) sin que ello tuviese ningún efecto negativo en el pronóstico del paciente (mortalidad, tiempo de ingreso o reingreso a 30 días).

Estos resultados permitirían considerar al PROA como una herramienta de formación a médicos prescriptores. Por una parte, localizaría los servicios en los que meropenem podría ser más fácilmente optimizable y por otra parte permitiría adaptar la estrategia formativa más adecuada a cada uno de ellos. Es decir, habría servicios donde se haría más hincapié en formación sobre desescalado y suspensión dado el elevado número de seguimiento de las recomendaciones (Oncología y equipos quirúrgicos) y otros servicios donde habría que centrarse en mejorar la adherencia a las recomendaciones e indagar en el motivo del bajo seguimiento de las recomendaciones (Medicina Interna).

3.2 Impacto sobre el motivo y la recomendación establecida

En los casos en los que meropenem fue considerado inadecuado por valorarse como *innecesario*, los prescriptores seguían con más frecuencia la recomendación cuando la propuesta era *suspender* el tratamiento que cuando era *disminuir espectro*, 83,3%, OR 3,05 (1,03-8,99, $p=0,04$). Russell y cols (124) analizaron de manera retrospectiva la

utilización de meropenem en 107 pacientes hospitalizados. En 14 (13,1%) de ellos, PROA realizó una recomendación en cuanto al uso de meropenem. Cuando la recomendación fue suspender el tratamiento, llevada a cabo en el 57% de los pacientes, el seguimiento de la recomendación fue del 100%. Conlon-Bingham y cols (125) observaron unos resultados similares en un estudio cuasi-experimental donde auditaron 75 pacientes tratados con meropenem. El equipo PROA recomendó la suspensión del tratamiento en el 47% de los casos, consiguiendo una disminución en el consumo de meropenem. Valerie Xue Fen y cols (126), realizaron un estudio similar al nuestro, donde evaluaron la prescripción de meropenem en pacientes cuya indicación no se ajustaba a las guías locales. En las 158 auditorías realizadas, 114 (72,2%) fueron consideradas inadecuadas. Los motivos para considerar inadecuada una prescripción fueron la *duración prolongada y la ausencia de indicación del fármaco* en 71 (63%) auditorías, seguido de *dosificación incorrecta* en 24 (20%) auditorías y por último, el *exceso de espectro de actividad por la identificación de un organismo susceptible a desescalado* y en 19 (17%) auditorías. El seguimiento global de las recomendaciones fue del 47%. En nuestro estudio no hubo auditorías por dosis incorrectas, ya que en la CUN el servicio de Farmacia Hospitalaria monitoriza las prescripciones en tiempo real y recomienda ajuste de dosis en caso de considerarse necesario, ni hubo tratamientos no adecuados cuando se disponía de aislamiento microbiológico y antibiograma. En cuanto a las recomendaciones de las auditorías inadecuadas del estudio de Valerie Xue Fen y cols, lo más frecuente fue suspender el carbapenémico, en un 35% de los casos, y desescalar en el 32%, con un seguimiento del 34% y 40%, respectivamente. Este mismo estudio también analizó los motivos por los cuales el médico responsable del paciente no seguía la recomendación, siendo los más frecuentes la *decisión del médico prescriptor* (60%), sin especificar más

detalles, *el paciente aún se encuentra enfermo y por ello no hay intención de desescalar* (20%), *el paciente está mejorando y por lo tanto es preferible no desescalar* (12%) y *hay una cirugía próxima* (4%). Estos últimos 3 motivos representan un elevado porcentaje (36%) de falta de seguimiento de la recomendación PROA, lo que sugiere la necesidad de implementar estrategias formativas para mejora en la adherencia a las recomendaciones PROA. En la literatura hay trabajos donde puede observarse que un desescalado no conlleva un empeoramiento clínico en el paciente crítico (127–130), como también puede observarse en nuestro estudio. Sobre los resultados del estudio de Valerie Xue Fen y cols, es preciso aclarar que el estudio está realizado en pacientes pediátricos y pacientes de UCI, y el mismo estudio recalca que los pacientes cuya recomendación fue rechazada se encontraban más graves y habían recibido antibioterapia de amplio espectro previa al ingreso actual, hechos que podrían influir de manera negativa en el seguimiento de la recomendación. Ni Riain y cols (131) realizaron un estudio en el cual comparaban el seguimiento de la recomendación de un equipo PROA centrándose únicamente en el consejo *desescalar*. Se auditaron un total de 33 pacientes, recomendando *desescalar* en 18 (55%) y siguiendo el médico responsable la recomendación en 12 (66%) casos. Estos datos son similares a los obtenidos en nuestro estudio si bien tiene la importante limitación del bajo número de pacientes incluidos. García y cols (132) realizaron un estudio pre y post- implantación de un PROA durante 4 años. Incluyeron un total de 852 pacientes en los que la prescripción de meropenem fue inadecuada en 330 (38,7%), y la recomendación se siguió en 269 (81,5%) pacientes. El estudio indica que el elevado índice de seguimiento de la recomendación puede deberse a que fue llevado a cabo en un hospital de tamaño medio (350 camas), lo cual, como sucede en nuestro caso, facilita la implementación de equipos PROA y la comunicación

interpersonal. Lew y cols (133) analizaron 2433 auditorías de pacientes tratados con meropenem con una recomendación PROA de desescalar o suspender, encontrando un motivo inadecuado en 428 (17,6%) auditorías. Posteriormente el estudio realizó un subanálisis seleccionando 300 auditorías al azar para analizar la recomendación y el grado de seguimiento. La recomendación *suspensión* se observó en 113 (37,7%) auditorías y fue seguida en 84 (74,3%) con diferencia significativa frente a no seguimiento. Por el contrario, la recomendación *desescalado* se observó en un total de 187 (62,3%) pacientes con un seguimiento de la recomendación en 120 (64,2%) sin hallarse diferencia significativa respecto al no seguimiento.

3.3 ¿Influye el antibiótico recomendado para desescalar en el seguimiento de la recomendación?

Cuando la recomendación del equipo PROA era desescalar espectro de actividad, se observó una diferencia significativa cuando el antibiótico recomendado era un carbapenémico de clase 1 (ertapenem). Ertapenem fue recomendado en un total de 14 (21,2%) de las 66 auditorías en las que se recomendaba desescalar meropenem y en estos casos, el seguimiento fue del 100%, OR 1,50 (1,21-1,86), $p=0,001$ cuando se comparaba con el resto de los antibióticos recomendados para desescalar. Este cambio además de ser potencialmente positivo desde el punto de vista ecológico, podría sugerir que el médico prescriptor de meropenem es más propenso a desescalar a ertapenem que a otro tipo de antibiótico, posiblemente porque el paciente sigue estando tratado con un carbapenémico y además porque el espectro de desescalado es el menor de todos los recomendados, ya que ertapenem únicamente deja ser efectivo frente BGN

no fermentadores (como *Pseudomonas* spp). Este resultado puede ser la base de una estrategia formativa en un futuro para mejorar la utilización de carbapenémicos (tanto clase 1 como clase 2) en médicos prescriptores. Es posible también que la recomendación de desescalado a ertapenem sea más efectiva en pacientes colonizados por microorganismos resistentes a cefalosporinas de 3ª generación, pero dado el tamaño muestral limitado de nuestro estudio, este resultado no se puede confirmar. En cualquier caso, estos hallazgos respaldan la utilidad de tomar cultivos de vigilancia epidemiológica como herramienta para facilitar el desescalado de antibióticos.

Respecto a otros antibióticos recomendados para desescalar meropenem, las quinolonas (levofloxacino y ciprofloxacino) fueron los antibióticos más utilizados (31,8%), seguido del antes mencionado ertapenem (21,2%) y finalmente piperacilina-tazobactam (18,2%). Rojas-Bomnilla y cols (134) realizaron un estudio pre y post implantación del PROA analizando su impacto en la utilización de antibióticos de amplio espectro. Observaron una disminución de la utilización de meropenem (expresado en viales/año) de 265 a 246 y un aumento del número de viales/año de piperacilina-tazobactam (de 12,5 a 54) y de levofloxacino (de 0 a 8,5), todo ello con una diferencia significativa respecto a la disminución del consumo de meropenem y del aumento de piperacilina-tazobactam y levofloxacino ($P < 0,05$).

Por último, en nuestro estudio los fármacos más frecuentemente combinados con meropenem fueron aquellos que ampliaban espectro de actividad, con cobertura frente a microorganismos grampositivos (vancomicina, linezolid o daptomicina), en un total de 62,2% de las auditorías. Nuestros resultados concuerdan con la literatura revisada, y es lógico pues las guías de actuación en infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, suelen incorporar cobertura frente a microorganismos grampositivos (135–138).

3.4 ¿Es útil un equipo PROA para disminuir el consumo de meropenem?

La diferencia en el consumo de meropenem entre los grupos AR y RR fue de 0,017 DDD, con una diferencia significativa a favor del primero, 0,037 AR y 0,054 RR, $P < 0,001$. La mediana de DOT/1000 pacientes fue 0,034 (0,026-0,043), siendo 0,030 en el grupo AR y 0,043 en el RR ($P < 0,001$). Nuestros resultados también han sido descritos por otros grupos como el de Riain y cols (131), quienes describen una disminución de más de 9 días de tratamiento de meropenem cuando se seguía la recomendación PROA (4,5 días) en comparación con cuando no se seguía (14 días), $p = 0,001$. Al igual que nuestro trabajo, también se trata de un estudio retrospectivo y unicéntrico, aunque el tamaño muestral era de tan solo 33 pacientes, y el periodo de estudio fue solo de 4 semanas. Yea-Yuan Chang y cols (107) encontraron una reducción en el consumo de meropenem de un 34,9% en su estudio cuando comparaban un periodo previo a la implantación del PROA con un periodo posterior a su puesta en marcha. Esta disminución de resistencias debe ser interpretada con cautela, ya que el inicio del PROA se acompañó de otras medidas como un refuerzo en el control de la infección (lavado de manos y la limpieza medioambiental), las cuales pueden influenciar en el resultado a modo de sesgo. Ko y cols (139) realizaron una estrategia de ahorro de carbapenémicos en pacientes oncológicos utilizando cefepime en aquellos con neutropenia febril y escalando a piperacilina-tazobactam más aminoglicósido en vez de meropenem si permanecían inestables tras 72 horas del inicio de cefepime. Se trataba de un estudio pre y post implantación de un PROA en el que se objetivó un descenso de las DOT de meropenem,

(78,43 DOT en el grupo pre intervención y 67,43 DOT en el grupo post intervención, $p=0,018$), sin producirse cambios significativos en mortalidad, aunque con un aumento del consumo de piperacilina-tazobactam. El grupo post intervención PROA, se acompañó de un aumento significativo en el porcentaje de resistencia a piperacilina-tazobactam en las enterobacterias aisladas en hemocultivos (0,29 por 1000 pacientes/día pre intervención y 1,42 por 1000 pacientes/día post intervención, $p=0,018$), sin cambios en las resistencias a carbapenémicos. Kirk y cols (140) realizaron un estudio en pacientes con neutropenia febril con una política PROA restrictiva (precisando autorización para el uso de meropenem), favoreciendo así el uso de alternativas como piperacilina-tazobactam o cefalosporinas de 3^º generación con actividad antipseudomónica de acuerdo a guías locales. Los autores observaron un descenso significativo de DOT de meropenem, y por lo tanto de su consumo ($p=0,001$), a cambio de un aumento similar en el consumo de piperacilina-tazobactam ($p=0,001$). Lamentablemente el estudio no incorpora objetivos clínicos (como la mortalidad, día de ingreso o costes) ni datos sobre la aceptación por parte del médico prescriptor de este tipo de intervenciones. Madran y cols (141) realizaron un estudio pre versus post implantación de PROA en pacientes con neutropenia febril con disminución del consumo de meropenem en términos de suspensión/desescalada ($p<0,001$), logrando además un descenso significativo en el consumo de vancomicina ($p=0,01$) y de las quinolonas ($p=0,004$). En este estudio es de destacar que está realizado en una población inmunodeprimida con neutropenia febril. En contraposición, en nuestro estudio no había pacientes neutropénicos.

3.5 ¿Impacta la valoración PROA en la estancia de un paciente?

En nuestro estudio, la disminución del consumo de meropenem no fue reflejada en un aumento significativo de los días de ingreso (estancia), que fue de 15 días (11-29,5) en el grupo AR y 17 (9-27,5) en el RR, $p=0,89$. Existe controversia en cuanto a la efectividad del PROA en la reducción de los días de ingreso. Por una parte, hay trabajos como el realizado por Kallen y cols (142) en el que mediante un estudio multicéntrico compararon más de 9000 pacientes en un modelo pre y post intervención PROA. En el estudio se observó un descenso en la estancia media de 9,5 días (grupo pre-intervención) a 9 días (grupo post intervención), $P<0,001$, sin que esto produjese un aumento de ingresos en UCI o de la mortalidad global. Las diferencias observadas entre este estudio y el nuestro pueden ser debidas a la diferencia de tamaño muestral (más de 90 veces superior en el estudio de Kallen y cols). Es posible que en nuestro estudio, con un tamaño muestral similar, también pudiéramos detectar diferencias entre los 2 grupos analizados. El estudio de García y cols (132), objetivó en el brazo de seguimiento de la recomendación una estancia media de 17,6 días y de 26,2 días en el grupo de no seguimiento de la recomendación de consejo PROA, $P<0,001$. El estudio no analiza específicamente los motivos por los cuales se consigue una reducción en los días de ingreso, aunque hay que destacar que se trataba de un diseño pre y post intervención con un análisis de solo 4 meses durante el período pre intervención y de 3 años en el post intervención, en contraposición al nuestro, que se trataba de un estudio de aceptación del seguimiento y con una duración global de 4 años. Por otra parte, su estudio contaba con un total de 330 auditorías frente a 96 del nuestro, lo que puede favorecer el hallar diferencias significativas al contar con mayor tamaño muestral. Por

último, su estudio no incluía pacientes ingresados en área de críticos (UCI o AHE), a diferencia del nuestro con 18 (18,8%) de los 96 pacientes evaluados. Los pacientes ingresados en área de críticos (UCI y/o AHE) son pacientes más complejos que pueden requerir ingresos más prolongados que los pacientes ingresados en una unidad de hospitalización convencional. Esta situación podría ayudar a explicar la ausencia de significación en este resultado. El trabajo de Fukuda y cols (143) encontró una tendencia no significativa entre la estancia media del grupo post intervención PROA comparado con el grupo pre intervención, con 15,9 y 16,6 días, respectivamente, $p=0,09$, resultados similares a nuestro estudio. El estudio realizado por Moghnieh y cols (144), donde se evaluó el impacto del PROA en un modelo pre y post intervención, tampoco encontró diferencias en la estancia media (3,57 y 3,58 días, respectivamente, $p=0,91$). Por último, Horikosi y cols (145) en un estudio pre y post intervención PROA, y en el que únicamente evaluaron pacientes ingresados en unidad de onco-hematología, obtuvieron resultados comparables a los nuestros con una disminución no significativa en la estancia de 72,5 a 62,1 días, $p=0,66$. En cualquier caso, en los trabajos revisados no se ha encontrado ninguna referencia de estudios en los cuales PROA aumente, de forma significativa o no, la estancia hospitalaria y además, en los estudios en los cuales no hay diferencias significativas, la estancia media es menor que la del grupo PROA.

3.6 Impacto de la valoración por el equipo PROA en la mortalidad y la necesidad de reingreso

Nuestros resultados tampoco se vieron acompañados de un aumento en la mortalidad o reingreso evaluado a los 30 días tras el alta. Respecto a la mortalidad, debemos

diferenciar la mortalidad relacionada con la infección de la mortalidad global. En nuestro estudio, un 33,3% del total de las auditorías se realizaron sobre pacientes oncológicos, con un elevado índice de Charlson (mediana global >6 puntos). En estas auditorías de pacientes oncológicos, en un 87,5% su médico responsable siguió la recomendación del equipo PROA. El elevado número de pacientes oncológicos con una comorbilidad superior en el grupo AR, puede justificar que la mortalidad global en este grupo (11 [16,4%] pacientes) sea superior, aunque no significativamente, respecto a la mortalidad del grupo RR (1 [3,3%] pacientes), $p=0,08$. No obstante, los fallecimientos relacionados con la infección fueron solo de 3 pacientes en el grupo AR (un 27,3% de la mortalidad global) y de 1 paciente del grupo RR (100% de la mortalidad global), también sin diferencias significativas, $p=0,33$. Se observaron resultados similares en la mortalidad global a los 30 días, (4 [6,1%] en el grupo AR y 2 [6,7%] en el grupo RR; $p=0,98$) y en la mortalidad relacionada con la infección a 30 días (2 [50%] en el grupo AR y 0 [0%] en el grupo RR; $p=0,53$). Xue fen y cols (126) compararon un grupo de seguimiento de recomendación PROA y el grupo de rechazo de recomendación en la prescripción de carbapenémicos, observándose una mortalidad global a 30 días del 15% en el grupo de rechazo y 0% en el grupo de seguimiento, $p=0,015$. No obstante, cuando se analizó la mortalidad a 30 días relacionada con la infección, esta fue un 6% menor en el grupo de rechazo de la recomendación y 0% en el de aceptación, $p=0,29$ (similares datos que los observados en nuestro estudio). Estos resultados deben ser tomados con cautela pues la valoración PROA de este estudio se llevó a cabo en pacientes ingresados a cargo de servicios de Pediatría y Ginecología. Otros trabajos también muestran resultados similares a los nuestros. Por ejemplo, en el trabajo de García y col (132) no se objetivaron diferencias significativas en el grupo de seguimiento de la recomendación PROA vs el

grupo de no seguimiento, en términos de mortalidad global, 11,2% y 16,04%, $P=0,28$, ni de mortalidad relacionada con la infección, 4,5% y 9,8%, $p=0,11$ respectivamente. Es importante destacar que en este trabajo no especifica los servicios ni el tipo de paciente que valora, aunque posee un índice de Charlson similar al nuestro con una mediana de 5 puntos. Se observaron resultados similares en el estudio de Ni Riain y cols (131), que realizó un estudio de seguimiento vs no seguimiento de la recomendación PROA en la prescripción de meropenem. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad global, 33% y 24 %, $P>0,05$. Por último, en el trabajo de Moghnieh y cols, (144), un estudio pre y post-intervención de una implantación de un PROA, tampoco objetivaron diferencias en la mortalidad global entre grupos, (diferencia 3,55%, $p=0,6$). Por lo tanto, los estudios analizados van en la línea de que la puesta en marcha de un PROA mejora la prescripción sin empeorar significativamente los resultados clínicos en términos de mortalidad, ni global ni relacionada con la infección.

3.7 ¿Influye la valoración por el equipo PROA en los costes globales de hospitalización?

La mediana de coste global de ingreso por paciente auditado fue de 17.077 € (9.320,3 - 34.261,3), siendo de 14.903 € (8.995,1 - 34.285) en el grupo AR y de 18.412,9 € (9.947,4 - 35.449,2) en el grupo RR, $p=0,51$. Si bien es cierto que resulta complicado comparar ambos grupos en términos económicos pues no tienen por qué tener un grupo relacionado con el diagnóstico similar, es de destacar que el grupo AR tenía un mayor número de pacientes oncológicos y con una comorbilidad elevada, lo que se podría haber traducido en un gasto más elevado, y sin embargo el coste de hospitalización fue

similar entre grupos. Este resultado es comparable a otros trabajos, en los cuales se observa que la implantación de un PROA mejora la calidad asistencial sin que suponga un incremento de los costes asociados a la hospitalización. En el estudio de Hurst y cols (146), en el que compararon un grupo pre-implantación de un PROA, con una mediana de gasto de 10.546 \$/1000 estancias y un grupo post implantación del programa, con un gasto de 10.451 \$/1000 estancias, no encontró tampoco diferencias significativas en cuanto a aumento de costes, $p=0,93$. El estudio de Seah y cols (126), en el cual compararon un grupo de seguimiento de recomendación PROA y un grupo de rechazo de recomendación en la prescripción de carbapenémicos, tampoco encontró diferencias entre grupos, aunque sí objetivó una tendencia hacia la significación estadística, con un coste de 10.843 \$ (2.556 – 116.839) en el grupo de seguimiento, y 17.470\$ (1.704 – 273.356) en el grupo de rechazo, $p=0,088$. Conviene destacar que la cuantificación del ahorro es un cálculo complicado de realizar, pues aunque como se ve en nuestro trabajo, aparentemente no hay un ahorro directo en costes, es difícil cuantificar el ahorro obtenido en aquellas auditorías en las que el equipo PROA recomendó una suspensión del antibiótico y esta recomendación se siguió, ya que si no se hubiera realizado dicha recomendación, meropenem hubiera estado prescrito más días con el consiguiente aumento de gasto en antiinfectivos. Otro aspecto difícil de valorar son los efectos adversos derivados de los antibióticos, como puede ser la insuficiencia renal por aminoglicosidos o glicopéptidos, esta última ya se mencionó anteriormente en el estudio de kim y col (114).

Por último, 26 (31%) de los 84 pacientes dados de alta, precisaron reingreso a los 30 días, 16 (61,2%) de ellos, por motivos relacionados con la infección. No hubo diferencias entre el grupo AR con 12 pacientes, y el grupo RR con 4 pacientes, $p=0,66$. El estudio de

Xue Fen y cols (126) no encontró diferencias en el reingreso a 30 días entre el grupo de aceptación de la recomendación PROA y el grupo que la rechazó (38% y 52% respectivamente, $p=0,21$). El mismo resultado puede observarse del estudio García y cols (132) donde requirió reingreso un 3,7% de los pacientes del grupo con aceptación de la recomendación PROA frente a un 4,9% de los pacientes del grupo que rechazó el seguimiento, $p=0,71$.

Además, de los pacientes que requirieron reingreso, no hubo diferencias tampoco entre grupos en cuanto aislamientos ni tampoco hubo ningún microorganismo resistente a carbapenémicos. El aumento de reingresos en el grupo AR pudo deberse al elevado índice de Charlson en este grupo, con diferencia significativa respecto al grupo RR, ya que los pacientes poseen mayor comorbilidad, y por tanto es más probable que reingresen.

Por lo tanto, podemos concluir que la puesta en marcha de un equipo PROA en la optimización del consumo de meropenem no conlleva ni un aumento de gasto ni un aumento de la necesidad de reingreso.

3.8 ¿Impacta el tiempo del programa en la prescripción de meropenem?

Durante el periodo de cuatro años desde el inicio del programa en marzo de 2014 hasta el final del período de reclutamiento en febrero de 2018, se observó una disminución en el número total de auditorías realizadas. En 2014 se llevaron a cabo 858 auditorías, lo que representó el 36,3% del total, mientras que en 2018 se realizaron 392 auditorías, que constituyeron el 16,6% del total. Asimismo, el número de auditorías enfocadas en

la prescripción de meropenem también disminuyó de 87 en 2014 (representando el 27,7%) a 69 en 2018 (representando el 21,7%). No obstante, se observó una ligera mejora en la prescripción adecuada de meropenem, con 51 auditorías (23%) en 2014 y 46 auditorías (20,7%) en 2018. Finalmente, el porcentaje de aceptación de las recomendaciones también disminuyó durante el mismo período de tiempo, comenzando en 28 auditorías (42,4%) en 2014 y disminuyendo a 13 auditorías (19,7%) en 2018, sin observarse diferencias significativas entre los grupos AR y RR. Estos datos contrastan con la literatura expuesta hasta ahora, por ejemplo el trabajo ya comentado de García y cols (132) obtuvo un aumento progresivo de la prescripción adecuada de meropenem, de 47,3% auditorías adecuadas en 2014 hasta 76,8% en 2017, a la vez que obtuvo una mejoría en la aceptación en la desescalada de meropenem, de 28% en 2014 hasta 58,8% en 2017.

4. Limitaciones y fortalezas del estudio

A pesar de que este estudio tiene algunas limitaciones, como su realización en un solo centro, su diseño observacional tipo casos y controles, el hecho de que sus datos se analizaron retrospectivamente y la falta de potencia para determinadas comparaciones, posee fortalezas también, ya que durante el periodo de estudio se han evaluado la totalidad de los servicios de la CUN. Además, se ha contado con un sistema informático de ayuda para la realización de auditorías y posterior recogida y análisis de los datos. Por último los miembros integrantes del equipo PROA han permanecido estables y sin cambios durante los 4 años de duración del estudio, lo que ha facilitado la uniformidad en la valoración de las auditorías (sumado al seguimiento de protocolos locales de la CUN).

CONCLUSIONES

1. El seguimiento de la recomendación de un equipo PROA ha reducido el consumo de meropenem en nuestro hospital durante el período de estudio, incluso en pacientes con elevada comorbilidad.
2. La reducción del consumo de meropenem no ha empeorado el curso clínico en términos de mortalidad global, mortalidad relacionada con la infección, mortalidad a 30 días, mortalidad a 30 días relacionada con la infección, estancia hospitalaria, necesidad de reingreso a 30 días o infección por *Clostridiodes difficile*.
3. El motivo más frecuente de utilización inadecuada de meropenem ha sido un espectro excesivo. La recomendación más frecuente emitida ha sido desescalar el tratamiento antibiótico.
4. La recogida de muestras para cultivo y de cultivos de vigilancia epidemiológica, previo al inicio del tratamiento antibiótico, podrían favorecer el seguimiento de una recomendación PROA.
5. El seguimiento de la recomendación PROA no ha aumentado el coste económico de la asistencia generada por los pacientes incluidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martens E, Demain AL. The antibiotic resistance crisis, with a focus on the United States. *J Antibiot (Tokyo)*. 2017 May;70(5):520–6.
2. Florez J. *Farmacología Humana* 5ª edición. Editorial Elsevier; 2008. 1192–1196 p.
3. Lederberg J. Infectious history. *Science*. 2000 Apr;288(5464):287–93.
4. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(4):933–51.
5. Antimicrobial consumption database (ESAC-net). European Centre for Disease Prevention and Control (online). Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database>. Consultado a 10/10/2022.
6. Suárez C, Gudiol F. Beta-lactam antibiotics. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(2):116–29.
7. Moellering RCJ, Eliopoulos GM, Sentochnik DE. The carbapenems: new broad spectrum beta-lactam antibiotics.. *J Antimicrob Chemother*. 1989 Sep;24 Suppl A:1–7.
8. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: Past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(11):4943–60.
9. Nicolau DP. Carbapenems: A potent class of antibiotics. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(1):23–37.
10. Georgopapadakou NH, Liu FY. Penicillin-binding proteins in bacteria. *Antimicrob*

- Agents Chemother. 1980;18(1):148–57.
11. Davies TA, Shang W, Bush K, Flamm RK. Affinity of doripenem and comparators to penicillin-binding proteins in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(4):1510–2.
 12. Jones RN, Huynh HK, Biedenbach DJ, Fritsche TR, Sader HS. Doripenem (S-4661), a novel carbapenem: Comparative activity against contemporary pathogens including bactericidal action and preliminary in vitro methods evaluations. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54(1):144–54.
 13. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo 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):9–16.
 14. Davies J. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiologia*. 1996;12(1):9–16.
 15. Bush K. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Oct;62(10):10–7.
 16. Jacoby G, Archer G. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *N Engl J Med*. 1991;324(9):601–12.
 17. Nikaido H. Antibiotic Resistance Caused by Gram-Negative Multidrug Efflux Pumps. *Clin Infect Dis*. 1998 Jun 6;27:S32–41.
 18. Murray BE. Can antibiotic resistance be controlled? Vol. 330, *The New England journal of medicine*. United States; 1994. p. 1229–30.
 19. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute

- care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309–32.
20. Grupo de Trabajo de Vigilancia de las IRAS. Documento marco del sistema nacional de vigilancia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria [Internet]. Vol. 2019. 2019 [cited 2022 Oct 10]. Available from: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS EN BLOQUE/PROTOCOLOS IRAS Y RESISTENCIAS/PROTOCOLOS NUEVOS 2019 IRAS/Documento marco Vig_IRAS_rev_Febrero2019_v2.2.pdf. Consultado a 10/10/2022.
 21. Navarro F, Miró E, Mirelis B. Interpretive reading of enterobacteria antibiograms. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(9):638–45.
 22. Torres C. Interpretative reading of the antibiogram in gram-positive cocci. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20(7):354–64.
 23. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. [Internet]. [cited 2022 Oct 10]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Joint-WHO-ECDC-AMR-report-2022.pdf>. Consultado a 10/10/2022.
 24. Trnobranski PH. Are we facing a “post-antibiotic era”? - A review of the literature regarding antimicrobial drug resistance. *J Clin Nurs*. 1998;7(5):392–400.
 25. States TU. National strategy for combating antibiotic-resistant bacteria. *Natl Strateg Action Plan Combat Antibiot Resist Bact*. 2015;(9):1–40.
 26. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al.

- Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 Feb 12;399(10325):629–55.
27. Guanabara E, Ltda K, Guanabara E, Ltda K. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1214671/retrieve>. Consultado a 10/10/2022.
 28. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):56–66.
 29. ECDC. Antimicrobial Resistance Tackling the Burden in the European Union. *Eur Cent Dis Prev Control*. 2019;1–20.
 30. SEIMC. Registro hospitalario de pacientes afectados por las resistencias bacterianas [Internet]. [cited 2022 Oct 10]. Available from: https://seimc.org/contenidos/noticias/2018/seimcRegistro_de_Pacientes_BMR.pdf. Consultado a 10/10/2022.
 31. SEIMC. Boletín de noticias SEIMC 2019. 2019; Available from: https://seimc.org/contenidos/inf_asociados/boletinmensual/2019/Seimc-boletin_JUNIO2019_v18_n6.pdf. Consultado a 10/10/2022.
 32. SEIMC. Proyecto BMR (registro de infecciones por bacterias multirresistentes) de SEIMC. 2022; Available from: <https://geiras-seimc.org/proyecto-bmr-registro-de-infecciones-por-bacterias-multirresistentes-de-seimc>. Consultado a 10/10/2022.
 33. Gilbert DN, Guidos RJ, Boucher HW, Talbot GH, Spellberg B, Edwards JE, et al. The

- 10 X 20 initiative: Pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis.* 2010;50(8):1081–3.
34. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol.* 1985 Feb;121(2):182–205.
 35. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):159–77.
 36. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020. Consultado a 10/10/2022.
 37. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro M V., Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(1):82–8.
 38. McQuillen DP, Petrak RM, Wasserman RB, Nahass RG, Scull JA, Martinelli LP. The value of infectious diseases specialists: Non-patient care activities. *Clin Infect Dis.* 2008;47(8):1051–63.
 39. J. G. Impact of antibiotic restrictions: The ethical perspective. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(5):16–24.
 40. Peterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis.* 2006;42(2).
 41. Cercenado E, Rodríguez-Baño J, Alfonso JL, Calbo E, Escosa L, Fernández-Polo A,

- et al. Antimicrobial stewardship in hospitals: Expert recommendation guidance document for activities in specific populations, syndromes and other aspects (PROA-2) from SEIMC, SEFH, SEMPSPGS, SEMICYUC and SEIP. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2022;
42. Power E. Impact of antibiotic restrictions: the pharmaceutical perspective. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2006 Aug;12 Suppl 5:25–34.
 43. Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006 Jan;42 Suppl 2:S90-5.
 44. Deresinski S. Principles of antibiotic therapy in severe infections: optimizing the therapeutic approach by use of laboratory and clinical data. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Sep;45 Suppl 3:S177-83.
 45. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4):638–56.
 46. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(11):4851–63.
 47. Isturiz RE. Optimizing antimicrobial prescribing. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36(3):S19–22.
 48. Rattanaumpawan P, Sutha P, Thamlikitkul V. Effectiveness of drug use evaluation and antibiotic authorization on patients' clinical outcomes, antibiotic consumption, and antibiotic expenditures. *Am J Infect Control*. 2010;38(1):38–43.
 49. Davey P, Scott CL, Brown E, Charani E, Michie S, Ramsay CR, et al. Interventions

- to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(2).
50. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2022 [Internet]. [cited 2022 Oct 10]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index. Consultado a 10/10/2022.
 51. Fondevilla E. Como medir y comparar consumo de antibióticos [Internet]. [cited 2022 Oct 10]. Available from: <https://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/5MedidaAntibioticosDraFondevilla.pdf>. Consultado a 10/10/2022.
 52. De With K, Maier L, Steib-Bauert M, Kern P, Kern W V. Trends in antibiotic use at a University Hospital: Defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator? *Infection.* 2006;34(2):91–4.
 53. McGowan JE. Is antimicrobial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use? *Bull New York Acad Med J Urban Heal.* 1987;63(3):253–68.
 54. Martínez-Martínez L, Calvo J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: Causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(4):4–9.
 55. Owens RC. Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;61(1):110–28.
 56. Rice LB. Antimicrobial Stewardship and Antimicrobial Resistance. *Med Clin North Am.* 2018;102(5):805–18.
 57. Oteo J, Bou G, Chaves F, Oliver A. Microbiological methods for surveillance of carrier status of multiresistant bacteria. Vol. 35, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2017. 667–675 p.

58. Honda H, Krauss MJ, Jones JC, Olsen MA, Warren DK. The Value of Infectious Diseases Consultation in Staphylococcus aureus Bacteremia. *Am J Med.* 2010;123(7):631–7.
59. Lahey T, Shah R, Gittzus J, Schwartzman J, Kirkland K. Infectious diseases consultation lowers mortality from staphylococcus aureus bacteremia. *Medicine (Baltimore).* 2009;88(5):263–7.
60. Nagao M, Iinuma Y, Saito T, Matsumura Y, Shirano M, Matsushima A, et al. Close cooperation between infectious disease physicians and attending physicians can result in better management and outcome for patients with Staphylococcus aureus bacteraemia. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(12):1783–8.
61. Patel M, Kunz DF, Trivedi VM, Jones MG, Moser SA, Baddley JW. Initial management of candidemia at an academic medical center: Evaluation of the IDSA guidelines. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;52(1):29–34.
62. Baudouin B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, et al. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis.* 1999;29(1):60–6.
63. Girardis M, Rinaldi L, Donno L, Marietta M, Codeluppi M, Marchegiano P, et al. Effects on management and outcome of severe sepsis and septic shock patients admitted to the intensive care unit after implementation of a sepsis program: A pilot study. *Crit Care.* 2009;13(5):1–8.
64. Davis D, O'Brien MAT, Freemantle N, Wolf FM, Mazmanian P, Taylor-Vaisey A. Impact of Formal Continuing Medical Education. *Jama.* 1999;282(9):867.
65. Schwartzberg JG, Guttman R. Effect of Training on Physician Attitudes and Practices in Home and Community Care of the Elderly. *Arch Fam Med.*

- 1997;6(5):439–44.
66. Woodward RS, Medoff G, Smith MD, Gray JL. Antibiotic cost savings from formulary restrictions and physician monitoring in a medical-school-affiliated hospital. *Am J Med.* 1987;83(5):817–23.
 67. Coleman RW, Rodondi LC, Kaubisch S, Granzella NB, O’Hanley PD. Cost-effectiveness of prospective and continuous parenteral antibiotic control: Experience at the Palo Alto Veterans Affairs Medical Center from 1987 to 1989. *Am J Med.* 1991;90(1):439–44.
 68. White 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(2):230–41.
 69. LaRosa LA, Fishman NO, Lautenbach E, Koppel RJ, Morales KH, Linkin DR. Evaluation of Antimicrobial Therapy Orders Circumventing an Antimicrobial Stewardship Program: Investigating the Strategy of “Stealth Dosing.” *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(05):551–6.
 70. Sanders WE, Sanders CC. Cycling of antibiotics: an approach to circumvent resistance in specialized units of the hospital. *Clin Microbiol Infect.* 1996;1(4):223–5.
 71. Kollef MH. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? *Crit Care Med.* 2001;29(4 SUPPL.):135–42.
 72. 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(11):1317–25.

73. 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(2):293–9.
74. 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(12):1709–16.
75. Rioux C, Grandbastien B, Astagneau P. Impact of a six-year control programme on surgical site infections in France: results of the INCISO surveillance. *J Hosp Infect*. 2007;66(3):217–23.
76. Miliani K, L'Hériteau F, Astagneau P. Non-compliance with recommendations for the practice of antibiotic prophylaxis and risk of surgical site infection: results of a multilevel analysis from the INCISO Surveillance Network. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(6):1307–15.
77. MacKenzie FM, Struelens MJ, Towner KJ, Gould IM, Goossens H, van der Meer J, et al. Report of the Consensus Conference on Antibiotic Resistance; Prevention and Control (ARPAC). *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(11):938–54.
78. Carratála J, Navas E, San Juan R, Soriano F, Rodríguez V, Martínez MJ. Guías clínicas seimc. *Soc Española Enfermedades Infecc y Microbiol Clínica*. 2002;33.
79. Cobo Reinoso J, Oliva Domínguez J, Soler Vigil M, Martínez-Beltrán J, Pedraza Cezón L, Moreno Guillén S. Evaluation of an advisory program in antibiotic therapy. *Rev Clin Esp*. 2002;202(2):78–83.
80. López-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(4):186–90.
81. Briceland LL, Nightingale CH, Quintiliani R, Cooper BW, Smith KS. Antibiotic streamlining from combination therapy to monotherapy utilizing an interdisciplinary approach. *Arch Intern Med*. 1988;148(9):2019–22.
 82. John JFJ, Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1997 Mar;24(3):471–85.
 83. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saúl M, Salamone F, et al. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: Impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis*. 2003;37(2):180–6.
 84. Naylor NR, Zhu N, Hulscher M, Holmes A, Ahmad R, Robotham J V. Is antimicrobial stewardship cost-effective? A narrative review of the evidence. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Nov;23(11):806–11.
 85. Coulter S, Merollini K, Roberts JA, Graves N, Halton K. The need for cost-effectiveness analyses of antimicrobial stewardship programmes: A structured review. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Aug;46(2):140–9.
 86. Yamamoto S, Iwata K. Impact of routine infectious diseases service consultation on the evaluation, management, and outcomes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008;47(3):432.
 87. Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, de With K, Theilacker C, Wagner D, Hübner J, et al. Mortality of *S. aureus* bacteremia and infectious diseases specialist consultation

- A study of 521 patients in Germany. *J Infect.* 2009;59(4):232–9.
88. Sutepvarnon A, Apisarnthanarak A, Camins B, Mondy K, Fraser VJ. Inappropriate Use of Antifungal Medications in a Tertiary Care Center in Thailand: A Prospective Study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(4):370–3.
89. Lemmen SW, Häfner H, Kotterik S, Lütticken R, Töpfer R. Influence of an infectious disease service on antibiotic prescription behavior and selection of multiresistant pathogens. *Infection.* 2000;28(6):384–7.
90. Fluckiger U, Zimmerli W, Sax H, Frei R, Widmer AF. Clinical impact of an infectious disease service on the management of bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19(7):493–500.
91. Çelik A, Yaman H, Turan S, Kara A, Kara F, Zhu B, et al. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2021. *J Mater Process Technol.* 2018;1(1):1–8.
92. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF, et al. A Computer-Assisted Management Program for Antibiotics and Other Antiinfective Agents. *N Engl J Med.* 1998;338(4):232–8.
93. Rabaan AA, Alhumaid S, Mutair A Al, Garout M, Abulhamayel Y, Halwani MA, et al. Application of Artificial Intelligence in Combating High Antimicrobial Resistance Rates. *Antibiot (Basel, Switzerland).* 2022 Jun;11(6).
94. Anahtar MN, Yang JH, Kanjilal S. Applications of Machine Learning to the Problem of Antimicrobial Resistance: an Emerging Model for Translational Research. *J Clin Microbiol.* 2021 Jun;59(7):e0126020.
95. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8:35.

96. Crespo-Rivas JC, Guisado-Gil AB, Peñalva G, Rodríguez-Villodres Á, Martín-Gandul C, Pachón-Ibáñez ME, et al. Are antimicrobial stewardship interventions effective and safe in long-term care facilities? A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Oct;27(10):1431–8.
97. Calderon M, Gysin G, Gujjar A, McMaster A, King L, Comandé D, et al. Bacterial co-infection and antibiotic stewardship in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2023 Jan;23(1):14.
98. Yo CH, Lee MTG, Gi WT, Chang SS, Tsai KC, Chen SC, et al. Prognostic determinants of community-acquired bloodstream infection in type 2 diabetic patients in ED. *Am J Emerg Med*. 2014;32(12):1450–4.
99. Galicia-Hernández G, Parra-Salcedo F, Ugarte-Martínez P, Contreras-Yáñez I, Ponce-de-León A, Pascual-Ramos V. Sustained moderate-to-high disease activity and higher Charlson score are predictors of incidental serious infection events in RA patients treated with conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a cohort study in the treat-to-target era. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):261–9.
100. Sargenti K, Prytz H, Nilsson E, Kalaitzakis E. Predictors of mortality among patients with compensated and decompensated liver cirrhosis: The role of bacterial infections and infection-related acute-on-chronic liver failure. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(7):875–83.
101. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23(7):455–68.
102. Merino E, Caro E, Ramos JR, Boix V, Gimeno A, Rodríguez JC, et al. Impact of a stewardship program on bacteraemia in adult inpatients. *Rev Esp Quimioter*.

- 2017;30(4):257–63.
103. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Vol. 47, Intensive Care Medicine. 2021. 1181–1247 p.
 104. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA - J Am Med Assoc. 2016;315(8):801–10.
 105. Scheer CS, Fuchs C, Gründling M, Vollmer M, Bast J, Bohnert JA, et al. Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. Clin Microbiol Infect. 2019;25(3):326–31.
 106. Grace CJ, Lieberman J, Pierce K, Littenberg B. Usefulness of blood culture for hospitalized patients who are receiving antibiotic therapy. Clin Infect Dis. 2001;32(11):1651–5.
 107. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, Stabler SN, Akhter M, Davidson AC, et al. Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis: A Diagnostic Study. Ann Intern Med. 2019;171(8):547–54.
 108. Thorndike J, Kollef MH. Culture-negative sepsis. Curr Opin Crit Care. 2020;26(5):473–7.
 109. Deshpande A, Richter SS, Haessler S, Lindenauer PK, Yu P-C, Zilberberg MD, et al. De-escalation of Empiric Antibiotics Following Negative Cultures in Hospitalized Patients With Pneumonia: Rates and Outcomes. Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am. 2021 Apr;72(8):1314–22.
 110. Schlueter M, James C, Dominguez A, Tsu L, Seymann G. Practice patterns for

- antibiotic de-escalation in culture-negative healthcare-associated pneumonia. *Infection*. 2010 Oct;38(5):357–62.
111. Rothberg MB. Community-Acquired Pneumonia. *Ann Intern Med*. 2022 Apr;175(4):ITC49–64.
 112. Reddy P. Clinical Approach to Nosocomial Bacterial Sepsis. *Cureus*. 2022 Aug;14(8):e28601.
 113. Bultas AC, Bery AI, Deal EN, Hartmann AP, Richter SK, Call WB. Predictors of Treatment Failure Following De-escalation to a Fluoroquinolone in Culture-Negative Nosocomial Pneumonia. *Ann Pharmacother*. 2019;53(12):1207–13.
 114. Kim YC, Kim JH, Ahn JY, Jeong SJ, Ku NS, Choi JY, et al. Discontinuation of glycopeptides in patients with culture negative severe sepsis or septic shock: A propensity-matched retrospective cohort study. *Antibiotics*. 2020;9(5).
 115. Souverein D, Euser SM, Herpers BL, Kluytmans J, Rossen JWA, Den Boer JW. Association between rectal colonization with Highly Resistant Gram-negative Rods (HR-GNRs) and subsequent infection with HR-GNRs in clinical patients: A one year historical cohort study. *PLoS One*. 2019;14(1):e0211016.
 116. Cano Á, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Torre-Giménez J, Frutos-Adame A, García-Gutiérrez M, et al. Association between rectal colonisation by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* and mortality: a prospective, observational study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;29:476–82.
 117. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Pascual A, Rodríguez-Baño J, Hsueh PR, et al. A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(10):1362–71.

118. Castón JJ, Lacort-Peralta I, Martín-Dávila P, Loeches B, Tabares S, Temkin L, et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *Int J Infect Dis.* 2017;59:118–23.
119. Gonzalez-Padilla M, Torre-Cisneros J, Rivera-Espinar F, Pontes-Moreno A, López-Cerero L, Pascual A, et al. Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(3):905–13.
120. Giannella M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: A prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(12):1357–62.
121. Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Causse M, et al. Risks of Infection and Mortality among Patients Colonized with *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Validation of Scores and Proposal for Management. *Clin Infect Dis.* 2018;66(8):1204–10.
122. Vehreschild MJGT, Hamprecht A, Peterson L, Schubert S, Häntschel M, Peter S, et al. A multicentre cohort study on colonization and infection with ESBL-producing Enterobacteriaceae in high-risk patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(12):3387–92.
123. Sartelli M, Labricciosa FM, Scoccia L, Bellesi J, Mazzocanti MR, Scalonì G, et al. Non-Restrictive Antimicrobial Stewardship Program in a General and Emergency Surgery Unit. *Surg Infect (Larchmt).* 2016;17(4):485–90.
124. Russell CD, Laurensen IF, Evans MH, Mackintosh CL. Tractable targets for

- meropenem-sparing antimicrobial stewardship interventions. *JAC-Antimicrobial Resist.* 2019;1(2):1–7.
125. Conlon-Bingham GM, Hedderwick SA, McKeating CM, McKee PM, McNally JC, Lennon LM, et al. Preserving last resort antibiotics: A meropenem reduction strategy. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;1–2.
126. Seah VXF, Ong RYL, Lim ASY, Chong CY, Tan NWH, Thoon KC. Impact of a carbapenem antimicrobial stewardship program on patient outcomes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(9):1–9.
127. Garnacho-Montero J, Escobresca-Ortega A, Fernández-Delgado E. Antibiotic de-escalation in the ICU: How is it best done? *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(2):193–8.
128. Lakbar I, De Waele JJ, Tabah A, Einav S, Martin-Loeches I, Leone M. Antimicrobial De-Escalation in the ICU: From Recommendations to Level of Evidence. *Adv Ther.* 2020;37(7):3083–96.
129. Routsis C, Gkoufa A, Arvaniti K, Kokkoris S, Tourtoglou A, Theodorou V, et al. De-escalation of antimicrobial therapy in ICU settings with high prevalence of multidrug-resistant bacteria: A multicentre prospective observational cohort study in patients with sepsis or septic shock. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(12):3665–74.
130. Champion M, Scully G. Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-Escalation. *J Intensive Care Med.* 2018;33(12):647–55.
131. Ni Riain U, Tierney M, Doyle C, Vellinga A, Fleming C, Cormican M. Targeted de-escalation rounds may effectively and safely reduce meropenem use. *Ir J Med Sci.* 2017;186(3):729–32.

132. García-Rodríguez JF, Bardán-García B, Peña-Rodríguez MF, Álvarez-Díaz H, Mariño-Callejo A. Meropenem antimicrobial stewardship program: clinical, economic, and antibiotic resistance impact. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(1):161–70.
133. Lew KY, Ng TM, Tan M, Tan SH, Lew EL, Ling LM, et al. Safety and clinical outcomes of carbapenem de-escalation as part of an antimicrobial stewardship programme in an ESBL-endemic setting. *J Antimicrob Chemother*. 2014;70(4):1219–25.
134. Rojas-Bonilla M, Luciani K, Jara D, Ríos-Castillo I. Impacto de un programa de optimización de uso de antimicrobianos en un hospital pediátrico de tercer nivel en Panamá. *Rev Chil infectología*. 2020;37(1):9–18.
135. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61–111.
136. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the surgical infection society and the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2010;50(2):133–64.
137. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Apro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(Supplement 5):v111–8.
138. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Vol. 36,

- European Heart Journal. 2015. 3075–3123 p.
139. Ko JH, Kim SH, Kang CI, Cho SY, Lee NY, Chung DR, et al. Evaluation of a carbapenem-saving strategy using empirical combination regimen of piperacillin-tazobactam and amikacin in hemato-oncology patients. *J Korean Med Sci.* 2019;34(2):1–6.
 140. Kirk A, Pierce J, Doll M, Lee K, Pakyz A, Kim J, et al. Effect of carbapenem restriction on prescribing trends for immunocompromised wards at an academic medical center. *Am J Infect Control.* 2019;47(8):1035–7.
 141. Madran B, Keske Ş, Tokça G, Dönmez E, Ferhanoğlu B, Çetiner M, et al. Implementation of an antimicrobial stewardship program for patients with febrile neutropenia. *Am J Infect Control.* 2018;46(4):420–4.
 142. Kallen MC, Hulscher MEJL, Elzer B, Geerlings SE, Van Der Linden PD, Teerenstra S, et al. A multicentre cluster-randomized clinical trial to improve antibiotic use and reduce length of stay in hospitals: Comparison of three measurement and feedback methods. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(6):1625–32.
 143. Fukuda T, Watanabe H, Ido S, Shiragami M. Contribution of antimicrobial stewardship programs to reduction of antimicrobial therapy costs in community hospital with 429 Beds --before-after comparative two-year trial in Japan. *J Pharm Policy Pract.* 2014;7(1):1–7.
 144. Moghnieh R, Awad L, Abdallah D, Jadayel M, Sinno L, Tamim H, et al. Effect of a “handshake” stewardship program versus a formulary restriction policy on High-End antibiotic use, expenditure, antibiotic resistance, and patient outcome. *J Chemother.* 2020;0(0):1–17.
 145. Horikoshi Y, Kaneko T, Morikawa Y, Isogai M, Suwa J, Higuchi H, et al. The north

- wind and the sun: Pediatric antimicrobial stewardship program combining restrictive and persuasive approaches in hematology-oncology ward and hematopoietic stem cell transplant unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(2):164–8.
146. Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK. Handshake stewardship: A highly effective rounding-based antimicrobial optimization service. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(10):1104–10.
147. McCabe, W. R. ; Jackson GG. Gram-Negative Bacteremia. I. Etiology and Ecology. *Arch Intern Med.* 1962;110(6):847–55.
148. Pujol M, Limón E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(2):108–13.

ANEXOS

Anexo 1: Variables a estudio y su definición

1. Variables clínico-demográficas

-Edad: Edad del paciente en el momento del ingreso.

-Género: Varón o mujer.

-Índice de comorbilidad de Charlson (101): Sistema de evaluación compuesto de variables que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida de un sujeto. Estas son:

-Infarto agudo de miocardio: Evidencia en la historia clínica de hospitalización por infarto agudo de miocardio. Se excluyen los cambios electrocardiográficos sin antecedentes médicos. 1 punto.

-Insuficiencia cardíaca congestiva: Antecedentes de disnea de esfuerzo y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente con el tratamiento con diuréticos o vasodilatadores. 1 punto.

-Diabetes: Pacientes en tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales pero sin complicaciones tardías (no incluye los tratados exclusivamente con dieta). 1 punto.

-Diabetes con lesión de órganos diana: Evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía. Incluye antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar. 1 punto.

-Insuficiencia renal crónica: Incluye pacientes en diálisis o con creatinina sérica >3 mg/dL de forma repetida. 2 puntos.

- Hepatopatía crónica leve: Aquella sin evidencia de hipertensión portal (incluye hepatitis crónica). 1 punto.
- Hepatopatía crónica moderada o severa: Aquella con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía). 3 puntos.
- Enfermedad arterial periférica: Incluye claudicación intermitente, intervención de by-pass periférico, isquemia arterial aguda y pacientes con aneurisma de aorta (torácica o abdominal) de más de 6 cm de diámetro. 1 punto.
- Enfermedad cerebrovascular: Pacientes con accidente vascular cerebral y mínimas secuelas o accidente isquémico transitorio. 1 punto.
- Hemiplejia: Evidencia de hemiplejia o paraplejia por cualquier causa. 2 puntos.
- Demencia: Pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico. 1 punto.
- Enfermedad respiratoria crónica: Evidencia en la historia clínica, exploración física o en exploraciones complementarias de cualquier enfermedad respiratoria crónica. 1 punto.
- Conectivopatía: Incluye lupus, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimialgia reumática, arteritis células gigantes y artritis reumatoide. 1 punto.
- Úlcera gastroduodenal: Pacientes con diagnóstico y tratamiento completo por ulcus (incluye hemorragia digestiva alta). 1 punto.
- Tumor o neoplasia sólida: Pacientes con cáncer pero sin metástasis documentadas. Se excluye si han pasado más de 5 años desde el diagnóstico. 2 puntos.

-Tumor o neoplasia sólida con extensión: Pacientes con cáncer y con metástasis documentadas. Se excluye si han pasado más de 5 años desde el diagnóstico. 6 puntos.

-Leucemia: Incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas. 2 puntos.

-Linfoma: Incluye linfomas, enfermedad de Waldstrom y mieloma. 2 puntos.

-SIDA definido: Paciente con estadio C al diagnóstico de clasificación VIH. No incluye portadores asintomáticos. 6 puntos

En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y comorbilidad alta ≥ 3 puntos.

-Escala McCabe (147): Clasifica la gravedad de la situación médica basal del paciente, con la finalidad de hacer comparaciones con importancia en los factores del huésped.

Puede dividirse en:

-No fatal: Paciente con supervivencia mayor de 5 años que presenta enfermedades como diabetes, cáncer, trastornos inflamatorios, enfermedades gastrointestinales crónicas, infecciones (VIH, VHB, VHC), genitourinarias, obstétricas... Es decir, la mayoría de las enfermedades.

-Últimamente fatal: Paciente con una supervivencia de 1 a 4 años debido a enfermedades como leucemias crónicas, mielomas, cáncer metastásico, enfermedades renales en fase final, enfermedades de motoneurona, enfermedad de Alzheimer y demencia, diabetes con amputación, cirrosis y anemia aplásica.

-Rápidamente fatal: Paciente con supervivencia menor a 1 año con patología hematológica maligna, fallo cardíaco (fracción de eyección menor del 25%),

enfermedad hepática en fase final, fallo multiorgánico, enfermedad pulmonar y cor pulmonar.

-Procedencia del paciente al ingreso: Lugar de procedencia del paciente. A) domicilio, B) centro de larga estancia [o contacto frecuente con el medio hospitalario (pacientes en diálisis, pacientes en Hospital de Día)] y C) Traslado hospitalario.

-Servicio responsable: Servicio responsable del paciente.

-Área de servicio responsable: Área asistencial responsable al ingreso del paciente. Siendo A) médica o B) quirúrgica. El servicio de ORL (medico-quirúrgico) fue considerado quirúrgico.

-Unidad de hospitalización: Lugar de hospitalización al ingreso del paciente, pudiendo ser A) UCI, B) AHE (Área de hospitalización especial, esto incluye la unidad de coronarias, ictus y de cuidados intermedios) o C) hospitalización convencional (planta convencional de hospitalización). A efectos de estudio se han unificado UCI y AHE en una única variable.

-Origen de la infección: Estando dividida en A) comunitaria (aquellas infecciones adquiridas antes del ingreso actual o dentro de las primeras 48 horas del ingreso sin estar relacionadas con ningún procedimiento realizado después del ingreso), B) Hospitalaria (aquella manifestada tras 48 horas de ingreso y sin datos de que se encontrase en periodo de incubación en el momento del ingreso (19). Se incluyeron también aquellos episodios infecciosos ocurridos dentro de las primeras 48 horas pero que se originaron o estaban directamente relacionados con algún tipo de manipulación invasiva realizada tras el ingreso en el hospital, como la colocación de un catéter venoso central o sonda vesical), y C) relacionada con la asistencia sanitaria (20) (infecciones manifestadas dentro de las primeras 48 horas de ingreso en pacientes que residían en

la comunidad, pero tuvieron un contacto periódico con algún tipo de asistencia sanitaria. Esto incluye estar recibiendo cuidados médicos a domicilio (hospitalización domiciliaria), vivir en centros sociosanitarios, o centros de rehabilitación, recibir hemodiálisis crónica o diálisis peritoneal y acudir periódicamente a hospitales de día). Se ha considerado RCS debido a que cuando se inició el estudio (2014) era la forma de registro en la base de datos.

- Síndrome infeccioso: Conjunto de síntomas infecciosos que se presentan juntos y son característicos de una enfermedad o de un cuadro patológico determinado. Dichos síndromes se dividen:

-Respiratorio: Tanto de vía área superior (sinusitis, rinitis, otitis, faringitis, amigdalitis y laringitis), como inferior (neumonía: Definida además de por clínica (tos, expectoración y/o fiebre) por prueba de imagen compatible con una consolidación o infiltrado intersticial), sobreinfección de bronquiectasias, sobreinfección de EPOC, etc.)

-Intrabdominal: Comprende básicamente infecciones relacionadas con el aparato digestivo, es decir, diarreas, infecciones biliares, apendicitis, diverticulitis, etc. y sus complicaciones. Se incluyen aquí infecciones relacionadas con prótesis biliares o manipulaciones de la misma (drenajes).

-Urinaria : Infección del tracto urinario relacionado o no con el sondaje (pielonefritis, abscesos renales, etc.).

-Infección de piel y partes blandas: Infección de piel y partes blandas (celulitis).

-Osteoarticular: Infección de una articulación (artritis) o hueso (osteomielitis).

Se incluyen aquí infecciones relacionadas con prótesis articulares.

-Fiebre sin focalidad : Fiebre sin focalidad encontrada.

-Factores de riesgo para colonización o sufrir una infección por un BGN multirresistente:
Presencia de al menos 1 de los siguientes factores que aumentan la probabilidad de infección/colonización por BGN multirresistentes (13), (148).

-Ingreso >48 horas en los 60 días previos al ingreso actual: Ingreso >48 horas en los 60 días previos al ingreso actual.

-Residencia en centro sociosanitario en los 60 días previos al ingreso actual: Residencia en centro sociosanitario (hospital de convalecencia, residencia de ancianos, etc.) >1 mes en los últimos 60 días previos al ingreso actual.

-Ingreso en unidad de críticos en los 60 días previos: Ingreso >48 en unidad de críticos (AHE o UCI) en los últimos 60 días previos al ingreso actual.

-Realización de diálisis en los 30 días previos al ingreso actual: Realización de diálisis en los 30 días previos al ingreso actual.

-Realización de diálisis durante el ingreso actual: Realización de diálisis durante el ingreso actual.

-Utilización de antibiótico en los 30 días previos al ingreso actual: Toma de antibiótico en los 30 días previos al ingreso actual. Se excluyen las profilaxis antibióticas.

-Colonización en los últimos 30 días por bacteria resistente: Presencia de cultivo de vigilancia epidemiológica perianal, inguinal y/o nasal por bacteria con resistencia especial. Se entiende resistencia especial BLEE, ampC y/o resistencia a carbapenémicos.

-Ingreso actual superior a 5 días: Ingreso actual superior a 5 días.

-Sepsis: Presencia de sepsis al inicio de antibioterapia. Definida por el tercer consenso Sepsis-3 (104). Inicialmente se aplicaron criterios qSOFA, es decir, una puntuación

mayor o igual a 2 de los siguientes ítems: TAS < 100 mmHg, Glasgow <13 o frecuencia respiratoria > 22 rpm. Y posteriormente se confirmó con el SOFA score. (Tabla 23)

Tabla 23: Parámetros que comprenden la escala SOFA.

	1	2	3	4
Pa/Fi	<400	<300	<200	<100
Recuento plaquetario (x1000)	<150	<100	<50	<50
Bilirrubina (g/dl)	1,2-1,9	2,0-5,9	6-11,9	>12
Hipotensión (mmHg)	TAm <70	Dopamina <5 / dobutamina	Dopamina >5 / adrenalina <0,1 / Noradrenalina <0,1	Dopamina >5 / adrenalina >0,1 / Noradrenalina >0,1
Escala Glasgow	13-14	10-12	6-9	<6
Creatinina (mg/dl) / diuresis	1,2-1,9 110-170	2-3,4 171-299	3,5-4,9 300-400	<5 >440

Utilizando dicha escala, la variable sepsis se clasifica en:

- No sepsis: Infección sin datos de sepsis/shock séptico. Se identifica como un cambio agudo en la escala SOFA <2.
- Sepsis: Se identifica como un cambio agudo en la escala SOFA >2.
- Shock séptico: Sepsis que precisa vasoactivos para mantener una presión arterial media >65 mmHg y/o un lactato >2 mmol/L.
- Neutropenia: Presencia de neutropenia al inicio de meropenem. Definida como cifra de neutrófilos en el momento de la prescripción del antibiótico <500 neutrófilos.
- Soporte respiratorio: Presencia de soporte respiratorio al inicio de antibioterapia definido como : A) no necesidad de oxigenoterapia suplementaria para mantener una saturación de oxígeno >90 % (o una presión parcial de oxígeno medido en gasometría

arterial >60 mmHg), B) Necesidad de gafas nasales, mascarilla venturi o mascarilla reservorio, C) ventilación mecánica no invasiva (BiPAP) y D) ventilación mecánica invasiva (intubación orotraqueal).

2. Variables Microbiológicas

-Obtención de cultivo previo al inicio de antibioterapia: Obtención de cultivo previa al inicio de antibioterapia en relación con al proceso infeccioso actual.

-Resultado del aislamiento: Definido como aislamiento de un microorganismo en una muestra tomada en el momento de inicio del meropenem o del antibiótico previo al meropenem.

-Aislamiento índice BGN: Aislamiento microbiológico del BGN y su identificación.

-Resistencia especial: Producción de resistencia especial en un microorganismo aislado, entendiéndose A) BLEE, B) ampC o C) resistente a carbapenémicos. Resistente a carbapenémicos incluye tanto producción de carbapenemasas (KPC, OXA...) como resistencia simple (mutación de porinas o bombas de flujo).

-Cultivo de vigilancia epidemiológica: Obtención de cultivo control portador y su identificación microbiológica si presenta un BGN con resistencia especial (BLEE, ampC, resistente a carbapenémicos). Asimismo se recoge la presencia de localización (nasal, inguinal o perianal).

-Localización del cultivo: Localización de la muestra donde se obtiene el aislamiento. Dividido en A) respiratorio, B) abdominal, C) biliar, D) piel y partes blandas, E) ósea/articular, F) orina o G) hemocultivo. En caso de presentar varios cultivos posibles se considera primero aquel en el que hubiese aislamiento microbiológico y segundo, en caso de ser negativo lo primero, el más representativo del síndrome infeccioso (por

ejemplo, un paciente con neumonía intrahospitalaria con cultivo de esputo y hemocultivo, el cual son ambos negativos, se tomó únicamente cultivo de esputo).

3. Variables referentes a la valoración por el equipo PROA

-Utilización de meropenem: Utilización del meropenem, estando dividido en A) monoterapia y B) en combinación con otros antibióticos.

-Antibioterapia previa: Antibióticos prescritos previos a la utilización de meropenem.

-Antibioterapia combinada: Antibióticos combinados con meropenem al momento de su prescripción.

-Ingreso en UCI >48 horas previo o durante el uso de meropenem: Estancia en UCI >48 horas previo a inicio de meropenem, además se valoró si el meropenem se inició por decisión de los médicos responsables de la UCI

-Ingreso en AHE >48 horas previo o durante el uso de meropenem : Estancia en AHE>48 horas previo a inicio de meropenem, además se valoró si el meropenem se inició por decisión de los médicos responsables del AHE.

-Motivo inclusión en PROA Motivo por el cual el PROA no considera adecuada la indicación de meropenem. Dividido en : A) espectro excesivo (En caso de ser posible un desescalado a un menor espectro), B) excesiva duración (cuando la prescripción es >10 días), C) No precisa meropenem (cuando su duración es <10 días y el equipo PROA no considera necesario su utilización), Para efectos de estudio estadístico las opciones B) y C) se han valorado como un única variable denominada *innecesario*.

-Recomendación PROA: Recomendación emitida en caso de que el motivo de meropenem sea inadecuado. Dividido en A) suspensión de meropenem, B) desescalado (cambio de meropenem a otro antibiótico de menor espectro y su identificación).

- Seguimiento de la recomendación: Si existe o no un seguimiento de la recomendación del equipo PROA a las 48 horas de su recomendación.
- Días desde ingreso hasta alta: Días de ingreso hasta el alta o fallecimiento del paciente.
- Días de ingreso desde PROA al alta: Días desde la auditoría PROA hasta el alta o fallecimiento del paciente.
- Días de ingreso desde PROA hasta suspensión de meropenem: Días desde la auditoría PROA hasta la suspensión de meropenem.
- Días de ingreso desde PROA hasta suspensión de antibiótico distinto a meropenem: Días desde la auditoría PROA hasta la suspensión de antibiótico distinto a meropenem.
- Días de ingreso desde la suspensión de meropenem hasta alta: Días desde la suspensión de meropenem hasta el alta o fallecimiento del paciente.
- Días de ingreso desde la suspensión de antibiótico distinto a meropenem hasta alta: Días desde la suspensión de antibiótico distinto a meropenem hasta el alta o fallecimiento del paciente.
- DDD: Consumo de meropenem expresado por su DDD, 2 g/24 h según la OMS (50).
- DDD/1000 estancias: Variable anterior ajustado por 1000 y por las estancias del periodo de estudio.
- Días de tratamiento con meropenem: Total de días que un paciente ha recibido meropenem.
- DOT/1000 estancias: Variable anterior ajustada por 1000 y por las estancias del periodo de estudio.
- Mortalidad: Dividida en relacionada o no con la infección.
- Mortalidad a 30 días: Dividida en relacionada o no con la infección.

-Diarrea por *C. difficile*: Clínica diarreica junto a aislamiento de cepa de *C. difficile* toxigénica en cultivo de heces posterior a la auditoría PROA.

-Necesidad de UCI post-PROA: Necesidad de ser trasladado a la UCI después de la valoración PROA.

-Necesidad de cirugía post-PROA: Necesidad de ser precisar intervención quirúrgica que requiera de anestesiólogo en sala después de la valoración PROA.

Coste global : Coste global de la hospitalización. Incluye coste desde el día de ingreso a alta, ajustado a IPC de año 2021.

Necesidad de reingreso a 30 días, dividido en relacionado o no con la infección. Se excluyeron las auditorías con mortalidad ocurridas durante el ingreso previo.

Aislamiento microbiológico: Identificación del mismo microorganismo causante de enfermedad que en el ingreso anterior. Además se registró si dichos microorganismos eran resistentes a carbapenémicos.

Article

Impact of the Acceptance of the Recommendations Made by a Meropenem Stewardship Program in a University Hospital: A Pilot Study

Jorge Alba Fernandez ^{1,2}, Jose Luis del Pozo ^{2,3,4}, Jose Leiva ³, Mirian Fernandez-Alonso ^{3,4}, Irene Aquerreta ⁵, Azucena Aldaz ⁵, Andres Blanco ² and Jose Ramón Yuste ^{2,4,6,*}

¹ Infectious Diseases Department, Hospital Universitario San Pedro, 26006 Logroño, Spain; jalba@riojasalud.es

² Infectious Diseases Division, Clínica Universidad de Navarra, 31008 Pamplona, Spain;

jdelpozo@unav.es (J.L.d.P.); ablancod@unav.es (A.B.)

³ Microbiology Division, Clínica Universidad de Navarra, 31008 Pamplona, Spain; jleiva@unav.es (J.L.); mferalon@unav.es (M.F.-A.)

⁴ Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), 31008 Pamplona, Spain

⁵ Pharmacy Division, Clínica Universidad de Navarra, 31008 Pamplona, Spain; iaquerreta@unav.es (I.A.); aaldaz@unav.es (A.A.)

⁶ Department of Internal Medicine, Clínica Universidad de Navarra, 31008 Pamplona, Spain

* Correspondence: jryuste@unav.es; Tel.: +34-948255400



Citation: Alba Fernandez, J.; del Pozo, J.L.; Leiva, I.; Fernandez-Alonso, M.; Aquerreta, I.; Aldaz, A.; Blanco, A.; Yuste, J.R. Impact of the Acceptance of the Recommendations Made by a Meropenem Stewardship Program in a University Hospital: A Pilot Study. *Antibiotics* **2022**, *11*, 330. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030330>

Academic Editor: Albert Figueras

Received: 31 January 2022

Accepted: 28 February 2022

Published: 2 March 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Antimicrobial stewardship programs (ASP) promote appropriate antimicrobial use. We present a 4-year retrospective study that evaluated the clinical impact of the acceptance of the recommendations made by a meropenem-focused ASP. A total of 318 meropenem audits were performed. The ASP team (comprising infectious disease physicians, pharmacists and microbiologists) considered meropenem use in 96 audits (30.2%) to be inappropriate. The reasons to consider these uses inappropriate were the possibility of de-escalating to a narrower-spectrum antibiotic, in 66 (68.7%) audits, and unnecessary meropenem use, in 30 (31.3%) audits. The ASP team recommended de-escalation in 66 audits (68.7%) and discontinuation of meropenem in 30 audits (31.3%). ASP interventions were stratified according to whether or not recommendations were followed. The group in which recommendations were accepted and followed (i.e., accepted audit, AA) included 66 audits (68.7%) and the group in which recommendations were not followed (i.e., rejected audit, RA) included 30 (31.3%) audits. The comorbidity of the AA group (Charlson score) was higher than in the RA group (7.0 (5.0–9.0) vs. 6.0 (4.0–7.0), $p = 0.02$). Discontinuation of meropenem was recommended in 83.3% of audits in the AA group vs. 62.2% in the RA group (OR 3.05 (1.03–8.99), $p = 0.04$). Ertapenem de-escalation resulted in a 100% greater rate of follow-up compared with the non-carbapenem option (100% vs. 51.9%, OR 1.50 (1.21–1.860), $p = 0.001$). Significant differences were observed in the AA group when cultures were taken before antibiotic prescription—98.5% vs. 83.3% ($p = 0.01$, OR 13.0 (1.45–116.86))—or when screening cultures were taken—45.5% vs. 19.2% ($p = 0.03$, OR 3.5 (1.06–11.52)). There were no differences between the groups in terms of overall mortality and 30-day mortality, length of stay, *Clostridioides difficile* infection, 30-day readmission or hospitalization costs. In conclusion, meropenem ASP recommendations contributed to a decrease in meropenem prescription without worsening clinical and economic outcomes.

Keywords: carbapenem; ertapenem; antimicrobial stewardships

1. Introduction

Antibiotics are one of the most common drugs prescribed in healthcare facilities [1]. It is estimated that more than 40% of prescriptions do not follow local guidelines, or are not adjusted to microbiological culture results [2,3]. Antibiotics are singular drugs, whose effect on bacterial ecology and misuse can directly impact microbial resistance [4],

thereby increasing morbidity and hospital costs. It has been estimated that broad-spectrum antimicrobial misuse results in more than 23,000 deaths and \$20 billion in costs every year in the United States [5,6].

Antimicrobial stewardship programs (ASPs) are ways to reduce the inappropriate use of antibiotics. There are many forms that ASPs can take. The form most recommended by societies such as the Infectious Diseases Society of America is a prospective audit and feedback (PAF) process, in which a prescription is revised by a multidisciplinary team, which includes infectious disease (ID) specialists, clinical microbiologists and hospital pharmacists. The main goals of ASPs are to improve healthcare quality by optimizing antibiotic prescriptions, to reduce antimicrobial resistance and to conduct medical training on antibiotic use [7–9].

Meropenem is a broad-spectrum class II carbapenem used in nosocomial infections as an empiric treatment because it is active against the most common hospital-acquired resistant microorganisms [10]. During the last several years, its effectiveness has been compromised because of the emergence of resistances [11].

In this study, we present the patient characteristics and results of a 4-year retrospective meropenem ASP in a third level university hospital in Spain.

2. Results

Our ASP team conducted 2367 audits between March 2014 and February 2018. Four audits were excluded in the study due to the patients either being pregnant or under 18 years old. 318 of these audits (13.4%) were related to a meropenem prescription. The ASP team considered meropenem to be an inappropriate prescription in 96 (30.2%) audits. In 66 (68.7%) audits, the recommendation was accepted (AA) and in 30 (31.3%) it was rejected (RA). (Figure 1).

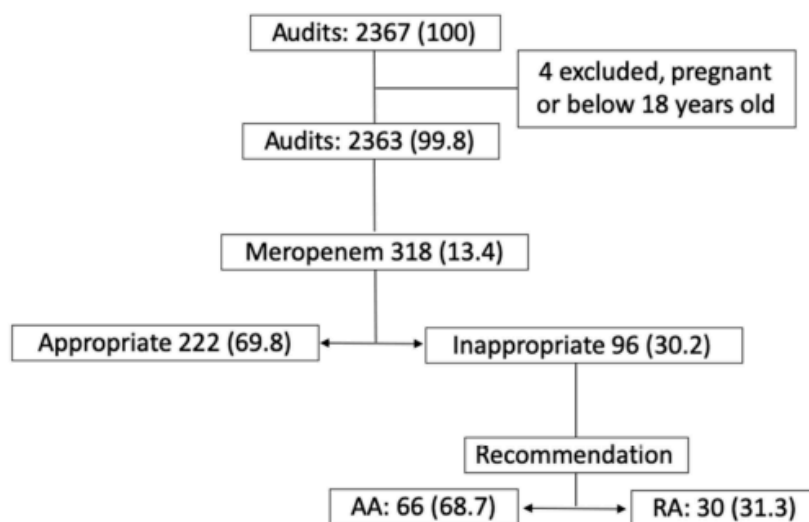


Figure 1. Antimicrobial Stewardship Program briefing, no. (%).

2.1. Demographics and the Basal Clinical Characteristics of Patients

The main characteristics of the patients audited are shown in Table 1. Both groups had a high Charlson median score (6.0 (5.0–8.0)), but this was higher in the AA group (7.0 (5.0–9.0) vs. 6.0 (4.0–7.0)), with a statistical difference found, $p = 0.02$.

Table 1. Demographics and clinical characteristics in the admission of patients with inappropriate meropenem prescriptions according to the follow-up on the recommendations conducted by the ASP team.

	Total N = 96	Accepted Audit (AA) N = 66	Rejected Audit (RA) N = 30	p Value
Mean age, \pm SD, years (range)	67.5 \pm 13.0 (39–98)	66.6 \pm 13.0 (39–92)	69.5 \pm 12.9 (42–98)	0.31
Male Gender, no. (%)	65 (67.7)	42 (63.6)	23 (76.7)	0.21
Charlson index, median (Q1–Q3)	6.0 (5.0–8.0)	7.0 (5.0–9.0)	6.0 (4.0–7.0)	0.02
Department in charge, surgical, no. (%)	8 (8.3)	8 (12.2)	0 (0)	0.06
Place of acquisition, no. (%)				
Community	16 (16.7)	9 (13.6)	7 (23.3)	0.23
Healthcare related	28 (29.1)	18 (27.3)	10 (33.3)	0.63
Nosocomial	52 (54.2)	39 (59.1)	13 (43.3)	0.15
Bacteremia, no. (%)	1 (1.0)	1 (1.5)	0 (0)	1
Infectious syndrome, no. (%)				
Respiratory	39 (40.6)	24 (36.3)	15 (50.0)	0.21
Abdominal	24 (25.0)	18 (27.3)	6 (20.0)	0.44
Urinary	10 (10.4)	9 (13.6)	1 (3.3)	0.16
Skin and soft tissue	7 (7.3)	6 (9.0)	1 (3.3)	0.72
Bone and joint	3 (3.2)	2 (3.0)	1 (3.3)	0.68
Primary	13 (13.5)	7 (10.6)	6 (20.0)	0.14
Risk factors for MR [*] infection, no. (%)				
Inpatient > 48 h last 2 months	54 (56.3)	36 (54.4)	18 (60.0)	0.61
Healthcare facility last 2 months	6 (6.3)	4 (6.1)	2 (6.7)	1
Antibiotic lasts 30 days	57 (59.4)	37 (56.1)	20 (66.7)	0.32
Admission days until ASP, median (Q1–Q3)	8.0 (5.0–13.0)	8.5 (5.0–13.0)	6.5 (4.0–11.3)	0.27
Meropenem DOT [‡] until ASP, median (Q1–Q3)	5.0 (4.0–7.8)	5.0 (4.0–8.0)	5.0 (3.8–6.3)	0.7
Total meropenem DOT, median (Q1–Q3)	8.0 (6.0–10.0)	7.0 (5.0–9.0)	10.0 (7.8–15.3)	<0.001

* MR: Multiresistant; [‡] DOT: Days of therapy.

All audited patients with inappropriate meropenem use had at least one risk factor to develop a multiresistant bacterial infection, which was being in empiric therapy with meropenem. The most frequent related factors were the use of antibiotics in the last 30 days

and inpatient treatment in the last 60 days (59.4% and 56.5%, respectively); we found no statistical differences between the groups.

2.2. Microbiological Data

Site infection cultures were taken before meropenem was prescribed in 90 (93.4%) audits (98.5% in the AA group vs. 83.3% in the RA group, OR 13.0 (1.45–116.86), $p = 0.01$). The cultures were positive in 49 (54.4%) audits, with 36 (54.5%) in the AA group and 13 (52.0%) in the RA group, and no statistically significant difference between the groups. Gram-negative bacteria (GNB) were isolated in 36 (73.5%) of the positive cultures but ESBL/AmpC production resistance was only identified in four (11.1%) of them. There was no isolation of carbapenem-resistant pathogens.

Screening cultures (nasal, inguinal and perianal) were taken in 59 (61.5%) audits, with the isolation of enterobacteria with ESBL, ampC or carbapenem-resistance mechanism in 20 (33.9%) of them. ESBL enterobacteria were located in 12 (60.0%) patient screening cultures, ampC b-lactamase-producing enterobacteria in six (30.0%) and a carbapenem-resistant mechanism in two (10.0%). A significant difference was only found when comparing positive screening cultures (15/33 (45.5%) in AA vs. 5/26 (19.2%) RA, OR 3.5 (1.06–11.52), $p = 0.03$) (Table 2).

Table 2. Microbiological data.

	Total	Accepted Audit (AA)	Rejected Audit (RA)	<i>p</i> Value
Infection site culture prior to meropenem, n°/total audits (%)	90/96 (93.4)	65/66 (98.5)	25/30 (83.3)	0.01
Isolation, n°/total cultures (%)	49/90 (54.4)	36/65 (54.5)	13/25 (52.0)	0.77
Gram-negative bacterial isolation—cases/total isolation—(%)	36/49 (73.5)	25/36 (69.4)	11/13 (84.6)	0.46
Special resistance mechanism, n°/total BGN isolation (%)	4/36 (11.1)	2/25 (8.0)	2/11 (18.2)	1
ESBL	3/4 (75.0)	1/2 (50.0)	2/2 (100.0)	1
AmpC	1/4 (25.0)	1/2 (50.0)	0/2 (0)	1
Carbapenem resistance	0/4 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	-
Screening cultures' isolation, n°/total taken (%), at least one	20/59 (33.9)	15/33 (45.5)	5/26 (19.2)	0.03
Nasal	1/20 (5.0)	1/15 (6.7)	0 (0)	-
Inguinal	12/20 (60.0)	8/15 (53.3)	4/5 (80.0)	0.36
Perianal	20/20 (100)	15/15 (100.0)	5/5 (100.0)	1.0
Screening cultures' resistance, n°/total taken (%), at least one	20/59 (33.9)	15/33 (45.5)	5/26 (19.2)	0.03
ESBL	12/20 (60.0)	11/15 (73.3)	1/5 (20.0)	0.12
AmpC	6/20 (30.0)	3/15 (20.0)	3/5 (60.0)	0.07
Carbapenem resistance	2/20 (10.0)	1/15 (6.7)	1/5 (20.0)	0.44

2.3. Intervention Data

The most frequent reason to consider a prescription inappropriate was the excessively broad use of meropenem in 66 audits (68.7%), followed by unnecessary meropenem use, which was judged to have occurred in 30 audits (31.3%). In unnecessary meropenem use, a statistical difference was found in favor of the AA group (83.3% vs. 62.2%, OR 3.05 (1.03–8.99), $p = 0.04$). There was no incorrect antibiotic prescription or dosage change recommendation in any case. The most frequent intervention recommended by the ASP team was de-escalation, which was made in 66 audits (68.7%), followed by the discontinuation of meropenem, which occurred in 30 audits (31.3%). Where the discontinuation of meropenem was recommended, a statistical difference in favor of the AA group was found (83.3% vs. 62.2%, OR 3.05 (1.03–8.99), $p = 0.04$). See Table 3 and Figure 2 for details.

Table 3. Antimicrobial Stewardship Program intervention data.

	Accepted Audit	Rejected Audit	<i>p</i> Value
Reason and recommendation of meropenem audit:			
Unnecessary/Discontinuation of meropenem (UM), n°/UM (%)	25 (83.3)	5 (16.7)	0.04
Excessively broad spectrum/De-escalate (OS), n°/OS (%)	41 (62.2)	25 (37.8)	
TOTAL, n°/total (%)	66 (68.7)	30 (31.3)	
De-escalation recommendation:			
Carbapenem, ertapenem (CE), n°/CE (%)	14 (100)	0 (0)	0.001
Non-Carbapenem (NC), n°/NC (%)	27 (51.9)	25 (48.1)	
TOTAL, n°/total (%)	41 (62.2)	25 (37.8)	

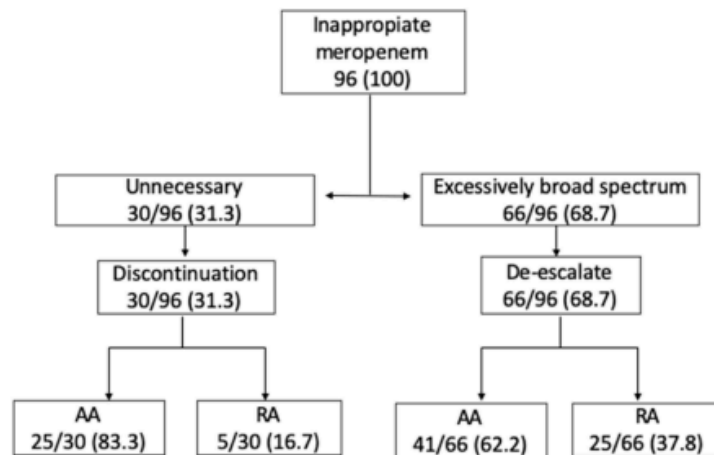


Figure 2. Antimicrobial Stewardship Program meropenem intervention and recommendation, no. (%).

The recommended option for de-escalation was ertapenem (class I carbapenem) in 14 (21.2%) audits. The recommendation was accepted in 100% of these audits. There was a

significant association in AA compared to a non-carbapenem option—14/14 (100%), OR 1.50 (1.21–1.86), $p = 0.001$. See Table 3 for details.

2.4. Outcomes

A clinical cure at the end of meropenem treatment was achieved in 84 (87.5%) audits. A total of 12 (12.5%) audited patients died, and four (33.3%) of these deaths were related to an infection. The 30-day mortality ratio was six (6.3%), and two of these deaths (33.3%) were related to an infection in the AA group. Readmission 30 days after hospital discharge was needed in 26 (31%) of the audited patients, and 16 (61.6%) of these readmissions were related to an infection. There were no statistically significant differences between the groups.

The median length of stay was 16.0 (10.3–28.5) days. The length of stay after ASP evaluation was 6.0 (3.0–14.0) days. A superinfection with *Clostridioides difficile* was isolated in seven (7.3%) audits after ASP, but no statistically significant differences between the groups were found.

In terms of economic and consumption outcomes, the median defined daily doses (DDDs) per 1000 patients per day was 0.042 (0.032–0.058), with 0.037 in the AA group and 0.045 in the RA group. The median DOTs per 1000 patients per day was 0.034 (0.026–0.043), with 0.030 in the AA group and 0.043 in the RA group. A difference was found in favor of the AA group ($p < 0.001$) in both cases. Total hospitalization costs reached a median of €17,077.0 (€9320.3–€34,261.3) and exhibited no statistically significant difference between the groups, though lower costs were observed in the AA group (€14,903.0) compared with the RA group (€18,412.9). See Table 4 for details.

Table 4. Clinical, consumption and economic outcomes.

	Total N = 96	Accepted Group N = 66	Rejected Group N = 30	p Value
Clinical outcomes				
Inpatient mortality, n°/audits (%)	12/96 (12.5)	11/66 (16.4)	1/30 (3.3)	0.08
Infection-related	4/12 (33.3)	3/11 (27.3)	1/1 (100)	0.33
30-day mortality, n°/audits-mortality (%)	6/84 (7.1)	4/55 (7.3)	2/29 (6.9)	1.0
Infection-related, n°/30-day mortality	2/6 (33.3)	2/4 (50.0)	0/2 (0)	0.53
30-day readmission, n°/audits-mortality (%)	26/84 (31.0)	18/55 (32.7)	8/29 (27.6)	0.80
Infection-related, n°/30-day readmission	16/26 (61.6)	12/18 (66.7)	4/8 (50.0)	0.66
Clinical cure at end of meropenem treatment, n°/audits (%)	84/96 (87.5)	55/66 (83.3)	29/30 (96.7)	0.1
Total length of stay, median (Q1–Q3) (days)	16.0 (10.3–28.5)	15.0 (11.0–29.5)	17.0 (9.0–27.5)	0.89
Length of stay after audit-median (Q1–Q3) (days)	6.0 (3.0–14.0)	6.0 (2.0–11.8)	7.0 (3.0–17.8)	0.34

Table 4. Cont.

	Total N = 96	Accepted Group N = 66	Rejected Group N = 30	p Value
CD infection, n°. (%)	7 (7.3)	4 (6.1)	3 (10.0)	0.37
Carbapenem-resistant organism within 30 days of the start of carbapenem therapy, n°. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Economic and consumption outcomes				
DDD meropenem per 1000 patient-day, median (Q1–Q3) (days)	0.042 (0.032–0.058)	0.037 (0.030–0.051)	0.054 (0.039–0.091)	<0.001
DOT meropenem per 1000 patient-day, median (Q1–Q3) (days)	0.034 (0.026–0.043)	0.030 (0.022–0.039)	0.043 (0.034–0.066)	<0.001
Hospitalization charges, median (Q1–Q3), €	17,077.0 (9320.3–34,261.3)	14,903.0 (8995.1–34,285.0)	18,412.9 (9947.4–35,449.2)	0.51

3. Discussion

ASP is a useful tool to lower carbapenem pressure in selected populations, such as patients with high comorbidity, while maintaining clinical and economic outcomes. In this study we can see that both groups had a high Charlson score (median > 6.0), which was even higher in the AA group compared to the RA group (7.0 vs. 6.0, $p = 0.02$) [12–15]. This difference may be explained because when the Charlson data were analyzed, the only category in which differences were found was the “malignant tumor with metastasis” category, which accounts for six points by itself. The acceptance or rejection of the ASP recommendation did not affect the clinical outcomes of the patients in terms of infection-related mortality (i.e., 30-day mortality or 30-day infection-related mortality), 30-day readmission or length of stay. In a study, Merino et al. [16] compared pre-ASP vs. post-ASP period patients in terms of bloodstream infections. They found a statistical difference in the post-ASP period in those with a high Charlson index (>3) in areas such as better infection source control and optimal definitive antimicrobial therapy (104 vs. 82, $p = 0.018$). These results suggest that ASP can also be a useful and safe tool in patients with high comorbidity.

Prior to the start of meropenem, more infection site cultures were taken in the AA group than in the RA group (65 audits or 98.5% vs. 25 audits or 83.3%, $p = 0.01$). This could be explained by the fact that physicians in charge are more receptive to a recommendation if there are infection site cultures taken, even if no pathogen is isolated. Infection site cultures are a basic tool in order to choose a more specific antibiotic and de-escalate [17,18], and it is also important to take them before the antibiotic is started to increase its rentability [19]. Although there are studies where antibiotic adjustment has been associated with worse outcomes, such as increased length of stay [20], an antibiotic adjustment (mainly de-escalation) is endorsed by many societies, such as the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [21].

The rate of follow-up on audit recommendations was greater for patients in whom a screening culture had been performed (15/33 or 45.5% in the AA group vs. 5/26 or 19.2% in the RA group, $p = 0.03$), regardless of whether there was an isolation or not. Furthermore, almost all cultures (19/20, 95%) were inguinal or perianal. These kinds of cultures are more associated with an ESBL and/or AmpC resistant microorganism [22] and, therefore, a carbapenem empiric prescription can be justified. The relationship between antibiotic prescription and colonization with multidrug-resistant bacteria has been widely described [23]. Giannella et al. [24] even developed a score to predict mortality in patients

with bloodstream infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae-colonized patients. Furthermore, other studies, such as Veherschild et al. [25], have reported that, in hematological patients, a previous colonization with ESBL bacteria is an important risk factor for bloodstream infection with ESBL bacteria, OR 52.00 (5.71–473.89). Therefore, screening cultures may be a useful tool for assisting an ASP in selecting an appropriate antimicrobial regimen (or downgrading one) and the physician in charge may choose to follow a recommendation based on these cultures in certain patients.

In cases where meropenem was judged unnecessary, the physician in charge tended to be more likely to follow up on the audit's recommendation to discontinue than they were in cases where meropenem was judged to be excessively broad spectrum (83.3%, OR 3.05 (1.03–8.99), $p = 0.04$) (see Figure 2). Russell et al. [26] retrospectively analyzed meropenem use in 107 inpatients. In 14 of them, a meropenem recommendation was made, and in eight patients (60%), the recommendation was to discontinue its use. Similar results were shown by Conlon-Bingham et al. [27] in a quasi-experimental study in which 75 patients treated with meropenem were reviewed. The ASP recommended discontinuation of meropenem in 47% of patients. In their opinion, acceptance by the physician in charge may be explained because the median treatment duration for meropenem is 8 days, and in most infections 7–10 days of therapy are usually recommended [28]. In our study, a significant difference ($p = 0.001$) was also found when a recommendation included de-escalation to a narrower carbapenem (ertapenem) rather than to other antibiotics (100% AA vs. 51.9% RA). It is possible that a physician in charge is more likely to follow a recommendation that includes a carbapenem option than to switch to another antibiotic. This indicates that in some circumstance, such as when an ASP member knows how the physician in charge tends to respond to the ASP recommendations, it could be better to recommend an incomplete de-escalation (i.e., to ertapenem) knowing that the physician will follow it, rather than recommend a more complete and correct de-escalation (i.e., to amoxicillin), which the physician in charge is less likely to follow.

The consumption of meropenem presented an average decrease of 0.017 DDDs between the AA and RA groups (0.037 vs. 0.054, $p < 0.001$). DOTs per 1000 patients per day were 0.034 (0.026–0.043), with 0.030 in the AA group and 0.043 in the RA group ($p < 0.001$), without any change in clinical outcomes (mortality, *Clostridioides difficile* infection, length of stay or readmission). This has been observed in other similar studies. U. Ni Riain et al. [29] conducted a study examining an ASP's recommendations about meropenem when these were followed and not followed. They found a decrease of more than 9 days (4.5 vs. 14.0 days) of treatment when the ASP made a recommendation which was followed, which in turn led to a decrease in meropenem consumption. Yea-Yuan Chang et al. [30] found a reduction of 34.9% in carbapenem consumption when comparing a pre-ASP vs. post-ASP period. Furthermore, they also found a reduction in *Acinetobacter baumannii* carbapenem resistance.

Finally, although we did not find statistically significant cost savings, we obtained overall cost savings of more than €3500 (€18,412–€14,903) per patient ($p = 0.51$). If we take these results and multiply them by all of the patients (66) we could achieve more than €230,000 in savings over 4 years. Our results are similar to those of JF Garcia-Rodriguez et al. [31], who estimated cost savings of €837,936 in a followed vs. not followed ASP study, though these authors did not find significant differences either.

Whilst this study has some limitations, such as its use of only a single center, its observational design, case-control and the fact its data were analyzed retrospectively, it shows that a meropenem ASP can be a useful tool without compromising clinical or economic outcomes even in high comorbidity patients.

4. Materials and Methods

This was a retrospective study conducted from 1 March 2014 to 28 February 2018 in the Clinica Universidad de Navarra (Pamplona, Spain) a 300-bed university medical center.

Our ASP team is composed of a multidisciplinary group that includes infectious disease (ID) specialists, clinical microbiologists and hospital pharmacists. Meropenem

prescription audits are among the many kinds of audits made daily. In our hospital, pharmacists identify potential instances of inappropriate meropenem prescriptions and present these to other members of the ASP to discuss whether it is an appropriate prescript or not, according to local guidelines. If it is not, a recommendation is made that the physician in charge is free to follow or not. 2 days later, the audit is revised in order to know if the recommendation was followed or not. If one patient underwent more than one audit per admission, only the first audit was evaluated.

This is a case-control study where cases are defined as having accepted the recommendations of the audit (AA) and controls as having rejected the recommendations of the audit (RA). For this study, patients who were pregnant women and patients under 18 years old were excluded. The follow-up was conducted up to 30 days after discharge and data were collected using the informatic ASP tool of the Clinica Universidad de Navarra informatic clinic tool.

The demographics and clinical variables of the patients evaluated were age, gender, and the severity of the underlying illness defined by the Charlson comorbidity score [32]. Other variables comprised the following: the presence of bacteremia; the department in charge (medical or surgical); the place of the acquisition of the infection (community, related to healthcare or nosocomial); infectious syndrome (respiratory, abdominal, urinary, skin and soft tissue, bone and joint and primary); and risk factors for multiresistant infection (i.e., being an inpatient for more than 48 h in previous 2 months, being an inpatient in a healthcare facility during the previous 2 months or having received an antibiotic prescription in the previous 30 days).

Microbiological variables collected included cultures taken from infection sites and isolation of Gram-negative bacteria, with any special resistances (ESBL, AmpC and/or carbapenem resistance) recorded where these were observed. In cases where two or more cultures were positive with the same organism, only the infectious site culture that was most representative of the infectious syndrome was recorded. Screening cultures, when available, were recorded if there was an ESBL, AmpC or carbapenem-resistant bacteria, and its localization was also included; the localizations could be nasal (cutaneous colonization), inguinal and perianal (digestive colonization). *Clostridioides difficile* infections were also investigated after the audit.

The clinical outcomes included the following: the total length of stay (defined as median days); the length of stay after the ASP audit; the median number of days of meropenem treatment before the ASP evaluation; clinical cure at the end of meropenem treatment (clinically defined as an improvement in the general condition and symptoms related to the infection syndrome, the absence/improvement of fever and the improvement of inflammatory tests, such as procalcitonin, or C-reactive protein, CRP); mortality (infection-related and non-infection-related, defined by the physician in charge depending on evidence of infection, i.e., persistent high inflammatory tests, fever, positive cultures and evidence of death by other conditions, such as neoplasm); 30-day mortality; and readmission rates. The ASP evaluation (i.e., unnecessary or excessively broad spectrum) and its recommendation (discontinuation and de-escalation), days of treatment with meropenem (DOTs) and antibiotic consumption (defined as DDD per 1000 patients per day [33]) were also analyzed.

Economic data were defined as global hospitalization costs adjusted to the Spanish Harmonised Index of Consumer Prices (HICP) to the year 2021.

For the statistical analysis, continuous variables were expressed as means and their standard deviations, or as medians and their interquartile ranges. For the analysis of the quantitative variables, an exploratory analysis was carried out, as well as parametric tests (Student's *t*-test or Welch's *t*-test according to the homogeneity of the variances) or non-parametric tests (Mann-Whitney's or the U of the median as a function of whether the distributions are equal or not), depending on the normality or lack thereof in the distribution of the data. Qualitative variables were analyzed in $N \times M$ contingency tables

using Pearson's Chi-squared test with standardized adjusted residuals analysis. IBM SPSS 23.0 was used for the analysis and a p value < 0.05 was considered significant.

5. Conclusions

In patients with high comorbidity, the recommendations of a meropenem antimicrobial stewardship program reduced the consumption of meropenem without compromising clinical factors (mortality, readmission, length of stay and infection with *Clostridioides difficile*) and without increasing hospitalization costs.

Author Contributions: Conceptualization, methodology and software, J.A.F., J.L.d.P. and J.R.Y.; validation, all signing authors (J.A.F., J.L.d.P., J.R.Y., A.B., J.L., M.F.-A., I.A., A.A.); formal analysis, investigation and resources, J.A.F., J.L.d.P. and J.R.Y.; data curation, J.A.F.; writing—original draft preparation, J.A.F.; writing, review and editing, all signing authors (J.A.F., J.L.d.P., J.R.Y., A.B., J.L., M.F.-A., I.A., A.A.); project administration, J.R.Y.; funding acquisition, J.R.Y. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Ethical review and approval were waived for this study because ASP is part of routine daily clinical practice, and its data have been analyzed retrospectively. All data analyzed have been correctly anonymized.

Informed Consent Statement: Patient consent was waived because ASP is part of routine daily clinical practice, and its data have been analyzed retrospectively. All data analyzed have been correctly pseudo-anonymized by codification.

Data Availability Statement: All data is available and stored in the informatic tool of our hospital, Clínica Universidad de Navarra.

Acknowledgments: The authors want to thank Jesus Maria Monreal for their contribution to obtaining all the economic data of each inpatient.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Newland, J.G.; Stach, L.M.; De Lurgio, S.A.; Hedicán, E.; Yu, D.; Herigon, J.C.; Prasad, P.A.; Jackson, M.A.; Myers, A.L.; Zaoutis, T.E. Impact of a Prospective-Audit-With-Feedback Antimicrobial Stewardship Program at a Children's Hospital. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* **2012**, *1*, 179–186. [CrossRef] [PubMed]
- Tseng, S.H.; Ke, Y.F.; Chang, E.Y. National action plan to combat antimicrobial resistance in Taiwan. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **2014**, *47*, 167–170. [CrossRef]
- Ingram, P.R.; Seet, J.M.; Budgeon, C.A.; Murray, R. Point-prevalence study of inappropriate antibiotic use at a tertiary Australian hospital. *Intern. Med. J.* **2012**, *42*, 719–721. [CrossRef] [PubMed]
- Balkhy, H.H.; El-Saed, A.; El-Metwally, A.; Arabi, Y.M.; Aljohany, S.M.; Al Zaibag, M.; Baharoon, S.; Alothman, A.F. Antimicrobial consumption in five adult intensive care units: A 33-month surveillance study. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **2018**, *7*, 1–9. [CrossRef] [PubMed]
- Centers for Disease Control and Antibiotic Resistance Threats in The United States. US Dep Heal Hum Serv [Internet]. 2019; pp. 1–113. Available online: https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html (accessed on 20 July 2021).
- States, T.U. National strategy for combating antibiotic-resistant bacteria. *Natl. Strateg. Action Plan Combat. Antibiot. Resist. Bact.* **2015**, 1–40.
- Dellit, T.H. Summary of the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Infect. Dis. Clin. Pract.* **2007**, *15*, 263–264. [CrossRef]
- Légaré, F.; Labrecque, M.; Cauchon, M.; Castel, J.; Turcotte, S.; Grimshaw, J. Training family physicians in shared decision-making to reduce the overuse of antibiotics in acute respiratory infections: A cluster randomized trial. *Cmaj* **2012**, *184*, E726–E734. [CrossRef]
- Sunenshine, R.H.; Liedtke, L.A.; Jernigan, D.B.; Strausbaugh, L.J. Role of infectious diseases consultants in management of antimicrobial use in hospitals. *Clin. Infect. Dis.* **2004**, *38*, 934–938. [CrossRef]
- Craig, W.A. The pharmacology of meropenem, a new carbapenem antibiotic. *Clin. Infect. Dis.* **1997**, *24* (Suppl. 2), 266–275. [CrossRef]

using Pearson's Chi-squared test with standardized adjusted residuals analysis. IBM SPSS 23.0 was used for the analysis and a p value < 0.05 was considered significant.

5. Conclusions

In patients with high comorbidity, the recommendations of a meropenem antimicrobial stewardship program reduced the consumption of meropenem without compromising clinical factors (mortality, readmission, length of stay and infection with *Clostridioides difficile*) and without increasing hospitalization costs.

Author Contributions: Conceptualization, methodology and software, J.A.F., J.L.d.P. and J.R.Y.; validation, all signing authors (J.A.F., J.L.d.P., J.R.Y., A.B., J.L., M.F.-A., I.A., A.A.); formal analysis, investigation and resources, J.A.F., J.L.d.P. and J.R.Y.; data curation, J.A.F.; writing—original draft preparation, J.A.F.; writing, review and editing, all signing authors (J.A.F., J.L.d.P., J.R.Y., A.B., J.L., M.F.-A., I.A., A.A.); project administration, J.R.Y.; funding acquisition, J.R.Y. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Ethical review and approval were waived for this study because ASP is part of routine daily clinical practice, and its data have been analyzed retrospectively. All data analyzed have been correctly anonymized.

Informed Consent Statement: Patient consent was waived because ASP is part of routine daily clinical practice, and its data have been analyzed retrospectively. All data analyzed have been correctly pseudo-anonymized by codification.

Data Availability Statement: All data is available and stored in the informatic tool of our hospital, Clínica Universidad de Navarra.

Acknowledgments: The authors want to thank Jesus Maria Monreal for their contribution to obtaining all the economic data of each inpatient.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Newland, J.G.; Stach, L.M.; De Lurgio, S.A.; Hedican, E.; Yu, D.; Herigon, J.C.; Prasad, P.A.; Jackson, M.A.; Myers, A.L.; Zaoutis, T.E. Impact of a Prospective-Audit-With-Feedback Antimicrobial Stewardship Program at a Children's Hospital. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* **2012**, *1*, 179–186. [CrossRef] [PubMed]
- Tseng, S.H.; Ke, Y.E.; Chang, F.Y. National action plan to combat antimicrobial resistance in Taiwan. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **2014**, *47*, 167–170. [CrossRef]
- Ingram, P.R.; Seet, J.M.; Budgeon, C.A.; Murray, R. Point-prevalence study of inappropriate antibiotic use at a tertiary Australian hospital. *Intern. Med. J.* **2012**, *42*, 719–721. [CrossRef] [PubMed]
- Balkhy, H.H.; El-Saed, A.; El-Metwally, A.; Arabi, Y.M.; Aljohany, S.M.; Al Zaibag, M.; Baharoon, S.; Alotman, A.F. Antimicrobial consumption in five adult intensive care units: A 33-month surveillance study. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **2018**, *7*, 1–9. [CrossRef] [PubMed]
- Centers for Disease Control and Antibiotic Resistance Threats in The United States. US Dep Heal Hum Serv [Internet]. 2019; pp. 1–113. Available online: https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html (accessed on 20 July 2021).
- States, T.U. National strategy for combating antibiotic-resistant bacteria. *Natl. Strateg. Action Plan Combat. Antibiot. Resist. Bact.* **2015**, 1–40.
- Dellit, T.H. Summary of the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Infect. Dis. Clin. Pract.* **2007**, *15*, 263–264. [CrossRef]
- Légaré, F.; Labrecque, M.; Cauchon, M.; Castel, J.; Turcotte, S.; Grimshaw, J. Training family physicians in shared decision-making to reduce the overuse of antibiotics in acute respiratory infections: A cluster randomized trial. *Cmaj* **2012**, *184*, E726–E734. [CrossRef]
- Sunenshine, R.H.; Liedtke, L.A.; Jernigan, D.B.; Strausbaugh, L.J. Role of infectious diseases consultants in management of antimicrobial use in hospitals. *Clin. Infect. Dis.* **2004**, *38*, 934–938. [CrossRef]
- Craig, W.A. The pharmacology of meropenem, a new carbapenem antibiotic. *Clin. Infect. Dis.* **1997**, *24* (Suppl. 2), 266–275. [CrossRef]

11. Del Arco, A.; Tortajada, B.; de la Torre, J.; Olalla, J.; Prada, J.L.; Fernández, F.; Rivas, E.; García-Alegria, J.; Faus, V.; Montiel, N. The impact of an antimicrobial stewardship programme on the use of antimicrobials and the evolution of drug resistance. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2014**, *34*, 247–251. [\[CrossRef\]](#)
12. Yo, C.H.; Lee, M.T.G.; Gi, W.T.; Chang, S.S.; Tsai, K.C.; Chen, S.C.; Lee, C.C. Prognostic determinants of community-acquired bloodstream infection in type 2 diabetic patients in ED. *Am. J. Emerg. Med.* **2014**, *32*, 1450–1454. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Eskesen, A.N.; Belle, M.A.; Blomfeldt, A. Predictors of one-year all-cause mortality and infection-related mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Infect. Dis.* **2018**, *50*, 743–748. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Sargent, K.; Prytz, H.; Nilsson, E.; Kalaitzakis, E. Predictors of mortality among patients with compensated and decompensated liver cirrhosis: The role of bacterial infections and infection-related acute-on-chronic liver failure. *Scand. J. Gastroenterol.* **2015**, *50*, 875–883. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Galicia-Hernández, G.; Parra-Salcedo, F.; Ugarte-Martínez, P.; Contreras-Yáñez, I.; Ponce-de-León, A.; Pascual-Ramos, V. Sustained moderate-to-high disease activity and higher Charlson score are predictors of incidental serious infection events in RA patients treated with conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs: A cohort study in the treat-to-target era. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2016**, *34*, 261–269.
16. Merino, E.; Caro, E.; Ramos, J.R.; Boix, V.; Gimeno, A.; Rodríguez, J.C.; Riera, G.; Más, P.; Sánchez-Paya, J.; Reus, S.; et al. Impact of a stewardship program on bacteraemia in adult inpatients. *Rev. Esp. Quimioter.* **2017**, *30*, 257–263.
17. Evans, L.; Rhodes, A.; Alhazzani, W.; Antonelli, M.; Coopersmith, C.M.; French, C.; Machado, F.R.; McIntyre, L.; Ostermann, M.; Prescott, H.C.; et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Intensive Care Med.* **2021**, *47*, 1181–1247. [\[CrossRef\]](#)
18. Scheer, C.S.; Fuchs, C.; Gründling, M.; Vollmer, M.; Bast, J.; Bohnert, J.A.; Zimmermann, K.; Hahnenkamp, K.; Rehberg, S.; Kuhn, S.O. Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: A prospective clinical cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* **2019**, *25*, 326–331. [\[CrossRef\]](#)
19. Cheng, M.P.; Stenstrom, R.; Paquette, K.; Stabler, S.N.; Akhter, M.; Davidson, A.C.; Gavric, M.; Lawandi, A.; Jinah, R.; Saeed, Z.; et al. Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis: A Diagnostic Study. *Ann. Intern. Med.* **2019**, *171*, 547–554. [\[CrossRef\]](#)
20. Leone, M.; Bechis, C.; Baumstarck, K.; Lefrant, J.Y.; Albanèse, J.; Jaber, S.; Lepape, A.; Constantin, J.M.; Papazian, L.; Bruder, N.; et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: A multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med.* **2014**, *40*, 1399–1408. [\[CrossRef\]](#)
21. Tabah, A.; Bassetti, M.; Kollef, M.H.; Zahar, J.R.; Paiva, J.A.; Timsit, J.F.; Roberts, J.A.; Schouten, J.; Giamarellou, H.; Rello, J.; et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: A position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patient. *Intensive Care Med.* **2020**, *46*, 245–265. [\[CrossRef\]](#)
22. Van Prehn, J.; Kaiser, A.M.; van der Werff, S.D.; van Mansfeld, R.; Vandenbroucke-Grauls, C.M.J.E. Colonization sites in carriers of ESBL-producing Gram-negative bacteria. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **2018**, *7*, 4–8. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Harris, A.D.; McGregor, J.C.; Johnson, J.A.; Strauss, S.M.; Moore, A.C.; Standiford, H.C.; Hedben, J.N.; Glenn Morris, J., Jr. Risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria and intensive care unit admission. *Emerg. Infect. Dis.* **2007**, *13*, 1144–1149. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Cano, A.; Gutiérrez-Gutiérrez, B.; Machuca, I.; Gracia-Ahufinger, I.; Pérez-Nadales, E.; Causse, M.; Caston, J.J.; Guzman-Puche, J.; Torre-Giménez, J.; Kindelan, L.; et al. Risks of Infection and Mortality among Patients Colonized with *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Validation of Scores and Proposal for Management. *Clin. Infect. Dis.* **2018**, *66*, 1204–1210. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Vehreschild, M.J.G.T.; Hamprecht, A.; Peterson, L.; Schubert, S.; Häntschel, M.; Peter, S.; Schafhausen, P.; Rohde, H.; Lilienfeld-Toal, M.V.; Bekeredjian-Ding, I.; et al. A multicentre cohort study on colonization and infection with ESBL-producing Enterobacteriaceae in high-risk patients with haematological malignancies. *J. Antimicrob. Chemother.* **2014**, *69*, 3387–3392. [\[CrossRef\]](#)
26. Russell, C.D.; Laurenson, I.F.; Evans, M.H.; Mackintosh, C.L. Tractable targets for meropenem-sparing antimicrobial stewardship interventions. *JAC-Antimicrob. Resist.* **2019**, *1*, dz042. [\[CrossRef\]](#)
27. Conlon-Bingham, G.M.; Hedderwick, S.A.; McKeating, C.M.; McKee, P.M.; McNally, J.C.; Lennon, L.M.; McGivern, O.; Lewis, K.; McKenna, D.; Lattyak, E.A.; et al. Preserving last resort antibiotics: A meropenem reduction strategy. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2021**, 1–2. [\[CrossRef\]](#)
28. Yahav, D.; Franceschini, E.; Koppel, E.; Turjeman, A.; Babich, T.; Bitterman, R.; Neuberger, A.; Ghanem-Zoubi, N.; Santoro, A.; Eliakim-Raz, N.; et al. Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Clin. Infect. Dis.* **2019**, *69*, 1091–1098. [\[CrossRef\]](#)
29. Ni Riain, U.; Tierney, M.; Doyle, C.; Vellinga, A.; Fleming, C.; Cormican, M. Targeted de-escalation rounds may effectively and safely reduce meropenem use. *Ir. J. Med. Sci.* **2017**, *186*, 729–732. [\[CrossRef\]](#)
30. Chang, Y.Y.; Chen, H.P.; Lin, C.W.; Tang, J.J.; Hsu, T.Y.; Weng, Y.C.; Lee, Y.M.; Wang, W.S.; Lo, S.S. Implementation and outcomes of an antimicrobial stewardship program: Effectiveness of education. *J. Chin. Med. Assoc.* **2017**, *80*, 353–359. [\[CrossRef\]](#)

