



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Doctorado en Biomedicina y Farmacia

**“Evaluación de las intervenciones del programa de
optimización de uso de antimicrobianos en el
Departamento de Salud de La Ribera”**

presenta:

Carla Rubio Arona

Directoras:

Matilde Merino Sanjuán
Olalla Martínez Macías
Virginia Pérez Doñate

Valencia, 2024



**Departamento de Farmacia y Tecnología
Farmacéutica y Parasitología
Programa de Doctorado en Biomedicina y Farmacia**

La Dra. Matilde Merino Sanjuán, Catedrática del Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Valencia. Y las Dras. Olalla Martínez Macías y Virginia Pérez Doñate, Facultativas Especialistas en Microbiología y Parasitología clínica en el Hospital Universitario de La Ribera.

Certifican que:

El trabajo de Tesis Doctoral realizado por Carla Rubio Arona y que lleva por título **“EVALUACIÓN DE LAS INTERVENCIONES DEL PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE USO DE ANTIMICROBIANOS EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD DE LA RIBERA”**, ha sido realizado bajo la dirección compartida de las mismas y reúne todos los requisitos necesarios para su presentación, juicio y calificación.

Lo que suscriben, en Valencia,

Dra. Matilde Merino Sanjuán Dra. Olalla Martínez Macías Dra. Virginia Pérez Doñate

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que, con su apoyo, han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral.

En primer lugar, a mis directoras, Dra. Olalla Martínez y Dra. Virginia Pérez Facultativas del Servicio de Microbiología del Hospital de La Ribera, por la confianza que depositasteis en mí desde el primer día, por vuestra ayuda y conocimientos, por transmitirme vuestro entusiasmo por la microbiología, y, sobre todo, gracias por vuestra amistad. A la Dra. Matilde Merino, Catedrática de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, por tus consejos, por tu permanente disposición y por aportarme la perspectiva académica que ha hecho posible esta tesis. A las tres, muchas gracias por dirigir este proyecto.

A Dr. Ricardo Bou, jefe de Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública, gracias por tu disposición siempre que he necesitado tu ayuda, gracias por aportarme tu visión y tus conocimientos.

A mis padres, por estar siempre a mi lado, por vuestro apoyo incondicional y por creer siempre en mí, sin vosotros nada de esto habría sido posible. A mis hermanos, Luis y Noa, por vuestro cariño, por ser mi luz y alegría diaria. A mis abuelos, que sé que están orgullosos y me encantaría compartir estos momentos de felicidad con ellos.

A Iván, gracias por estar a mi lado, por tu amor, comprensión y paciencia, por alentarme siempre a seguir adelante.

Gracias a mis compañeras y amigas del Servicio de Microbiología del Hospital de la Ribera, Las Dras. María Borrás y Elisa Martínez, por interesaros siempre por mí, por vuestros consejos y todo lo que me habéis enseñado. Al resto de compañeros del Servicio por vuestro cariño.

A todos vosotros, muchas gracias.

ABREVIATURAS

ADB- Área de Diagnóstico Biológico.

AmpC- Tasa de incidencia de enterobacterias productoras de β -lactamasa tipo AmpC.

BGNF- Bacilos Gram Negativos no fermentadores.

BLEE- β -lactamasas de espectro extendido.

BMR- Bacterias multirresistentes.

C-TAR- Coste del tratamiento antimicrobiano de reserva.

CARBAPENEMASA- Tasa de incidencia de bacterias productoras de carbapenemasa.

CARG- *Compound anual growth rate*.

CM-TAR- Tasa de aceptación de la recomendación/intervención realizada (interrupción, reducción de espectro, cambio a vía oral).

D-NTAR- Tasa de duración del tratamiento antimicrobianos de no reserva mayor de 7 días.

D-TAR- Tasa de duración del tratamiento antimicrobianos de reserva mayor de 7 días.

DDD- Dosis Diarias Definidas.

DDP- Dosis Diarias Prescritas.

DGFPS- Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

DOT- Días de Tratamiento.

ECDC- *European Centre for Disease Prevention and Control*.

EEUU- Estados Unidos.

HULR- Hospital Universitario de La Ribera.

I-TAR- Proporción inadecuada de los tratamientos antimicrobianos de reserva.

INT-TAR- Tasa de interrupción del tratamiento antimicrobiano de reserva.

ITS- Tasa de conversión del tratamiento antibiótico parenteral en vía oral (Índice de Terapia Secuencial ITS).

MMR- Microorganismos multi-resistentes.

MR-PSEUDO- Tasa de incidencia de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.

NTAR- Tratamientos Antimicrobianos de No Reserva.

OMS- Organización Mundial de la Salud.

P-AmpC- Tasa de incidencia de portadores de enterobacterias productoras de β -lactamasa de tipo AmpC.

P-BGN-NFCARBA- Tasa de incidencia de portadores de BGN-NF resistentes a carbapenémicos.

P-BGNCARBA- Tasa de incidencia de portadores de enterobacterias resistentes a carbapenémicos.

P-BLEE- Tasa de incidencia de portadores de enterobacterias productoras de BLEE.

P-CARBAPENEMASA- Tasa de incidencia de portadores de bacterias productoras de carbapenemasa.

P-CLDI- Tasa de incidencia de *Clostridioides difficile*.

P-PSEUDO- Tasa de incidencia de portadores de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.

P-SARM- Tasa de incidencia de portadores de *Staphylococcus aureus* meticilin resistente.

P7-NTAR- Tasa de pacientes con tratamiento antibacteriano de no reserva mayor a 7 días.

P7-TAR- Tasa de pacientes con tratamiento antibacteriano de reserva mayor a 7 días.

PBP- *Penicilin Binding Protein*.

PDR- Panresistencia.

PRAN- Plan Nacional de Resistencias Antimicrobianas.

PROA- Programas de Optimización de uso de Antimicrobianos.

R- BLEE- Tasa de incidencia de enterobacterias productoras de BLEE.

R-BGN-NFCARBA- Tasa de incidencia de Bacilos Gram Negativos No Fermentadores (BGN-NF) resistentes a carbapenémicos.

R-BGNCARBA- Tasa de incidencia de enterobacterias resistentes a carbapenémicos.

R-C3G- Tasa de incidencia de enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación.

R-SARM- Tasa de incidencia de *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (SARM).

RDE-TAR- Tasa de cambio tratamiento antimicrobiano de reserva.

SARM- *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

TAR- Tratamientos Antimicrobianos de Reserva.

TAR48- Tasa de aceptación en las primeras 48h desde que se realiza la recomendación.

TATFAR- *Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance*.

UCI- Unidad de Cuidados Intensivos.

UE- Unión Europea.

UFCASP- Unidad Funcional de Calidad Asistencial y Seguridad del Paciente.

UHD- Unidad de Hospitalización Domiciliaria.

XDR- Resistencia extensa.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	10
1.1 Desarrollo y clasificación de los antibióticos	12
1.2 Resistencias a los antibióticos	15
1.3 Principales mecanismos de resistencia	22
1.3.1 Bacilos Gram-Negativos	22
1.3.2 Cocos Gram-Positivos	27
1.4 Complejidad del manejo antibiótico y medidas de los organismos sanitarios	29
1.5 Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA)	34
1.6 Indicadores para monitorizar los PROA	36
1.7 PROA y resistencias durante la pandemia de COVID-19	39
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	40
2.1 Justificación	42
2.2 Hipótesis	42
2.3 Objetivos	43
3. MATERIAL Y MÉTODOS	44
3.1 Ámbito de estudio y población	46
3.1.1 Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de La Ribera	47
3.1.2 Gestión de los PROA en el Hospital Universitario de La Ribera	47
3.2 Diseño del estudio	50
3.3 Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes	50
3.4 Consideraciones éticas	50
3.5 Fuentes de obtención de datos	51
3.6 Variables estudiadas	51
3.6.1 Variables demográficas	53
3.6.2 Variables relacionadas con la estancia hospitalaria	53
3.6.3 Variables relacionadas con el tratamiento antibiótico	53
3.6.4 Variables relacionadas con los aislamientos microbiológicos	55
3.6.5 Variables relacionadas con la efectividad del PROA	58
3.7 Indicadores utilizados para evaluar la actividad del PROA	59
3.7.1 Indicadores de consumo de antimicrobianos	60
3.7.2 Indicadores de impacto económico	60
3.7.3 Indicadores de proceso relacionados con la duración del tratamiento 60	
3.7.4 Indicadores de efectividad del PROA	61
3.7.5 Indicadores microbiológicos	62
3.8 Análisis de datos	65

4. RESULTADOS	68
4.1 Pacientes incluidos en el estudio.....	70
4.2 Variables relacionadas con la estancia hospitalaria	71
4.3 Variables relacionadas con el tratamiento antibiótico	82
4.4 Variables relacionadas con los aislamientos microbiológicos ..	83
4.5 Variables relacionadas con la efectividad del PROA	84
4.6 Indicadores	86
5. DISCUSIÓN	110
5.1 Pacientes que recibieron TAR	112
5.2 Consumo y coste de los antimicrobianos	114
5.3 Duración del tratamiento	117
5.4 Evaluación de la efectividad del PROA.....	118
5.5 Valoración de las resistencias microbianas.....	120
5.6 Limitaciones	123
6. CONCLUSIONES	126
7. BIBLIOGRAFÍA	130
8. Anexos	144
Anexo 1.	146
Anexo 2.	150

1.INTRODUCCIÓN

1.1 Desarrollo y clasificación de los antibióticos

Los antibióticos constituyen un grupo terapéutico de gran repercusión para la Salud Pública. Su desarrollo puede considerarse uno de los mayores avances en la medicina, ya que su utilización ha permitido salvar millones de vidas. No solamente han contribuido a una evidente disminución de la mortalidad asociada a la curación de las infecciones, sino que además han contribuido a la mejora de la calidad de vida de la población, permitiendo numerosos avances en la práctica clínica en general (intervenciones quirúrgicas, trasplantes...) (WHO. 2014). Por otro lado, los antibióticos son fármacos de elevada complejidad y tienen un alto valor intrínseco. Deben de ser accesibles a la población, con un alto número de personas beneficiadas, lo que hace necesario un número elevado de profesionales capacitados para prescribirlos (ECDC. 2018).

Los agentes antimicrobianos ya eran conocidos en las antiguas civilizaciones de Egipto, China, Grecia y Roma en las que se utilizaban remedios con propiedades antimicrobianas provenientes de la naturaleza. Pero, aunque se habían aplicado antisépticos para prevenir el crecimiento de microorganismos, eran ineficaces contra las infecciones sistémicas bacterianas. Alexander Fleming fue el primero en reconocer que el hongo *Penicillium* spp. inhibía la multiplicación de los *Staphylococcus* spp. Partiendo de este descubrimiento, preparó un concentrado a partir de un cultivo de este hongo y pudo demostrar la actividad antibacteriana que poseía y su ausencia de toxicidad, creando el primer antibiótico; la penicilina. La estreptomicina y las tetraciclinas fueron desarrolladas en las décadas de 1940 y 1950, seguidas por el desarrollo de los aminoglucósidos, penicilinas semisintéticas, cefalosporinas, quinolonas y otros antimicrobianos. La mayor parte de las moléculas de las principales familias antibióticas de las que disponemos actualmente se desarrollaron en los años 1950-1960 como son la meticilina, ampicilina, cefalosporinas y vancomicina. En la década de 1990 se comercializó un antibiótico β -lactámico que pertenece al grupo de los carbapenémicos; el meropenem. Además, debido a la aparición de resistencias a los antimicrobianos se desarrollaron los nuevos inhibidores de las β -lactamasas (principales enzimas

implicadas en la resistencia), como el tazobactam y sulbactam. A pesar de los avances en investigación, los nuevos antibióticos desarrollados a partir del año 2000 consisten en moléculas ya conocidas en las cuales han transformado su estructura para optimizar algunos aspectos (Aminov. 2010; Gould. 2016; Murray, et al. 2021).

En función de su mecanismo de acción, la mayoría de los antibióticos disponibles se pueden clasificar en tres grupos: los que inhiben la síntesis de la pared bacteriana, los inhibidores de la síntesis proteica (de forma directa e indirecta) y los inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos. En la **Figura 1.1** se representan los tres mecanismos de acción donde actúan los distintos grupos de antimicrobianos previamente descritos. En la **Tabla 1.1** se describen los fármacos atendiendo a su mecanismo de acción y familia.

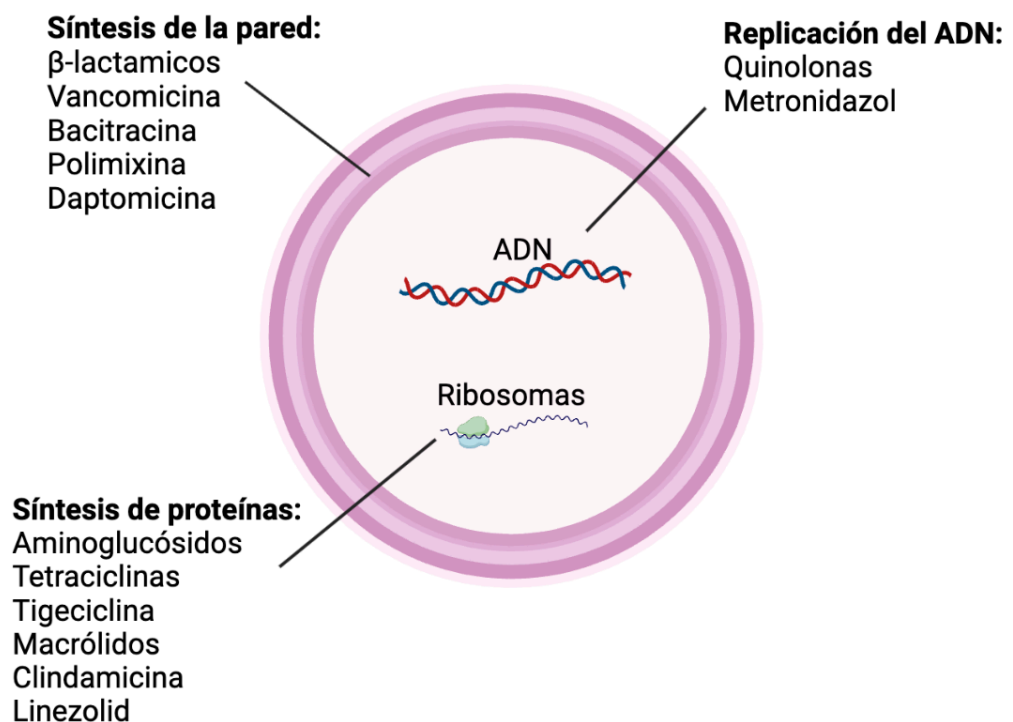


Figura 1.1 Principales mecanismos de resistencia de los antibióticos.

INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE LA PARED BACTERIANA	
β -lactámicos: penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, carbapenémicos, monobactámicos	Se unen a las PBP (<i>Penicilin Binding Protein</i>), enzimas esenciales para la síntesis del peptidoglicano.
Inhibidores de β -lactamasas	Se unen a las enzimas β -lactamasas y previenen la inhibición del anillo β -lactámico.
Glucopéptidos: vancomicina	Inhibe el entrecruzamiento de las capas de peptidoglicano. Solo activo frente a Gram-Positivos.
Polimixinas: colistina	Aumentan la permeabilidad de la membrana externa. Solo activo frente Gram-Negativos.
Daptomicina	Causa la despolarización de la membrana, lo que produce la desestructuración de los gradientes iónicos. Solo activo frente a Gram-Positivos.
INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS	
Aminoglucósidos: amikacina, gentamicina, tobramicina, estreptomicina	Producen una liberación prematura de cadenas peptídicas aberrantes.
Tetraciclinas: tetraciclina, doxiciclina, minociclina	Inhiben la elongación polipeptídica.
Glicilglicinas: tigeciclina	Se unen al ribosoma e inhiben la iniciación de la síntesis proteica.
Oxazolidinona: linezolid	Inhiben la iniciación de la síntesis proteica. Solo activo frente Gram-Positivos.
Macrólidos: eritromicina, azitromicina, claritromicina Clindamicina	Inhiben la elongación polipeptídica.

INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS.	
Quinolonas: ácido nalidíxico, ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino	Se unen a la ADN girasa.
Metronidazol	Desestructura el ADN bacteriano.

Tabla 1.1 Clasificación de los antimicrobianos en función de su mecanismo de acción y familia. (Murray, et al. 2021).

1.2 Resistencias a los antibióticos

Las bacterias Gram-Positivas se diferencian de las bacterias Gram-Negativas en la estructura de su pared celular, en sus componentes y sus funciones.

Por un lado, las bacterias Gram-Positivas poseen una pared celular gruesa formada principalmente por el peptidoglicano que rodea la membrana plasmática. En esta pared además poseen ácidos teicoicos y lipoteicoicos que refuerzan la pared celular y constituyen factores de virulencia para las bacterias Gram-Positivas. En la **Figura 1.2** podemos ver los principales componentes de la pared de las bacterias Gram-Positivas (Murray, et al. 2021).

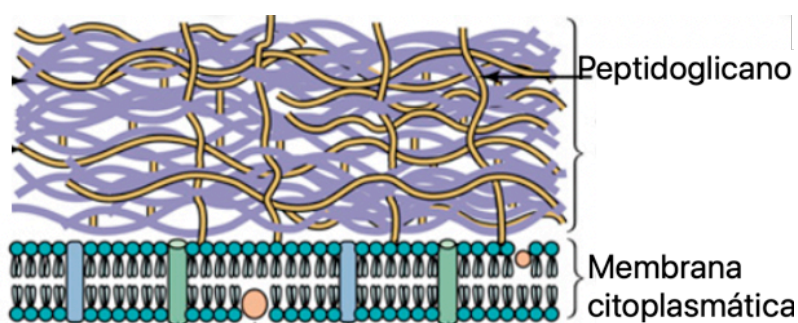


Figura 1.2 Estructura de la pared de las bacterias Gram-Positivas. Adaptada de Murray PR y col: Microbiología Médica. 9ª Edición. Editorial Elsevier.

Pertenecen a este grupo de bacterias los *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. y *Enterococcus* spp..

Por otro lado, las bacterias Gram-Negativas tienen una pared más compleja tanto desde el punto de vista estructural como químico. En estas bacterias inmediatamente por encima de la membrana plasmática poseen una delgada capa de peptidoglicano y por encima de esta capa, poseen una membrana externa que es exclusiva de las bacterias Gram-Negativas. La pared celular está atravesada por distintos sistemas de transporte, que aportan mecanismos para la captación y liberación de metabolitos y otros compuestos. A su vez, las membranas también son atravesadas por diferentes dispositivos de secreción. En la **Figura 1.3** se puede observar la estructura de la pared de las bacterias Gram-Negativas (Murray, et al. 2021).

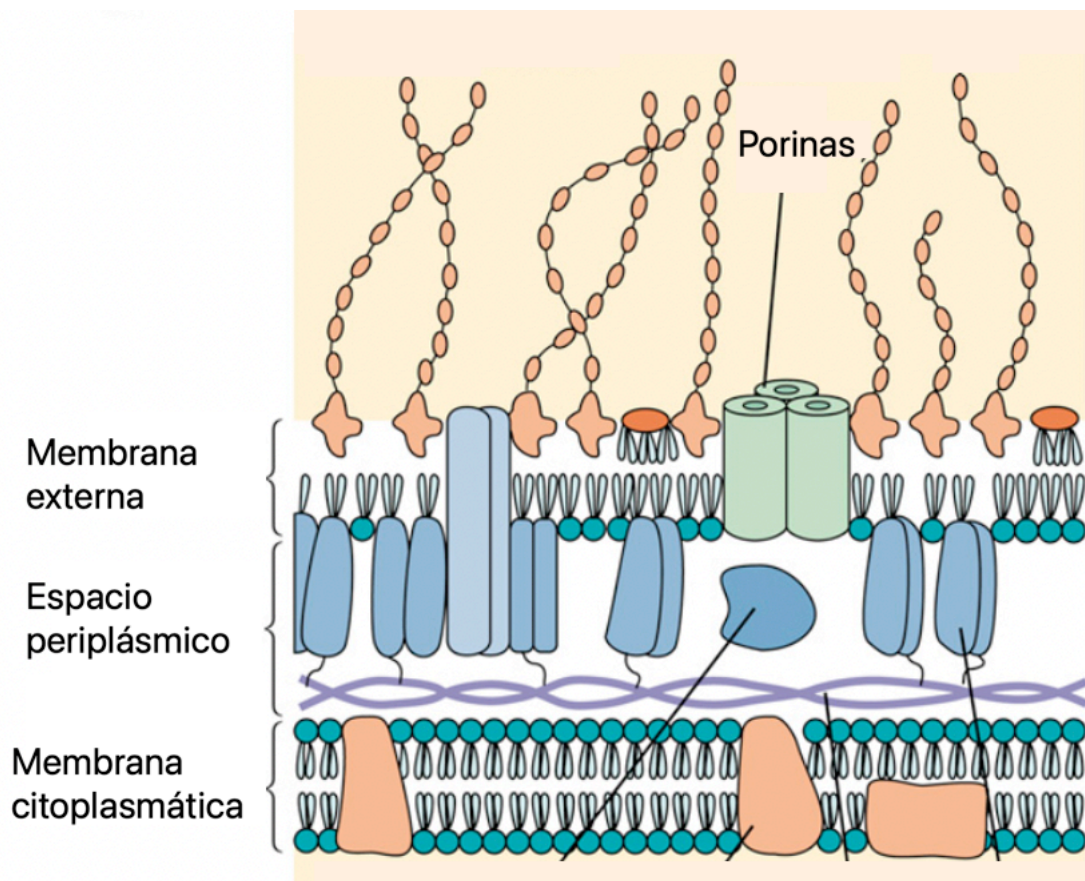


Figura 1.3 Estructura de la pared de las bacterias Gram-Negativas. Adaptada de Murray PR y col: Microbiología Médica. 9ª Edición. Editorial Elsevier.

Dentro del grupo de las bacterias Gram-Negativas se encuentran las enterobacterias cuyos principales representantes son: *Escherichia* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp.,... entre otras.

También pertenecen a esta clasificación bacilos Gram-Negativos No Fermentadores como son *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. como ejemplos más representativos.

Estas diferencias en la estructura la pared de las bacterias Gram-Positivas y Gram-Negativas es una de las principales razones por las que hay antibióticos que únicamente son activos frente a unas u otras, como se observó anteriormente en la **Tabla 1.1** Por otro lado, la generación de resistencias difiere entre las Bacterias Gram-Positivas y Gram-Negativas como se desarrollará a continuación.

Respecto a la generación de resistencias, en paralelo a la disponibilidad de nuevos antibióticos, los microorganismos han ido desarrollando rápidamente mecanismos de resistencia. La aparición de cada nueva molécula antibiótica viene seguida un tiempo después de la aparición de mecanismos de resistencia, tal y como se representa en la **Figura 1.4**. Además de esta problemática, la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos se ha ralentizado durante los últimos 20 años, particularmente los dirigidos al tratamiento de las bacterias Gram-Negativas resistentes (WHO. 2014). Por ello, para poder seguir tratando eficazmente las infecciones, es necesario hacer el mejor uso posible de los antimicrobianos disponibles (MacDougall y Polk. 2005).

DESARROLLO DE RESISTENCIAS

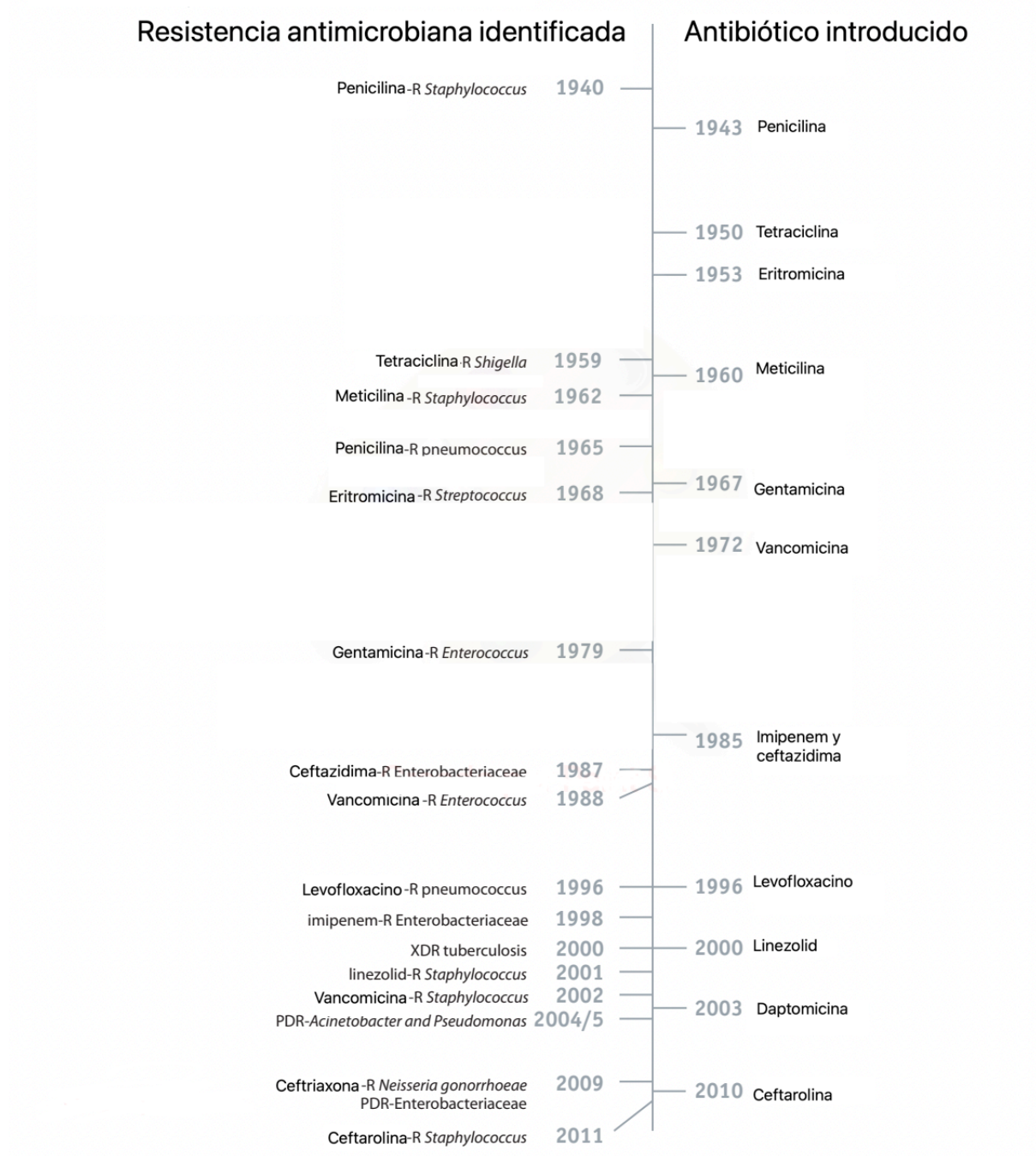


Figura 1.4 Cronología del desarrollo de antibióticos y la aparición de resistencias. Adaptada del CDC: *Antibiotic Resistance Threats in the United States* 2013.

El desarrollo de resistencias es un fenómeno evolutivo natural de selección darwiniana en el que unas especies bacterianas se defienden de otras que producen moléculas antibióticas propias para competir por un mismo nicho ecológico. Este proceso es un mecanismo natural que existe desde antes de que se empezara a usar el primer antibiótico en humanos (Almagor, et al. 2018; Cohen. 1992; Fevre, et al. 2005). No obstante, los tratamientos con antibióticos favorecen y aceleran este proceso al ejercer una presión selectiva sobre las bacterias que poseen resistencia, bien sea inherente o adquirida, aumentando la probabilidad de supervivencia y multiplicación de estas sobre el resto de bacterias sensibles al antibiótico al que han sido expuestas (Aminov. 2009; Martínez-Martínez y Calvo. 2010) Por todo ello, el uso inadecuado y excesivo de los antibióticos no tiene solo consecuencias negativas en el paciente individual sino también en los sistemas de salud y, por su efecto modificador de la ecología bacteriana, tiene, además, repercusiones epidemiológicas en el conjunto de la sociedad (Tamma y Cosgrove. 2010). Por otro lado, hay que tener en cuenta que la exposición a un antibiótico no solo induce a la expresión de resistencias a este, sino que puede favorecer el desarrollo de resistencias a otros antibióticos por medio del fenómeno de la co-selección o co-resistencia adquirida, dando lugar a bacterias con múltiples resistencias (Cantón y Ruiz-Garbajosa. 2011; Bell, et al. 2014). Cuando los microorganismos son resistentes a los antibióticos de primera línea, se utilizan terapias que habitualmente elevan los costes. Asimismo, la mayor duración de la enfermedad y del tratamiento, a menudo en hospitales, aumenta todavía más los costes sanitarios.

Actualmente, nos encontramos ante una amenaza de Salud Pública a nivel global debida al incremento de resistencias bacterianas, favorecida por la presión antibiótica producida por un abuso y uso inapropiado de antibióticos (Fauci y Morens. 2012; ECDC. 2017). El mayor impacto se debe a las bacterias que presentan resistencia combinada a múltiples antibióticos. A lo largo de los años se han utilizado diferentes conceptos para definir la multirresistencia. *Magiorakos et al.* la definieron como la ausencia de sensibilidad como mínimo a un antibiótico de tres o más familias consideradas de utilidad para el tratamiento de las infecciones producidas por cada una de las especies bacterianas. Además, se definió la resistencia extensa (XDR) como la ausencia de

sensibilidad de al menos un antibiótico de todas las familias excepto una o dos, y la panresistencia (PDR) como la ausencia de sensibilidad a todos los antibióticos de todas las familias habitualmente utilizadas en el tratamiento (Magiorakos, et al. 2012). Un estudio del ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) publicado en *The Lancet Infectious Diseases*, estima que las infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos causaron en Europa 33.000 muertes en 2015 (Cassini, et al. 2015). Del mismo modo, si no se llevan a cabo estrategias y políticas adecuadas para detener la propagación de las resistencias, se estima que el número de muertes podría llegar a alcanzar los 10 millones al año para el 2050, superando al número de fallecimientos por cáncer (O'Neill. 2016) como se puede ver representado en la **Figura 1.5**.

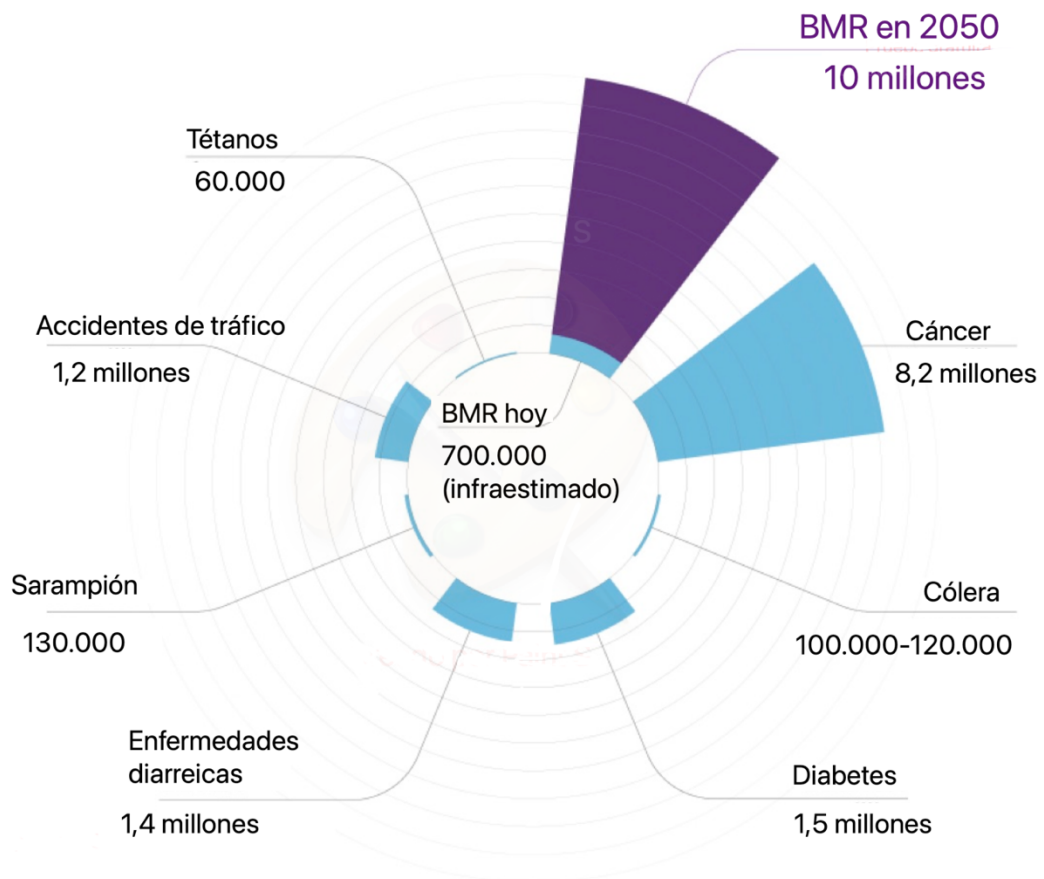


Figura 1.5 Estimación de las muertes globales en 2050 agrupadas por causa. Adaptada de: *The Review On Antimicrobial Chaired By Jim O’neill*, 2016. BMR: Bacterias Multi-Resistentes.

El ECDC además, establece varios marcadores de resistencia a antimicrobianos:

- En cuanto a Gram-Positivos: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina.
- En cuanto a Bacilos Gram-Negativos: enterobacterias resistentes a cefalosporinas de 3ª generación y enterobacterias resistentes a antibióticos carbapenémicos (Protocolo MMR. 2016).

Es en estos cuatro grupos de bacterias donde se concentra el mayor interés a nivel mundial y, por tanto, una mayor necesidad de implementación de un sistema de vigilancia y de medidas de control, mereciendo especial atención la diseminación de bacterias Gram-Negativas XDR y PDR, en las cuales la carencia de alternativas terapéuticas es especialmente preocupante. (Magiorakos, et al. 2012). Por este motivo, la OMS (Organización Mundial de la Salud) ha definido las resistencias a los antibióticos como una de las mayores amenazas para la Salud Pública a nivel mundial (MacDougall y Polk. 2005; Cassini, et al. 2015) y aprobó en mayo de 2015 un plan de acción mundial con la finalidad de asegurar que se puedan seguir previniendo y tratando enfermedades infecciosas por medio de fármacos eficaces y seguros (WHO. 2016). La importancia a nivel epidemiológico de las infecciones por microorganismos multi-resistentes (MMR) radica en la rápida extensión de los diferentes mecanismos de adquisición de resistencias y en el establecimiento de reservorios de microorganismos resistentes en los hospitales u otros Centros Sanitarios y en la Comunidad (Protocolo MMR. 2016). Esta facilidad de diseminación cobra especial importancia por la gran interacción que hay entre los distintos niveles asistenciales con un flujo de pacientes entre Hospitales, Centros Sociosanitarios y Atención Primaria. Por todo ello, la vigilancia epidemiológica es un componente especialmente importante de cualquier programa de control de las infecciones por MMR, ya que permite detectar precozmente nuevos patógenos resistentes o nuevas resistencias en un microorganismo, así como la aparición de brotes, monitorizar las tendencias epidemiológicas, diseñar estrategias activas de control y medir la efectividad de las intervenciones (Siegel, et al. 2007; Protocolo MMR. 2016).

1.3 Principales mecanismos de resistencia

La selección de resistencias antimicrobianas puede deberse a mutaciones en genes codificados en el cromosoma bacteriano, pero también se puede intercambiar material genético entre microorganismos. Este proceso proporciona a la bacteria receptora nuevo material genético que codifica resistencia a una o varias familias de antibióticos. Además, esta transmisión puede ocurrir a través de varios mecanismos, de los cuales el más importante es la transferencia por plásmidos. (Holmes, et al. 2016) Los plásmidos son fragmentos circulares de ADN de longitud variable que pueden contener genes de resistencia y poseen la capacidad de replicarse de forma independiente del material genético de la bacteria. Por ello, una bacteria puede contener varios plásmidos y también es posible que un mismo plásmido abarque varios genes de resistencia, en cuyo caso un solo plásmido puede determinar resistencia a varias familias de antibióticos (Alós. 2015; Holmes, et al. 2016). Los plásmidos pueden adquirir sucesivamente diferentes genes de resistencia, esto es posible por la existencia de transposones que son secuencias de ADN que albergan uno o varios determinantes de resistencia y pueden ser translocados entre un cromosoma y un plásmido o entre plásmidos distintos. Poseen un sistema de recombinación propio que les permite el intercambio aleatorio entre secuencias, insertando así genes de resistencia en el cromosoma (Holmes, et al. 2016).

A continuación, se van a desarrollar los principales mecanismos implicados en la resistencia a antimicrobianos.

1.3.1 Bacilos Gram-Negativos

1.3.1.1 Enterobacterias

Resistencia a β -lactámicos

Las bacterias pueden hacerse resistentes a los β -lactámicos por tres mecanismos:

1. La disminución del antibiótico en la diana de la pared celular (solo en Gram-Negativos debido a cambios en las porinas).
2. La disminución de la unión del antibiótico a las PBPs.

3. Por hidrólisis del antibiótico por enzimas bacterianas: β -lactamasas, que hidrolizan el anillo β -lactámico impidiendo por tanto la actividad del antibiótico.

Estas β -lactamasas se clasifican en cuatro grupos atendiendo a su estructura molecular: A, B, C y D. Las de clases A, C y D son serín-enzimas, caracterizadas por la presencia de una serina en el sitio activo. Las de clase B poseen una o dos moléculas de zinc asociados al sitio activo, llamadas metalo- β -lactamasas.

Se pueden clasificar además atendiendo a su capacidad para hidrolizar distintos sustratos en base a su grupo funcional: 1, 2 y 3. Si se consideran aspectos clínicos, las enzimas de mayor relevancia son: BLEE (β -lactamasas de espectro extendido), enzimas de clase C (AmpC) y carbapenemasas. (Bush. 2018; Navarro, et al. 201)

Las BLEE son enzimas pertenecientes en su mayoría al grupo A, degradan penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos, pero no cefamicinas ni carbapenémicos, siendo inhibidas por el ácido clavulánico. Con frecuencia se encuentran codificadas en plásmidos (elementos móviles que facilitan la diseminación de estos genes de resistencia). (Bush. 2018; Ju, et al.2018) Las β -lactamasas de clase C incluyen enzimas AmpC que pueden estar codificadas por genes cromosómicos o en plásmidos. En muchas especies la producción de AmpC está regulada por un complejo sistema de genes. En condiciones basales hay una baja producción de AmpC (denominado estado reprimido), pero la utilización de ciertos β -lactámicos puede inducir una mayor producción de la enzima. Además, pueden aparecer mutaciones en genes reguladores que determinen una alta producción de enzima incluso sin un antibiótico inductor (denominadas cepas desreprimidas) (Gaubá y Rhamnan. 2023). Independientemente del mecanismo que conduce a una hiperproducción de AmpC, presentan un fenotipo de resistencia a penicilinas, asociaciones con inhibidores de β -lactamasas, cefalosporinas de primera y segunda generación incluidas cefaminasas, y cefalosporinas de tercera generación en grado variable dependiendo del nivel de hiperproducción. Suelen ser sensibles a cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos. (Breijyeh, et al. 2020; Bush. 2018; Ju, et al. 2018)

Las carbapenemasas se agrupan en diferentes clases moleculares. En los últimos años se ha producido una gran preocupación por la dispersión de enterobacterias resistentes a carbapenémicos por producción de carbapenemasas asociados a elementos transferibles (plásmidos) (Gaubá y Rhamnan. 2023). El grupo de las metalo- β -lactamasas (grupo B) cuyas principales enzimas son IMP y VIM tienen un perfil de resistencia que incluye todos los antibióticos β -lactámicos a excepción del aztreonam y no se inhiben por ácido clavulánico. (Ju, et al. 2018; Martínez-Martínez y González-López. 2014) Dentro del grupo de clase A donde se encuentra la enzima KPC que confiere una pérdida de sensibilidad a penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos. En el grupo de clase D, en las enzimas OXA se encuentran variantes que hidrolizan carbapenémicos, destaca la OXA-48 en países del entorno mediterráneo en el que se encuentra España. Suelen mostrar resistencia a penicilinas y sus asociaciones con inhibidores de β -lactamasas, sensibles a cefalosporinas y con una pérdida de sensibilidad a carbapenémicos. (Girlich, et al. 2020; Martínez-Martínez y González-López. 2014)

En la **Tabla 1.2** se resumen las β -lactamasas que tienen un mayor interés clínico y que se han desarrollado previamente.

GRUPO FUNCIONAL	CLASE MOLECULAR	TIPO DE ENZIMA	EJEMPLOS DE FAMILIAS
1	C	cefalosporinasas cromosómicas, cefamicinasas plasmídicas	AmpC
2a	A	Penicilinasas	PC1
2b	A	Penicilinasas de amplio espectro	TEM-1, SHV-1
2be	A	BLEE	TEM, SHV, CTX-M
2br	A	TEM resistentes a inhibidores	TEM-30
2ber	A	BLEE resistentes a inhibidores	TEM-50
2c	A	Penicilinasas	PSE-1
2ce	A	Penicilinasas-cefepimasas	RTG-4
2d	D	Oxacilinasas	OXA-1, OXA-10

2de	D	Oxacilinasas de espectro extendido	OXA-11
2df	D	Carbapenemasas tipo OXA	OXA-48, OXA-23
2e	A	Carbapenemasas	CepA
2f	A	Carbapenemasas	KPC, IMI, GES
3	B	Carbapenemasas	IMP, VIM, NDM

Tabla 1.2 Clasificación de las β -lactamasas de interés clínico. *En negrita los grupos de especial relevancia clínica.

Resistencia a quinolonas

Tradicionalmente se ha prestado especial atención a la resistencia por las mutaciones en las topoisomerasas de tipo II principalmente de los genes *gyrA* y *parC*. Las modificaciones en las porinas también contribuyen a un aumento de las resistencias a quinolonas. (Will y Fang. 2020) En el caso de las bombas de expulsión, son de especial interés las de la familia RND que eliminan múltiples sustancias, entre ellas las quinolonas. Además, se han identificado mutaciones codificadas por plásmidos que causan resistencia a estos antibióticos, por un mecanismo de protección de las topoisomerasas. (Ramirez y Tolmasky. 2010)

Resistencia a aminoglucósidos

Se deben fundamentalmente a la modificación enzimática o a la modificación de la diana. Las enzimas modificadoras se agrupan en tres familias: adenil-transferasas, fosfo-transferasas o acetil-transferasas. (Will y Fang. 2020) Cada enzima afecta a ciertos aminoglucósidos, pero no a otros. Un mismo microorganismo puede producir múltiples enzimas de la misma o de diferentes familias, por lo que los fenotipos de resistencia son difíciles de correlacionar con los diferentes genes. (Solé, et al. 2015)

1.3.1.2 Bacilos Gram-Negativos No Fermentadores

1.3.1.2.1 *Pseudomonas aeruginosa*

Resistencia a β -lactámicos

Pseudomonas aeruginosa posee una cefalosporinasa cromosómica tipo AmpC que le confiere resistencia natural a las aminopenicilinas, cefalosporinas de primera y segunda generación, algunas cefalosporinas de tercera generación

y ertapenem (Will y Fang. 2020). Además, posee una gran capacidad para desarrollar resistencias por mutaciones, principalmente por la hiperproducción de su cefalosporina cromosómica, siendo este el principal mecanismo de resistencia. Puede también presentar resistencia a las cefalosporinas por BLEE transmitidas por plásmidos. La hiperexpresión de sus bombas de expulsión contribuye significativamente a los fenotipos de resistencia a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación. (Livermore. 2001) La resistencia a los carbapenémicos se debe principalmente a mutaciones que modifican las porinas, por sobreexpresión de las bombas de expulsión y desrepresión de su enzima AmpC, y por lo general, es debido a una combinación de varios factores. La resistencia a carbapenémicos puede ser también mediada por carbapenemasas adquiridas, principalmente en el caso de la *Pseudomonas aeruginosa* por enzimas tipo metalo- β -lactamasas. (Potron, et al. 2015)

Resistencia a quinolonas

Debida a las mutaciones en las topoisomerasas (ADN girasa y topoisomerasa IV). También mediante bombas de expulsión y modificación de las porinas. (Shaw. 1993)

Resistencia a aminoglucósidos

Producida por varios mecanismos: modificación enzimática por acetil-transferasas, adenil-transferasas y fosfo-transferasas. Por mecanismos de expulsión activa y metilación del ARN 16s. Otros mecanismos incluyen la reducción de la concentración de aminoglucósidos por una disminución de la permeabilidad de la membrana o por bombas de expulsión. (Potron, et al. 2015)

1.3.1.2.2 Acinetobacter baumannii

Resistencia a β -lactámicos

Produce una cefalosporinasa tipo AmpC no inducible y una oxacilinasas tipo OXA-51, además de bombas de expulsión (sistemas de secreción), que le confieren resistencia intrínseca a cefalosporinas de primera, segunda y algunas de tercera generación. La resistencia al resto de cefalosporinas puede estar

mediada por sobre expresión de su resistencia intrínseca (Héritier, et al. 2006). La resistencia a carbapenémicos se relaciona con numerosas β -lactamasas con actividad carbapenemasa tipo OXA tanto constitutivas como adquiridas (Abbott, et al. 2013).

Resistencia a quinolonas

Generalmente es como resultado de mutaciones cromosómicas de la ADN girasa y topoisomerasa IV, además puede ser también mediada por bombas de expulsión (Chopra. 2011).

Resistencia a aminoglucósidos

Puede estar mediada por bombas de expulsión, alteraciones de la diana y enzimas modificadoras de aminoglucósidos: acetil-transferasas, adenil-transferasas y fosfo-transferasas (Cho, et al. 2009).

1.3.2 Cocos Gram-Positivos

1.3.2.1 *Staphylococcus aureus*

Resistencia a β -lactámicos

El 90% de los aislados de *Staphylococcus aureus* son resistentes a penicilina por la acción de una penicilinasasa, que no les confiere resistencia a las penicilinas sintéticas. (Lozano y Torres. 2017) En el caso de la resistencia a meticilina, cepas de SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) se debe a la síntesis de una proteína de unión a la penicilina modificada (PBP2a) codificada por el gen mecA o mecC y les confiere resistencia a prácticamente todos los β -lactámicos con la excepción de las cefalosporinas de quinta generación. (Shore, et al. 2011).

Resistencia a glucopéptidos

Se han descrito cepas de *Staphylococcus aureus* con resistencia de bajo nivel a vancomicina cuyo posible mecanismo son mutaciones en genes que controlan la síntesis de la pared bacteriana, produciendo una pared más gruesa y desorganizada. La resistencia de alto nivel se debe a la adquisición del operón

del gen vanA procedente de enterococos resistentes a vancomicina (Rossi, et al. 2014).

1.3.2.2 *Enterococcus* spp

Resistencia a β -lactámicos

Los enterococos tienen resistencia natural intrínseca a algunos β -lactámicos, debido a la baja afinidad de sus PBPs a estos antibióticos. Poseen resistencia intrínseca a todas las cefalosporinas. (Lozano y Torres. 2017) El 90% de *Enterococcus faecalis* son sensibles a la ampicilina, menos de un 4% son resistentes por producción de β -lactamasas o por mutación de las PBP4. En el caso de *Enterococcus faecium* más del 90% de los aislados son resistentes a ampicilina por la aparición de cambios en la PBP5. Este mecanismo proporciona resistencia además a las ureidopenicilinas y al imipenem (Cercenado. 2011).

Resistencia a quinolonas

La actividad de ciprofloxacino es moderada, y es frecuente la resistencia a fluorquinolonas. Las nuevas quinolonas poseen una actividad superior pero las cepas resistentes a ciprofloxacino son generalmente resistentes al resto de fluorquinolonas. Esta resistencia se debe a mutaciones en el gen ParC de la topoisomerasa IV y mutaciones adicionales en GyrA de la ADN girasa (Fiore, et al. 2019).

Resistencia a glucopéptidos

El mecanismo de resistencia se basa en la modificación de la diana. Se han descrito 9 operones distintos que median la resistencia adquirida a glucopéptidos (vanA, vanB, vanC, vanD, vanE, vanG, vanL, vanM, vanN). Los fenotipos vanA y vanM son resistentes a vancomicina, teicoplanina, dalbavancina y telavancina. En cambio, vanB, C, E, G, L y N son resistentes a vancomicina, pero sensibles a teicoplanina, dalbavancina y telavancina (Xu, et al. 2010).

Resistencia a aminoglucósidos

Los enterococos poseen intrínsecamente resistencia de bajo nivel a aminoglucósidos, debido a un deficiente transporte al interior, son relativamente impermeables a los aminoglucósidos. Sin embargo, cuando se asocia a un antibiótico que actúa sobre la pared celular como los β -lactámicos se produce un efecto sinérgico aumentando la permeabilidad. Algunos enterococos son capaces de evitar el efecto sinérgico por la adquisición de genes inactivantes: fosfil-transferasas, acetil-transferasas o nucleotidil-transferasas (Fiore, et al 2019; Xu, et al. 2010).

1.4 Complejidad del manejo antibiótico y medidas de los organismos sanitarios

La complejidad intrínseca de las decisiones en antibioterapia, la escasa información microbiológica y un conocimiento insuficiente de las enfermedades infecciosas se han identificado como causas que conducen a una mala selección o duración de los tratamientos antibióticos y por tanto a un uso inadecuado. (AEMPS. 2014)

La prescripción de antimicrobianos es un proceso complejo de toma de decisiones en el que el prescriptor debe integrar una serie de variables clínicas, epidemiológicas, microbiológicas y farmacológicas (Rodríguez-Baño, et al. 2012). Este proceso está influenciado por condicionantes internos y externos, de tal manera que en los distintos ámbitos asistenciales se estima que el 35-50% de los tratamientos antibióticos puede ser mejorable (Arriba-Fernández. 2020).

En el caso de los antibióticos hay además algunas particularidades:

- Existe un alto volumen de prescripciones antibióticas tanto a nivel hospitalario como en atención primaria.
- En prácticamente cualquier ámbito de la medicina puede ser necesaria la utilización de antimicrobianos, pero el grado de conocimiento de los prescriptores es variable.

- Con frecuencia las decisiones deben tomarse en tiempo real, sin posibilidad de demora.
- Las guías de tratamiento antimicrobiano son una de las herramientas más importantes para la implementación de políticas antibióticas, tal y como reconocen diversas guías y documentos de consenso a nivel nacional e internacional (AEMPS. 2014; AEMPS. 2017).

Las recomendaciones de la OMS y de la Comisión Europea indican que para tener éxito en la lucha contra la resistencia a antibióticos se requiere un planteamiento global y multidisciplinario, en el que se incluyan todos los agentes implicados tales como: diferentes profesionales sanitarios con capacidad para prescribir los medicamentos, farmacéuticos, microbiólogos, profesionales dedicados a la medicina preventiva, así como los dedicados a la vigilancia y al estudio de las resistencias, y, de manera muy relevante, responsables de la administración con la capacidad de implementar estrategias de control. Las administraciones públicas tienen responsabilidad en la elaboración e implementación de políticas sanitarias y de seguridad que fomenten el uso apropiado de antibióticos. Pero solo la colaboración y el esfuerzo de múltiples disciplinas, tanto a nivel local como nacional e internacional, pueden asegurar la obtención de una utilización óptima de los antibióticos disponibles (Alós. 2015; AEMPS. 2014).

Entre las acciones propuestas para mejorar el uso de antibióticos, es de destacar la publicada en 2018 la OMS en la que describía una lista de antibióticos para los que recomendaba estrategias para mejorar su uso. Son cefalosporinas de tercera, cuarta y quinta generación, carbapenémicos, aminoglucósidos, macrólidos, polimixinas, entre otros, todos ellos se muestran en la **Figura 1.6** (WHO. 2018).

Antimicrobianos de importancia médica		Clase de antimicrobiano	Criterio / Factor de priorización (Sí=●)				
De importancia crítica	ANTIMICROBIANOS DE IMPORTANCIA CRÍTICA		C1	C2	P1	P2	P3
	MÁXIMA PRIORIDAD						
	Máxima prioridad						
		Cefalosporinas (de tercera, cuarta y quinta generación)	●	●	●	●	●
		Glicopéptidos	●	●	●	●	●
		Macrólidos y cetólidos	●	●	●	●	●
		Polimixinas	●	●	●	●	●
		Quinolonas	●	●	●	●	●
	GRAN PRIORIDAD						
		Aminoglucósidos	●	●		●	●
		Ansamicinas	●	●	●	●	
		Carbapenémicos y otros penémicos	●	●	●	●	
		Gliciliclinas	●	●	●		
		Lipopéptidos	●	●	●		
		Monobactámicos	●	●	●		
		Oxazolidinonas	●	●	●		
		Penicilinas (antipseudomonales)	●	●		●	
		Penicilinas (aminopenicilinas)	●	●		●	●
		Penicilinas (aminopenicilinas con inhibidores de la β-lactamasa)	●	●		●	●
		Derivados del ácido fosfónico	●	●	●	●	
		Fármacos para tratar únicamente la tuberculosis/enfermedades micobacterianas	●	●	●	●	
Muy importantes	ANTIMICROBIANOS MUY IMPORTANTES		C1	C2	P1	P2	P3
		Amidinopenicilinas		●			
		Cefalosporinas (de primera y segunda generación) y cefamicinas		●			
		Lincosamidas		●			
		Penicilinas (amidinopenicilinas)		●			
		Penicilinas (antistafilocócicas)		●			
		Penicilinas (de espectro reducido)		●			
		Ácidos pseudomónicos		●			
		Riminoferazinas	●				
		Antibacterianos esteroideos		●			
		Estreptograminas		●			
		Sulfonamidas, inhibidores de la dihidrofolato-reductasa y combinaciones		●			
		Sulfonas	●				
		Tetraciclinas	●				
Importantes	ANTIMICROBIANOS IMPORTANTES		C1	C2	P1	P2	P3
		Aminociclitolos					
		Polipéptidos cíclicos					
		Nitrofurantoínas					
		Nitroimidazoles					
		Pleuromutilinas					

↓

C1 Criterio 1

Clase de antimicrobianos que constituye uno de los pocos o el único tratamiento disponible para tratar infecciones bacterianas graves en humanos.

C2 Criterio 2

Clase de antimicrobianos utilizada para tratar infecciones humanas causada por: 1) bacterias que pueden ser transmitidas a los humanos a partir de fuentes no humanas, o 2) bacterias que pueden adquirir genes de resistencia a partir de fuentes no humanas.

P1 Factor de priorización 1

Gran número de personas en la comunidad o en determinados grupos de alto riesgo (por ejemplo, pacientes con infecciones graves en centros sanitarios) afectadas por enfermedades para las cuales son muy pocos los antimicrobianos que se pueden elegir.

P2 Factor de priorización 2

Clase de antimicrobianos de uso muy frecuente en cualquier indicación médica humana o en determinados grupos de alto riesgo (por ejemplo, pacientes con infecciones graves en centros sanitarios), dado que dicho uso puede favorecer la selección de resistencias.

P3 Factor de priorización 3

Clase de antimicrobianos que se utiliza para tratar infecciones humanas en las que ya hay numerosas pruebas de la transmisión de bacterias resistentes (por ejemplo, especies de *Salmonella* spp. no tifoideas y *Campylobacter* spp.) o genes de resistencia (*E. coli* y *Enterococcus* spp.) a partir de fuentes no humanas.

Figura 1.6 Lista de antimicrobianos de importancia crítica para la medicina humana publicada por la OMS. Adaptada de la Organización Mundial de La Salud (6ª revisión-2018).

Además, actualmente existe cierta heterogeneidad para valorar el uso apropiado de los antimicrobianos y no hay indicadores estandarizados, y por este motivo la OMS en 2019 con el objetivo de proporcionar una herramienta para usar los antibióticos de manera segura y efectiva desarrolló un marco basado en tres categorías diferentes que conforman la categorización *AWaRe*:

- *Acces*: de acceso libre, antibióticos de primera elección, ofrecen el mejor valor terapéutico y minimizan el potencial de resistencia.
- *Watch*: de uso controlado, antibióticos de segunda elección, solo indicado para un número limitado de síndromes, y son más propensos a ser un objetivo de la resistencia a los antibióticos.
- *Reserve*: uso reservado, antibióticos de último recurso, para pacientes muy seleccionados, requieren ser monitorizados de forma individualizada.

De manera que con esta clasificación se propone como objetivo que los antibióticos de la categoría Access representen al menos el 60% del consumo nacional (WHO. 2019). Se puede consultar el listado de clasificación de antibióticos en el Anexo 1. Adicionalmente, este problema se ha tratado en comités científicos internacionales, entre la Unión Europea (UE) y los Estados Unidos (EEUU), y como resultado se ha establecido el *Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance* (TATFAR). El TATFAR establece también unas recomendaciones para fortalecer los esfuerzos globales en la utilización de antimicrobianos. Entre ellas, resaltar las que se indican a continuación:

- Optimización del uso apropiado de los antimicrobianos en instituciones de salud humana y veterinaria.
- Prevención de las infecciones resistentes a los antimicrobianos en la salud humana.
- Desarrollo de estrategias para aumentar la cartera de nuevos antimicrobianos (D'Atri, et al. 2019; Pollack, et al. 2015).

En 2015 el TATFAR acordó un plan para establecer diversas acciones para implementar en los diferentes países. No obstante, a pesar de estos programas de colaboración, en el informe del TATFAR publicado en 2019 se constató que las acciones acordadas tenían una implementación muy irregular,

solo nueve países habían logrado alguno de los objetivos fijados y los otros diecisiete países, donde se incluye España, indicaron que no habían alcanzado aún los objetivos, aunque estaban trabajando para poder alcanzarlos en el marco del desarrollo de una Plan Nacional en cada uno de los países. En 2021, los miembros del TATFAR desarrollaron y adoptaron un nuevo plan de trabajo para que la colaboración continúe hasta 2026. (D'Atri, et al. 2019; Pollack, et al. 2015; TAFTAR. 2009).

En este contexto, a nivel nacional se puso en marcha en el año 2014, el Plan Nacional de Resistencia Antimicrobiana (PRAN), con estrategias tales como:

- Vigilar el consumo y las resistencias de los antibióticos.
- Controlar las resistencias bacterianas.
- Formación de los profesionales sanitarios.
- Definir las prioridades en investigación.
- Identificar e impulsar medidas de prevención (GVA. 2018; AEMPS. 2014).

La implementación de sistemas de monitorización del consumo de antimicrobianos y la vigilancia de las resistencias antimicrobianas se considera una de las estrategias fundamentales de los planes de acción nacionales e internacionales. La adecuada utilización de antibióticos, el control y seguimiento de las resistencias hace imprescindible la necesidad de Programas de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA), siendo su implantación uno de los principales propósitos del PRAN, con el objetivo de mejorar tanto resultados clínicos como minimizar los efectos adversos de los antimicrobianos.

A nivel autonómico, tras reuniones del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS), en la Comunidad Valenciana se crearon grupos de expertos para la implantación y desarrollo de PROAs, liderados por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS), estableciendo una instrucción sobre implantación de PROAs en los Departamentos de Salud de la Comunidad Valenciana (AEMPS.2014; Rodríguez-Baños.2011).

1.5 Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA)

Los PROA han sido definidos como la expresión de un esfuerzo mantenido de una institución sanitaria para optimizar el uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados con el fin de mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos y garantizar la utilización de tratamientos coste-efectivos (Gómez, et al. 2017).

La utilidad de los PROA cuenta con el aval de múltiples estudios en los que se han usado principalmente intervenciones impositivas y no impositivas para monitorizar el uso de antibióticos de manera estandarizada y basada en el uso racional de los antibióticos (Owens. 2008; Gómez, et al. 2017). Las intervenciones impositivas consisten en la aprobación por especialistas en enfermedades infecciosas de la prescripción de antibióticos de uso restringido realizada por otros especialistas antes de iniciarlos, mientras que las intervenciones no impositivas se basan en el análisis del tratamiento antibiótico una vez se ha iniciado y se realiza una recomendación sobre la adecuación de su uso (Sánchez. 2016; Owens. 2008). Las estrategias impositivas son más eficaces a corto plazo y sus resultados más fáciles de medir, pero por lo general son mal aceptadas por los prescriptores. Sin embargo, las estrategias no impositivas son mucho mejor aceptadas y tienen una mayor función educativa a largo plazo, aunque los resultados son más difíciles de medir (Rodríguez-Baño, et al. 2011).

Principios fundamentales de los grupos PROA:

- Planteamiento institucional: mejora calidad y seguridad del paciente.
- Participación multidisciplinar: el equipo es fundamental (visiones, habilidades distintas) con una participación voluntaria. Los profesionales que forman el eje central del equipo PROA son: especialista en enfermedades infecciosas, un microbiólogo y un farmacéutico. El resto del equipo puede ser adaptado en función de las circunstancias del centro.

- El paciente se sitúa como centro: resultados clínicos, minimizar efectos adversos, preservar ecología bacteriana, garantizar tratamientos costo efectivos.
- Identificar donde están los problemas para minimizarlos.

Existe un alto grado de evidencia científica de que las intervenciones PROA que pueden realizarse para mejorar el uso de antimicrobianos reducen la presión antibiótica y contribuyen al control de las resistencias. Como ejemplo de ello, los resultados llevados a cabo por Cisneros *et al.* en un estudio cuyo objetivo era evaluar de forma prospectiva durante un año la idoneidad de las prescripciones así como el consumo de antibióticos indican que tras la implantación de un programa institucional para la optimización del tratamiento antimicrobiano, se redujeron de forma significativa la proporción de prescripciones inadecuadas (de un 53% se redujo al 26,4%) y el consumo de antibióticos [de 1.150 DDD (Dosis Diarias Definidas) por cada 1.000 estancias en el primer trimestre se pasó a 852 DDD en el cuarto] (Cisneros, Neth et al. 2014). Esta reducción del consumo por un uso apropiado de antibióticos supuso una disminución total en los gastos directos de los mismos del 42%, con lo que el ahorro estimado en gasto fue de más de 1 millón de euros. Por tanto, la implementación de un programa institucional para la optimización del tratamiento antibiótico, eleva el nivel de conocimiento sobre antibióticos en el hospital, mejora la prescripción, tiene un impacto directo sobre la evolución clínica del paciente y es coste-efectivo (AEMPS. 2014; Ohl y Dodds. 2011; Standiford, et al. 2012).

La implementación de sistemas de monitorización e intervención antibiótica es crucial para optimizar la efectividad de los antibióticos actuales y alargar su vida útil. Estos sistemas son necesarios ya que el ritmo de desarrollo de antibióticos en general y en particular con mecanismos de acción nuevos se ha visto enlentecido significativamente durante las últimas décadas (Tamma y Cosgrove. 2010). Las razones que justifican estos programas son la optimización de la selección del tipo de antibiótico, la dosis, la vía de administración y la duración del tratamiento (Sánchez-Serrano y Alcalde-Encinas. 2017). Por otra parte, los PROA, al incluir actividades y elementos educativos, contribuyen a la

formación continuada de clínicos y, al utilizar datos centralizados, mejoran los sistemas de información y gestión del propio centro. Se trata, en definitiva, de programas de calidad, de alta importancia en el entorno hospitalario y de atención primaria, dada la necesidad de una mejor formación de los médicos en patología infecciosa y prescripción de antimicrobianos (Zingg, et al. 2019; AEMPS. 2014).

1.6 Indicadores para monitorizar los PROA

Un indicador es una característica específica, observable y medible que puede utilizarse para mostrar los cambios y progresos que está haciendo un programa para obtener un resultado específico. En el marco de la salud valoran la calidad de la asistencia sanitaria y detectan las necesidades específicas de mejora (Brotherton, et al. 2018; Rodríguez-Baños, et al. 2011). La monitorización de indicadores es esencial para poder evaluar la situación del centro, priorizar necesidades, diseñar actividades y evaluar el impacto de forma adecuada. Además, es importante difundir los resultados de estas evaluaciones a todos los profesionales del centro (AEMPS. 2014; Rodríguez-Baños, et al. 2011). Los indicadores y los objetivos deben responder al acrónimo SMART (Específicos, medibles, realizables, relevantes y precisos en tiempo) (Gutiérrez-Urbón, et al. 2019; Retamar y Rodríguez-Baño. 2019).

En febrero de 2023 la Unidad de Coordinación del PRAN - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una *“Norma para la certificación de los equipos PROA”* para disponer de una herramienta útil para favorecer la implementación, adaptada a las circunstancias locales, pero metodológicamente homogénea en todo el territorio español. La norma de certificación de equipos PROA hospitalarios está formada por 50 estándares. Cada estándar define el requisito que se ha de cumplir para la implementación de los PROA. Los requisitos se clasifican según el grado de desarrollo del PROA deseado, el requisito asociado puede ser de nivel básico, avanzado o excelente. En este documento también se recogen diferentes indicadores para evaluar la consecución de los objetivos (AEMPS. 2023).

Los indicadores recogidos en la normativa de certificación del PRAN se subclasifican en indicadores:

- De uso de antimicrobianos.
- De resistencia.
- Clínicos.
- De proceso relacionados con la duración de tratamientos (AEMPS. 2023).

Para los **indicadores de uso de antimicrobianos** la unidad más empleada en los estudios es la DDD (Dosis Diaria Definida), ya que esta permite realizar comparaciones de una forma más generalizada. Pero no está exenta de limitaciones: los indicadores que usan DDD pueden sobreestimar la presión antibiótica en situaciones en las que se utilicen dosis mayores a las definidas, sin que esto suponga un mayor riesgo de selección o inducción de resistencias. Esto es recientemente importante, ya que en las nuevas guías de EUCAST aparece el nuevo concepto de sensible exposición aumentada que en muchos casos requiere de dosis mayores. Por tanto, los cambios epidemiológicos o en las recomendaciones sobre dosificación pueden tener un impacto decisivo en los indicadores (Gutiérrez-Urbón, et al. 2019; Retamar y Rodríguez-Baño. 2019). Un aspecto importante para considerar el impacto ecológico de los antimicrobianos, al menos para algunos microorganismos, es la duración de los tratamientos, aspecto que la medición en DDD puede no captar (Mayo-Martínez. 2016). Existen otras medidas de consumo como los Días de Tratamiento (DOT) que reducen el impacto de la variabilidad de la dosis, lo que las hace útiles en algunos pacientes como en el caso de pacientes pediátricos o insuficiencia renal, pero no evalúan la exposición individual del paciente ni la calidad de la prescripción y además precisan de una mayor inversión de tiempo en su cálculo que las DDD (Retamar, Rodríguez-Baño. 2019).

Respecto a los indicadores que utilizan las estancias, son fáciles de medir de forma objetiva, pero deben tenerse en cuenta el índice de rotación y la estancia media. A menor estancia los pacientes ingresados por infección comunitaria o para cirugía programada recibirán antibióticos durante un mayor porcentaje de días de ingreso (para tratamiento o profilaxis). Por tanto, la

medición en DDD/estancias puede penalizar a los servicios y hospitales con menor estancia media y mayor rotación (o número de ingresos), situación frecuente en hospitales o épocas del año que tienen una mayor presión asistencial. (Collado, et al. 2015) En cualquier caso, estas medidas no evalúan la exposición individual del paciente a los antibióticos ni la calidad de las prescripciones. A pesar de las limitaciones, la monitorización del consumo de antimicrobianos utilizando estas variables en los indicadores de medida permite detectar diferencias en el uso de antimicrobianos entre centros y, sobre todo, los cambios dentro de un mismo centro, indicando problemas potenciales de utilización de antibióticos que requieran estudios e intervenciones concretas. Es por tanto recomendable que los PROA monitoricen el consumo de antimicrobianos en el hospital y que se incluyan, por un lado, indicadores que permitan la comparabilidad con otros centros y, por otro lado, consideraciones específicas en función del tipo de hospital, hábitos de prescripción y principales problemas existentes (Davey, et al. 2013; Griffith, et al. 2012; Rodríguez-Baños, et al. 2011).

Respecto a **indicadores de resistencia**, la monitorización de estas debe ser un elemento obligatorio en cualquier institución hospitalaria, ya que el conocimiento de los microorganismos más habituales y su perfil de resistencias, resulta imprescindible para el establecimiento de guías locales. Por otro lado, la relación entre consumo de antibióticos y las resistencias es una relación difícil y compleja de interpretar. La ecología de la resistencia antimicrobiana es un fenómeno muy complejo, sujeto a múltiples condicionantes que pueden dificultar su análisis e interpretación (Rodríguez-Baños, et al. 2011). En relación con otros indicadores microbiológicos, la evidencia ha conducido a valorar el impacto de los PROAs sobre la reducción de la diarrea por *Clostridioides difficile* (Rice. 2008).

En cuanto a los **indicadores clínicos** se han empleado clásicamente la mortalidad de los pacientes causada por bacteriemias, la mortalidad durante el ingreso y la monitorización de las bacteriemias asociadas a catéter (Rodríguez-Baños, et al. 2011).

En lo referente a los **indicadores de duración de los tratamientos**, la optimización de la duración de los tratamientos antibióticos es una de las principales intervenciones de mejora de uso de antimicrobianos. Actualmente hay suficiente evidencia que apoya el uso de tratamientos cortos en diferentes tipos de infecciones (Martins, et al. 2020; Rice. 2008).

1.7 PROA y resistencias durante la pandemia de COVID-19

La pandemia de COVID-19 ha ejercido una enorme presión sobre los sistemas sanitarios y ha desviado recursos, personal y atención del manejo de los antimicrobianos. La investigación sobre la resistencia a los antibióticos se vio interrumpida durante ese periodo y los programas de vigilancia perdieron prioridad, ya que se retrasaron o interrumpieron. Sin embargo, la pandemia de COVID 19 ha puesto en relieve la vulnerabilidad de los sistemas sanitarios para controlar las amenazas de las enfermedades infecciosas y ha aumentado la conciencia sobre la importancia de planificar las infecciones emergentes y mantener un control de infecciones (Sulayyim, et al. 2022).

El consumo de antibióticos en España registró una disminución del 32,4 % en salud humana y 56,7 % en sanidad animal entre 2014 y 2020, de acuerdo con los datos del PRAN y el ECDC. A pesar de la subida registrada en el primer trimestre del 2020 en el consumo hospitalario de antibióticos por la incertidumbre diagnóstica durante la primera ola de la pandemia, en España durante el año 2020 mantuvo la tendencia decreciente que venía registrando en esta tasa desde 2014 (AEMPS. 2020). Durante el periodo de estado de alarma decretado el 14 de marzo de 2020 la atención médica se restringió a urgencias y tratamientos ineludibles. En consecuencia, se produjo una disminución importante de la actividad asistencial y la disminución del número de pacientes atendidos en urgencias (Díaz-Pérez, et al. 2021; Lazzerini, et al. 2020).

Con todo ello, en esta tesis doctoral se ha considerado que la utilización de los antimicrobianos durante el año 2020 debía de enmarcarse en el contexto excepcional de la situación de la pandemia.

2.JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Justificación

El aumento de las resistencias bacterianas y la disminución del desarrollo de nuevos antibióticos suponen un riesgo para la salud de las personas, lo que puede inducir un aumento de la morbi-mortalidad. A pesar de que la aparición de resistencias es un mecanismo complejo y multifactorial, el aumento del uso de los antimicrobianos y/o su indebido uso pueden ser elementos aceleradores, por tanto, la disminución en el consumo y su utilización adecuada se convierten en una necesidad a la hora de prevenir esta emergencia sanitaria. Los PROA son programas de calidad que tienen como objetivo fundamental la mejora de la salud de los pacientes, evitando que desarrollen efectos adversos, la aparición y diseminación de resistencias, además de la mejora coste-efectiva de los tratamientos.

En este trabajo, se ha realizado una evaluación del PROA implantado en el Hospital Universitario de La Ribera (HURL) para la totalidad de los pacientes ingresados en Planta de Hospitalización, Unidad de Hospitalización Domiciliaria (UHD) y en la Unidad de Cuidado Intensivos (UCI). Para ello, se han utilizado indicadores diseñados para conocer de forma específica la calidad de las prescripciones relacionadas con antibióticos de reserva en términos de optimización de los tratamientos antimicrobianos prescritos, el consumo de antimicrobianos y las tasas de microorganismos resistentes. El estudio se ha realizado durante un periodo de 5 años, tomando como partida el año 2018 donde se inició la gestión pública del HULR y tanto la recopilación de datos, como las actividades del PROA, se adecuaron a las indicaciones señaladas en la “Instrucción 2/2018 de la Secretaría Autonómica de Salud Pública” sobre la “Implantación de los Programas de Optimización de Antibióticos”

2.2 Hipótesis

La implementación de un PROA podría ayudar a optimizar el uso de los tratamientos antibióticos que requieren los pacientes hospitalizados y mejorar el empleo de los antimicrobianos contribuyendo así a la mejora de los resultados clínicos y microbiológicos.

2.3 Objetivos

Objetivo principal:

Evaluar si el PROA implantado en el HULR contribuye a mejorar el uso de los antimicrobianos de manera continua durante el periodo de estudio.

Objetivos secundarios:

- Conocer el consumo y analizar el coste de los antibióticos de reserva utilizados durante el periodo de estudio.
- Cuantificar y analizar la duración de los tratamientos con antibióticos de reserva.
- Conocer el número de pacientes que reciben tratamiento con antibióticos de reserva durante un periodo prolongado.
- Cuantificar y describir las recomendaciones realizadas por el equipo PROA relacionadas con la optimización de los tratamientos con antibióticos de reserva, su aceptación y su implantación.
- Evaluar las tasas de resistencias a antibióticos.

3.MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Ámbito de estudio y población

El estudio se desarrolló en el HULR. El HULR presta servicio a la población desde el año 2000, actualmente cuenta con 364 camas y es el hospital de referencia del Departamento de Salud 11. Se encuentra situado en la localidad de Alzira y atiende a la población de la comarca de La Ribera (1.011 Km² de superficie) en la provincia de Valencia. El área dependiente del Hospital engloba aproximadamente 250.000 habitantes. El HULR da cobertura asistencial a más de 30 municipios del departamento. En la **Figura 3.1** se observan los municipios pertenecientes al Departamento de salud 11.

Hasta el año 2018 estaba gestionado bajo la modalidad de concesión administrativa. Este modelo se basa en una financiación pública, en el que la Generalitat Valenciana paga al concesionario una cantidad por cada habitante. El HULR estaba sujeto al cumplimiento de la concesión administrativa, y la prestación sanitaria era gestionada por la empresa adjudicataria durante el periodo de la concesión. El 1 de abril de 2018 finalizó la concesión y la gestión del HULR pasó a manos exclusivamente de la Generalitat Valenciana.



Figura 3.1. Municipios Departamento de salud 11.

3.1.1 Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de La Ribera

El Servicio de Microbiología del HULR, junto con los servicios de Bioquímica, Hematología, Análisis Clínico y Anatomía Patológica, está integrado en la denominada Área de Diagnóstico Biológico (ADB). Estos cinco servicios forman parte de los servicios centrales del Hospital, pero funcionalmente son independientes, diferenciados y autónomos, con categoría individual de Servicio. Dicho servicio consta estructuralmente de una superficie aproximada de 300 m², distribuidos en las siguientes áreas físicamente separadas entre sí: Bacteriología y procesamiento de muestras, Parasitología y Micología, Micobacterias, Serología Infecciosa y, por último, Biología Molecular. En la actualidad, el Servicio de Microbiología consta del siguiente personal sanitario, trabajando a tiempo completo con horario de 40 horas semanales: 4 facultativos (todos ellos especialistas en Microbiología) y 7 técnicos especialistas de laboratorio. Desde el año 2008 está acreditado como unidad docente para la formación de residentes con periodicidad bienal. Es por ello que en la actualidad en el Servicio de Microbiología existen 2 residentes en periodo formativo. Dispone de un amplio catálogo de determinaciones y de una cartera de servicios que se actualiza periódicamente. Atiende a todas las solicitudes/peticiones relacionadas con la especialidad procedentes del Hospital (Atención Especializada) y de todos los Centros de Salud del Departamento (Atención Primaria). Las labores asistenciales de los miembros del Servicio son las propias de la especialidad. El servicio además participa activamente en actividades de docencia e investigación, forma parte del equipo PROA y de la comisión de infecciones.

3.1.2 Gestión de los PROA en el Hospital Universitario de La Ribera

En el HULR se llevan a cabo dos PROA diferenciados en los que participan diferentes servicios hospitalarios:

- PROA UCI: Medicina Preventiva y Salud Pública, Microbiología Clínica, Farmacia Hospitalaria y Medicina Intensiva.

- PROA hospitalario: Medicina Preventiva y Salud Pública, Microbiología Clínica, Farmacia Hospitalaria, Servicio de Infecciosas y Hospitalización Domiciliaria.

Para el desarrollo del PROA, en primer lugar, el responsable de Medicina Preventiva y Salud Pública recoge el listado de los pacientes ingresados con tratamiento antibiótico considerado de reserva o de especial vigilancia: piperacilina/tazobactam, carbapenémicos, ceftazidima/avibactam, ceftarolina, ceftolozano/tazobactam, vancomicina, linezolid, amikacina, colistina denominados en esta tesis como Tratamientos Antimicrobianos de Reserva (TAR). Este listado de pacientes se envía a los constituyentes del equipo PROA y una vez por semana se revisa de manera independiente por cada uno de los equipos PROA.

Durante la reunión semanal de los equipos PROA se realiza la revisión del tratamiento antibiótico junto con la patología, los hallazgos microbiológicos y la situación clínica actual del paciente. Con el conjunto de datos, el equipo PROA realiza, en caso necesario, una intervención no restrictiva en forma de recomendación dirigida al médico prescriptor. En caso de que el equipo PROA considere que el tratamiento es adecuado, el tratamiento prescrito continua y no realiza ninguna recomendación. Por el contrario, si el equipo PROA considera que es necesaria una intervención, la realiza atendiendo al objetivo propio de cada situación. Así las recomendaciones realizadas se han clasificado en los tipos siguientes:

1. Interrupción del tratamiento antibiótico.
2. Desescalado: cambio del tratamiento antibiótico prescrito por otro antibiótico, ya sea con el objetivo de reducir el espectro antimicrobiano y/o ajustar la selección del fármaco en función de los aislamientos microbiológicos.

3. Terapia secuencial: modificar la vía de administración del antibiótico prescrito, recomendando suspender el tratamiento por vía parenteral y utilizar la vía de administración oral.
4. Otras: modificar la dosis, cambio de tratamiento utilizando un antibiótico de reserva diferente al prescrito.

Este flujo de trabajo está representado en la **Figura 3.2**. El médico prescriptor es quien toma la decisión de aceptar o no la recomendación realizada por el equipo PROA y de llevar a cabo la modificación propuesta.

Los Servicios de Medicina Preventiva y Salud Pública, Microbiología y Farmacia Hospitalaria generan registros sistemáticos de la actividad realizada en relación con el PROA, ofreciendo cada uno de ellos los indicadores anuales obtenidos que son comunicados a la Dirección del Hospital y presentados en sesiones clínicas en los diferentes servicios del HULR. El equipo PROA además, tiene una función educativa en el hospital mediante sesiones sobre el uso racional de los antibióticos:

- Sesiones clínicas multidisciplinarias.
- Actividades formativas para grandes grupos, estableciendo un programa formativo continuo.
- Cursos específicos a determinadas especialidades.
- Rotación de residentes en formación de diferentes especialidades por el Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública y participación activa en el PROA.

Desde el Servicio de Microbiología se llevan a cabo informes acumulados de sensibilidad a antimicrobianos que se presentan y se ofrecen a todos los servicios del hospital de manera bienal. Este trabajo es fundamental pues permite el seguimiento pormenorizado a lo largo de los años de la evolución de las resistencias antibióticas, así como adecuar la indicación de las guías de tratamiento a las resistencias específicas del área de salud.

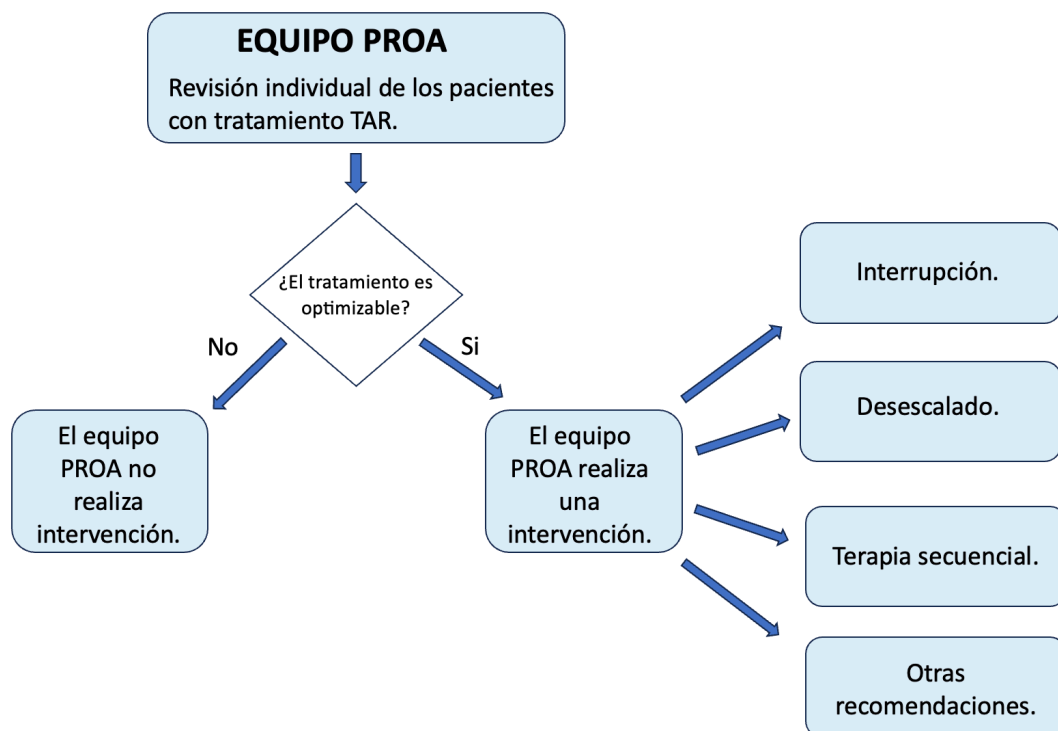


Figura 3.2 Flujo de trabajo de los equipos PROA.

3.2 Diseño del estudio

Se ha realizado un estudio retrospectivo de la actividad del PROA realizada en el HURL durante un periodo de 5 años (2018-2022).

3.3 Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes

El estudio se realizó a partir de los datos procedentes de pacientes adultos ingresados en el HULR en Planta de Hospitalización, Hospitalización Domiciliaria y en UCI durante el periodo 2018-2022 que requirieron tratamiento con antibióticos.

Se excluyeron del estudio los datos procedentes de pacientes atendidos en Atención Primaria, pacientes atendidos en el HULR que no requirieron ingreso y pacientes pediátricos.

3.4 Consideraciones éticas

El presente estudio se realizó de acuerdo con los Principios Básicos de Investigación Médica, Declaración de Helsinki (64ª Asamblea General,

Fortaleza, Brasil, octubre 2013) y respetando los principios legales aplicables (generales y autonómicos) sobre la protección de datos personales. Dado que se trata de un estudio sobre consulta de la historia clínica y sin intervención, no se han considerado los documentos hoja de información al paciente ni consentimiento informado. La autorización del estudio se solicitó y fue aprobado por parte del Comité de Ética de la Investigación-Comisión de Investigación del Departamento de Salud de la Ribera (Anexo 2).

3.5 Fuentes de obtención de datos

La obtención de los datos necesarios para llevar a cabo este estudio se realizó a partir de la consulta de los siguientes sistemas de información, todos ellos disponibles en el hospital como son: el programa de historia clínica electrónica (SIAS), el programa informático de gestión de laboratorio (Servolab), el programa de prescripción electrónica (Orion-logis).

- Historia clínica electrónica.
- Bases de datos de los resultados microbiológicos.
- Base de datos de la prescripción de los tratamientos antibióticos y de los costes unitarios.

Además, para la obtención de los datos se contactó con diferentes Servicios del HULR que proporcionaron la información necesaria para la obtención de las variables analizadas en el estudio:

- Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública.
- Unidad Funcional de Calidad Asistencial y Seguridad del Paciente (UFCASP).
- Servicio de Sistemas de Información.
- Servicio de Farmacia Hospitalaria.

3.6 Variables estudiadas

Las variables recogidas para este estudio se agrupan en la **Tabla 4.1** y se desarrollan en los apartados posteriores.

VARIABLE ESTUDIADA		
Demográficas	Sexo	
	Edad	
Relacionadas con la estancia hospitalaria	Ingreso hospitalario	
	Estancia	
	Servicio clínico	
Relacionadas con el tratamiento antibiótico	Dosis Diaria Definida (DDD)	
	Utilización de TAR	
	Duración de tratamiento con TAR	
	Utilización de NTAR	
	Duración tratamiento con NTAR	
	Coste de los antibióticos	
Relacionadas con los aislamientos microbiológicos	<i>Clostridioides difficile</i>	
	Enterobacterias	Resistentes a C3G
		BLEE
		AmpC
		Resistentes a carbapenémicos
	BGN-NF resistentes a carbapenémicos	
	Bacterias productoras de carbapenemasa	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente	
	SARM	
Relacionadas con la efectividad del PROA	TAR revisados por PROA	UCI
		Hospitalización
	Recomendaciones	Realizadas
		Aceptadas
		Tiempo de aceptación
	Tipo de recomendación aceptada	Interrupción de tratamiento
		Desescalado
		Terapia secuencial
		Otras recomendaciones

Tabla 4.1 Variables recogidas en el estudio.

3.6.1 Variables demográficas

Las variables demográficas recogidas durante el estudio han sido el sexo y la edad de los pacientes que participaron en el estudio de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión de pacientes previamente definido.

3.6.2 Variables relacionadas con la estancia hospitalaria

- Ingreso hospitalario. Variable dicotómica, Si/No.
- Estancia. Variable continua. Es la unidad de medición de la duración de los ingresos hospitalarios, equivalente al día. Genera una estancia el paciente que se encuentra en una cama de Hospitalización a la hora censal (24 horas). No generan estancias las camas de observación de urgencias, puestos de hemodiálisis ni hospital de día. A partir de los valores de estancia individuales se obtuvo el valor de la **estancia media** de los ingresos hospitalarios.
- Servicio clínico. Variable categórica. Se agruparon los pacientes ingresados en planta de Hospitalización (Medicina Interna, Cirugía, Traumatología...), en UCI y en Hospitalización Domiciliaria. Posteriormente los análisis se realizaron tratando esta variable como dicotómica (UCI-No UCI).

3.6.3 Variables relacionadas con el tratamiento antibiótico

- DDD (Dosis Diaria Definida). Es la unidad de medida utilizada para consumo de medicamentos. La DDD para cada antibiótico está establecida por el WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (ATC/WHO, 1993), dependiente de la OMS, para el estudio estadístico del consumo de fármacos. El número de dosis diaria definida de un principio activo es el promedio de dosis de mantenimiento por día para su indicación principal administrado por una vía determinada.

La DDD de cada principio activo determinada por la OMS se obtuvo a través de la propia página web buscándolo por código ATC o por nombre del antibiótico. En la **Tabla 3.2** se resumen los valores de las DDD establecidas por la OMS para los antibióticos considerados de reserva en este estudio que se han utilizado para realizar los cálculos oportunos.

Antibiótico	DDD (g) OMS
Amikacina	1
Ertapenem	1
Imipenem	2
Meropenem	3
Cefepime	4
Ceftazidima/avibactam	6
Ceftolozano/tazobactam	3
Colistina parenteral	9
Colistina inhalada	3
Daptomicina	0,28
Tigeciclina	0,1
Linezolid	1,2
Fidaxomicina	0,4
Piperazilina/tazobactam	14
Vancomicina	2
Ceftarolina	1,2

Tabla 3.2. DDD por principio activo (PA) establecidas por la OMS. Disponibles en https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

Para el cálculo del número de DDD se aplica la siguiente fórmula:

$$N^{\circ} \text{ de DDD } \left(\frac{DDD}{\text{unidad}} \right) = \frac{\text{mg de principio activo}}{DDD \text{ del principio activo}} \quad \text{Ecuación 3.1}$$

- Utilización de TAR. Variable dicotómica (Si/No) que ha servido para conocer el número de TAR que han sido prescritos por año de estudio, así como el número de pacientes con tratamiento TAR, ya sea con un único antibiótico TAR o varios antibióticos TAR durante su ingreso.
- Utilización de NTAR. Variable dicotómica (Si/No) que ha servido para conocer el número de NTAR que han sido prescritos por año de estudio y el número de pacientes que durante su ingreso recibieron tratamiento con NTAR bien con un único NTAR o con varios NTAR.

- Duración del tratamiento. Variable continua. Número de días que el paciente ha recibido tratamiento TAR y/o NTAR. Esta variable también fue analizada de forma categórica estableciendo como punto de corte de duración de tratamiento 7 días. Así, se consideró si la duración del tratamiento fue igual o inferior a 7 días, o mayor de 7 días.
- Coste de los antibióticos. El precio de los antibióticos sufre pequeñas variaciones debido a las fluctuaciones que se producen en el precio de adquisición por la aplicación de algunos descuentos, de manera que no coincide exactamente el precio de compra por unidades con el precio de compra de varias unidades. En este estudio para conocer el coste de los antibióticos consumidos por los pacientes incluidos en el estudio se realizó la suma del coste de las unidades consumidas de los antibióticos agrupándolos por cada principio activo.

3.6.4 Variables relacionadas con los aislamientos microbiológicos

Las muestras biológicas procedentes de los pacientes incluidos en el estudio se trataron en el servicio de microbiología del HULR con el objetivo de aislar el patógeno y sus características intrínsecas relacionadas con las resistencias que condicionan la selección de los antibióticos a utilizar. Así, se realizaron las siguientes determinaciones para analizar las variables derivadas de ellas:

- Detección de *Clostridioides difficile*. Variable dicotómica (Si/No). Se consideró como positiva la detección de toxinas de *Clostridioides difficile*, ya sea de las Toxinas A, B, AB. Se consideraron como negativos los resultados de detección de antígeno de *Clostridioides difficile* positivo, pero toxina negativa.
- Detección de enterobacterias:
 - Resistentes a C3G. Enterobacterias resistentes a ceftriaxona y/o ceftazidima. Para la interpretación de sensibilidad o resistencia de todas las variables microbiológicas se utilizaron las interpretaciones de EUCAST.

- BLEE. Se seleccionaron los marcadores fenotípicos de BLEE: resistencia a cefalosporinas de tercera generación, sensibilidad a cefoxitina y el marcador que se añade en el laboratorio de microbiología para indicar que existe presencia de BLEE (obtenido en el laboratorio de microbiología por comprobación de BLEE en los sistemas automatizados). En los casos de incongruencia entre el método fenotípico y el marcador de BLEE se comprobó en el sistema informático Servolab si se había considerado la bacteria portadora de BLEE o no, y así descartarla o incorporarla en este grupo. Una vez clasificadas las enterobacterias productoras de BLEE se desglosaron en las siguientes especies:
 - *Escherichia coli* BLEE
 - *Klebsiella pneumoniae* BLEE
 - otras enterobacterias BLEE

- AmpC. Se seleccionaron los marcadores fenotípicos: resistencia a cefalosporinas de tercera generación, resistencia a cefoxitina, resistencia amoxicilina/clavulánico y ausencia del marcador de BLEE. En el caso de las bacterias AmpC su presencia no está confirmada a nivel de laboratorio, están clasificados según los marcadores de resistencia anteriormente comentados y teniendo en cuenta las bacterias que presentan AmpC constitutiva cromosómica con capacidad de inducirse como son: *Klebsiella aerogenes*, *Enterobacter* spp., *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Serratia* spp.. Una vez clasificadas las enterobacterias productoras de AmpC se desglosaron en las siguientes especies:
 - *Klebsiella aerogenes*.
 - *Enterobacter cloacae*.
 - Subfamilia Proteae: *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Providencia* spp..
 - Otras enterobacterias.

- Resistentes a carbapenémicos. Para recopilar estos microorganismos se seleccionaron los que se detecta resistencia a ertapenem. Se optó por utilizar este marcador por ser el primer carbapenémico afectado en el caso de que se produzca algún mecanismo de resistencia que afecte a los carbapenémicos en las enterobacterias.
- BGN-NF resistentes a carbapenémicos. Se utilizó como filtro la resistencia a imipenem y/o meropenem, seleccionando tanto los que poseían resistencia a ambos antibióticos o a uno de ellos. En este caso no se seleccionó el ertapenem como marcador por poseer la mayoría de estos microorganismos una resistencia intrínseca que no nos permite seleccionar ningún tipo de resistencia, además de que no son interpretados por los puntos de corte del EUCAST.
- Bacterias productoras de carbapenemasa. En el laboratorio de microbiología cuando se detecta un fenotipo de resistencia compatible con la existencia de una carbapenemasa (resistencia a los carbapenémicos) se lleva a cabo la detección de carbapenemasas mediante análisis colorimétrico, inmunocromatografías y técnicas de biología molecular. Esta información queda recogida en el sistema informático Servolab y está disponible en la base de datos consultada. En caso de incongruencia entre el fenotipo de resistencia y la ausencia de marcador de carbapenemasa en la base de datos, se confirmó individualmente en Servolab para catalogarla como productora de carbapenemasa o no productora de carbapenemasa.
- *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. Se clasificó como multirresistente atendiendo a la definición de MDR expuesta en la introducción de este trabajo: ausencia de sensibilidad a al menos un antibiótico de tres o más familias consideradas de utilidad para el tratamiento de las infecciones producidas por *Pseudomonas aeruginosa*. Se analizó caso por caso si se cumplían los criterios de esta definición.

- *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (SARM). Para catalogarlo como meticilin resistente (SARM) se utilizaron los siguientes marcadores fenotípicos: resistencia a meticilina, resistencia a ceftioxitina y el marcador de meticilin-resistente añadido por el servicio de microbiología cuando se detecta esta resistencia. En los casos en los que se detectó incongruencia en estos tres requisitos se analizó en Servolab para incluirlo o excluirlo de la variable.

3.6.5 Variables relacionadas con la efectividad del PROA

- TAR revisados por PROA. Variable categórica (Si/No). Esta variable permitió el recuento anual de TARs que fueron revisados por PROA en UCI o en unidades de hospitalización sobre los cuales se realizó o no una recomendación/intervención posterior.
- Recomendaciones realizadas. Las recomendaciones/intervenciones se realizaron después de llevar a cabo una evaluación del TAR de manera individualizada por paciente, teniendo en cuenta de forma conjunta aspectos clínicos y microbiológicos. Estas recomendaciones se dirigieron en cada caso al médico prescriptor y posteriormente se evaluó el grado de aceptación de las mismas mediante el recuento de recomendaciones aceptadas y no aceptadas y dentro de las primeras las que fueron aceptadas durante las primeras 48h desde su recomendación. En los TAR en los que se proponía una recomendación/intervención, el equipo PROA consideró que el tratamiento antimicrobiano prescrito podría optimizarse y realizaba una propuesta de intervención no impositiva. Para ello, se contactaba con el médico clínico responsable del paciente y se explicaba la recomendación que había sido consensuada en el equipo PROA, esta recomendación quedaba también registrada en el sistema informático de historias clínicas.

En la realización de esta Tesis se revisó de manera retrospectiva en la historia clínica del paciente si el médico prescriptor había aceptado o no la recomendación propuesta por el equipo PROA.

Esta variable se trató como variable categórica y sirvió para conocer el número de pacientes que recibieron un TAR informado por el equipo PROA. Así, los valores que tomó esta variable fueron:

- Si. Cuando se aceptó la recomendación/intervención por parte del médico clínico. En estas situaciones también se recogió el tiempo transcurrido desde la realización de la recomendación y la aceptación de la misma, tomando el punto de corte en 48 horas.
- No. Cuando no se aceptó la recomendación/intervención del PROA y en consecuencia no se modificó el tratamiento antimicrobiano.

Las recomendaciones realizadas se tipificaron en:

- Interrupción del tratamiento. Cuando se recomendó no continuar con el tratamiento antimicrobiano prescrito.
- Desescalado. La definición de desescalar utilizada en esta tesis es la de sustituir un antibiótico de amplio espectro o de reserva por otro de menos espectro o menos impacto ecológico. El caso más habitual es el cambio del tratamiento con un antibiótico seleccionado de forma empírica de amplio espectro a un tratamiento con un antibiótico seleccionado de acuerdo con el antibiograma del microorganismo aislado.
- Terapia secuencial. Se define la terapia secuencial antibiótica al cambio de vía de administración. Así la administración del antibiótico por vía parenteral se suspende y pasa a ser administrado por vía oral. En este caso puede tratarse del mismo o diferente antimicrobiano
- Otras recomendaciones. Cuando la recomendación fue modificar la dosificación o proponer el cambio de un TAR por otro.

3.7 Indicadores utilizados para evaluar la actividad del PROA

Con la finalidad de llevar a cabo una evaluación de la efectividad y calidad de la actividad del PROA desarrollado en el HULR y determinar su evolución a lo largo del periodo de estudio se utilizaron algunos de los indicadores descritos en la '*Norma de certificación de los equipos PROA*' publicados por el PRAN y

otros que se diseñaron para esta finalidad. A continuación, se describen los indicadores utilizados en esta Memoria de Tesis Doctoral agrupados en indicadores de consumo de antimicrobianos, de impacto económico, de proceso y actividad del PROA y microbiológicos.

3.7.1 Indicadores de consumo de antimicrobianos

Nombre	Fórmula	Definición
DDD/100ESTANCIAS	$= \frac{DDD}{Estancias} \cdot 100$	Consumo de antimicrobianos. Del total de los TAR e individualizado por antibiótico TAR.

Tabla 3.3 Indicadores de consumo de antimicrobianos.

3.7.2 Indicadores de impacto económico

Nombre	Fórmula	Definición
C-TAR	Suma del coste total por PA por año.	Coste del tratamiento antimicrobiano de reserva.

Tabla 3.4 Indicadores de impacto económico.

3.7.3 Indicadores de proceso relacionados con la duración del tratamiento

Nombre	Fórmula	Definición
D-TAR	$= \frac{N \text{ TAR duración mayor a 7 días}}{N \text{ TAR totales}} \cdot 100$	Tasa de duración del tratamiento antimicrobianos de reserva mayor de 7 días.

D-NTAR	$= \frac{N \text{ NTAR duración mayor a 7 días}}{N \text{ NTAR totales}} \cdot 100$	Tasa de duración del tratamiento antimicrobianos de no reserva mayor de 7 días.
P7-TAR	$= \frac{N \text{ pacientes TAR duración mayor a 7 días}}{N \text{ pacientes ingresados}} \cdot 1000$	Tasa de pacientes con tratamiento antibacteriano de reserva mayor a 7 días.
P7-NTAR	$= \frac{N \text{ pacientes NTAR duración mayor a 7 días}}{N \text{ pacientes ingresados}} \cdot 1000$	Tasa de pacientes con tratamiento antibacteriano de no reserva mayor a 7 días.

Tabla 3.5 Indicadores de impacto económico. N: número.

3.7.4 Indicadores de efectividad del PROA

Nombre	Fórmula	Definición
I-TAR	$= \frac{N \text{ de TAR con recomendación}}{N \text{ de TAR totales}} \cdot 100$	Proporción inadecuada de los tratamientos antimicrobianos de reserva.
CM-TAR	$= \frac{N \text{ de TAR con recomendación aceptada}}{N \text{ de TAR con recomendación}} \cdot 100$	Tasa de aceptación de la recomendación/intervención realizada (interrupción, reducción de espectro, cambio a vía oral).
INT-TAR	$= \frac{N \text{ de TAR con interrupción}}{N \text{ de TAR con recomendación aceptada}} \cdot 100$	Tasa de interrupción del tratamiento antimicrobiano de reserva.

RDE-TAR	$= \frac{N \text{ de TAR con desescalado}}{N \text{ de TAR con recomendación aceptada}} \cdot 100$	Tasa de cambio tratamiento antimicrobiano de reserva.
ITS	$= \frac{N \text{ de TAR con terapia secuencial}}{N \text{ de TAR con recomendación aceptada}} \cdot 100$	Tasa de conversión del tratamiento antibiótico parenteral en vía oral (Índice de Terapia Secuencial ITS).
TAR48	$= \frac{N \text{ de TAR con recomendación aceptada a las 48 h}}{N \text{ de TAR con recomendación aceptada}} \cdot 100$	Tasa de aceptación en las primeras 48h desde que se realiza la recomendación.

Tabla 3.6 Indicadores de efectividad del PROA. N: número.

3.7.5 Indicadores microbiológicos

Nombre	Fórmula	Definición
P-CLDI	$= \frac{N \text{ detecciones de CLDI}}{\text{Estancias}} \cdot 1000$	Tasa de incidencia de <i>Clostridioides difficile</i> .
R-C3G	$= \frac{N \text{ de Enterobacterias RC3G}}{\text{Estancias}} \cdot 1000$	Tasa de incidencia de enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación.
R-BLEE	$= \frac{N \text{ de enterobacterias BLEE}}{\text{Estancias}} \cdot 1000$	Tasa de incidencia de enterobacterias productoras de BLEE.

AmpC	$= \frac{N \text{ de enterobacterias AmpC}}{\text{Estancias}} \cdot 1000$	Tasa de incidencia de enterobacterias productoras de β -lactamasa tipo AmpC.
R-BGNCARBA	$= \frac{N \text{ de enterobacterias R carbapenems}}{\text{Estancias}} \cdot 1000$	Tasa de incidencia de enterobacterias resistentes a carbapenémicos.
R-BGN-NFCARBA	$= \frac{N \text{ de BGN} - NF \text{ R carbapenems}}{\text{Estancias}} \cdot 1000$	Tasa de incidencia de Bacilos Gram Negativos No Fermentadores (BGN-NF) resistentes a carbapenémicos.
CARBAPENEMASA	$= \frac{N \text{ de bacterias con carbapenemasa}}{\text{Estancias}} \cdot 1000$	Tasa de incidencia de bacterias productoras de carbapenemasa.
MR-PSEUDO	$= \frac{N \text{ de Pseudomonas aeruginosa multiR}}{\text{Estancias}} \cdot 1000$	Tasa de incidencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente.
R-SARM	$= \frac{N \text{ de SARM}}{\text{Estancias}} \cdot 1000$	Tasa de incidencia de <i>Staphylococcus aureus</i> meticilin resistente (SARM).

P-BLEE	$= \frac{N \text{ de enterobacterias BLEE portadores}}{\text{Estancias}} \cdot 1000$	Tasa de incidencia de portadores de enterobacterias productoras de BLEE.
P-AmpC	$= \frac{N \text{ de enterobacterias AmpC portadores}}{\text{Estancias}} \cdot 1000$	Tasa de incidencia de portadores de enterobacterias productoras de β -lactamasa de tipo AmpC.
P-BGNCARBA	$= \frac{N \text{ de enterobacterias R carbapenems portadores}}{\text{Estancias}} \cdot 1000$	Tasa de incidencia de portadores de enterobacterias resistentes a carbapenémicos.
P-BGN-NFCARBA	$= \frac{N \text{ de BGN} - NF \text{ R carbapenems portadores}}{\text{Estancias}} \cdot 1000$	Tasa de incidencia de portadores de BGN-NF resistentes a carbapenémicos.
P-CARBAPENEMASA	$= \frac{N \text{ de bacterias con carbapenemasa portadores}}{\text{Estancias}} \cdot 1000$	Tasa de incidencia de portadores de bacterias productoras de carbapenemasa.

P-PSEUDO	$= \frac{N \text{ de } Pseudomonas \text{ aeruginosa multiR portadores}}{\text{Estancias}} \cdot 1000$	Tasa de incidencia de portadores de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente.
P-SARM	$= \frac{N \text{ de SARM portadores}}{\text{Estancias}} \cdot 1000$	Tasa de incidencia de portadores de <i>Staphylococcus aureus</i> meticilin resistente.

Tabla 3.7 Indicadores microbiológicos. N: número. R: resistentes MultiR: multirresistentes.

El cálculo de cada uno de los indicadores se realizó para cada año de estudio de forma separada para los pacientes ingresados en UCI y para los pacientes ingresados en otras unidades de Hospitalización.

3.8 Análisis de datos

Las bases de datos obtenidas a partir de los diferentes sistemas de información del HULR comentados anteriormente se exportaron a Excel y los análisis estadísticos se realizaron utilizando los programas Excel y SPSS.

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y como porcentajes y su correspondiente intervalo de confianza del 95%. Las variables cuantitativas se describieron como medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar).

Para analizar si los valores de los indicadores seleccionados presentaban diferencias estadísticamente significativas durante los años de estudio se realizó la prueba *chi-cuadrado* o exacta de Fisher de tendencia lineal, en caso necesario. En todos los análisis estadísticos realizados se ha fijado el nivel de significación en el 5% (p valor < 0,05).

Se realizó un análisis de la evolución de las DDD/100Estancias en el periodo de estudio (2018-2022), para el global de los TAR e individualmente para cada uno de ellos. Para detectar si existe una tendencia a lo largo de los años, se realizó un modelo de regresión lineal, donde la variable respuesta corresponde a las DDD/100Estancias y la variable explicativa al periodo.

Para analizar si la evolución de las tasas de consumo varía durante el periodo de estudio, se calculó la tasa de crecimiento anual compuesto (CARG, *Compound anual growth rate*) que propone el ECDC para visualizar el cambio anual como proporción del consumo respecto el año de inicio del estudio.

$$\text{CAGR (t0-tn)} = \left(\frac{V(tn)}{V(t0)} \right)^{\frac{1}{(tn-t0)}} - 1 \quad \text{Ecuación 4.2}$$

V(t0) es el valor inicial; V(tn) el valor final y tn-t0 el número de años de estudio.

4.RESULTADOS

4.1 Pacientes incluidos en el estudio

En el HULR durante el periodo de estudio (2018-2022) se registraron 112.304 ingresos en plantas de Hospitalización y 7.524 ingresos en UCI. En la **Tabla 4.1** se desglosa el número de ingresos por año de estudio en Hospitalización y UCI.

Año	Número de pacientes ingresados	
	UCI	Hospitalización
2018	1.704	23.176
2019	1.734	23.808
2020	1.439	20.450
2021	1.288	21.597
2022	1.359	23.273

Tabla 4.1 Número de pacientes ingresados en el HULR por año de estudio en UCI y Hospitalización.

Del total de pacientes atendidos en el HULR durante el periodo de estudio, recibieron TAR 715 pacientes que estuvieron ingresados en UCI y 8.454 pacientes que estuvieron ingresados en plantas de Hospitalización. En la **Tabla 4.2** se muestra para cada año de estudio el número de pacientes ingresados en las unidades de UCI (U) y en Hospitalización (H) que recibieron TAR, así como las variables demográficas recogidas, edad (media, desviación estándar y rango) y sexo (expresado en porcentaje).

Año	Pacientes ingresados con TAR (n)		Edad (años) (M \pm DE; rango)		Sexo			
					Hombres (%)		Mujeres (%)	
	U	H	U	H	U	H	U	H
2018	40	1.678	60 \pm 14 (19-86)	67 \pm 16 (16-95)	69	60	31	40
2019	114	1.201	61 \pm 16 (24-82)	66 \pm 16 (15-95)	67	63	33	37
2020	120	1.182	60 \pm 15 (24-83)	67 \pm 15 (18-100)	60	62	40	38
2021	157	2.055	61 \pm 12 (22-83)	69 \pm 15 (15-99)	70	61	30	39
2022	168	2.335	62 \pm 14 (17-83)	69 \pm 16 (19-98)	61	60	39	40

Tabla 4.2 Número de pacientes ingresados en el HULR por año de estudio en Hospitalización (H) y en UCI (U) que recibieron TAR. N: número; M: media; DE: desviación estándar.

4.2 Variables relacionadas con la estancia hospitalaria

En la **Tabla 4.3** se recoge el número de estancias y el valor de la estancia media en UCI y en Hospitalización del HULR por año de estudio.

Año	Número de estancias (días)		Estancia media* (días)	
	U	H	U	H
2018	8.409	111.240	4,93	4,80
2019	7.500	107.076	4,33	4,50
2020	7.596	97.906	5,28	4,79
2021	9.633	103.018	7,48	4,77
2022	7.656	106.798	5,63	4,59

Tabla 4.3 Número de estancias y estancia media de los pacientes ingresados en UCI (U) y unidades de Hospitalización (H) del HULR durante el periodo de estudio. * Dispersión de los valores de estancia media no disponible.

En la **Tabla 4.4** se recopila el número de estancias y el valor de la estancia media de los pacientes ingresados en UCI y Hospitalización que requirieron TAR.

En la **Figura 4.1** se representa gráficamente el porcentaje de estancias en UCI y en Hospitalización de los pacientes que recibieron TAR en relación al total de estancias registradas en el HURL para cada año de estudio.

Año	Número de estancias (días)		Estancia media (días) (M \pm DE; rango)	
	U (%)	H (%)	U	H
2018	5.477 (65)	23.364 (21)	40 \pm 34 (1-222)	14 \pm 13 (1-209)
2019	2.769 (37)	16.029 (15)	24 \pm 20 (1-134)	13 \pm 11 (1-231)
2020	2.236 (29)	15.144 (15)	45 \pm 28 (1-122)	14 \pm 12 (1-214)
2021	5.460 (57)	28.958 (28)	33 \pm 28 (1-166)	14 \pm 12 (1-188)
2022	4.530 (59)	25.975 (24)	27 \pm 25 (1-158)	11 \pm 10 (1-194)

Tabla 4.4 Número de estancias y valor de la estancia media de los pacientes con TAR ingresados en UCI (U) y Hospitalización (H). %: Porcentaje que representan estas estancias respecto a las estancias totales; M: media; D.E: desviación estándar.

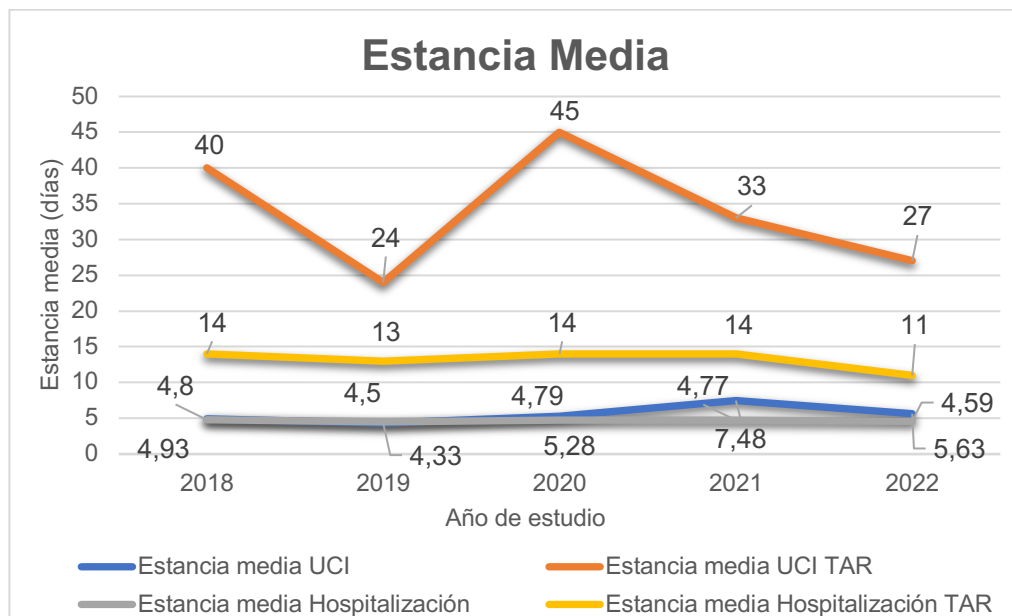


Figura 4.1 Estancia media (días) en UCI y Hospitalización del total de pacientes atendidos en el HULR y Estancia media (días) en UCI y Hospitalización en pacientes con TAR por año de estudio.

En las siguientes tablas se recopilan las variables relacionadas con el consumo de antibióticos que se utilizaron posteriormente para realizar el cálculo de las DDD y para el cálculo de los indicadores económicos. En la **Tabla 4.5** se recogen las variables relacionadas con el TAR en UCI durante los años incluidos en el periodo de estudio y en la **Tabla 4.6** se recogen las variables relacionadas con el TAR en Hospitalización para cada año de estudio.

Antibiótico	Año	DDD(g)	DDD/unidad	Unidades consumidas	Coste total (euros)	DDD total
Amikacina 500 mg/2 ml	2018	1	0,50	1.143	1.375,99	571,50
	2019	1	0,50	858	719,33	429
	2020	1	0,50	909	1.032,73	454,50
	2021	1	0,50	1.498	1.797,47	749
	2022	1	0,50	997	1.196,41	498,50
Ceftazidima/avibactam perfusión 0,5 g/2 g	2018	6	0,33	153	26.286,18	50,49
	2019	6	0,33	110	10.431,63	36,30
	2020	6	0,33	28	2.506,05	9,24
	2021	6	0,33	533	47.685,79	175,89
	2022	6	0,33	522	46.701,05	172,26
Cefepime perfusión 1000 mg/20 ml de 20 ml	2018	4	0,25	26	79,81	6,50
	2019	4	0,25	82	170,53	20,50
	2020	4	0,25	82	153,86	20,50
	2021	4	0,25	67	118,53	16,75
	2022	4	0,25	299	528,71	74,75
Ceftarolina perfusión 600 mg/20 ml de 20 ml	2018	1,2	0,50	52	2.486,07	26
	2019	1,2	0,50	333	14.389,69	166,50
	2020	1,2	0,50	285	11.609,30	142,50
	2021	1,2	0,50	107	4.351,84	53,50
	2022	1,2	0,50	164	6.669,73	82
Ceftolozano/tazobactam 1 g/0,5 g	2018	3	0,33	80	5.133,22	26,40
	2019	3	0,33	13	834,15	4,29
	2020	3	0,33	0	0	0
	2021	3	0,33	0	0	0
	2022	3	0,33	0	0	0

Colistina vial polvo o liofilizado 1 millones UI	2018	9	0,008	460	1.253,91	3,68
	2019	9	0,008	899	1.859,62	7,19
	2020	9	0,008	198	325,62	1,584
	2021	9	0,008	3009	5.929,94	330,99
	2022	9	0,008	1550	3.545,73	12,40
Daptomicina vial 350 mg/7 ml de 7 ml	2018	0,28	1,25	63	4.523,94	78,75
	2019	0,28	1,25	55	2.362,63	68,75
	2020	0,28	1,25	20	627,60	25
	2021	0,28	1,25	40	769,60	50
	2022	0,28	1,25	0	0	0
Imipenem/cilastatina vial 500 mg/500 mg en 20 ml de 20 ml	2018	2	0,25	1.253	4.990,74	313,25
	2019	2	0,25	1.083	2.968,97	270,75
	2020	2	0,25	810	2.190,46	202,50
	2021	2	0,25	1.109	2.998,74	277,25
	2022	2	0,25	393	1.062,67	98,25
Linezolid perfusión 200 mg/100 ml de 300 ml	2018	1,2	0,50	1.189	10.559,79	594,50
	2019	1,2	0,50	1.420	4.885,36	710
	2020	1,2	0,50	2.108	6.648,34	1.054
	2021	1,2	0,50	2.302	5.057,68	1.151
	2022	1,2	0,50	3.170	10.278,13	1.585
Linezolid comprimidos 600 mg	2018	1,2	0,50	0	0	0
	2019	1,2	0,50	0	0	0
	2020	1,2	0,50	100	75,92	50
	2021	1,2	0,50	0	0	0
	2022	1,2	0,50	0	0	0

Meropenem vial 1000 ml/20 ml de 20 ml	2018	3	0,33	3.956	18.128,78	1.305,48
	2019	3	0,33	3.462	9.037,14	1.142,46
	2020	3	0,33	3.507	8.917,45	1.157,31
	2021	3	0,33	10.149	25.648,53	3.349,17
	2022	3	0,33	7050	17816,73	2326,50
Piperacilina/tazobactam perfusión 4 g/0,500 g en 50 ml	2018	14	0,28	1.660	6.415,99	464,80
	2019	14	0,28	2.145	4.191,41	600,60
	2020	14	0,28	2.800	5.797,88	784
	2021	14	0,28	1.858	5.188,13	520,24
	2022	14	0,28	860	1.982,54	240,80
Tigeciclina vial 50 mg/5 ml de 5 ml	2018	0,1	0,50	177	6.945,78	88,50
	2019	0,1	0,50	56	2.106,39	28
	2020	0,1	0,50	0	0	0
	2021	0,1	0,50	0	0	0
	2022	0,1	0,50	0	0	0
Vancomicina vial 1000 mg/20 ml de 20 ml	2018	2	0,50	193	995,35	96,50
	2019	2	0,50	1	2,37	0,50
	2020	2	0,50	0	0	0
	2021	2	0,50	0	0	0
	2022	2	0,50	0	0	0
Vancomicina vial 500 mg/10 ml de 10 ml	2018	2	0,25	750	1.521,56	187,50
	2019	2	0,25	664	1.339,25	166
	2020	2	0,25	333	991,86	83,25
	2021	2	0,25	447	1.331,41	111,75
	2022	2	0,25	906	2.697,99	226,50

Tabla 4.5 Variables relacionadas con el tratamiento antibiótico en UCI durante el periodo de estudio.

Antibiótico	Año	DDD(g)	DDD/unidad	Unidades consumidas	Coste total(euros)	DDD total
Amikacina perfusión 1000 mg/100 ml de 100 ml	2018	1	1	27	122,06	27
	2019	1	1	4	18,08	4
	2020	1	1	0	0	0
	2021	1	1	0	0	0
	2022	1	1	0	0	0
Amikacina vial 500 mg/2 ml de 2 ml	2018	1	0,50	912	888,51	456
	2019	1	0,50	965	807,92	482,50
	2020	1	0,50	144	166,78	72
	2021	1	0,50	1170	1403,94	585
	2022	1	0,50	898	1077,61	449
Ceftazidima/avibactam perfusión 0,5 g/2 g	2018	6	0,33	70	11136,48	23,10
	2019	6	0,33	150	13712,79	49,50
	2020	6	0,33	80	7162,68	26,40
	2021	6	0,33	260	23261,86	85,80
	2022	6	0,33	265	23708,38	87,45
Cefepime perfusión 1000 mg / 20 ml de 20 ml	2018	4	0,25	735	1915,55	183,75
	2019	4	0,25	986	2070,40	246,50
	2020	4	0,25	146	276,78	36,50
	2021	4	0,25	741	1339,43	185,25
	2022	4	0,25	1478	36572,56	369,50
Ceftarolina perfusión 600 mg/20 ml de 20 ml	2018	1,2	0,50	51	2521,95	25,5
	2019	1,2	0,50	116	4938,33	58
	2020	1,2	0,50	150	6103,48	75
	2021	1,2	0,50	153	6222,90	76,50
	2022	1,2	0,50	280	11387,31	140

Ceftolozano/tazobactam 1 g/0,5 g	2018	3	0,33	50	3312,32	16,50
	2019	3	0,33	0	0	0
	2020	3	0,33	6	384,99	1,98
	2021	3	0,33	0	0	0
	2022	3	0,33	576	34884,06	190
Colistina cápsulas para inhalación 1,662 millones UI	2018	3	0,044	392	4644,42	17,25
	2019	3	0,044	1456	13606,23	64,06
	2020	3	0,044	0	0	0
	2021	3	0,044	0	0	0
	2022	3	0,044	2240	17359,24	98,56
Colistina polvo para inhalación por nebulizador 1 millones UI/10 ml de 10 ml	2018	3	0,008	504	2383,35	4
	2019	3	0,008	0	0	0
	2020	3	0,008	0	0	0
	2021	3	0,008	0	0	0
	2022	3	0,008	0	0	0
Colistina vial polvo o lío filizado 1 millones UI	2018	9	0,008	15150	44715,10	121,20
	2019	9	0,008	29275	62885,48	234,20
	2020	9	0,008	150	376,39	1,20
	2021	9	0,008	31242	65748,32	249,94
	2022	9	0,008	36438	92699,26	291,50
Colistina vial polvo o lío filizado 2 millones UI 50 ml de 50 ml	2018	9	0,017	0	0	0
	2019	9	0,017	0	0	0
	2020	9	0,017	0	0	0
	2021	9	0,017	0	0	0
	2022	9	0,017	2409	12255,95	40,95

Daptomicina vial 350 mg/7 ml de 7 ml	2018	0,28	1,25	285	15335,10	356,25
	2019	0,28	1,25	749	31549,08	936,25
	2020	0,28	1,25	194	6328,74	242,50
	2021	0,28	1,25	874	17712,87	1092,50
	2022	0,28	1,25	1499	25908	1873,75
Daptomicina vial polvo o lío filizado 500 mg/10 ml de 10 ml	2018	0,28	1,78	0	0	0
	2019	0,28	1,78	0	0	0
	2020	0,28	1,78	0	0	0
	2021	0,28	1,78	0	0	0
	2022	0,28	1,78	6	147	10,68
Ertapenem vial 1000 mg	2018	1	1	1381	61648,72	1381
	2019	1	1	1669	62335,08	1669
	2020	1	1	1787	66738,25	1787
	2021	1	1	2237	83543,77	2237
	2022	1	1	2041	53863,84	2041
Imipenem/cilastatina vial 500 mg/500 mg en 20 ml de 20 ml	2018	2	0,25	8827	31803,50	2206,75
	2019	2	0,25	9246	25131,31	2311,50
	2020	2	0,25	451	1189,88	112,75
	2021	2	0,25	8544	23102,98	2136
	2022	2	0,25	8223	22234,99	2055,75
Linezolid perfusión 200 mg/100 ml de 300 ml	2018	1,2	0,50	1345	9038,73	672,50
	2019	1,2	0,50	2433	9112,08	1216,50
	2020	1,2	0,50	55	197,34	27,50
	2021	1,2	0,50	3254	6536,39	1627
	2022	1,2	0,50	4506	14206,44	2253

Linezolid comprimidos 600 mg	2018	1,2	0,50	2449	31185,63	1224,50
	2019	1,2	0,50	3436	14227,39	1718
	2020	1,2	0,50	140	110,89	70
	2021	1,2	0,50	0	0	0
	2022	1,2	0,50	5153	5014,50	2576,50
Linezolid frascos 1 00 mg/5 ml de 150 ml	2018	1,2	2,50	7	1302,02	17,50
	2019	1,2	2,50	2	372	5
	2020	1,2	2,50	0	0	0
	2021	1,2	2,50	0	0	0
	2022	1,2	2,50	0	0	0
Meropenem vial 1000 mg/20 ml de 20 ml	2018	3	0,33	3125	15155,49	1031,25
	2019	3	0,33	3996	10476,20	1318,68
	2020	3	0,33	247	627,92	81,51
	2021	3	0,33	10377	26224,58	3424,41
	2022	3	0,33	17726	41762,44	5849,58
Piperacilina/tazobactam perfusión 4g/0,500g en 50 ml	2018	14	0,28	8372	36769,25	2344,16
	2019	14	0,28	14045	28987,20	3932,60
	2020	14	0,28	2363	4379,84	661,64
	2021	14	0,28	19179	66764,71	5370,12
	2022	14	0,28	22056	54713,66	6175,68
Tigeciclina vial 50 mg/5 ml de 5 ml	2018	0,1	0,50	449	16959,13	224,50
	2019	0,1	0,50	234	8087,85	117
	2020	0,1	0,50	40	406,22	20
	2021	0,1	0,50	95	1089,88	47,50
	2022	0,1	0,50	75	846,66	37,50

Vancomicina vial 1000 mg/20 ml de 20 ml	2018	2	0,50	400	2031,08	200
	2019	2	0,50	16	95,30	4
	2020	2	0,50	0	0	0
	2021	2	0,50	0	0	0
	2022	2	0,50	0	0	0
Vancomicina vial 500 mg/10 ml de 10 ml	2018	2	0,25	2747	4853,79	686,75
	2019	2	0,25	3967	9760,30	991,75
	2020	2	0,25	601	1790,17	150,25
	2021	2	0,25	3168	9331,86	792
	2022	2	0,25	3679	10954,92	919,75

Tabla 4.6 Variables relacionadas con el tratamiento antibiótico en Hospitalización durante el periodo de estudio.

4.3 Variables relacionadas con el tratamiento antibiótico

En la **Tabla 4.7** se recoge para cada año de estudio y cada servicio de ingreso (UCI y Hospitalización) el número total de tratamientos TAR y NTAR y el número de los TAR y NTAR que tuvieron una duración mayor a 7 días.

Variable	Servicio	Año de estudio				
		2018	2019	2020	2021	2022
TAR (n)	UCI	310	195	233	334	361
	Hospitalización	2291	1523	1588	2904	3231
TAR con duración mayor 7 días (n)	UCI	152	68	113	151	170
	Hospitalización	835	457	609	1156	1067
NTAR (n)	UCI	609	681	729	544	620
	Hospitalización	18753	20167	18812	17850	19105
NTAR con duración mayor 7 días (n)	UCI	163	179	201	122	126
	Hospitalización	2219	2168	2176	1789	1748

Tabla 4.7 Número de tratamientos TAR y NTAR y número de TAR y NTAR que tuvieron una duración mayor a 7 días en UCI y Hospitalización por año de estudio.

En la **Tabla 4.8** se recoge por cada año de estudio los pacientes ingresados en los servicios de UCI y Hospitalización que fueron tratados con TAR y NTAR que recibieron tratamiento antibiótico con una duración superior a 7 días.

Variable	Servicio	Año de estudio				
		2018	2019	2020	2021	2022
Pacientes con TAR con duración mayor a 7 días (n)	UCI	58	35	50	57	71
	Hospitalización	541	322	427	697	676
Pacientes con NTAR con duración mayor 7 días (n)	UCI	112	72	120	82	93
	Hospitalización	1472	1400	1446	1242	1227

Tabla 4.8 Número de pacientes que recibieron TAR y NTAR durante más de 7 días.

4.4 Variables relacionadas con los aislamientos microbiológicos

En la **Tabla 4.9** se recopilan los aislamientos microbiológicos de las bacterias resistentes obtenidos a partir de las muestras clínicas procedentes de los pacientes ingresados en UCI y de los ingresados en el resto de unidades Hospitalización del HULR por año de estudio.

Aislamientos	Servicio	Número de aislamientos				
		2018	2019	2020	2021	2022
<i>Clostridioides difficile</i>	UCI	3	23	6	19	7
	Hospitalización	46	117	55	102	59
Enterobacterias resistentes a C3G	UCI	75	37	34	106	47
	Hospitalización	213	153	128	146	109
Enterobacterias BLEE	UCI	61	28	12	58	17
	Hospitalización	147	106	84	94	78
Enterobacterias AmpC	UCI	7	8	22	48	30
	Hospitalización	55	42	44	52	31
Enterobacterias resistentes a carbapenémicos	UCI	43	14	4	15	14
	Hospitalización	39	14	7	16	6
BGNNF resistentes a carbapenémicos	UCI	25	13	11	32	29
	Hospitalización	40	22	21	18	23
Bacterias productoras de carbapenemasa	UCI	50	15	1	0	1
	Hospitalización	39	11	2	1	2

<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente	UCI	12	8	6	25	14
	Hospitalización	14	30	22	13	20
SARM	UCI	4	1	6	4	5
	Hospitalización	44	24	26	24	22

Tabla 4.9 Aislamientos microbiológicos obtenidos a partir de las muestras biológicas de los pacientes ingresados en UCI y Hospitalización por año de estudio.

En la **Tabla 4.10** se indica el número de los aislamientos microbiológicos de bacterias resistentes obtenidas de los cultivos de control de multirresistentes en UCI y Hospitalización por año de estudio.

Aislamiento	Servicio	Número de aislamientos				
		2018	2019	2020	2021	2022
Enterobacterias BLEE	UCI	78	58	28	68	28
	Hospitalización	17	21	18	18	5
Enterobacterias AmpC	UCI	21	12	19	34	42
	Hospitalización	2	5	7	4	3
Enterobacterias resistentes a carbapenémicos	UCI	77	38	33	55	39
	Hospitalización	12	14	6	5	2
BGNNF resistentes a carbapenémicos	UCI	11	20	24	23	31
	Hospitalización	4	4	15	5	2
Bacterias productoras de carbapenemasa	UCI	81	38	7	1	2
	Hospitalización	6	13	11	0	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente	UCI	18	9	20	26	18
	Hospitalización	4	5	9	5	2
SARM	UCI	3	2	4	2	1
	Hospitalización	4	3	7	4	0

Tabla 4.10 Aislamientos microbiológicos en UCI y Hospitalización a partir de cultivos de portadores por año de estudio.

4.5 Variables relacionadas con la efectividad del PROA

En la **Tabla 4.11** se muestra el número de tratamientos TAR prescritos a los pacientes ingresados en UCI y en Hospitalización que fueron revisados, cada año del estudio, por el equipo PROA.

Servicio	Número de TAR revisados				
	2018	2019	2020	2021	2022
UCI	380	283	206	212	288
Hospitalización	1.227	1.252	74	0	0

Tabla 4.11. Número de TAR revisados por el equipo PROA durante cada año de estudio.

En la **Tabla 4.12** se recopila el número de TAR revisados en los que el equipo PROA realizó una intervención y el número de recomendaciones que fueron aceptadas por el médico clínico responsable del paciente ingresado en UCI y en Hospitalización. Además, se incluye el número de recomendaciones que se aceptaron durante las primeras 48 horas transcurridas desde la intervención.

Recomendaciones PROA (n)	Servicio	2018	2019	2020	2021	2022
Realizadas	UCI	94	96	48	44	77
	Hospitalización	214	99	42	-	-
Aceptadas	UCI	75	81	47	42	72
	Hospitalización	157	83	36	-	-
Aceptadas en un tiempo inferior a 48 horas	UCI	62	56	44	38	70
	Hospitalización	145	78	34	-	-

Tabla 4.12 Número de recomendaciones realizadas por el PROA, número de recomendaciones aceptadas y número de recomendaciones aceptadas con un tiempo inferior a 48h desde su realización para cada año de estudio y cada una de las unidades de ingreso estudiadas (UCI y Hospitalización).

En la **Tabla 4.13** se indica el tipo de las recomendaciones que fueron aceptadas en UCI y Hospitalización por cada año de estudio.

Tipo de recomendación aceptada	Servicio	Recomendaciones PROA aceptadas (n)				
		2018	2019	2020	2021	2022
Interrupción de tratamiento	UCI	66	68	38	36	52
	Hospitalización	52	24	20	-	-
Terapia secuencial	UCI	0	0	0	0	0
	Hospitalización	4	8	2	-	-
Desescalado	UCI	7	12	9	5	18
	Hospitalización	100	51	13	-	-

Otras	UCI	2	1	0	1	2
	Hospitalización	1	1	2		

Tabla 4.13 Número y tipo de las recomendaciones PROA aceptadas por los médicos prescriptores en los servicios, UCI y Hospitalización, en cada año de estudio.

4.6 Indicadores

Indicadores de consumo

El consumo de antimicrobianos TAR se ha evaluado y calculado a partir de los indicadores de consumo descritos en el apartado **4.7.1 Indicadores de consumo de antimicrobianos** de Material y Métodos.

Indicador DDD/100Estancias

En la **Tabla 4.14** se muestran los valores del indicador DDD/100Estancias utilizado como indicador de consumo de los antibióticos TAR en los servicios de UCI y Hospitalización en cada uno de los años estudiados.

Año	DDD/100 Estancias	
	UCI	Hospitalización
2018	45,9	11,6
2019	48,6	14,3
2020	52,3	3,4
2021	70,4	17,3
2022	69,4	23,8

Tabla 4.14. Valores del indicador de consumo [DDD/100 Estancias] obtenidos para cada año de estudio en UCI y Hospitalización.

En la **Figura 4.2** se muestra gráficamente la evolución de este indicador en UCI y en Hospitalización durante los años de estudio. El análisis estadístico realizado indica que este indicador sigue durante el periodo de estudio una

tendencia positiva, detectando diferencias con significación estadística en los valores del indicador obtenidos en UCI ($p < 0,05$).

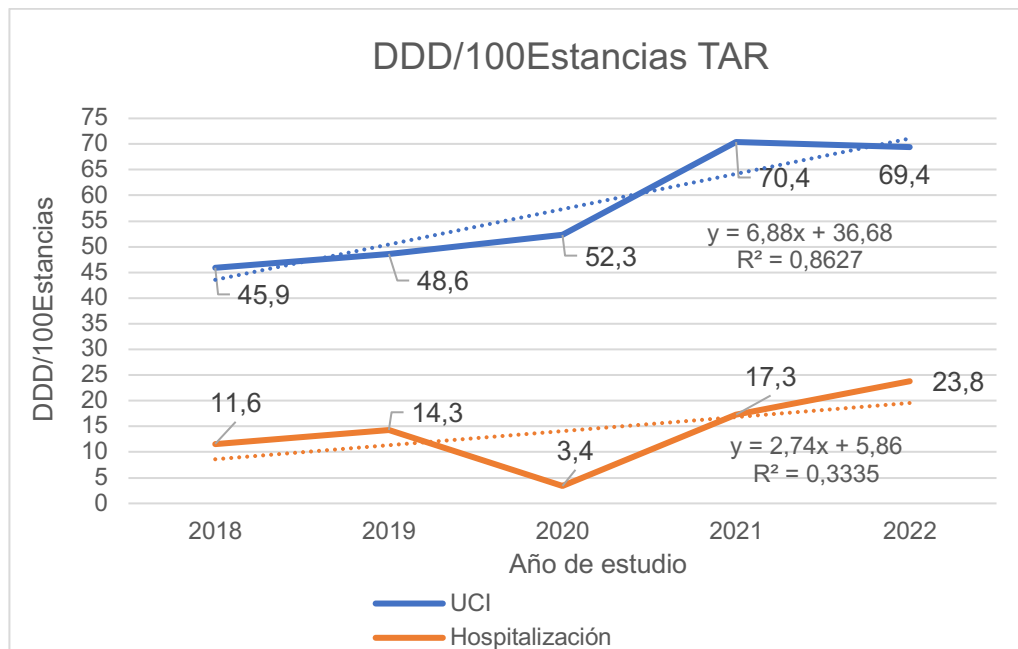


Figura 4.2 Evolución del indicador de consumo de TAR [DDD/100Estancias] en UCI y Hospitalización durante los años de estudio. (En UCI, $p < 0,05$)

En la **Tabla 4.15** y **Tabla 4.16** se muestran los valores del indicador de consumo [DDD/100Estancias] para cada antibiótico de reserva utilizado en UCI y en Hospitalización respectivamente, durante los años de estudio. Así mismo, se indica la tendencia y la significación estadística del indicador durante el periodo de estudio.

Indicador de consumo [DDD/100Estancias]									
ANTIBIÓTICO TAR	Año de estudio					TENDENCIA	CAGR	p	
	2018	2019	2020	2021	2022				
Amikacina	6,79	5,72	5,98	7,77	6,51		-0,8%	0,63	
Ceftazidima/avibactam	0,60	0,48	0,12	1,82	2,24		30%	0,11	
Cefepime	0,07	0,27	0,26	0,17	0,97		69%	0,14	
Ceftarolina	0,30	2,22	1,87	0,55	1,07		29%	0,96	
Ceftolozano/tazobactam	0,31	0,05	0	0	0		-100%	0,11	
Colistina	0,60	0,09	0,02	3,43	0,16		-23%	0,66	
Daptomicina	0,93	0,91	0,32	0,51	0		-100%	0,03	
Imipenem/cilastina	3,72	3,61	2,66	2,87	1,28		-19%	0,03	
Linezolid	7,06	9,46	14,45	11,94	20,70		24%	0,04	
Meropenem	15,52	15,23	15,23	34,76	30,38		14%	0,09	
Piperacilina/tazobactam	5,52	8,00	10,32	5,40	3,14		-11%	0,47	
Tigeciclina	1,05	0,37	0	0	0		-100%	0,06	
Vancomicina	3,36	2,21	1,09	1,16	2,95		-2,56	0,63	

Tabla 4.15 Valores del indicador de consumo [DDD/100Estancias] de cada antibiótico de reserva utilizado en UCI durante el periodo de estudio (significación estadística $p < 0,05$).

Indicador de consumo [DDD/100Estancias]								
ANTIBIÓTICO TAR	Año de estudio					TENDENCIA	CAGR	p
	2018	2019	2020	2021	2022			
Amikacina	0,42	0,45	0,07	0,56	0,42		0%	0,88
Ceftazidima/avibactam	0,02	0,04	0,03	0,08	0,08		32%	0,04
Cefepime	0,16	0,23	0,03	0,17	0,34		16%	0,48
Ceftarolina	0,02	0,05	0,08	0,07	0,13		45%	0,02
Ceftolozano/tazobactam	0,01	0	0,003	0	0,18		78%	0,20
Colistina	1,74	0,26	0,001	0,24	0,39		78%	0,26
Daptomicina	0,32	0,87	0,24	1,06	1,76		41%	0,11
Ertapenem	1,24	1,55	1,82	2,17	1,91		9%	0,05
Imipenem/cilastina	1,98	2,15	0,11	2,07	1,92		-0,6%	0,95
Linezolid	1,71	2,73	0,09	1,57	4,51		21%	0,47
Meropenem	0,92	1,23	0,08	3,32	5,47		43%	0,09
Piperacilina/tazobactam	2,10	3,67	0,67	5,21	5,78		22%	0,22
Tigeciclina	0,17	0,10	0,02	0,05	0,03		-29%	0,07
Vancomicina	0,78	0,92	0,15	0,76	0,86		2%	0,99

Tabla 4.16 Valores del indicador de consumo [DDD/100Estancias] de cada antibiótico de reserva utilizado en Hospitalización durante el periodo de estudio (significación estadística $p < 0,05$).

Indicadores de proceso relacionados con la duración del tratamiento

Los valores de los indicadores de proceso descritos en el apartado **4.7.2 Indicadores de proceso** de Material y Métodos, se indican a continuación.

Indicador D-TAR

En la **Tabla 4.17** se muestra el valor y el IC95% del indicador de proceso D-TAR obtenido en UCI y en Hospitalización por año de estudio.

Servicio	Indicador de proceso D-TAR					
	2018	2019	2020	2021	2022	p
UCI	49 (43-55)	35* (28-42)	48 (42-55)	45 (40-51)	47 (42-52)	< 0,05
Hospitalización	36 (34-38)	30* (28-32)	38 (36-41)	37 (35-38)	33* (31-35)	<0,05

Tabla 4.17 Valor (IC95%) del indicador de proceso [D-TAR] obtenido en UCI y Hospitalización en cada año de estudio (*p<0,05).

El análisis estadístico de este indicador puso de manifiesto la existencia de diferencias estadísticamente significativas tanto en los valores obtenidos en UCI como en los obtenidos en Hospitalización, siendo el valor obtenido en UCI en el año 2019 distinto al obtenido en el resto de años estudiados y los valores obtenidos en Hospitalización los años 2019 y 2022 diferentes a los obtenidos en los tres años restantes.

Indicador D-NTAR.

En la **Tabla 4.18** se muestran los valores e IC95% del indicador de consumo D-NTAR obtenidos en los servicios de UCI y Hospitalización en cada uno de los años estudiados.

Servicio	Indicador de proceso D-NTAR					
	2018	2019	2020	2021	2022	p
UCI	27 (23-30)	26 (23-30)	28 (24-31)	22 (19-26)	20 (17-24)	<0,001
Hospitalización	12 (11-12)	11 (10-11)	12 (11-12)	10 (10-11)	9 (9-10)	<0,001

Tabla 4.18 Valor (IC95%) del indicador de proceso [D-NTAR] obtenido en UCI y Hospitalización en cada año de estudio.

El análisis estadístico del indicador de proceso D-NTAR puso de manifiesto que existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos en UCI y Hospitalización agrupándose por un lado los años 2018-2020 y, por otro lado, 2021-2022.

En la **Figura 4.3** se representan los indicadores DTAR y DNTAR en UCI y en Hospitalización durante el periodo de estudio.

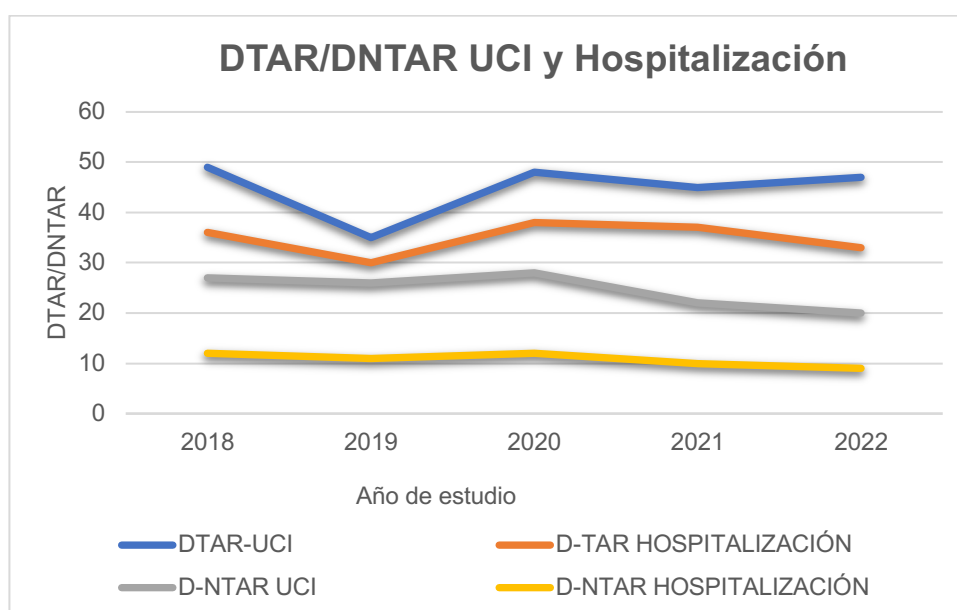


Figura 4.3. Representación gráfica de los indicadores DTAR y DNTAR en UCI y en Hospitalización durante el periodo de estudio.

Indicador P7-TAR

En la **Tabla 4.19** se representa el indicador P7-TAR en UCI y Hospitalización por año de estudio.

Servicio	Indicador de proceso P7-TAR					p
	2018	2019	2020	2021	2022	
UCI	34 (26-43)	20* (14-28)	35 (26-45)	44* (34-57)	52* (41-65)	<0,001
Hospitalización	24 (21-25)	14* (12-15)	21 (19-23)	31* (30-35)	29* (27-31)	<0,001

Tabla 4.19 Valor (IC95%) del indicador de proceso [P7-TAR] obtenido en UCI y Hospitalización en cada año de estudio (*p<0,05).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas tanto en UCI como en Hospitalización. En ambos casos los valores obtenidos en el año 2019 muestran diferencias estadísticamente significativas con los valores obtenidos en los años 2021 y 2022.

Indicador P7-NTAR

En la **Tabla 4.20** se representa el indicador P7-NTAR en UCI y Hospitalización por año de estudio. En el análisis estadístico realizado, se puso de manifiesto la existencia de diferencias significativas del indicador P7-NTAR en UCI y Hospitalización. En UCI se produce cambio de tendencia en el año 2019 y 2020. En Hospitalización el valor obtenido en el año 2020 muestra diferencias con significación estadística con los valores obtenidos en los años 2021-2022.

Servicio	Indicador de proceso P7-NTAR					
	2018	2019	2020	2021	2022	p
UCI	66 (55-78)	42* (33-52)	83* (70-99)	64 (51-78)	68 (56-83)	<0,001
Hospitalización	64 (60-67)	59 (56-62)	71* (67-74)	58* (54-61)	53* (50-56)	<0,001

Tabla 4.20 Valor (IC95%) del indicador de proceso [P7-NTAR] obtenido en UCI y Hospitalización en cada año de estudio (*p<0,05).

En la **Figura 4.4** se representa gráficamente la evolución durante el periodo de estudio de los indicadores P-7TAR y P7-NTAR en UCI y en Hospitalización.

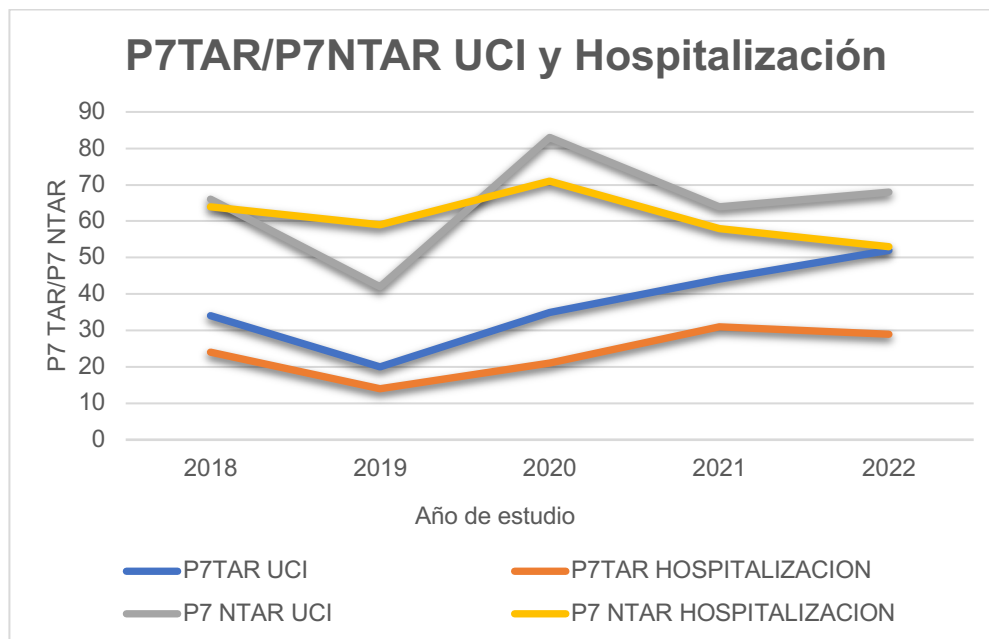


Figura 4.4. Representación gráfica de los indicadores P7TAR y P7NTAR en UCI y en Hospitalización durante el periodo de estudio.

Indicadores de impacto económico

Los indicadores de impacto económico se han evaluado y calculado tal como se describe en el apartado **4.7.3 Indicadores de impacto económico** de Material y Métodos.

Indicador C-TAR

En la **Tabla 4.21** se indica el coste de los tratamientos TAR (C-TAR) utilizados en UCI y en hospitalización por año de estudio.

Año	Coste total TAR (euros)	
	UCI	Hospitalización
2018	90.697	297.722
2019	55.298	298.173
2020	40.877	96.240
2021	100.878	332.283
2022	92.480	459.597

Tabla 4.21 Coste de los TAR en UCI y Hospitalización por año de estudio

Indicadores de efectividad

Los indicadores de efectividad del PROA se han evaluado y calculado tal como se describe en el apartado **4.7.4 Indicadores de efectividad** del capítulo de Material y Métodos.

Indicador I-TAR

Se clasificaron como tratamientos inadecuados aquellos TAR en los que el equipo PROA, durante su revisión, realizó una intervención por considerar que se podían optimizar.

En la **Tabla 4.22** se recogen los valores del indicador I-TAR en UCI y en Hospitalización en cada año de estudio.

Servicio	Indicador de efectividad I-TAR					
	2018	2019	2020	2021	2022	p
UCI	25 (21-29)	34* (30-41)	23 (18-29)	21 (16-27)	27 (22-32)	<0,001
Hospitalización	17 (15-20)	8* (6-9)	15 (13-17)	-	-	<0,001

Tabla 4.22. Valor (IC95%) del indicador de efectividad del PROA [I-TAR] en UCI y Hospitalización por año de estudio (*p<0,05).

En la **Figura 4.5** se representa el indicador I-TAR en UCI y en Hospitalización por año de estudio. En el análisis estadístico observaron diferencias estadísticamente significativas para el indicador I-TAR tanto en UCI como en Hospitalización en el año 2019, no existiendo diferencias con significación estadística entre los valores del indicador obtenidos en el resto de años del estudio.

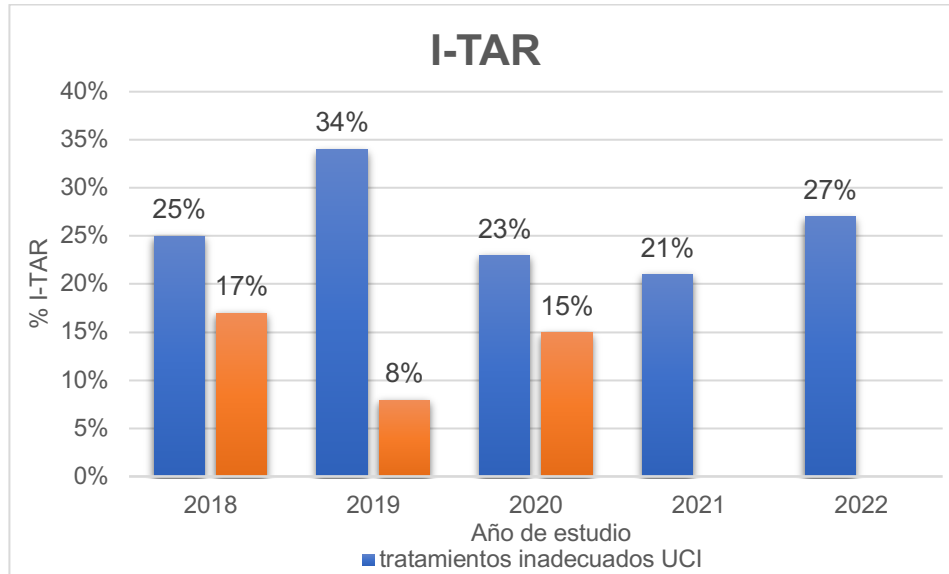


Figura 4.5 Representación gráfica del indicador de efectividad I-TAR en UCI y Hospitalización por año de estudio.

Indicador CM-TAR

En la **Tabla 4.23** se refleja la tasa de aceptación, por parte de los médicos prescriptores responsables de los pacientes ingresados en UCI y en Hospitalización, de las recomendaciones realizadas por el equipo PROA por año de estudio. Los valores de este indicador obtenidos en Hospitalización no presentan diferencias con significación estadística. Sin embargo, en UCI el valor de este indicador en el año 2020 presenta diferencias estadísticamente significativas con los valores obtenidos el resto de años incluidos en el estudio.

Servicio	Indicador de efectividad CM-TAR					
	2018	2019	2020	2021	2022	p
UCI	81 (80-87)	81 (73-88)	100* (91-100)	95 (86-99)	95 (87-97)	<0,05
Hospitalización	73 (67-79)	84 (76-90)	86 (73-94)	-	-	>0,05

Tabla 4.23 Valor (IC95%) del indicador de efectividad del PROA [CM-TAR] en UCI y Hospitalización por año de estudio (*p<0,05).

En la **Figura 4.6** se representan los valores del indicador CM-TAR obtenidos en UCI y Hospitalización por año de estudio.

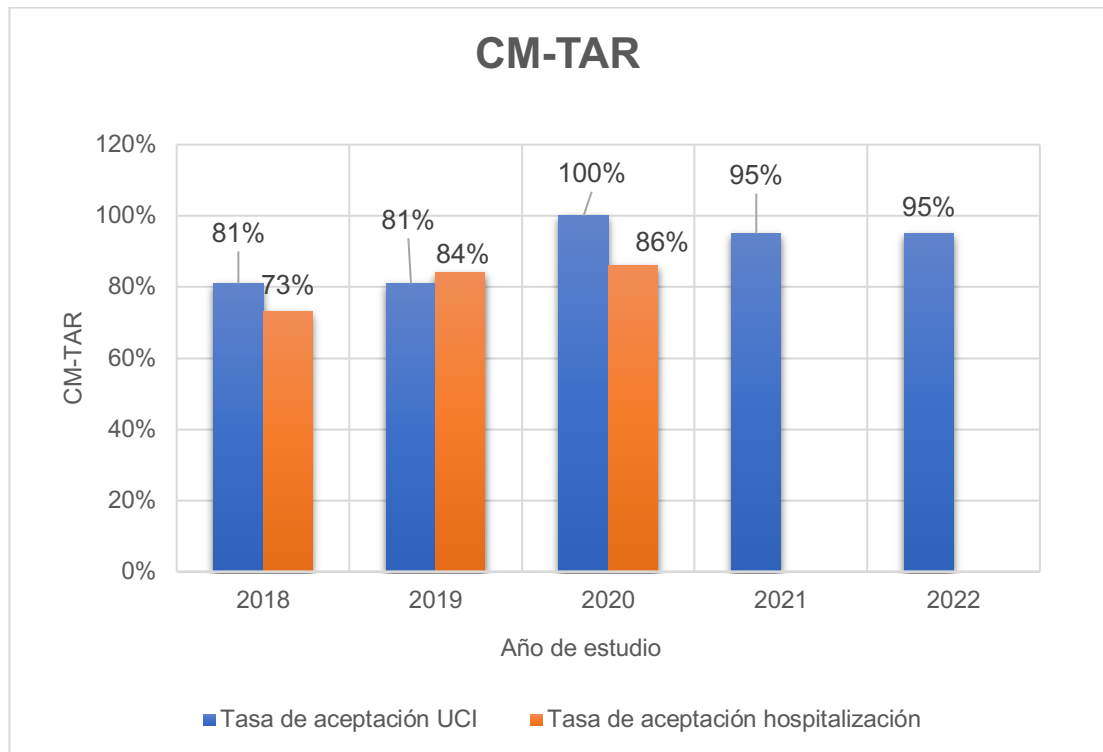


Figura 4.6 Representación gráfica del indicador de efectividad CM-TAR en UCI y Hospitalización por año de estudio.

Indicadores INT-TAR, RDE-TAR, ITS

En la **Figura 4.7** y **Figura 4.8** se representa el indicador que describe el tipo de recomendación aceptada en UCI y Hospitalización, respectivamente. En el análisis estadístico realizado para cada uno de los indicadores de efectividad INT-TAR, RDE-TAR, ITS obtenidos en UCI a lo largo del periodo de estudio no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). El tipo de recomendación que se ha realizado en UCI con más frecuencia durante el periodo de estudio es la interrupción del antibiótico. En Hospitalización los valores de los indicadores obtenidos en el año 2020 muestran diferencias estadísticamente significativas con los obtenidos el resto de años incluidos en el estudio ($p < 0,05$).

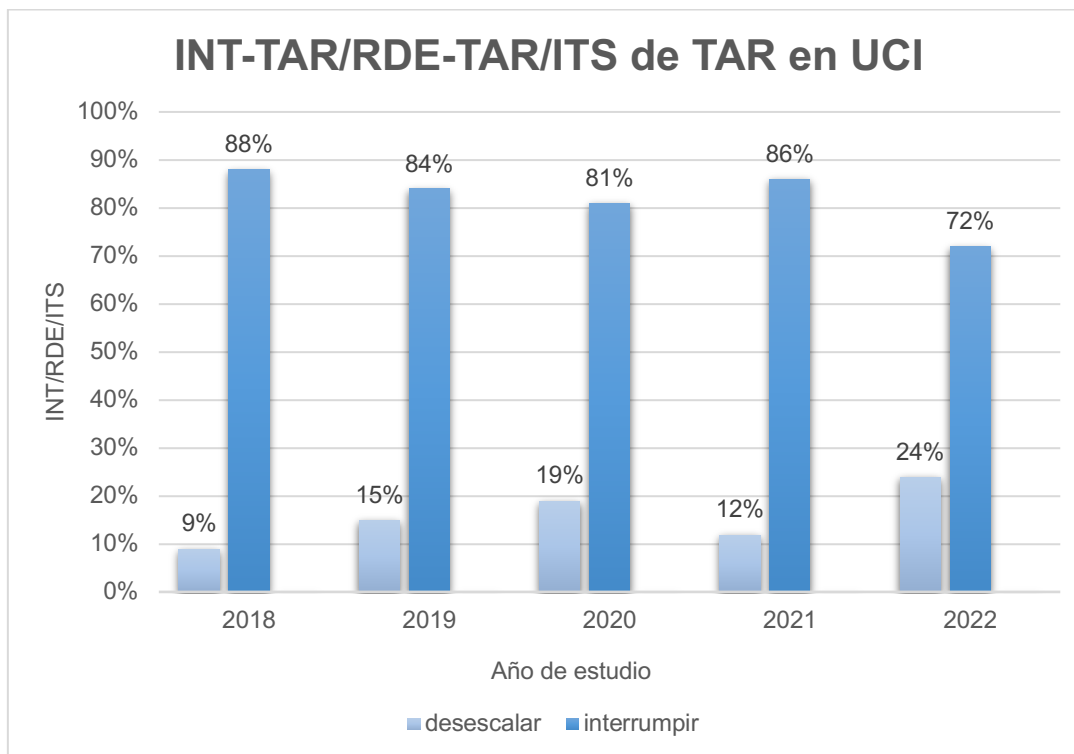


Figura 4.7 Representación gráfica de los indicadores de efectividad INT-TAR/RDE-TAR/ ITS del TAR en UCI por año de estudio.

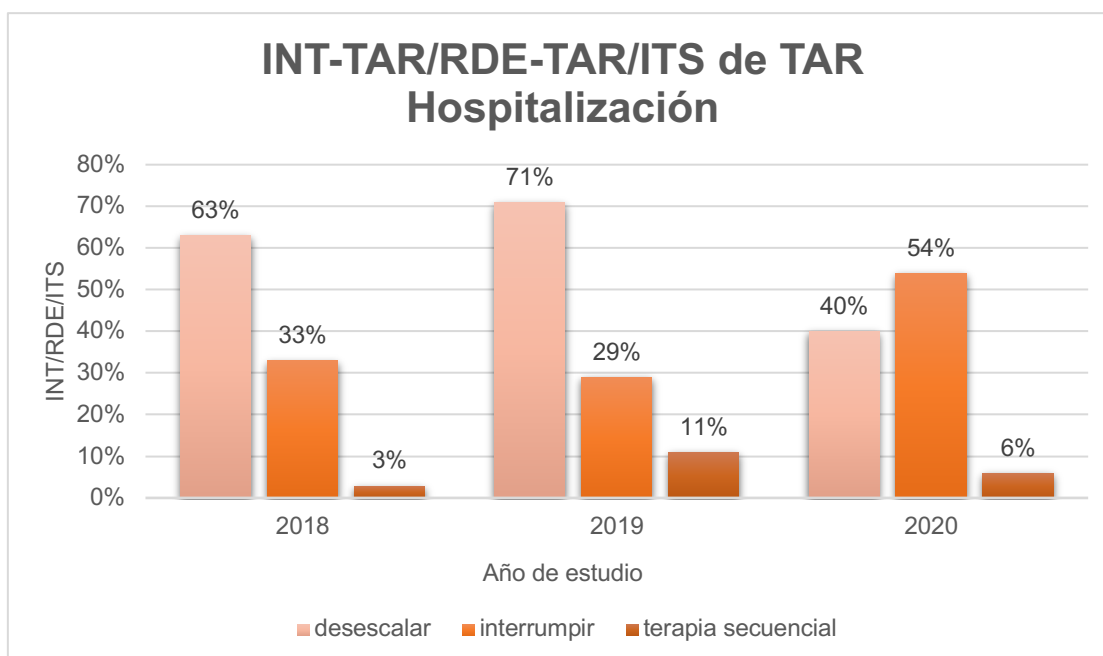


Figura 4.8 Representación gráfica de los indicadores de efectividad INT-TAR/RDE-TAR/ ITS del TAR en Hospitalización por año de estudio.

Indicador TAR48

En la **Tabla 4.24** y **Figura 4.9** se representa el indicador TAR48 obtenido en UCI y en Hospitalización. El análisis estadístico del indicador TAR48 no evidenció diferencias estadísticamente significativas en Hospitalización. En UCI, las diferencias fueron estadísticamente significativas en los años 2019 y 2022.

Servicio	Indicador de efectividad TAR48					
	2018	2019	2020	2021	2022	p
UCI	83 (73-90)	69* (58-78)	93 (84-98)	91 (79-97)	97* (91-99)	<0,05
Hospitalización	93 (87-96)	94 (87-97)	94 (83-99)	-	-	>0,05

Tabla 4.24 Valor (IC95%) del indicador de efectividad del PROA [TAR48] en UCI y Hospitalización por año de estudio (*p<0,05).

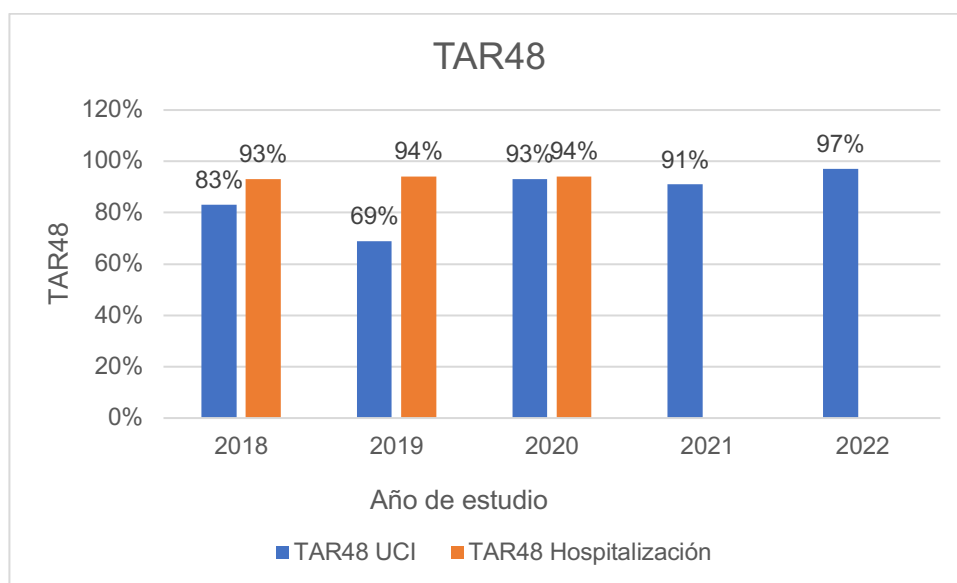


Figura 4.9 Representación gráfica del indicador de efectividad TAR48 en UCI y Hospitalización por año de estudio.

Indicadores microbiológicos

Los indicadores microbiológicos se han evaluado y calculado como se ha descrito en el apartado **4.7.5 Indicadores microbiológicos** del capítulo de Material y Métodos.

Indicador P-CLDI

En la **Tabla 4.25** se indican los valores del indicador P-CLDI obtenido en UCI y en Hospitalización por año de estudio. En el análisis estadístico del indicador P-CLDI se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas tanto en UCI como en Hospitalización.

Servicio	Indicador microbiológico P-CLDI					
	2018	2019	2020	2021	2022	p
UCI	0,36 (0,35-0,37)	3,06 (2-5)	0,79 (0,78-0,80)	1,97 (1-3)	0,91 (0,90-0,93)	<0,001
Hospitalización	0,41 (0,40-0,43)	1,09 (1-2)	0,56 (0,55-0,57)	0,99 (0,98-1)	0,55 (0,54-0,56)	<0,001

Tabla 4.25 Valor (IC95%) del indicador microbiológico [P-CLDI] en UCI y Hospitalización por año de estudio.

Indicador R-C3G

En la **Tabla 4.26** se recogen los valores del indicador R-C3G obtenidos por año de estudio en UCI y en Hospitalización. El análisis estadístico evidenció diferencias estadísticamente significativas para el indicador R-C3G tanto en UCI como en Hospitalización.

Servicio	Indicador microbiológico R-C3G					
	2018	2019	2020	2021	2022	p
UCI	8,91 (7-11)	4,93 (4-7)	4,48 (3-6)	11 (9-13)	6,14 (5-8)	<0,001
Hospitalización	1,91 (1,5-2)	1,42 (1-2)	1,31 (1-2)	1,42 (1-2)	1,02 (0,5-1,5)	<0,001

Tabla 4.26 Valor (IC95%) del indicador microbiológico [R-C3G] en UCI y Hospitalización por año de estudio.

Indicador R- BLEE

En la **Tabla 4.27** se recogen los valores del indicador R-BLEE obtenidos en cada año de estudio en UCI y en Hospitalización ($p < 0,05$).

Servicio	Indicador microbiológico R-BLEE					
	2018	2019	2020	2021	2022	p
UCI	7,25 (7-9)	3,73 (3-4)	1,58 (1-2)	6,02 (5-8)	2,22 (2-3)	<0,001
Hospitalización	1,32 (1-2)	0,99 (0,5-2)	0,86 (0,5-1)	0,91 (0,5-2)	0,73 (0,5-1)	<0,001

Tabla 4.27 Valor (IC95%) del indicador microbiológico [R-BLEE] en UCI y Hospitalización por año de estudio.

En la **Tabla 4.28** se indican las especies de las enterobacterias R-BLEE más prevalentes en UCI y Hospitalización por año de estudio.

Clasificación R-BLEE		% de la especie por año de estudio				
		2018	2019	2020	2021	2022
<i>Escherichia coli</i>	UCI	14,7	14,3	75	8,6	41
	Hospitalización	36,8	40,6	46,4	36	47,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	UCI	80,3	85,7	25	82,8	53
	Hospitalización	59,8	51,9	39,3	59	43,6
Otras enterobacterias	UCI	5	0	0	8,6	6
	Hospitalización	3,4	7,5	14,3	5	9

Tabla 4.28 Porcentaje de las diferentes especies R-BLEE aisladas en UCI y Hospitalización en cada año de estudio.

Indicador R- AmpC

En la **Tabla 4.29** se recogen los valores del indicador R- AmpC por año de estudio en UCI y en Hospitalización. En el análisis estadístico se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas para los valores del indicador R- AmpC obtenido en UCI; las diferencias no fueron significativas entre los valores del indicador obtenido en Hospitalización.

Servicio	Indicador microbiológico R-AmpC					
	2018	2019	2020	2021	2022	p
UCI	0,83 (0,7-1)	1,06 (1-2)	2,90 (2-4)	4,98 (4-7)	3,92 (3-6)	<0,001
Hospitalización	0,49 (0,47-0,55)	0,39 (0,38-0,45)	0,45 (0,40-0,45)	0,50 (0,45-0,55)	0,29 (0,28-0,30)	>0,05

Tabla 4.29 Valor (IC95%) del indicador microbiológico [R-AmpC] en UCI y Hospitalización por año de estudio.

En la **Tabla 4.30** se indican las especies de enterobacterias R-AmpC más prevalentes en UCI y Hospitalización en cada año de estudio.

Clasificación R- AmpC		% de la especie en el año				
		2018	2019	2020	2021	2022
<i>Klebsiella aerogenes</i>	UCI	42,8	12,5	18,2	16,6	50
	Hospitalización	16,3	5	18,2	5,8	9,8
<i>Enterobacter cloacae</i>	UCI	14,4	12,5	31,8	48	26,7
	Hospitalización	32,8	38	22,7	27	45
Subfamilia <i>Proteae</i>	UCI	0	12,5	0	10,4	6,7
	Hospitalización	18,2	19	13,6	25	16,2
Otras enterobacterias	UCI	42,8	62,5	50	25	16,6
	Hospitalización	23,7	38	45,5	42,2	29

Tabla 4.30 Porcentaje de las diferentes especies R-AmpC aisladas en UCI y Hospitalización en cada año de estudio.

Indicador R-BGNCARBA

En la **Tabla 4.31** se representa la tasa de R-BGNCARBA en UCI y Hospitalización por año de estudio. El análisis estadístico evidenció la existencia de diferencias estadísticamente significativas en el indicador R-BGNCARBA en UCI y Hospitalización.

Servicio	Indicador microbiológico R-BGNCARBA					
	2018	2019	2020	2021	2022	p
UCI	5,11 (4-7)	1,86 (1-3)	0,52 (0-1)	1,56 (1-3)	1,82 (1-3)	<0,001
Hospitalización	0,35 (0,34-0,35)	0,13 (0,12-0,14)	0,07 (0,07-0,08)	0,16 (0,15-0,16)	0,06 (0,05-0,06)	<0,001

Tabla 4.31 Valor (IC95%) del indicador microbiológico [R-BGNCARBA] en UCI y Hospitalización por año de estudio.

Indicador R-BGNNFCARBA

En la **Tabla 4.32** se puede observar la tasa de R-BGNNF en UCI y Hospitalización por año de estudio. El análisis estadístico no evidenció existencia de diferencias estadísticamente significativas para el indicador R-BGNNFCARBA en UCI ni Hospitalización.

Servicio	Indicador microbiológico R-BGNNFCARBA					
	2018	2019	2020	2021	2022	p
UCI	2,97 (2-4)	1,73 (1-3)	1,45 (1-3)	3,32 (2-5)	3,78 (3-5)	>0,05
Hospitalización	0,36 (0,35-0,36)	0,21 (0,20-0,21)	0,21 (0,21-0,22)	0,17 (0,17-0,18)	0,22 (0,21-0,22)	>0,05

Tabla 4.32 Valor (IC95%) del indicador microbiológico [R-BGNNFCARBA] en UCI y Hospitalización por año de estudio.

Indicador CARBAPENEMASA

En la **Tabla 4.33** se pueden observar los valores del indicador CARBAPENEMASA en UCI y Hospitalización por año de estudio. El análisis estadístico del indicador CARBAPENEMASA evidenció la existencia de diferencias estadísticamente significativas tanto en UCI como en Hospitalización.

Servicio	Indicador microbiológico CARBAPENEMASA					
	2018	2019	2020	2021	2022	p
UCI	5,94 (5-8)	2 (1-3)	0,13 (0-1)	0	0,13 (0-1)	<0,001
Hospitalización	0,35 (0,35-0,36)	0,10 (0,10-0,11)	0,02	0	0,02	<0,001

Tabla 4.33 Valor (IC95%) del indicador microbiológico [CARBAPENEMASA] en UCI y Hospitalización por año de estudio.

Indicador MR-PSEUDO

En la **Tabla 4.34** se representan los valores del indicador MR-PSEUDO en UCI y Hospitalización por año de estudio. El análisis estadístico evidenció diferencias estadísticamente significativas en el indicador MR-PSEUDO en UCI, pero las diferencias no fueron significativas para Hospitalización.

MR-PSEUDO	Indicador microbiológico MR-PSEUDO					
	2018	2019	2020	2021	2022	p
UCI	1,43 (1-2)	1,07 (1-2)	0,79 (0-2)	2,60 (2-4)	1,83 (1-3)	<0,001
Hospitalización	0,13 (0,12-0,13)	0,28 (0,27-0,28)	0,22 (0,22-0,23)	0,13 (0,12-0,13)	0,19 (0,18-0,19)	>0,05

Tabla 4.34 Valor (IC95%) del indicador microbiológico [MR-PSEUDO] en UCI y Hospitalización por año de estudio.

Indicador R-SARM

En la **Tabla 4.35** se representan los valores del indicador R-SARM en UCI y Hospitalización por año de estudio. El análisis estadístico no evidenció la existencia de diferencias estadísticamente significativas para el indicado R-SARM en UCI ni Hospitalización.

Servicio	Indicador microbiológico R-SARM					
	2018	2019	2020	2021	2022	p
UCI	0,47 (0,46-0,48)	0,13 (0,1-0,2)	0,79 (0,77-0,79)	0,42 (0,41-0,43)	0,65 (0,64-0,66)	>0,05
Hospitalización	0,40 (0,39-0,41)	0,22 (0,20-0,23)	0,27 (0,26-0,28)	0,23 (0,020-0,023)	0,21 (0,20-0,22)	>0,05

Tabla 4.35 Valor (IC95%) del indicador microbiológico [R-SARM] en UCI y Hospitalización por año de estudio.

En la **Figura 4.10** y **Figura 4.11** se representan gráficamente los indicadores microbiológicos en UCI y Hospitalización respectivamente.

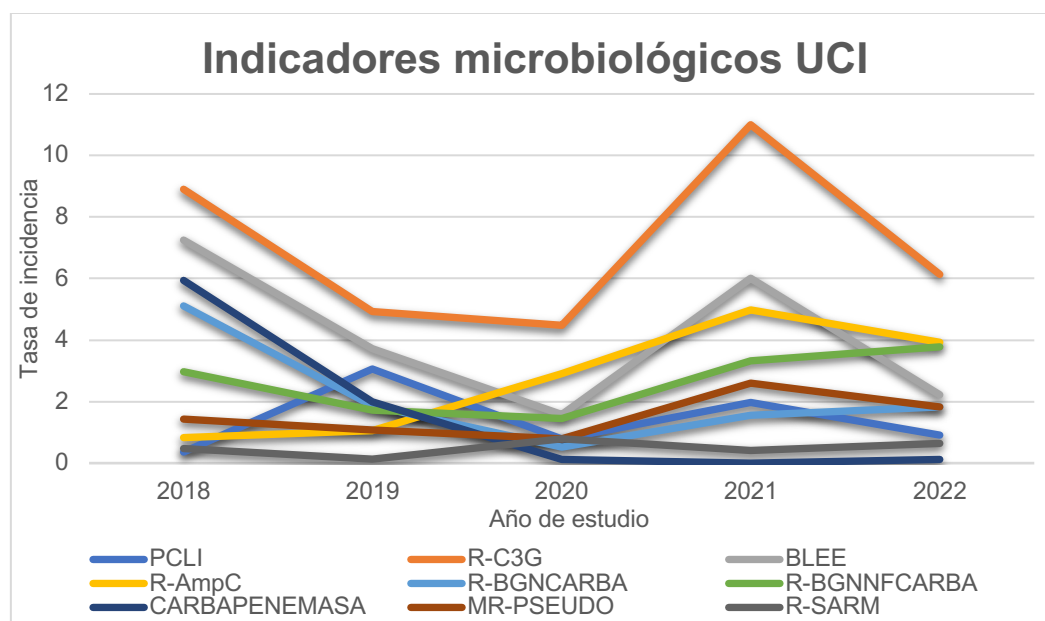


Figura 4.10 Representación gráfica de los indicadores microbiológicos en UCI por año de estudio.

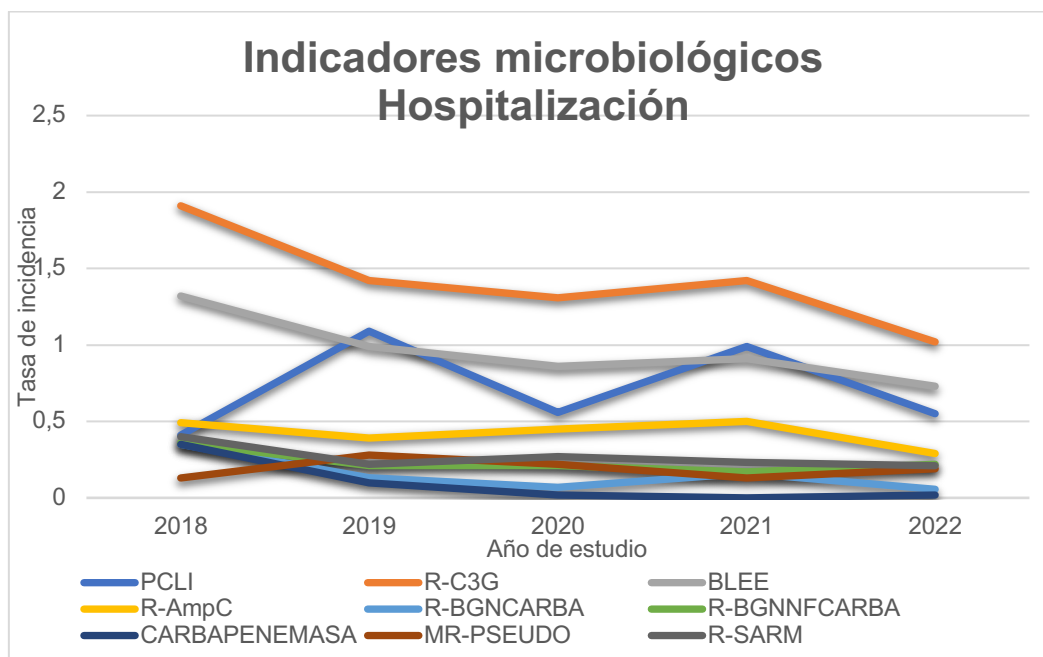


Figura 4.11 Representación gráfica de los indicadores microbiológicos en Hospitalización por año de estudio.

Indicador P-BLEE

En la **Tabla 4.36** se recogen los valores del indicador P-BLEE en UCI y Hospitalización por año de estudio. El análisis estadístico evidenció existencia de diferencias estadísticamente significativas en UCI y Hospitalización.

Servicio	Indicador microbiológico P-BLEE					
	2018	2019	2020	2021	2022	p
UCI	9,28 (7-11)	7,73 (6-10)	3,69 (3-5)	7,06 (6-9)	3,66 (2-5)	<0,001
Hospitalización	0,73 (0,70-0,80)	0,20 (0,19-0,20)	0,18 (0,18-0,19)	0,17 (0,17-0,18)	0,05 (0,04-0,05)	<0,05

Tabla 4.36 Valor (IC95%) del indicador microbiológico [P-BLEE] en UCI y Hospitalización por año de estudio.

En la **Tabla 4.37** se indican las especies de enterobacterias P-BLEE más prevalentes en UCI y en Hospitalización en función de la especie por año de estudio.

Clasificación P-BLEE		% de la especie por año de estudio				
		2018	2019	2020	2021	2022
<i>Escherichia coli</i>	UCI	18	22,4	42,8	8,80	14,3
	Hospitalización	24	28,7	33,3	33,3	20
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	UCI	78	77,6	57,2	86,8	71,4
	Hospitalización	76	57	66,7	66,7	80
Otras enterobacterias	UCI	4	0	0	4,4	14,3
	Hospitalización	0	14,3	0	0	0

Tabla 4.37 Porcentaje de las diferentes especies P-BLEE aisladas en UCI y Hospitalización en cada año de estudio.

Indicador P-AmpC

En la **Tabla 4.38** se recogen los valores del indicador P-AmpC en UCI y en Hospitalización por año de estudio. El análisis estadístico evidencio existencia de diferencias estadísticamente significativas en UCI, en el caso de Hospitalización las diferencias no fueron significativas.

Servicio	Indicador microbiológico P-AmpC					
	2018	2019	2020	2021	2022	p
UCI	12,32 (11-13)	6,92 (5-7)	2,50 (2-4)	3,53 (3-5)	5,49 (4-6)	<0,001
Hospitalización	0,02	0,05	0,07	0,04	0,03	>0,05

Tabla 4.38 Valor (IC95%) del indicador microbiológico [P-AmpC] en UCI y Hospitalización por año de estudio.

En la **Tabla 4.39** se indican las especies de enterobacterias P-AmpC en función de su prevalencia por año de estudio en UCI y Hospitalización.

Clasificación P-AmpC		% de especie por año de estudio				
		2018	2019	2020	2021	2022
<i>Klebsiella aerogenes</i>	UCI	19	50	26,3	47	62
	Hospitalización	50	40	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	UCI	9,5	25	10,5	32	26
	Hospitalización	50	20	0	75	33,4
Subfamilia <i>Proteae</i>	UCI	71,5	0	0	3%	0
	Hospitalización	0	0	0	0	0
Otras enterobacterias	UCI	0	25	63,2	18	12
	Hospitalización	0	40	100	25	66,6

Tabla 4.39 Porcentaje de las diferentes especies R-AmpC aisladas en UCI y Hospitalización en cada año de estudio.

Indicador P-BGNCARBA

En la **Tabla 4.40** se recogen los valores del indicador P-BGNCARBA en UCI y Hospitalización por cada año de estudio. El análisis estadístico evidenció la existencia de diferencias estadísticamente significativas para el indicador P-BGNCARBA en UCI, pero no fueron significativas en Hospitalización.

Servicio	Indicador microbiológico P-BGNCARBA					
	2018	2019	2020	2021	2022	p
UCI	9,15 (8-10)	5,06 (4-6)	4,34 (4-6)	5,71 (5-7)	5,09 (4-6)	<0,001
Hospitalización	0,11 (0,11-0,12)	0,13 (0,13-0,14)	0,06	0,05	0,02	>0,05

Tabla 4.40 Valor (IC95%) del indicador microbiológico [P-BGNCARBA] en UCI y Hospitalización por año de estudio.

Indicador P-BGNNFCARBA

En la **Tabla 4.41** se recogen los valores del indicador P-BGNNFCARBA en UCI y Hospitalización para cada año de estudio. El análisis estadístico del indicador P-BGNNFCARBA evidenció la existencia de diferencias estadísticamente significativas tanto en UCI como en Hospitalización.

Servicio	Indicador microbiológico P-BGNNFCARBA					
	2018	2019	2020	2021	2022	p
UCI	1,31 (1-2)	2,66 (2-3)	3,16 (2-4)	2,39 (2-3)	4,04 (3-5)	<0,001
Hospitalización	0,04	0,04	0,15 (0,14-0,17)	0,05	0,02	<0,001

Tabla 4.41 Valor (IC95%) del indicador microbiológico [P-BGNNFCARBA] en UCI y Hospitalización por año.

Indicador P-CARBAPENEMASA

En la **Tabla 4.42** se recogen los valores del indicador P-CARBAPENEMASA en UCI y Hospitalización por año de estudio. El análisis estadístico evidenció la existencia de diferencias estadísticamente significativas en UCI y Hospitalización.

Servicio	Indicador microbiológico P-CARBAPENEMASA					
	2018	2019	2020	2021	2022	p
UCI	9,63 (9-11)	5,06 (5-7)	0,92 (0,8-1)	0,10 (0,8-0,1)	0,26 (0,25-0,27)	<0,001
Hospitalización	0,05	0,12 (0,11-0,13)	0,11 (0,10-0,12)	0	0,02	<0,001

Tabla 4.42 Valor (IC95%) del indicador microbiológico [P-CARBAPENEMASA] en UCI y Hospitalización por año de estudio.

Indicador P-PSEUDO

En la **Tabla 4.43** se recogen los valores del indicador P-PSEUDO en UCI y Hospitalización por año de estudio. El análisis estadístico evidenció la existencia de diferencias estadísticamente significativas en UCI, pero no en Hospitalización.

Servicio	Indicador microbiológico P-PSEUDO					
	2018	2019	2020	2021	2022	p
UCI	2,14 (2-3)	1,20 (1-2)	2,63 (2-3)	2,70 (2-3)	2,35 (2-3)	<0,05
Hospitalización	0,04	0,05	0,09	0,05	0,02	>0,05

Tabla 4.43 Valor (IC95%) del indicador microbiológico [P-PSEUDO] en UCI y Hospitalización por año de estudio.

Indicador P-SARM

En la **Tabla 4.44** se recogen los valores del indicador P-SARM en UCI y Hospitalización por año de estudio. El análisis estadístico no evidenció existencia de diferencias significativas para ninguno de los servicios.

Servicio	Indicador microbiológico P-SARM					
	2018	2019	2020	2021	2022	p
UCI	0,36 (0,33-0,37)	0,27 (0,26-0,28)	0,53 (0,51-0,54)	0,21 (0,20-0,22)	0,13 (0,11-0,14)	>0,05
Hospitalización	0,03	0,03	0,07	0,04	0	>0,05

Tabla 4.44 Valor (IC95%) del indicador microbiológico [P-SARM] en UCI y hospitalización por año de estudio.

En la **Figura 4.12** y **Figura 4.13** se representan gráficamente los indicadores microbiológicos en portadores en UCI y Hospitalización respectivamente.

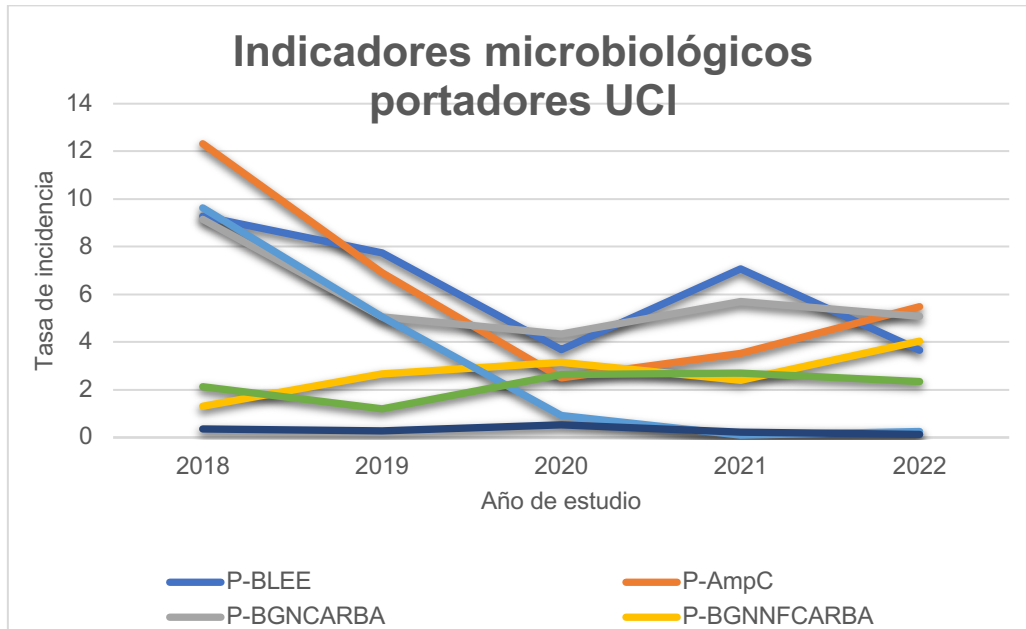


Figura 4.12 Representación gráfica de los indicadores microbiológicos en portadores en UCI por año de estudio.

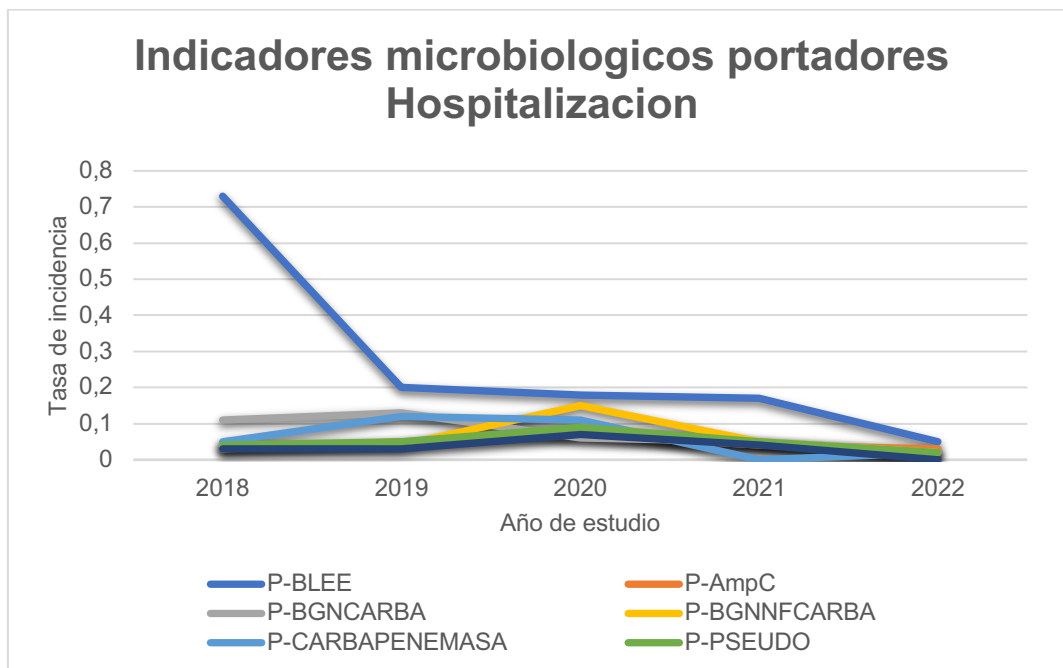


Figura 4.13 Representación gráfica de los indicadores microbiológicos en portadores en Hospitalización por año de estudio.

5.DISCUSIÓN

Los programas de optimización del uso de los antimicrobianos (PROA) son una de las medidas más importantes que recomiendan las sociedades científicas y los organismos sanitarios para hacer frente a la crisis de los antibióticos y al aumento de las resistencias bacterianas (Wagner, et al. 2014; AEMPS. 2019; ECDC. 2019).

En los últimos años, ha aumentado notablemente el número de publicaciones relacionadas con los PROA. En ellas se demuestra que los PROA son programas de calidad asistencial estratégicos que reducen el uso inapropiado de los antimicrobianos, los costes y favorecen la disminución de las resistencias. (WHO. 2016; Zay, et al. 2022) Los distintos trabajos publicados presentan diferencias metodológicas importantes y la procedencia de los estudios indica que el desarrollo de estos programas a nivel mundial es irregular. (Green, et al. 2020).

El estudio que se presenta trata de evaluar el impacto del programa PROA desarrollado en el HULR durante el periodo comprendido entre el año 2018 y el año 2022, teniendo en cuenta que, sin duda, algunos de los resultados que se aportan pueden estar condicionados por la situación especial que se desarrolló durante la pandemia COVID, situación que obligó a modificar muchos aspectos de las prácticas sanitarias entre ellas la actividad del PROA. A continuación, se discuten los resultados obtenidos en el estudio realizado, así como algunas de sus limitaciones que deberían valorarse para conocer el impacto asociado con los PROA sobre el uso y coste de los tratamientos antimicrobianos y sobre las resistencias microbianas.

5.1 Pacientes que recibieron TAR

El **número de pacientes** ingresados que recibieron TAR durante el periodo de estudio fue superior en los años 2021 y 2022 tanto en UCI, donde el número de pacientes que recibieron TAR durante estos años fue un 30,83 y un 40% superior que en el año 2020 (120 pacientes en el año 2020, 157 pacientes en el año 2021 y 168 pacientes en el año 2022), como en Hospitalización, donde el incremento de pacientes con TAR fue un 73,86% y un 97,54% superior en los años 2021 y 2022 que en el año 2020 (1182 pacientes en 2020, 2055 pacientes

en 2021 y 2335 pacientes en el año 2022). Este incremento, más notable en el caso de Hospitalización, podría ser el efecto de la situación global generada por la pandemia de la COVID durante este periodo (años 2021 y 2022) en el que por necesidades sobrevenidas se tuvo que suspender la actividad del PROA en estas unidades de hospitalización del HULR.

La **edad media** de los pacientes que recibieron TAR durante los años de estudio es estable (60-69 años) como también lo es la distribución por sexo de los pacientes, destacando una mayor proporción de hombres (mayor al 60%) que, de mujeres, tanto en UCI como en Hospitalización, en todos los años incluidos en el estudio.

Las **estancias** en UCI durante el año 2021 fueron las más numerosas del periodo estudiado (9633 estancias, un 26,82% superior que en el año 2020), coincidiendo este incremento con el aumento de ingresos a causa de la pandemia de SARS-COV2 que en el HULR tuvo su mayor impacto durante el primer trimestre del año 2021. De hecho, este incremento de pacientes críticos que requerían los cuidados de la UCI provocó la ampliación de las camas de UCI en otras áreas del Hospital.

Las estancias hospitalarias registradas en el año 2020 son un 88% de las registradas en el año 2018 y un 90,66% de las registradas en el año 2019. Esta reducción (12-9%) también puede considerarse que está asociada con la pandemia COVID, año en el que se decretó el estado de alarma el 14 de marzo y a partir de ese momento la atención médica se restringió a las urgencias y a los tratamientos y cirugías ineludibles. Durante los años posteriores (años 2021 y 2022) las estancias hospitalarias incrementaron tomando valores similares a las registradas durante el año 2019.

La **estancia media**, tanto en Hospitalización como en UCI, en pacientes con TAR es superior a la estancia media global del HULR, estando la estancia media del total de los pacientes ingresados en UCI entre 4,33 y 7,48 días y de los pacientes ingresados en UCI con TAR entre 24 y 45 días. En Hospitalización la estancia media del total de los pacientes ingresados durante el periodo de

estudio oscila entre 4,5 y 4,8 días mientras que la estancia media de los pacientes ingresados en hospitalización con TAR se incrementa a 11-14 días.

5.2 Consumo y coste de los antimicrobianos

El consumo de antimicrobianos durante el periodo de estudio, evaluado con el indicador [DDD/100Estancias] para el total de los TAR consumidos, fue superior tanto en UCI como en Hospitalización durante los años 2021 y 2022. En relación con el año anterior (2020) en UCI este indicador incrementó un 34,60% en el año 2021 y un 32,69% en el año 2022. El comportamiento de este indicador en Hospitalización, muestra que el menor consumo de antibióticos de reserva se produjo durante el año 2020 y el mayor consumo durante el año 2022. Estas oscilaciones son difíciles de explicar, pero, en nuestra opinión, podrían estar condicionadas, al menos en parte, por la interrupción de la actividad PROA en Hospitalización durante los años posteriores a la pandemia COVID. Este resultado está en concordancia con el aportado por otros autores que indican que los PROA reducen los costes y el uso inapropiado de los antimicrobianos y pone de relieve la necesidad de apoyar estos programas pensados y diseñados para mejorar el uso de los antibióticos (Hadi, et al. 2024; Ya, et al. 2023).

Al analizar de manera detallada para cada uno de los antibióticos de reserva la evolución del consumo a lo largo del periodo de estudio se ha podido observar que en la UCI el consumo de **meropenem** durante el año 2021 es 2,28 veces superior al consumo registrado en el año 2020, iniciando en el año 2022 una ligera reducción (1,99 veces superior al consumo en el año 2020), pero siendo todavía muy superior al consumo registrado para este antibiótico en los años anteriores. Así mismo, se ha observado que el consumo de **linezolid** en el año 2022 fue 2,93 veces mayor que en el año 2018. El resto de TAR tienen unos valores de consumo más constantes a lo largo del periodo de estudio.

El aumento en el consumo de antibióticos de reserva observado en el año 2021 está en concordancia con el aumento de los ingresos y el acondicionamiento de nuevas camas de UCI y con la inactividad temporal del PROA, circunstancias combinadas que contribuyeron al repunte en el consumo

de algunos de los antibióticos de reserva detectado en los últimos años del estudio.

El consumo de antibióticos de reserva en Hospitalización sigue un comportamiento bastante similar para todos los antibióticos habiendo detectado un ligero aumento del consumo de antibióticos en el año 2019 en relación con los valores obtenidos en el año 2018. Sin embargo, en el año 2020 el consumo de todos los TAR en Hospitalización disminuyó, muy probablemente debido a que los ingresos se limitaron a casos urgentes y se paralizaron las intervenciones no vitales. Esta reducción en el consumo de antibióticos en Hospitalización no fue continuada en los siguientes años del estudio, situándose, los valores de consumo en el año 2021, para la mayoría de los antibióticos, por encima de los valores obtenidos los años anteriores a 2020, continuando esta tendencia en el año 2022 aunque menos pronunciada. Una excepción la constituye el consumo de **ertapenem** que fue constante durante todo el periodo de estudio, incluyendo el año 2020, lo que puede estar justificado porque este fármaco se administra una vez al día siendo, por ello, uno de los antibióticos de elección para el tratamiento de los pacientes en situación de Hospitalización Domiciliaria.

En Hospitalización, al igual que en UCI, el consumo de **meropenem** en el año 2021 triplica las cifras de consumo de los años 2018-2019 y el consumo de **linezolid** en 2021 es similar a las cifras obtenidas en el año 2018 pero sufre un marcado incremento del consumo en el año 2022 que duplica las cifras de años anteriores. Además, en Hospitalización se incrementa el consumo de **piperacilina/tazobactam** en los años 2021 y 2022, triplicando las cifras de consumo de este antibiótico previas a la pandemia.

El incremento en el consumo de antibióticos en Hospitalización durante los años 2021 y 2022 puede estar íntimamente relacionado con la suspensión de la actividad del PROA en Hospitalización desde el mes de marzo de 2020, ya que, debido a la falta de personal para realizar las actividades del PROA en Hospitalización de manera adecuada, no se reanudó el PROA cuando se dio por finalizado el periodo de la pandemia. Este resultado, es similar al obtenido en el estudio de *Wang et al* quienes analizaron el impacto de la implantación de un programa de desescalada antibiótica precoz en UCI, observando una reducción del consumo de antimicrobianos de amplio espectro (Wang, et al. 2014). De la

misma manera *Bornard et al* publicaron su experiencia sobre la actuación de un PROA, observando una reducción en el uso inapropiado de antimicrobianos tras la implementación. Ninguno de estos estudios evaluó el impacto del programa sobre la colonización e infección por bacterias multirresistentes (Bornard, et al. 2011).

En un estudio multicéntrico publicado en España sobre el uso de antimicrobianos con una cohorte de 13.932 pacientes con COVID-19 se demostró que en el 34% de estos pacientes la prescripción de antibióticos era inadecuada (Calderon, et al. 2021). Estudios como el realizado por *Albenda-Alonso et al* y *Grau et al* describen las tendencias de consumo durante las diferentes olas de la pandemia de COVID-19. En ellos se resalta un aumento en el consumo de amoxicilina-clavulánico y ceftriaxona durante los primeros meses de la pandemia, mientras que con el paso de los meses aumenta el consumo de los antibióticos de amplio espectro como carbapenémicos, linezolid, ceftarolina y las nuevas combinaciones de cefalosporinas con inhibidores de β -lactamasas. El consumo de estas combinaciones de cefalosporinas con inhibidores de β -lactamasas se produce sobre todo en la UCI (Albenda-Alonso, et al. 2020; Grau, et al. 2021).

En el estudio realizado, se ha observado un comportamiento similar al analizado por estos autores, ya que en UCI y más notablemente en Hospitalización, mientras se mantiene la actividad del PROA los niveles de consumo de antibióticos son estables, pero cuando se suspenden las actividades del PROA el consumo de los TAR aumenta, situación que en este estudio ha estado potenciada por el contexto excepcional de la pandemia con el consiguiente aumento de la carga asistencial.

El análisis de consumo de antibióticos de reserva utilizados durante el periodo de estudio se ha relacionado con el coste con el objetivo de conocer si el incremento (o reducción) en el consumo sigue la misma tendencia en los costes. Sin embargo, en UCI la evolución del consumo durante los tres primeros años del estudio muestra un ligero incremento (DDD/100Estancias 45,9; 48,6 y 52,3 en los años 2018, 2019, 2020) y el coste sigue la tendencia contraria (**Tabla 5.21**). Esta falta de concordancia entre el consumo de TAR y el coste en estos años, puede justificarse analizando el consumo detallado de cada uno de los

antibióticos de reserva, ya que en este periodo el consumo del antibiótico de más coste ceftazidima/avibactam, se reduce. A este hecho, se debe añadir la diferencia de coste en el linezolid consumido en los años de estudio, ya que durante el año 2018 fue el medicamento de marca (zyvoxid) y a partir del año 2019 se utilizaba el medicamento genérico con un precio marcadamente inferior.

Los costes de los TAR en Hospitalización se mantienen en concordancia con el consumo de los mismos, ya que el ambos se mantuvieron estables durante los años 2018 y 2019, observando una reducción de consumo y coste en el año 2020 y un repunte considerable de ambos en los años siguientes (sin actividad PROA en Hospitalización). Este hecho evidencia de nuevo que la actividad de los PROA ejerce como contención en el consumo y en el coste de los antimicrobianos de reserva.

5.3 Duración del tratamiento

La disminución de la duración del tratamiento con antibióticos es una acción estratégica adoptada para disminuir la presión sobre la aparición de resistencias, y para reducir el riesgo de desencadenar efectos secundarios en los pacientes. Actualmente se dispone de evidencia científica que demuestra que tratamientos de menor duración son igual de efectivos y más seguros para los pacientes (Levy, et al. 2016; Esposito, et al. 2012; Álvarez, et al. 2020). Por esta razón, para valorar la calidad del proceso de utilización de antibióticos se ha analizado la evolución durante los años de estudio de los indicadores descritos para esta finalidad en la *‘Norma de certificación de los equipos PROA’* publicados por el PRAN.

El número de **TAR de duración prolongada** (más de 7 días) en el año 2019 fueron un 28,57 % y un 16,66% inferiores a los registrados en el año 2018, en UCI y en Hospitalización respectivamente, para alcanzar en el año 2020 los valores de 2018 en ambas unidades, observando a partir del año 2021 una ligera disminución y estabilización. Sin embargo, estas oscilaciones no se observan en los tratamientos NTAR de duración prolongada, ya que, tanto en UCI como en Hospitalización, el indicador se mantiene prácticamente constante. Además, en

ambas unidades, el indicador D-NTAR es inferior al indicador D-TAR (**Figuras 5.8 y 5.9**), aspecto que puede estar relacionado con la gravedad de la enfermedad y la situación clínica de los pacientes subsidiarios de ambos tratamientos, aspectos que no se ha valorado en esta memoria.

Respecto a la tasa de **pacientes** que han recibido **TAR de duración prolongada (P7-TAR)**, se ha detectado una disminución, tanto en UCI como en hospitalización, en el año 2019 en relación con el valor de esta tasa obtenida en el año 2018 (34 a 20 en UCI y de 24 a 14 en Hospitalización). Sin embargo, esta tendencia en la reducción del indicador no se mantuvo en años posteriores, siendo el incremento más destacado en el año 2021, en UCI y Hospitalización, y continuando el año siguiente con tendencia ascendente en UCI y sin cambio en Hospitalización (**Tabla 4.19**). En el caso de los **pacientes** que recibieron **NTAR de duración prolongada** en Hospitalización (P7-NTAR) las tasas se mantienen estables durante los años de estudio, destacando que los valores son siempre superiores en pacientes que recibieron TAR (P7-TAR). En UCI el indicador de medida P7-NTAR ha presentado más oscilaciones, con una disminución de 2018 a 2019 (de 66 a 41) y un aumento destacado en 2020 (83) para luego tener una nueva disminución y estabilización 64 y 68 en 2021 y 2022, respectivamente. Así mismo, igual que sucede en Hospitalización, durante todos los años del estudio el indicador P7-TAR obtenido en UCI supera los valores del indicador P7-NTAR en UCI.

Estas tendencias observadas en los indicadores D-TAR y P7-TAR, también pueden ser el resultado de la reducción en la actividad del PROA en los años posteriores a la pandemia y ponen de nuevo en relieve que el programa PROA ejerce un control sobre la duración de los tratamientos y sobre el total de pacientes que reciben TAR de duración prolongada, contribuyendo con ello a una mejora en la utilización de los antimicrobianos de reserva.

5.4 Evaluación de la efectividad del PROA

La efectividad del PROA durante los años de estudio debe de evaluarse en el contexto de excepcionalidad debido al estado de alarma producido por la pandemia causada por SARS-CoV2 durante el año 2020, ya que esta particular

situación ocasionó una alteración en el funcionamiento habitual del Hospital que tuvo su impacto, de manera directa o indirecta, sobre todas las actividades realizadas, entre ellas la actividad del PROA. En el caso del HULR, durante el periodo de la pandemia la actividad del PROA en la UCI continuó, pero se redujo el número de reuniones del equipo PROA, siendo estas reuniones discontinuas en las que se revisó el tratamiento de menor número de pacientes. Como también se ha señalado en apartados anteriores durante el primer trimestre de 2021 no se realizó la actividad PROA en UCI. Por tanto, durante los años 2020 y 2021 el PROA en UCI no se desarrolló con normalidad y su funcionamiento habitual se vio afectado. En 2022 se retomó la normalidad en las reuniones y su rendimiento en UCI.

La mayor tasa de TAR inadecuados (I-TAR) en UCI se detectó en el año 2019. En los años siguientes, esta tasa se reduce, probablemente como resultado de la menor actividad del PROA obteniendo el valor más bajo en el año 2021 con tendencia en el año 2022 a recuperar los valores obtenidos en los años anteriores a la pandemia.

A partir de los resultados obtenidos en esta Memoria es difícil de valorar la efectividad del PROA en Hospitalización, ya que únicamente se desarrolló en condiciones normales durante los dos primeros años de estudio, suspendiendo de forma permanente la actividad del PROA en Hospitalización a partir del primer trimestre del año 2020. Únicamente resaltar que durante los dos primeros años (2018 y 2019) la tasa de tratamientos TAR inadecuados en Hospitalización es muy inferior a la obtenida en UCI.

Las recomendaciones realizadas durante el periodo de estudio por el equipo PROA en UCI y en Hospitalización fueron aceptadas por parte de los médicos prescriptores en elevada proporción (> 80% en UCI y > 73% en Hospitalización) alcanzando el 100% de aceptación de las recomendaciones realizadas por el equipo PROA en UCI en el año 2020 en el que las condiciones asistenciales fueron muy especiales. Las tasas de aceptación alcanzadas en este estudio son similares a las publicadas por otros autores, entre las que destacan los resultados publicados por Ruiz *et al.* con tasa de aceptación superior al 90% (Ruiz, et al. 2018), MacLaggan *et al.* con cifras de aceptación

del 86,8 % (MacLaggan, et al. 2019) y Egea *et al* con tasas de aceptación del 80 % (Egea, et al. 2018).

Además, tanto en UCI (69-97%) como en Hospitalización (93-94%), la mayor parte de las recomendaciones fueron aceptadas durante las primeras 48 horas desde la intervención del PROA lo que permitió iniciar los cambios propuestos de forma casi inmediata.

El tipo de recomendación realizada y aceptada con mayor frecuencia en UCI fue la interrupción del tratamiento antibiótico (72-88%), motivada porque el equipo PROA consideraba que no era necesario tratamiento antibiótico, por baja sospecha de infección, por considerarse colonización o por considerar que la duración del tratamiento TAR recibido por el paciente hasta ese momento había sido suficiente para resolver la infección.

En Hospitalización valorando únicamente los dos primeros años de estudio, el tipo de recomendación mayoritario fue desescalar el TAR (63-61%), estando respaldada esa recomendación por varios motivos, entre ellos por disponer de un cultivo microbiológico con la información de la sensibilidad antibiótica y, por consiguiente, se debía abandonar la terapia con el antibiótico seleccionado inicialmente de forma empírica y seleccionar el antibiótico adecuado según los hallazgos microbiológicos encontrados. Bien por un antibiótico de menor espectro, por considerar que el tratamiento inicialmente seleccionado no era necesario teniendo en cuenta la epidemiología del hospital o bien por considerar que el tratamiento antibiótico inicialmente seleccionado no era el adecuado de acuerdo con las características del paciente. El resto de intervenciones realizadas en hospitalización, se distribuyen en recomendaciones de ajuste de la dosis del TAR, cambiar un TAR por otro o prolongar unos días el tratamiento con el mismo antibiótico.

5.5 Valoración de las resistencias microbianas

En diversos estudios se ha señalado que el empleo de tratamientos antibióticos de amplio espectro es uno de los factores que promueven la adquisición y propagación de patógenos nosocomiales y cepas multirresistentes, como β -lactamasas de espectro extendido, carbapenemasas, hiperproductores

de AmpC y organismos grampositivos resistentes, además de diarreas causadas por *C. difficile* (Matsuura y Garrison. 2011). Estudios como el de Carling *et al.* y Davey *et al.* sugieren que la intervención en el tratamiento reduce las resistencias a los antimicrobianos a nivel hospitalario (Carling, et al. 2003; Davey, et al. 2017).

En este estudio, los indicadores de resistencias microbiológicas en Hospitalización muestran tasas bajas y muy estables a lo largo del periodo de estudio. El aumento en el consumo de antimicrobianos en 2021 y 2022 no refleja como consecuencia un aumento en las resistencias antimicrobianas. Sin embargo, para evaluar la relación entre el consumo y resistencias sería necesario realizar un estudio detallado incluyendo los hallazgos obtenidos en años posteriores y así evaluar si la mayor presión antibiótica tiene efectos en la ecología microbiológica del hospital. En este sentido, destacar que el mayor consumo de los TAR durante los últimos años del estudio no puede justificarse porque hubiera una mayor resistencia de microorganismos en la ecología del Hospital.

La mayoría de los indicadores de resistencia microbiológica utilizados en este estudio: R-C3G, R-BLEE, R-AmpC, R-BGNNFRCARBA y MR-PSEUDO aumentaron en UCI en el año 2021, momento que coincide con el aumento del consumo de antimicrobianos y con el periodo de mayor actividad y ocupación de camas en la UCI, ya resaltado en apartados anteriores. El aumento del consumo de TAR puede haber conllevado al aumento de las resistencias, del mismo modo que, el aumento en las resistencias microbiológicas lleva a la necesidad de utilizar TAR para el tratamiento de las infecciones. Para la mayoría de los indicadores de resistencias hay una tendencia a disminuir en el año 2022, siendo necesario continuar con las evaluaciones en años posteriores y así conocer si la tendencia continua en descenso (al igual que en el caso del consumo de los TAR).

Son destacables los resultados del indicador de carbapenemasas. En 2018 en UCI tiene una tasa elevada, de 5,94, pero disminuyó hasta llegar a tasas de 0. La tasa de 2018 se debió principalmente a un brote producido por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48, que se consiguió controlar gracias a las medidas de control y de aislamiento que se llevan a cabo en los

pacientes cuando se detectan bacterias productoras de carbapenemasa en los cultivos microbiológicos siguiendo los protocolos de “Resistencia zero” del Ministerio de Sanidad (Ministerio Sanidad; 2014).

En relación con la tasa de resistencia en portadores, hay que tener en cuenta que los cultivos de portadores de multirresistentes en UCI se realizan a todos los pacientes a partir de los 7 días de ingreso, y desde el primer día en el caso de pacientes que tienen antecedentes de colonización por bacterias multirresistentes, en todos los pacientes que reciben diálisis, pacientes con heridas/úlceras que puedan ser un foco de entrada, pacientes con fibrosis quística y pacientes que provienen de residencias de tercera edad. Sin embargo, en Hospitalización únicamente se hacen cultivos de portadores de multirresistencias cuando son pacientes que proceden de UCI, si los pacientes van a ser derivados a un hospital de larga estancia o si se trata de pacientes que tienen antecedentes de bacterias multirresistentes. Por tanto, se realizan muchos más cultivos para portadores de bacterias multirresistentes en UCI que en Hospitalización. En el caso de portadores de SARM a nivel nasal solo se realiza para pacientes que van a ser intervenidos de una cirugía cardíaca.

En la UCI, el indicador P-BLEE a pesar de que se observó un repunte en el año 2021 en el año 2022 vuelve a cifras del año 2020, mientras en P-AmpC tiene una disminución significativa los primeros tres años, y la tendencia en los años 2021 y 2022 es ligeramente ascendente.

Los casos de P-BGN CARBA permanecen estables, mientras que P-BGN NFCARBA sufren un aumento en el último año. P-PSEUDOMONAS se mantiene en cifras estables.

Destaca la tasa de P-CARBAPENEMASA que disminuye significativamente a partir de 2018 llegando a tasas de 0.

En Hospitalización, para todos los indicadores de resistencia en portadores se han obtenido niveles muy bajos y constantes durante todo el periodo de estudio, teniendo en cuenta que se realizan menos cribados de cultivos de vigilancia que en el caso de UCI.

5.6 Limitaciones

En el desarrollo de esta Tesis Doctoral se han detectado algunas limitaciones metodológicas que deben tenerse en cuenta para la interpretación global de los resultados obtenidos.

En primer lugar, resaltar que en el periodo de estudio está incluido el periodo de la pandemia COVID que exigió un cambio de paradigma en la asistencia sanitaria. Por ello, las conclusiones que se extraen de este estudio no deberían analizarse sin tener en cuenta esta situación. Durante ese periodo fue necesario cambiar la dedicación al PROA llegando a su interrupción en Hospitalización. Por ello, no se dispone de la misma información longitudinal de las actividades del PROA en UCI y en Hospitalización. En caso de haber sido posible, se podrían extraer conclusiones diferenciales entre ambas unidades de una forma más completa.

Otra limitación está relacionada con la falta de indicadores clínicos que permitan valorar la evolución de los pacientes una vez implantadas las recomendaciones del equipo PROA. Solo de esta manera podría analizarse si la optimización de los tratamientos ha cumplido con los objetivos terapéuticos que motivaron su recomendación.

También aportaría valor a este tipo de estudios desarrollar indicadores capaces de evaluar la calidad de la prescripción que recogieran si el tratamiento prescrito es adecuado según la patología infecciosa del paciente, si se ajusta a las guías de práctica clínica, etc. De esta manera, en la evaluación del impacto de los PROA además de la evolución del consumo de antimicrobianos se dispondría de otras medidas que informarían sobre la calidad de las prescripciones realizadas y se dispondría de argumentos para potenciar las acciones educativas en la mejora del manejo de los antibióticos de reserva.

Después del estudio realizado, creemos que también aportaría valor realizar el PROA sobre todos los tratamientos antibióticos, no solo de los TAR. De esta manera, sería posible disponer de una evaluación general del uso de los antimicrobianos en el entorno en el que se desarrolla el estudio. Esto a su vez permitiría valorar si la disminución del uso de los TAR aumenta el consumo de otros antibióticos para hacer así un uso más eficiente de la antibioterapia, ya que en este caso también se podrían optimizar estos NTAR.

Por último, resaltar que el consumo de antimicrobianos se ha realizado en DDD, no habiendo calculado las variaciones en el consumo en Dosis Diarias Prescritas (DDP) ni en días de tratamiento (DOT). Las DDD están influenciadas por la dosis utilizada en el paciente, encontrándose valores más elevados en unidades que emplean dosis mayores de antimicrobianos. Es por ello que se ha recomendado utilizar los valores de DDP y de DOT para analizar el consumo. No obstante, el sistema informático utilizado en el HULR no ha permitido realizar este análisis. Es por ello que los resultados obtenidos para ciertos grupos de antimicrobianos durante el periodo de intervención pueden haber estado influenciados por cambios en las estrategias de dosificación. En el caso de las guías EUCAST en 2022 aparece la categoría de “Sensible a dosis aumentada” lo que conlleva en muchos casos utilizar dosis mayores para una efectividad óptima.

6.CONCLUSIONES

1. El consumo de antimicrobianos (indicador DDD/100Estancias) es estable durante los dos primeros años de estudio (2018-2019) aumentando de forma significativa en los últimos años (2021-2022) tanto en UCI como en Hospitalización. Los costes se mantienen en concordancia con los datos de consumo, coincidiendo el incremento del coste con la discontinuidad del PROA en UCI en el año 2020-2021 y con la ausencia del PROA en Hospitalización desde el año 2020. Estos resultados evidencian que la actividad de los PROA ejerce una contención en el consumo de antibióticos de reserva y como consecuencia en los costes de estos tratamientos.
2. Los tratamientos con antibióticos de reserva de duración prolongada (indicador D-TAR) disminuyen en el primer año de evaluación del PROA (año 2019) tanto en UCI como en Hospitalización. Sin embargo, esta tendencia no se mantiene durante el periodo de estudio, ya que después de un ligero repunte en el año siguiente se recuperan los valores del año 2019 y se mantienen estables hasta el final del estudio.
3. La tasa de pacientes que reciben tratamiento con antibióticos de reserva durante más de 7 días (indicador P7-TAR) se reduce en el primer año de la actividad del PROA (año 2019) aumentando en años posteriores tanto en UCI como en Hospitalización.
4. La tasa de tratamientos inadecuados (indicador I-TAR) detectados en la actividad PROA en UCI es superior a la detectada en Hospitalización. En UCI la actividad PROA ha contribuido a mejorar aproximadamente una cuarta parte de los tratamientos con antibióticos de reserva (entre un 21% en el año 2021 y un 34% en el año 2019).
5. A juzgar por los valores de la tasa de cumplimiento y aceptación de las recomendaciones del PROA (indicador CM-TAR), las actividades del programa contribuyen a mejorar la farmacoterapia con antibióticos de reserva que reciben los pacientes. Además, al realizar una función educativa dirigida a los profesionales sanitarios que atienden a los pacientes, estos programas facilitan el uso racional de estos medicamentos.

6. La interrupción del TAR es el tipo de recomendación del PROA aceptada en UCI con más frecuencia, mientras que en Hospitalización (PROA activo únicamente los primeros años de estudio) el tipo de recomendación aceptada con más frecuencia es el desescalado del TAR. Estos resultados pueden estar relacionados con la diferencia en las tasas de resistencia obtenidas en UCI y en Hospitalización.
7. Los indicadores de resistencias en Hospitalización se mantienen estables durante el periodo de estudio y no parecen estar afectados por el aumento en el consumo de antibióticos de reserva ni por la interrupción de las actividades del PROA durante los últimos años del estudio.
8. El estudio realizado no permite establecer una relación directa entre el consumo de antibióticos de reserva y las resistencias bacterianas. Por ello, entre las causas que contribuyeron al incremento de las resistencias detectadas en UCI en el año 2021 se podrían destacar la mayor presión antibiótica, la discontinuidad del PROA y el incremento del número de pacientes atendidos en el HURL a causa de la pandemia de COVID
9. En base a los resultados obtenidos en esta Memoria, existen motivos razonables para afirmar que la continuidad de las actividades del PROA mejora la utilización de los antibióticos de reserva en el Hospital, ya que contribuye a reducir el consumo y la duración de estos tratamientos y a mantener estable el perfil de resistencias microbianas.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Abbott, I. J., Cerqueira, G. M., Bhuiyan, S., & Peleg, A. Y. (2013). Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: laboratory challenges, mechanistic insights and therapeutic strategies. *Expert Review Of Anti-infective Therapy*, 11(4), 395-409. <https://doi.org/10.1586/eri.13.21>
- Abelenda-Alonso, G., Padullés, A., Rombauts, A., Gudíol, C., Pujol, M., Álvarez-Pouso, C., Jódar, R., & Carratalà, J. (2020). Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. *Infection Control And Hospital Epidemiology*, 41(11), 1371-1372. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.381>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2014). *Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencia a los antibióticos*. <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2019). *La actualización de la unidad de medida de cálculo del consumo de antibióticos reposiciona a España en el ranking europeo de uso de antimicrobianos*. <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/laaemps/2019/la-actualizacion-de-la-unidad-de-medida-de-calculo-del-consumo-de-antibioticos-reposiciona-a-espana-en-el-ranking-europeo-de-uso-de-antimicrobianos/#>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2015) Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos Disponible en: <http://www.resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/plan-nacional-frente-la-resistencia-los-antibioticos>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2022). *Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos 2022-2024*. <https://resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/2024-04/Plan%20Nacional%20frente%20a%20la%20Resistencia%20a%20los%20Antibi%C3%B3ticos%202022-2024.pdf>
- Almagor, J., Temkin, E., Benenson, I., Fallach, N., & Carmeli, Y. (2018). The impact of antibiotic use on transmission of resistant bacteria in hospitals: Insights from an agent-based model. *PloS One*, 13(5), e0197111. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197111>
- Alós, J. (2015). Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 33(10), 692-699. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.004>
- Álvarez Martins M, Giménez Pérez M, Reynagac E, Carabias Anéa L y Mòdol Deltell JM. (2020). Novedades en la duración recomendada de los tratamientos antibióticos. *Terapéutica en APS*. 2020;27(5):247-253. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2019.09.015>
- Aminov, R. (2009). The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Environmental Microbiology*, 11(12), 2970-2988. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01972.x>

- Aminov, R. (2010). A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future. *Frontiers In Microbiology*, 1. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134>
- Bell, B., Schellevis, F. G., Stobberingh, E. E., Goossens, H., & Pringle, M. (2014). A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infectious Diseases*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-13>
- Bornard, L., Dellamonica, J., Hyvernât, H., Girard-Pipau, F., Molinari, N., Sotto, A., Roger, P., Bernardin, G., & Pulcini, C. (2011). Impact of an assisted reassessment of antibiotic therapies on the quality of prescriptions in an intensive care unit. *Médecine Et Maladies Infectieuses/Médecine Et Maladies Infectieuses. Supplément*, 41(9), 480-485. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2010.12.022>
- Breijyeh, Z., Jubeh, B., & Karaman, R. (2020). Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(6), 1340. <https://doi.org/10.3390/molecules25061340>
- Brotherton A. L. (2018). Metrics of Antimicrobial Stewardship Programs. *The Medical clinics of North America*, 102(5), 965–976. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.05.008>
- Bush, K. (2018). Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 62(10). <https://doi.org/10.1128/aac.01076-18>
- Calderón-Parra, J., Muiño-Miguez, A., Estrada, A. H., Ramos-Martínez, A., Muñoz-Rubio, E., Carracedo, E. F., Montes, J. T., Rubio-Rivas, M., Arnalich-Fernández, F., Pérez, J. L. B., Bruñén, J. M. G., Del Corral Beamonte, E., Fontán, P. M. P., Del Mar Tomás Carmona, M., Martínez, R. F., García, A. G., Mosteiro, C. S., De Almeida, C. T., Moraleja, J. G., . . . Núñez-Cortés, J. M. (2021). Inappropriate antibiotic use in the COVID-19 era: Factors associated with inappropriate prescribing and secondary complications. Analysis of the registry SEMI-COVID. *PloS One*, 16(5), e0251340. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251340>
- Cantón, R., & Ruíz-Garbajosa, P. (2011). Co-resistance: an opportunity for the bacteria and resistance genes. *Current Opinion In Pharmacology*, 11(5), 477-485. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2011.07.007>
- Carling, P., Fung, T. T., Killion, A., Terrin, N., & Barza, M. (2003). Favorable Impact of a Multidisciplinary Antibiotic Management Program Conducted During 7 Years. *Infection Control And Hospital Epidemiology*, 24(9), 699-706. <https://doi.org/10.1086/502278>
- Cassini, A., Högberg, L. D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G. S., Colomb-Cotinat, M., Kretzschmar, M., Devleesschauwer, B., Cecchini, M., Ouakrim, D. A., Oliveira, T. C., Struelens, M., Suetens, C., & Monnet, D. (2019). 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*.

- Infectious Diseases*/□ *The Lancet. Infectious Diseases*, 19(1), 56-66. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30605-4)
- Cercenado, E. (2011). Enterococcus: resistencias fenotípicas y genotípicas y epidemiología en España. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29, 59-65. [https://doi.org/10.1016/s0213-005x\(11\)70045-3](https://doi.org/10.1016/s0213-005x(11)70045-3)
- Cho, Y. J., Moon, D. C., Jin, J. S., Choi, C. H., Lee, Y. C., & Lee, J. C. (2009). Genetic basis of resistance to aminoglycosides in *Acinetobacter* spp. and spread of armA in *Acinetobacter baumannii* sequence group 1 in Korean hospitals. *Diagnostic Microbiology And Infectious Disease*, 64(2), 185-190. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.02.010>
- Chopra, S., & Galande, A. K. (2011). A fluoroquinolone-resistant *Acinetobacter baumannii* without the quinolone resistance-determining region mutations. *The Journal Of Antimicrobial Chemotherapy/Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(11), 2668-2670. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr364>
- Cisneros, J. M., Neth, O., Gil-Navarro, M. V., Lepe, J. A., Jiménez-Parrilla, F., Cordero, E., Rodríguez-Hernández, M. J., Amaya-Villar, R., Cano, J., Gutiérrez-Pizarra, A., García-Cabrera, E., & Molina, J. A. (2014). Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clinical Microbiology And Infection*, 20(1), 82-88. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12191>
- Cohen M. L. (1992). Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science (New York, N.Y.)*, 257(5073), 1050–1055. <https://doi.org/10.1126/science.257.5073.1050>
- Collado, R., Losa, J. E., Álvaro, E. A., Toro, P., Moreno, L. G., & Pérez, M. (2015). Measurement of antimicrobial consumption using DDD per 100 bed-days versus DDD per 100 discharges after the implementation of an antimicrobial stewardship program. *PubMed*, 28(6), 317-321. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26621177>
- D'Atri, F., Arthur, J., Blix, H. S., Hicks, L. A., Plachouras, D., & Monnet, D. (2019). Targets for the reduction of antibiotic use in humans in the Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR) partner countries. *Euro Surveillance/Eurosurveillance*, 24(28). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2019.24.28.1800339>
- Davey, P., Marwick, C., Scott, C., Charani, E., McNeil, K., Brown, E., Gould, I. M., Ramsay, C., & Michie, S. (2017). Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Library*, 2017(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003543.pub4>
- De Arriba Fernández, A., Cabrillana, J. M., Aceituno, A. H., & López, F. J. G. (2020). *Evaluación de la formación sobre el programa de optimización del uso de antimicrobianos en médicos residentes de la provincia de Las Palmas*. Dialnet. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7794831>

- Dellit, T. H., Owens, R. C., McGowan, J. E., Gerding, D. N., Weinstein, R. A., Burke, J. P., Huskins, W. C., Paterson, D. L., Fishman, N. O., Carpenter, C., Brennan, P. J., Billeter, M., & Hooton, T. M. (2007). Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clinical Infectious Diseases/Clinical Infectious Diseases (Online. University Of Chicago. Press)*, 44(2), 159-177. <https://doi.org/10.1086/510393>
- Egea MÁA, Carrera ÓH, Vaquero MH, Ortega HDP, Huerta MF, Carmona PA, *et al.* (2018) Results of the implementation of an antimicrobial stewardship program in the “Gerencia de Atención Integrada” of Alcazar de San Juan (Castilla La Mancha). *Rev Esp Quimioter.* 2018 Jun 1;31(3):247–56.
- EPINE. (2019). *Informe EPINE 2019: Prevalencia de las infecciones nosocomiales en España.* <https://epine.es/api/documento-publico/2019%20EPINE%20Informe%20Espana%C3%B1a%2027112019.pdf/reports-esp>
- Esposito, S., Esposito, I., & Leone, S. (2012). Considerations of antibiotic therapy duration in community- and hospital-acquired bacterial infections. *The Journal Of Antimicrobial Chemotherapy/Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(11), 2570-2575. <https://doi.org/10.1093/jac/dks277>
- European Food Safety Authority. (2017, 27 julio). *ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals.* <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4872>
- European Centre for Disease Prevention and Control, & European Medicines Agency. (2009). ECDC/EMA joint technical report: The bacterial challenge: Time to react. *Recuperado de* [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/0909 TER The Bacterial Challenge Time to React.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf)
- European Centre for Disease Prevention and. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections: surgical site infections. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019. 2019; Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-SSI.pdf
- Fèvre, C., Jbel, M., Passet, V., Weill, F., Grimont, P. A. D., & Brisse, S. (2005). Six Groups of the OXY β -Lactamase Evolved over Millions of Years in *Klebsiella oxytoca*. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 49(8), 3453-3462. <https://doi.org/10.1128/aac.49.8.3453-3462.2005>
- Fiore, E., Van Tyne, D., & Gilmore, M. S. (2019). Pathogenicity of Enterococci. *Microbiology Spectrum*, 7(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0053-2018>

- Gaub, A., & Rahman, K. M. (2023). Evaluation of Antibiotic Resistance Mechanisms in Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(11), 1590. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12111590>
- Girlich, D., Laguide, M., Dortet, L., & Naas, T. (2020). Evaluation of the Revogene Carba C Assay for Detection and Differentiation of Carbapenemase-Producing Gram-Negative Bacteria. *Journal of clinical microbiology*, 58(4), e01927-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.01927-19>
- Gómez, J., Bonillo, C., Navarro, L. H., Torres, A. H., & Vázquez, E. G. (2017). *Estrategias para optimizar el uso de antibióticos en los hospitales*. Dialnet. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6317080>
- Gould, K. (2016). Antibiotics: from prehistory to the present day. *The Journal Of Antimicrobial Chemotherapy/Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(3), 572-575. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv484>
- Grau, S., Bou, G., Fondevilla, E., Nicolás, J., Rodríguez-Maresca, M., & Martínez-Martínez, L. (2013). How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 31 Suppl 4, 16–24. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(13\)70128-9](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(13)70128-9)
- Grau, S., Echeverría-Esnal, D., Gómez-Zorrilla, S., Navarrete-Rouco, M. E., Masclans, J. R., Espona, M., Gracia-Arnillas, M. P., Duran, X., Comas, M., Horcajada, J. P., & Ferrández, O. (2021). Evolution of Antimicrobial Consumption During the First Wave of COVID-19 Pandemic. *Antibiotics*, 10(2), 132. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020132>
- Green, S. B., Stover, K. R., Barber, K. E., Bouchard, J., Brown, M., Deri, C. R., Francis, B. J., Gauthier, T. P., Hayes, J. E., Marx, A., McGee, E. U., Mediwala, K. N., Musgrove, R. J., Slain, D., Stramel, S., Bland, C. M., & Bookstaver, P. B. (2021). A Baker's Dozen of Top Antimicrobial Stewardship Intervention Publications in 2020. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(9). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab422>
- Griffith, M., Postelnick, M., & Scheetz, M. H. (2012). Antimicrobial stewardship programs: methods of operation and suggested outcomes. *Expert Review Of Anti-infective Therapy*, 10(1), 63-73. <https://doi.org/10.1586/eri.11.153>
- Gutiérrez-Urbón, J. M., Gil-Navarro, M. V., Moreno-Ramos, F., Núñez-Núñez, M., Paño-Pardo, J. R., & Periañez-Párraga, L. (2019). Indicators of the hospital use of antimicrobial agents based on consumption. *PubMed*, 43(3), 94-100. <https://doi.org/10.7399/fh.11163>
- Hadi, H. A., Eltayeb, F., Balushi, S. A., Daghfal, J., Ahmed, F., & Mateus, C. (2024). Evaluation of Hospital Antimicrobial Stewardship Programs: Implementation, Process, Impact, and Outcomes, Review of Systematic Reviews. *Antibiotics*, 13(3), 253. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13030253>
- Hara, G. L., Kanj, S. S., Pagani, L., Abbo, L. M., Endimiani, A., Wertheim, H., Amábile-Cuevas, C. F., Tattevin, P., Mehtar, S., De Souza Cardoso, F., Ünal, S., & Gould, I. M. (2016). Ten key points for the appropriate use of antibiotics

- in hospitalised patients: a consensus from the Antimicrobial Stewardship and Resistance Working Groups of the International Society of Chemotherapy. *International Journal Of Antimicrobial Agents*, 48(3), 239-246. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.06.015>
- Héritier, C., Poirel, L., & Nordmann, P. (2006). Cephalosporinase over-expression resulting from insertion of ISAb₁ in *Acinetobacter baumannii*. *Clinical Microbiology And Infection*, 12(2), 123-130. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01320.x>
- Holmes, A., Moore, L., Sundsfjord, A., Steinbakk, M., Regmi, S., Karkey, A., Guerin, P. J., & Piddock, L. J. V. (2016). Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*, 387(10014), 176-187. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00473-0)
- Instituto de Salud Carlos III. (2019). Protocolo de vigilancia de las infecciones respiratorias agudas y resistencias antimicrobianas: MMR Nov 2017 (rev. Abril 2019). Recuperado de https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS%20IRAS%20Y%20RESISTENCIAS/PROTOCOLOS%20NUEVOS%202019%20IRAS/Protocolo-MMR_Nov2017_rev_Abril2019.pdf
- Jornada PRAN para el Uso Prudente de los Antibióticos. (2022). PRAN. <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/eventos/jornada-pran-para-el-uso-prudente-de-los-antibioticos>
- Ju, L., Cheng, Z., Fast, W., Bonomo, R. A., & Crowder, M. W. (2018). The Continuing Challenge of Metallo- β -Lactamase Inhibition: Mechanism Matters. *Trends In Pharmacological Sciences*, 39(7), 635-647. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.03.007>
- Lallana-Sáinz, E., J, D. D., Bueno-Blázquez, A., Yagüe-Águeda, R., Jiménez-Martínez, I., & Tormo-Domínguez, M. (2022). Programa de optimización del uso de antimicrobianos (PROA): análisis de indicadores basados en el consumo. *scielo.isciii.es*. <https://doi.org/10.4321/s1699-714x20210004000010>
- Lazzerini, M., Barbi, E., Apicella, A., Marchetti, F., Cardinale, F., & Trobia, G. (2020). Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *The Lancet. Child & Adolescent Health*, 4(5), e10-e11. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(20\)30108-5](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30108-5)
- Lepe, J. A., & Martínez-Martínez, L. (2022). Mecanismos de resistencia en bacterias gramnegativas. *Medicina Intensiva*, 46(7), 392-402. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.02.004>
- Livermore, D. M. (2001). Of Pseudomonas, porins, pumps and carbapenems. *The Journal Of Antimicrobial Chemotherapy/Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 47(3), 247-250. <https://doi.org/10.1093/jac/47.3.247>

- Lozano, C., & Torres, C. (2017). Actualización en la resistencia antibiótica en Gram positivos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 35, 2-8. [https://doi.org/10.1016/s0213-005x\(17\)30028-9](https://doi.org/10.1016/s0213-005x(17)30028-9)
- MacDougall, C., & Polk, R. E. (2005). Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. *Clinical Microbiology Reviews*, 18(4), 638-656. <https://doi.org/10.1128/cmr.18.4.638-656.2005>
- MacLaggan, T., Le, C. P., Iverson, K. A., Ellis, C., Allard, J., Wilcox-Carrier, T. J., & Smyth, D. (2018). The clinical impact of a urinary tract infection management bundle in a tertiary-care teaching hospital. *Infection Control And Hospital Epidemiology*, 40(1), 72-78. <https://doi.org/10.1017/ice.2018.276>
- Magiorakos, A., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., Harbarth, S., Hindler, J. F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., Paterson, D. L., Rice, L. B., Stelling, J., Struelens, M., Vatopoulos, A., Weber, J. T., & Monnet, D. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology And Infection*, 18(3), 268-281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
- Martínez-Martínez, L., & Calvo, J. (2010). Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28, 4-9. [https://doi.org/10.1016/s0213-005x\(10\)70035-5](https://doi.org/10.1016/s0213-005x(10)70035-5)
- Martínez-Martínez, L., & González-López, J. J. (2014). Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Types and molecular epidemiology. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 32, 4-9. [https://doi.org/10.1016/s0213-005x\(14\)70168-5](https://doi.org/10.1016/s0213-005x(14)70168-5)
- Martins, M. Á., Pérez, M. C., Reynaga, E., Ané, L. C., & Deltell, J. M. M. (2020). Novedades en la duración recomendada de los tratamientos antibióticos. *FMC. Formación Médica Continuada En Atención Primaria/FMC Formación Médica Continuada En Atención Primaria*, 27(5), 247-253. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2019.09.015>
- Masiá, M., Matoses, C., Padilla, S., Murcia, A., Sánchez, V., Romero, I., Navarro, A., Hernández, I., & Gutiérrez, F. (2008). Limited efficacy of a nonrestricted intervention on antimicrobial prescription of commonly used antibiotics in the hospital setting: results of a randomized controlled trial. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 27(7), 597-605. <https://doi.org/10.1007/s10096-008-0482-x>
- Matsuura, G. T., & Garrison, M. W. (2011). Antibiotic Collateral Damage: Resistance and Antibiotic-Associated Diarrhea. *Hospital Pharmacy*, 46(10), 758-768. <https://doi.org/10.1310/hpj4610-758>
- MAYO MARTINEZ, J.C., (2016). *Evaluación del impacto del programa de optimización de uso de antimicrobianos en un hospital de tercer nivel*. <https://repositorio.usj.es/handle/123456789/122?mode=full>

- Medeiros A. A. (1997). Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 24 Suppl 1, S19–S45. https://doi.org/10.1093/clinids/24.supplement_1.s19
- Medrano, F. L., Garrido, R. S. J., & Serrano, O. (2005). *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*. Dialnet. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3080203>
- Ministerio de Sanidad. (2023). *CertificaPROA: Normativa para la certificación de programas de optimización de uso de antimicrobianos en hospitales*. https://resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/2023-02/CertificaPROA%20Normativa%20HOSPITALARIOS_VF.pdf
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2014). *Proyecto RZ: Proyecto para la prevención y reducción de las infecciones del tracto urinario asociadas al uso de catéter urinario en las unidades de cuidados intensivos (UCI)*. https://seguridaddelpaciente.sanidad.gob.es/practicasSeguras/seguridadPacienteCritico/docs/PROYECTO_RZ_-_VERSION_FINAL_26MARZO_2014.pdf
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiología Médica. 9º ed. Barcelona. Elsevier, 2021.
- Navarro, F., Calvo, J., Cantón, R., Fernández-Cuenca, F., & Mirelis, B. (2011). Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(7), 524-534. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.03.011>
- Ohl, C. A., & Dodds Ashley, E. S. (2011). Antimicrobial stewardship programs in community hospitals: the evidence base and case studies. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 53 Suppl 1, S23–S30. <https://doi.org/10.1093/cid/cir365>
- O'Neill, J. (2016) Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. Review on Antimicrobial Resistance. Wellcome Trust and HM Government. https://amrreview.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
- Owens, R. C. (2008). Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century. *Diagnostic Microbiology And Infectious Disease*, 61(1), 110-128. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.02.012>
- Patel, D., Lawson, W., & Guglielmo, B. J. (2008). Antimicrobial stewardship programs: interventions and associated outcomes. *Expert review of anti-infective therapy*, 6(2), 209–222. <https://doi.org/10.1586/14787210.6.2.209>
- Pérez, D. D., Sorolla, M. L., Lago, S. G., & Osona, B. (2021). Impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en la asistencia a urgencias e ingresos de un hospital

- terciario. *Anales de Pediatría*, 94(2), 125-126. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.10.014>
- Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. (n.d.). *Recomendaciones sobre guías de tratamiento antimicrobiano*. Recuperado de <https://resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/recomendaciones-sobre-guias-de-tratamiento-antimicrobiano>
- Pollack, L. A., Plachouras, D., Sinkowitz-Cochran, R. L., Gruhler, H., Monnet, D., Weber, J. T., & Indicators, P. (2016). A Concise Set of Structure and Process Indicators to Assess and Compare Antimicrobial Stewardship Programs Among EU and US Hospitals: Results From a Multinational Expert Panel. *Infection Control And Hospital Epidemiology*, 37(10), 1201-1211. <https://doi.org/10.1017/ice.2016.115>
- Potron, A., Poirel, L., & Nordmann, P. (2015). Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *International Journal Of Antimicrobial Agents*, 45(6), 568-585. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.03.001>
- Ramírez, M. S., & Tolmasky, M. E. (2010). Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resistance Updates*, 13(6), 151-171. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2010.08.003>
- Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Protocolo de vigilancia y control de microorganismos multirresistentes o de especial relevancia clínico-epidemiológica (ProtocoloMMR). Madrid, 2016.
- Retamar, P., & Rodríguez-Baño, J. (2019). A step forward in the definition of antimicrobial stewardship indicators: Better measurements, better work. *PubMed*, 43(3), 77-78. <https://doi.org/10.7399/fh.11238>
- Rice, L. B. (2008). The Maxwell Finland Lecture: For the Duration-- Rational Antibiotic Administration in an Era of Antimicrobial Resistance and *Clostridium difficile*. *Clinical Infectious Diseases/Clinical Infectious Diseases (Online. University Of Chicago. Press)*, 46(4), 491-496. <https://doi.org/10.1086/526535>
- Rodríguez-Baño, J., Paño-Pardo, J. R., Álvarez-Rocha, L., Asensio, Á., Calbo, E., Cercenado, E., Cisneros, J. M., Cobo, J., Delgado, O., Garnacho-Montero, J., Grau, S., Horcajada, J. P., Hornero, A., Murillas-Angoiti, J., Oliver, A., Padilla, B., Pasquau, J., Pujol, M., Ruiz-Garbajosa, P., . . . Sierra, R. J. (2012). Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(1), 22.e1-22.e23. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.09.018>
- Rossi, F., Díaz, L., Wollam, A., Panesso, D., Zhou, Y., Rincón, S., Narechania, A., Xing, G., Di Gioia, T. S. R., Doi, A. M., Tran, T. T., Reyes, J., Munita, J. M., Carvajal, L. P., Hernandez-Roldan, A., Brandão, D., Van Der Heijden, I. M., Murray, B. E., Planet, P. J., . . . Arias, C. A. (2014). Transferable Vancomycin Resistance in a Community-Associated MRSA Lineage. *New England Journal Of Medicine/The New England Journal Of Medicine*, 370(16), 1524-1531. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1303359>

- Ruiz, J., Salavert, M., Ramírez, P., Montero, M., Castro, I., González, E., Romá, E., & Poveda, J. L. (2018). Implantación de un programa de optimización y uso racional de antimicrobianos en un modelo de área clínica médica [Antimicrobial stewardship programme implementation in a medical ward]. *Revista española de quimioterapia : publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 31(5), 419–426.
- Shaw, K. J., Rather, P. N., Hare, R. S., & Miller, G. H. (1993). Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microbiological Reviews*, 57(1), 138-163. <https://doi.org/10.1128/mr.57.1.138-163.1993>
- Shore, A. C., Deasy, E., Slickers, P., Brennan, G. I., O'Connell, B., Monecke, S., Ehricht, R., & Coleman, D. C. (2011). Detection of Staphylococcal Cassette Chromosome mec Type XI Carrying Highly Divergent mecA , mecI , mecR1 , blaZ , and ccr Genes in Human Clinical Isolates of Clonal Complex 130 Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 55(8), 3765-3773. <https://doi.org/10.1128/aac.00187-11>
- Siegel, J. D., Rhinehart, E., Jackson, M. M., & Chiarello, L. (2007). Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *American Journal Of Infection Control*, 35(10), S165-S193. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2007.10.006>
- Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. (2015). *Plan estratégico de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencia a los antibióticos*. <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/otrosdeinteres/seimc-dc-2015-plan-estrategico-antibioticos.pdf>
- Solé, M., Fàbrega, A., Cobos-Trigueros, N., Zamorano, L., Ferrer-Navarro, M., Ballesté-Delpierre, C., Reustle, A., Castro, P., Nicolás, J. M., Oliver, A., Martínez, J. A., & Vila, J. (2015). In vivo evolution of resistance of Pseudomonas aeruginosa strains isolated from patients admitted to an intensive care unit: mechanisms of resistance and antimicrobial exposure. *The Journal Of Antimicrobial Chemotherapy/Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(11). <https://doi.org/10.1093/jac/dkv228>
- Standiford, H. C., Chan, S., Tripoli, M., Weekes, E., & Forrest, G. N. (2012). Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infection control and hospital epidemiology*, 33(4), 338–345. <https://doi.org/10.1086/664909>
- Sulayyim, H. J. A., Ismail, R., Hamid, A. A., & Ghafar, N. A. (2022). Antibiotic Resistance during COVID-19: A Systematic Review. *International Journal Of Environmental Research And Public Health/International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 19(19), 11931. <https://doi.org/10.3390/ijerph191911931>
- TATFAR Reports and Publications. 2009 EU-U.S. Summit Declaration [Internet]. 2009. Available from: https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/nov-3-2009-summit-declaration_en0_508.pdf

- Tamma, P. D., & Cosgrove, S. E. (2011). Antimicrobial stewardship. *Infectious Disease Clinics Of North America*, 25(1), 245-260. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.11.011>
- Wagner B, Filice GA, Drekonja D, Greer N, MacDonald R, Rutks I, et al. Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35:1209–28.
- Wang, H., Chiu, C., Huang, C., Cheng, C., Lin, Y., Hsu, Y., Chen, C., Deng, S., & Leu, H. (2014). Blood culture-guided de-escalation of empirical antimicrobial regimen for critical patients in an online antimicrobial stewardship programme. *International Journal Of Antimicrobial Agents*, 44(6), 520-527. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.07.025>
- Will, W. R., & Fang, F. C. (2020). The evolution of MarR family transcription factors as counter-silencers in regulatory networks. *Current Opinion In Microbiology*, 55, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.01.002>
- World Health Organization. (2019). The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/WHOEMPIAU2019.11>
- Xu, X., Lin, D., Yan, G., Ye, X., Shi, W., Guo, Y., Zhu, D., Hu, F., Zhang, Y., Wang, F., Jacoby, G. A., & Wang, M. (2010). vanM , a New Glycopeptide Resistance Gene Cluster Found in *Enterococcus faecium*. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 54(11), 4643-4647. <https://doi.org/10.1128/aac.01710-09>
- Ya, K. Z., Win, P. T. N., Bielicki, J., Lambiris, M., & Fink, G. (2023). Association Between Antimicrobial Stewardship Programs and Antibiotic Use Globally. *JAMA Network Open*, 6(2), e2253806. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.53806>
- Yu, W., Zhao, L., Li, S., & Zhang, J. (2015). WHO: draft global action plan on antimicrobial resistance. *Chin J Clin Infect Dis*, 8(2), 97-101. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2015.02.001>
- Zay Ya, K., Win, P. T. N., Bielicki, J., Lambiris, M., & Fink, G. (2023). Association Between Antimicrobial Stewardship Programs and Antibiotic Use Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA network open*, 6(2), e2253806. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.53806>
- Zingg, W., Metsini, A., Gardiol, C., Balmelli, C., Behnke, M., Troillet, N., Widmer, A., & Pittet, D. (2019). Antimicrobial use in acute care hospitals: national point prevalence survey on healthcare-associated infections and antimicrobial use, Switzerland, 2017. *Euro Surveillance/Eurosurveillance*, 24(33). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2019.24.33.1900015>

8. Anexos

Anexo 1.

Clasificación AWaRe de la OMS (2019). Adaptado del The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use.

Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHOEMPIAU2019.11>

The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use

To assist in the development of tools for antibiotic stewardship at local, national and global levels and to reduce antimicrobial resistance, the Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification of antibiotics was developed – where antibiotics are classified into different groups to emphasize the importance of their appropriate use.

This classification is intended to be used as a tool for countries to better support antibiotic monitoring and stewardship activities. It is not intended as model for the inclusion of antibiotics on national essential medicine lists. Antibiotics classified under AWaRe and also included on the WHO Model Lists of Essential medicines are indicated in the worksheets

Antibiotic	Class	ATC code	Category	Listed on EML 2019
Amikacin	Aminoglycosides	J01GB06	Access	Yes
Amoxicillin	Penicillins	J01CA04	Access	Yes
Amoxicillin/clavulanic Acid	Beta lactam - beta lactamase inhibitor	J01CR02	Access	Yes
Ampicillin	Penicillins	J01CA01	Access	Yes
Ampicillin/sulbactam	Beta lactam - beta lactamase inhibitor	J01CR01	Access	No
Arbekacin	Aminoglycosides	J01GB12	Watch	No
Azithromycin	Macrolides	J01FA10	Watch	Yes
Azlocillin	Penicillins	J01CA09	Watch	No
Aztreonam	Monobactams	J01DF01	Reserve	No
Bacampicillin	Penicillins	J01CA06	Access	No
Benzathine benzylpenicillin	Penicillins	J01CE08	Access	Yes
Benzylpenicillin	Penicillins	J01CE01	Access	Yes
Biapenem	Carbapenems	J01DH05	Watch	No
Carbenicillin	Carboxypenicillins	J01CA03	Watch	No
Cefacetrile	First-generation cephalosporins	J01DB10	Access	No
Cefaclor	Second-generation cephalosporins	J01DC04	Watch	No
Cefadroxil	First-generation cephalosporins	J01DB05	Access	No
Cefalexin	First-generation cephalosporins	J01DB01	Access	Yes
Cefalotin	First-generation cephalosporins	J01DB03	Access	No
Cefamandole	Second-generation cephalosporins	J01DC03	Watch	No
Cefapirin	First-generation cephalosporins	J01DB08	Access	No
Cefatrizine	First-generation cephalosporins	J01DB07	Access	No
Cefazedone	First-generation cephalosporins	J01DB06	Access	No
Cefazolin	First-generation cephalosporins	J01DB04	Access	Yes

Cefbuperazone	Second-generation cephalosporins	J01DC13	Watch	No
Cefcapene pivoxil	Third-generation cephalosporins	J01DD17	Watch	No
Cefdinir	Third-generation cephalosporins	J01DD15	Watch	No
Cefditoren pivoxil	Third-generation cephalosporins	J01DD16	Watch	No
Cefepime	Fourth-generation cephalosporins	J01DE01	Watch	No
Cefetamet pivoxil	Third-generation cephalosporins	J01DD10	Watch	No
Cefixime	Third-generation cephalosporins	J01DD08	Watch	Yes
Cefmenoxime	Third-generation cephalosporins	J01DD05	Watch	No
Cefmetazole	Second-generation cephalosporins	J01DC09	Watch	No
Cefminox	Second-generation cephalosporins	J01DC12	Watch	No
Cefodizime	Third-generation cephalosporins	J01DD09	Watch	No
Cefonicid	Second-generation cephalosporins	J01DC06	Watch	No
Cefoperazone	Third-generation cephalosporins	J01DD12	Watch	No
Ceforanide	Second-generation cephalosporins	J01DC11	Watch	No
Cefoselis	Fourth-generation cephalosporins	to be assigned	Watch	No
Cefotaxime	Third-generation cephalosporins	J01DD01	Watch	Yes
Cefotetan	Second-generation cephalosporins	J01DC05	Watch	No
Cefotiam	Second-generation cephalosporins	J01DC07	Watch	No
Cefotiam hexetil	Second-generation cephalosporins	J01DC07	Watch	No
Cefoxitin	Second-generation cephalosporins	J01DC01	Watch	No
Cefozopran	Fourth-generation cephalosporins	J01DE03	Watch	No
Cefpiramide	Third-generation cephalosporins	J01DD11	Watch	No
Cefpirome	Fourth-generation cephalosporins	J01DE02	Watch	No
Cefpodoxime proxetil	Third-generation cephalosporins	J01DD13	Watch	No
Cefprozil	Second-generation cephalosporins	J01DC10	Watch	No
Cefradine	First-generation cephalosporins	J01DB09	Access	No
Cefroxadine	First-generation cephalosporins	J01DB11	Access	No
Ceftaroline fosamil	Fifth-generation cephalosporins	J01DI02	Reserve	No
Ceftazidime	Third-generation cephalosporins	J01DD02	Watch	Yes
Ceftazidime-avibactam	Third-generation cephalosporins	J01DD52	Reserve	Yes
Cefteram pivoxil	Third-generation cephalosporins	J01DD18	Watch	No
Ceftazole	First-generation cephalosporins	J01DB12	Access	No
Ceftibuten	Third-generation cephalosporins	J01DD14	Watch	No
Ceftizoxime	Third-generation cephalosporins	J01DD07	Watch	No
Ceftobiprole medocaril	Fifth-generation cephalosporins	J01DI01	Reserve	No
Ceftolozane-tazobactam	Fifth-generation cephalosporins	J01DI54	Reserve	No
Ceftriaxone	Third-generation cephalosporins	J01DD04	Watch	Yes
Cefuroxime	Second-generation cephalosporins	J01DC02	Watch	Yes
Chloramphenicol	Amphenicols	J01BA01	Access	Yes
Chlortetracycline	Tetracyclines	J01AA03	Watch	No
Ciprofloxacin	Fluoroquinolones	J01MA02	Watch	Yes
Clarithromycin	Macrolides	J01FA09	Watch	Yes
Clindamycin	Lincosamides	J01FF01	Access	Yes
Clofoctol	Phenol derivatives	J01XX03	Watch	No
Clometocillin	Penicillins	J01CE07	Access	No
Cloxacillin	Penicillins	J01CF02	Access	Yes
Colistin	Polymyxins	J01XB01	Reserve	Yes
Dalbavancin	Glycopeptides	J01XA04	Reserve	No
Dalfopristin-quinupristin	Streptogramins	J01FG02	Reserve	No
Daptomycin	Lipopeptides	J01XX09	Reserve	No
Delafoxacin	Fluoroquinolones	J01MA23	Watch	No
Dibekacin	Aminoglycosides	J01GB09	Watch	No
Dicloxacillin	Penicillins	J01CF01	Access	No
Dirithromycin	Macrolides	J01FA13	Watch	No
Doripenem	Carbapenems	J01DH04	Watch	No
Doxycycline	Tetracyclines	J01AA02	Access	Yes
Enoxacin	Fluoroquinolones	J01MA04	Watch	No
Ertapenem	Carbapenems	J01DH03	Watch	No
Eravacycline	Tetracyclines	J01AA13	Reserve	No
Erythromycin	Macrolides	J01FA01	Watch	No
Faropenem	Penems	J01DI03	Reserve	No
Fleroxacin	Fluoroquinolones	J01MA08	Watch	No
Flomoxef	Second-generation cephalosporins	J01DC14	Watch	No
Flucloxacillin	Penicillins	J01CF05	Access	No
Flumequine	Fluoroquinolones	J01MB07	Watch	No
Fosfomycin (IV)	Phosphonics	J01XX01	Reserve	Yes
Fosfomycin (oral)	Phosphonics	J01XX01	Watch	No
Fusidic Acid	Steroid antibacterials	J01XC01	Watch	No
Garenoxacin	Fluoroquinolones	J01MA19	Watch	No
Gatifloxacin	Fluoroquinolones	J01MA16	Watch	No
Gemifloxacin	Fluoroquinolones	J01MA15	Watch	No
Gentamicin	Aminoglycosides	J01GB03	Access	Yes
Imipenem/cilastatin	Carbapenems	J01DH51	Watch	No
Isepamicin	Aminoglycosides	J01GB11	Watch	No
Josamycin	Macrolides	J01FA07	Watch	No
Kanamycin	Aminoglycosides	J01GB04	Watch	No
Latamoxef	Third-generation cephalosporins	J01DD06	Watch	No
Levofloxacin	Fluoroquinolones	J01MA12	Watch	No
Lincomycin	Macrolides	J01FF02	Watch	No
Linezolid	Oxazolidinones	J01XX08	Reserve	Yes

Lomefloxacin	Fluoroquinolones	J01MA07	Watch	No
Lymecycline	Tetracyclines	J01AA04	Watch	No
Mecillinam	Penicillins	J01CA11	Access	No
Meropenem	Carbapenems	J01DH02	Watch	Yes
Meropenem-vaborbactam	Carbapenems	J01DH52	Reserve	Yes
Metacycline	Tetracyclines	J01AA05	Watch	No
Metronidazole (IV)	Imidazoles	J01XD01	Access	Yes
Metronidazole (oral)	Imidazoles	P01AB01	Access	Yes
Mezlocillin	Penicillins	J01CA10	Watch	No
Micronomicin	Aminoglycosides	to be assigned	Watch	No
Midecamycin	Macrolides	J01FA03	Watch	No
Minocycline (IV)	Tetracyclines	J01AA08	Reserve	No
Minocycline (oral)	Tetracyclines	J01AA08	Watch	No
Moxifloxacin	Fluoroquinolones	J01MA14	Watch	No
Nafcillin	Penicillins	J01CF06	Access	No
Neomycin	Aminoglycosides	J01GB05	Watch	No
Netilmicin	Aminoglycosides	J01GB07	Watch	No
Nitrofurantoin	Nitrofurantoin	J01XE01	Access	Yes
Norfloxacin	Fluoroquinolones	J01MA06	Watch	No
Ofloxacin	Fluoroquinolones	J01MA01	Watch	No
Oleandomycin	Macrolides	J01FA05	Watch	No
Omadacycline	Tetracyclines	to be assigned	Reserve	No
Oritavancin	Glycopeptides	J01XA05	Reserve	No
Oxacillin	Penicillins	J01CF04	Access	No
Oxytetracycline	Tetracyclines	J01AA06	Watch	No
Panipenem	Carbapenems	to be assigned	Watch	No
Pazufloxacin	Fluoroquinolones	J01MA18	Watch	No
Pefloxacin	Fluoroquinolones	J01MA03	Watch	No
Penamcillin	Penicillins	J01CE06	Access	No
Pheneticillin	Penicillins	J01CE05	Watch	No
Phenoxymethylpenicillin	Penicillins	J01CE02	Access	Yes
Piperacillin	Penicillins	J01CA12	Watch	No
Piperacillin/tazobactam	Beta lactam - beta lactamase inhibitor (anti-pseudomonal)	J01CR05	Watch	Yes
Pivampicillin	Penicillins	J01CA02	Access	No
Pivmecillinam	Penicillins	J01CA08	Access	No
Plazomicin	Aminoglycosides	to be assigned	Reserve	Yes
Polymyxin B	Polymyxins	J01XB02	Reserve	Yes
Pristinamycin	Streptogramins	J01FG01	Watch	No
Procaine benzylpenicillin	Penicillins	J01CE09	Access	Yes
Prulifloxacin	Fluoroquinolones	J01MA17	Watch	No
Ribostamycin	Aminoglycosides	J01GB10	Watch	No
Rifabutin	Rifamycins	J04AB04	Watch	No
Rifampicin	Rifamycins	J04AB02	Watch	No
Rifamycin	Rifamycins	J04AB03	Watch	No
Rifaximin	Rifamycins	A07AA11	Watch	No
Roxithromycin	Macrolides	J01FA06	Watch	No
Rufloxacin	Fluoroquinolones	J01MA10	Watch	No
Sisomicin	Aminoglycosides	J01GB08	Watch	No
Sitafloxacin	Fluoroquinolones	J01MA21	Watch	No
Sparfloxacin	Fluoroquinolones	J01MA09	Watch	No
Spectinomycin	Aminocyclitols	J01XX04	Access	Yes
Spiramycin	Macrolides	J01FA02	Watch	No
Spiramycin/metronidazole	Combination of antibiotics	J01RA04	Watch	No
Streptomycin	Aminoglycosides	J01GA01	Watch	No
Sulbenicillin	Penicillins	J01CA16	Watch	No
Sulfadiazine/trimethoprim	Trimethoprim - sulfonamide combinations	J01EE02	Access	No
Sulfamethizole/trimethoprim	Trimethoprim - sulfonamide combinations	J01EB02	Access	No
Sulfamethoxazole/trimethoprim	Trimethoprim - sulfonamide combinations	J01EE01	Access	Yes
Sulfametrole/trimethoprim	Trimethoprim - sulfonamide combinations	J01EE03	Access	No
Sulfamoxole/trimethoprim	Trimethoprim - sulfonamide combinations	J01EE04	Access	No
Sultamicillin	Beta lactam - beta lactamase inhibitor	J01CR04	Access	No
Tebipenem	Carbapenems	J01DH06	Watch	No
Tedizolid	Oxazolidinones	J01XX11	Reserve	No
Teicoplanin	Glycopeptides	J01XA02	Watch	No
Telavancin	Glycopeptides	J01XA03	Reserve	No
Telithromycin	Macrolides	J01FA15	Watch	No
Temocillin	Carboxypenicillins	J01CA17	Watch	No
Tetracycline	Tetracyclines	J01AA07	Access	No
Thiamphenicol	Amphenicols	J01BA02	Access	No
Ticarillin	Carboxypenicillins	J01CA13	Watch	No
Tigecycline	Glycylcyclines	J01AA12	Reserve	No
Tobramycin	Aminoglycosides	J01GB01	Watch	No
Tosufloxacin	Fluoroquinolones	J01MA22	Watch	No
Trimethoprim	Trimethoprim	J01EA01	Access	No
Vancomycin (IV)	Glycopeptides	J01XA01	Watch	Yes
Vancomycin (oral)	Glycopeptides	A07AA09	Watch	Yes

Anexo 2.

Autorización del estudio por parte del Comité de Ética de la Investigación-
Comisión de Investigación del Departamento de Salud de la Ribera



DEPARTAMENT DE SALUT DE
LA RIBERA

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN- COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

Dra. María Cuenca Torres, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación- Comisión de Investigación del Departamento de Salud de La Ribera de la Comunidad Valenciana, Hospital Universitario de La Ribera de Alzira.

CERTIFICA

Que esta Comisión ha evaluado la propuesta de la investigadora principal / responsable local **Olalla Martínez Macías**, Directoras de Tesis: **Matilde Merino Sanjuan, Virginia Pérez Doñate y Olalla martinez Macias** y doctorando: **Carla Rubio Arona** para que se realice el proyecto de investigación titulado: **“Evaluación de las intervenciones del programa de optimización de uso de antimicrobianos en el Departamento de Salud de La Ribera y estudio de indicadores”**

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Proyecto de Investigación en relación con los objetivos.

La capacidad de las investigadoras.

La adecuación del proyecto a los medios existentes en este Centro.

La adecuada elaboración y presentación de la Memoria.

La conveniencia e interés de los resultados para el Departamento de Salud y el Sistema Nacional de Salud.

Y que esta Comisión acepta que dicho proyecto sea realizado en el Departamento de Salud de La Ribera/ Hospital Universitario de La Ribera por las investigadoras: **Olalla Martínez Macías, Matilde Merino Sanjuan, Virginia Pérez Doñate y Carla Rubio Arona**

Lo que firmo en Alzira a 14 de diciembre de 2020.



GENERALITAT VALENCIANA
DEPARTAMENT DE SALUT DE LA RIBERA
Comisión de Investigación

Fdo.: Dra. MARÍA CUENCA TORRES