

Resultados de un programa hospitalario para la optimización del uso de los antimicrobianos basado en medidas educativas.

Nuevos diseños de intervención frente a las resistencias bacterianas.

TESIS DOCTORAL

Doctorando: José Molina Gil-Bermejo

Director: José Miguel Cisneros Herreros

Tutor: Jerónimo Pachón Díaz

Departamento de Medicina.

Universidad de Sevilla.



El **Dr. Jerónimo Pachón Díaz**, Profesor Emérito de la Universidad de Sevilla, como Tutor de la Tesis Doctoral, y el **Dr. José Miguel Cisneros Herreros**, Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Virgen del Rocío, como Director de la Tesis Doctoral,

CERTIFICAN:

Que la Tesis para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla titulada *“Resultados de un programa hospitalario para la optimización del uso de los antimicrobianos basado en medidas educativas. Nuevos diseños de intervención frente a las resistencias bacterianas”* ha sido realizada por el Licenciado D. José Molina Gil-Bermejo bajo nuestra supervisión, considerando que reúne los requisitos necesarios para su presentación.

Y para que conste los efectos oportunos, expiden la presente certificación en Sevilla a 1 de septiembre de 2021.

PACHON
DIAZ
JERONIMO
-
28377156D

Firmado digitalmente por
PACHON DIAZ JERONIMO -
28377156D
Nombre de
reconocimiento (DN):
c=ES,
serialNumber=IDCES-2837
7156D,
givenName=JERONIMO,
sn=PACHON DIAZ,
cn=PACHON DIAZ
JERONIMO - 28377156D
Fecha: 2021.09.04 18:55:39
+02'00'

Fdo.: Jerónimo Pachón Díaz

Tutor de la Tesis Doctoral

CISNEROS
HERREROS
JOSE
MIGUEL -
24160698A

Firmado digitalmente por
CISNEROS HERREROS JOSE
MIGUEL - 24160698A
Fecha: 2021.09.04 18:31:46
+02'00'

Fdo.: José Miguel Cisneros Herreros

Director de la Tesis Doctoral

AGRADECIMIENTOS

Este manuscrito es el resultado del esfuerzo colectivo de muchas personas, sin el que estas páginas nunca hubieran visto la luz.

Hace ya diez años, un gran equipo humano formado por farmacéuticos, intensivistas, pediatras, microbiólogos, preventivistas, infectólogos, investigadores..., decidió cambiar la realidad de mi hospital a través del proyecto del PRIOAM, una iniciativa que transformaría la percepción colectiva sobre los antibióticos en el centro y que ha tenido un enorme impacto sobre la salud de nuestros pacientes. Es el resultado de este esfuerzo común, precisamente, sobre el que se sustenta gran parte de esta tesis.

Mi incipiente trayectoria investigadora la debo a la dedicación, el esmero y la generosidad que ha tenido siempre para conmigo mi servicio. Recuerdo tardes enteras en casa de Jerónimo durante mi primer año de residencia, cuando me quedaba todo por aprender, y su paciencia infinita para guiarme, línea a línea, en mis primeros manuscritos. Tengo mucho que agradecer a la disponibilidad permanente de alguien con su trayectoria, que a pesar de una agenda imposible, siempre tuvo el tiempo y el consejo preciso para mí. A José Miguel debo agradecerle, ante todo, la confianza que siempre ha puesto en mí. Él ha sabido impulsarme hacia retos que a mí mismo me parecían inasequibles, y es a esta confianza a la que tanto debo en mi proceso de crecimiento profesional. Su trabajo como director de esta tesis ha sido igual

de inestimable. He aprendido mucho de sus enseñanzas sobre método científico, pero sobre todo, de su honestidad, creatividad y optimismo inagotables frente a las dificultades que han surgido en el largo camino de este proyecto. Elías, Elisa, Manu, Rafa, Juanlu... en el servicio nunca me han faltado maestros que me han permitido ver con mis propios ojos cómo la medida del buen médico no es otra que la verdadera dedicación por los pacientes. Y cómo la investigación clínica es una herramienta necesaria para ser mejores médicos con los pacientes que vendrán.

A todos ellos tengo que agradecer el médico que soy hoy, pero sobre todo el que me gustaría llegar a ser.

Si tengo alguna aptitud que me haya permitido avanzar en mi carrera profesional e investigadora, se la debo a mis padres. Ellos supieron educarme con su ejemplo en la importancia del esfuerzo, la honestidad, y la dedicación por los demás. Fueron estos los principios que, años después y sin saberlo ellos -que orbitaban lejos del mundo de la salud-, cristalizarían en mi vocación como médico. Si algo de estos valores ha quedado en mí, se lo debo a ellos.

No habría llegado hasta aquí sin Marta, mi mujer, ni mi hijo, Pedro. A ellos les debo las incontables horas que ha requerido este trabajo, y los abrazos que siempre me devolvieron a cambio cuando llegaba a casa, porque son ellos los que me han sostenido en los momentos más difíciles de este proyecto.

Nunca les podré agradecer lo suficiente la fortuna de haber construido juntos un hogar al que siempre estoy deseando volver, y que ha sido, en definitiva, la razón que ha hecho que todo esto mereciera la pena.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA RESULTANTE DE LA TESIS DOCTORAL

Artículos científicos:

- Molina J, Peñalva G, Gil-Navarro MV, Praena J, Lepe JA, Pérez-Moreno MA, Ferrándiz C, Aldabó T, Aguilar M, Olbrich P, Jiménez-Mejías ME, Gascón ML, Amaya-Villar R, Neth O, Rodríguez-Hernández MJ, Gutiérrez-Pizarraya A, Garnacho-Montero J, Montero C, Cano J, Palomino J, Valencia R, Álvarez R, Cordero E, Herrero M, Cisneros JM; PRIOAM team. **Long-Term Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections: A Quasi-Experimental Study of Interrupted Time-Series Analysis.** Clin Infect Dis. 2017 Nov 29;65(12):1992-1999. doi: [10.1093/cid/cix692](https://doi.org/10.1093/cid/cix692).
- Molina J, Nogue M, Lepe JA, Pérez-Moreno MA, Aguilar-Guisado M, Lasso de la Vega R, Peñalva G, Crespo-Rivas JC, Gil-Navarro MV, Salvador J, Cisneros JM. **Clinical impact of an educational antimicrobial stewardship program associated with infectious diseases consultation targeting patients with cancer: Results of a 9-year quasi-experimental study with an interrupted time-series analysis.** J Infect. 2019 Sep;79(3):206-211. doi: [10.1016/j.jinf.2019.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.07.002).
- Molina J, Montero-Mateos E, Praena-Segovia J, León-Jiménez E, Natera C, López-Cortés LE, Valiente L, Rosso-Fernández CM, Herrero M, Aller-García AI, Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Márquez-Gómez I, Álvarez-Marín R, Infante C, Roca C, Valiente-Méndez A, Pachón J, Reguera JM, Corzo-Delgado JE, Torre-Cisneros J, Rodríguez-Baño J, Cisneros JM. **Seven versus 14-days course of antibiotics for the treatment of bloodstream infections by Enterobacterales. A randomized, controlled trial.** 2021 Clinical Microbiology Infection (en prensa). doi: [10.1016/j.cmi.2021.09.001](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.001).

Ponencias y comunicaciones en congresos:

- José Molina, Manuel Noguera, José Antonio Lepe, Manuela Aguilar-Guisado, María Antonia Pérez-Moreno, Roberto Lasso de la Vega, Germán Peñalva, María Victoria Gil-Navarro, Javier Salvador, José Miguel Cisneros. **Impacto clínico de las interconsultas de Enfermedades Infecciosas asociadas a un programa de optimización del uso de antimicrobianos en una unidad de Oncología Médica de un hospital de tercer nivel.** XIX Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Granada, 2017.
- José Molina, Manuel Noguera, José Antonio Lepe, Manuela Aguilar-Guisado, María Antonia Pérez-Moreno, Roberto Lasso de la Vega, Germán Peñalva, María Victoria Gil-Navarro, Javier Salvador, José Miguel Cisneros. **Las interconsultas de Enfermedades Infecciosas asociadas a un PROA reducen la mortalidad y mejoran el uso de los antibióticos en los pacientes con cáncer.** XXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Bilbao, 2018.
- José Molina, Manuel Noguera, José Antonio Lepe, Manuela Aguilar-Guisado, María Antonia Pérez-Moreno, Roberto Lasso de la Vega, Germán Peñalva, María Victoria Gil-Navarro, Javier Salvador, José Miguel Cisneros. **An educational antimicrobial stewardship program added to Infectious Diseases experts' counselling is able to reduce mortality and improve antibiotic use in patients with cancer.** 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Madrid, 2018.
- José Molina, Manuel Noguera, José Antonio Lepe, Manuela Aguilar-Guisado, María Antonia Pérez-Moreno, Roberto Lasso de la Vega, Germán Peñalva, María Victoria Gil-Navarro, Javier Salvador, José Miguel Cisneros. **Impacto de un programa educativo de optimización del uso de antimicrobianos asociado a interconsultas de Enfermedades Infecciosas en pacientes con cáncer: estudio cuasi-experimental con series**

temporales interrumpidas. XVI Foro de Investigadores del IBIS. Sevilla, 2020.

- José Molina. **Duración óptima del tratamiento de la bacteriemia por enterobacterias. Resultados del ensayo clínico SHORTEN.** Ponencia en el XVII Foro de Investigadores del IBIS. Sevilla, 2021.

OTRA PRODUCCIÓN CIENTÍFICA RELACIONADA CON LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Artículos científicos:

- Retamar P., Martín ML, Molina J and del Arco A. **Evaluating the quality of antimicrobial prescribing: is standardisation possible?** Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2013 Sep;31 Suppl 4:25-30. doi: [10.1016/S0213-005X\(13\)70129-0](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(13)70129-0).
- Cisneros JM; Neth O; Gil-Navarro MV; Lepe-Jimenez JA; Jiménez-Parrilla F; Cordero E; Rodríguez-Hernández MJ; Amaya-Villar R; Cano J; Gutiérrez A; García-Cabrera E, and Molina J. **Global Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Prescribing Practice in a Tertiary Hospital Center.** Clinical Microbiology and Infection, 2014 Jan;20(1):82-8. doi: [10.1111/1469-0691.12191](https://doi.org/10.1111/1469-0691.12191).
- Molina J, Cisneros JM. **A Chance to Change the Paradigm of Outcome Assessment of Antimicrobial Stewardship Programs.** Clin Infect Dis. 2015 Sep 1;61(5):807-8. doi: [10.1093/cid/civ496](https://doi.org/10.1093/cid/civ496).
- Molina J, Peñalva G, Lepe JA, Valencia R, Gil-Navarro MV and Cisneros JM. **Novel Indicators for Enhancing the Clinical Outcome Metrics of Antimicrobial Stewardship Programs.** Infect Control Hosp Epidemiol. 2018 Jun;39(6):758-759. doi: [10.1017/ice.2018.65](https://doi.org/10.1017/ice.2018.65).

- Martín-Gutiérrez G, Peñalva G, Ruiz-Pérez de Pipaón M, Aguilar M, Gil-Navarro MV, Pérez-Blanco JL, Pérez-Moreno MA, Amaya-Villar R, Ferrándiz-Millón C, Gascón ML, Goycochea-Valdivia WA, Jiménez-Mejías ME, Navarro MD, Lepe JA, Alvarez-Marín R, Neth O, Guisado-Gil AB, Infante-Domínguez C, Molina J, Cisneros JM. **Efficacy and safety of a comprehensive educational antimicrobial stewardship program focused on antifungal use.** J Infect. 2020 Mar;80(3):342-349. doi: [10.1016/j.jinf.2020.01.002](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.01.002).
- Guisado-Gil AB, Infante-Domínguez C, Peñalva G, Praena J, Roca C, Navarro-Amuedo MD, Aguilar-Guisado M, Espinosa-Aguilera N, Poyato-Borrego M, Romero-Rodríguez N, Aldabó T, Salto-Alejandro S, Ruiz-Pérez de Pipaón M, Lepe JA, Martín-Gutiérrez G, Gil-Navarro MV, Molina J, Pachón J, Cisneros JM. **Impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial consumption and hospital-acquired candidemia and multidrug-resistant bloodstream infections.** Antibiotics (Basel). 2020 Nov 17;9(11):816. doi: [10.3390/antibiotics9110816](https://doi.org/10.3390/antibiotics9110816).
- Guisado-Gil AB, Aguilar-Guisado M, Peñalva G, Lepe JA, Espigado I, Rodríguez-Arbolí E, González-Campos J, Rodríguez-Torres N, Montero-Cuadrado MI, Falantes-González JF, Reguera-Ortega JL, Gil-Navarro MV, Molina J, Pérez-Simón JA, Cisneros JM. **Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship program on management of patients with hematological diseases.** Antibiotics (Basel). 2021 Jan 30;10(2):136. doi: [10.3390/antibiotics10020136](https://doi.org/10.3390/antibiotics10020136).

Ponencias, comunicaciones en congresos y otros documentos científicos:

- Molina J. **Indicadores de calidad de los programas de optimización de antimicrobianos.** Ponencia en el XVII congreso nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Valencia, 2014.

- Molina J, Fernández de Gamarra E, Gómez MA, *et al.* **Informe sobre el nivel de implementación de los programas de optimización de uso de antimicrobianos en los hospitales españoles. Situación específica en las unidades de Oncología.** Coordinador de la encuesta nacional y el documento conjunto elaborado por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Sociedad Española de Oncología Médica. Febrero 2019.
- Molina J, Fernández de Gamarra E, Gómez MA, Larrosa N, Arrazubi V, Cercenado E, Gudiol C, Hernández A, Nicolás J, Nieto P, Paño-Pardo JR, Pascual A, Calleja MA, Vera R and Cisneros JM. **A nationwide survey on the current status of antimicrobial stewardship programs in Spanish hospitals. Insights into the development of stewardship interventions in Oncology units.** 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Amsterdam, 2019.
- Molina J, Fernández de Gamarra E, Gómez MA, Larrosa N, Arrazubi V, Cercenado E, Gudiol C, Hernández A, Nicolás J, Nieto P, Paño-Pardo JR, Pascual A, Calleja MA, Vera R y Cisneros JM. **Resultados de una encuesta nacional sobre el nivel de implementación de los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) en los hospitales españoles. Situación específica de las intervenciones en pacientes con cáncer sólido.** XXIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid, 2019.

ÍNDICE

1. Introducción	
<i>La crisis de los antibióticos</i>	14
<i>La heterogeneidad en el uso de los antimicrobianos</i>	19
<i>La relevancia de la formación médica en el uso apropiado de los antibióticos</i>	22
<i>El fundamento de los programas de optimización de uso de antimicrobianos</i>	23
<i>Los tipos de intervención en los PROA</i>	28
<i>Áreas prioritarias de investigación para los PROA</i>	34
2. Fundamento	43
3. Hipótesis y objetivos	48
4. Método y resultados	
<i>Presentación de los artículos</i>	53
<i>Artículo 1</i>	56
<i>Artículo 2</i>	65
<i>Artículo 3</i>	72
5. Resumen global de resultados	111
6. Discusión general	116
7. Conclusiones	132
8. Bibliografía	136
9. Notas	147

Introducción

1. INTRODUCCIÓN

La crisis de los antibióticos.

La incorporación de los antibióticos a la práctica clínica a finales de los años 30 cambió de manera drástica el pronóstico de los pacientes con infecciones¹. En la actualidad, el valor de los antimicrobianos ha trascendido el marco del tratamiento de las enfermedades infecciosas, en tanto en cuanto han hecho viable la consecución de otros grandes retos para la Medicina como las cirugías de alta complejidad, los tratamientos quimioterápicos o los trasplantes. Ninguno de estos logros hubiera sido posible sin disponer de fármacos seguros y efectivos para tratar las infecciones que con frecuencia acompañan a estos procedimientos^{2,3}, ya que el riesgo sería inasumible.

La aparición de bacterias resistentes a los antibióticos ha sido un fenómeno conocido desde que comenzaron a utilizarse⁴. De manera invariable, las resistencias bacterianas han sucedido a la comercialización de cada una de las familias de antibióticos conforme se ha generalizado su uso (figura 1). Las betalactamasas de espectro extendido se describen en 1983, apenas tres años tras comercializarse las cefalosporinas de tercera generación⁵. En 1991, sólo cinco años después de desarrollarse el imipenem, fueron descritas las primeras carbapenemasas en aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*⁶, y tres años más tarde se observaban ya en aislados de enterobacterias⁷. Esta escalada ininterrumpida de resistencias alcanzó su punto álgido con la descripción en el año 2009 de un nuevo tipo de metalo-betalactamasa en cepas de enterobacterias aisladas en Nueva Delhi, capaz de conferir resistencia frente a la práctica totalidad de familias de antibióticos conocidas, y altamente eficiente en su diseminación⁸. En pocos años, estos mecanismos de resistencia alcanzaron una distribución global, constituyéndose en una causa frecuente de morbimortalidad en los cinco continentes⁹, y no sólo entre pacientes del medio hospitalario, sino también en individuos procedentes de la comunidad^{10,11}. Esta situación ha movido a la industria farmacéutica a desarrollar en los últimos años nuevos antibióticos activos frente a estos nuevos mecanismos, pero de nuevo, y apenas un año después de su comercialización, ya se han descrito resistencias a agentes de última generación como ceftazidima-avibactam o cefiderocol^{12,13}.

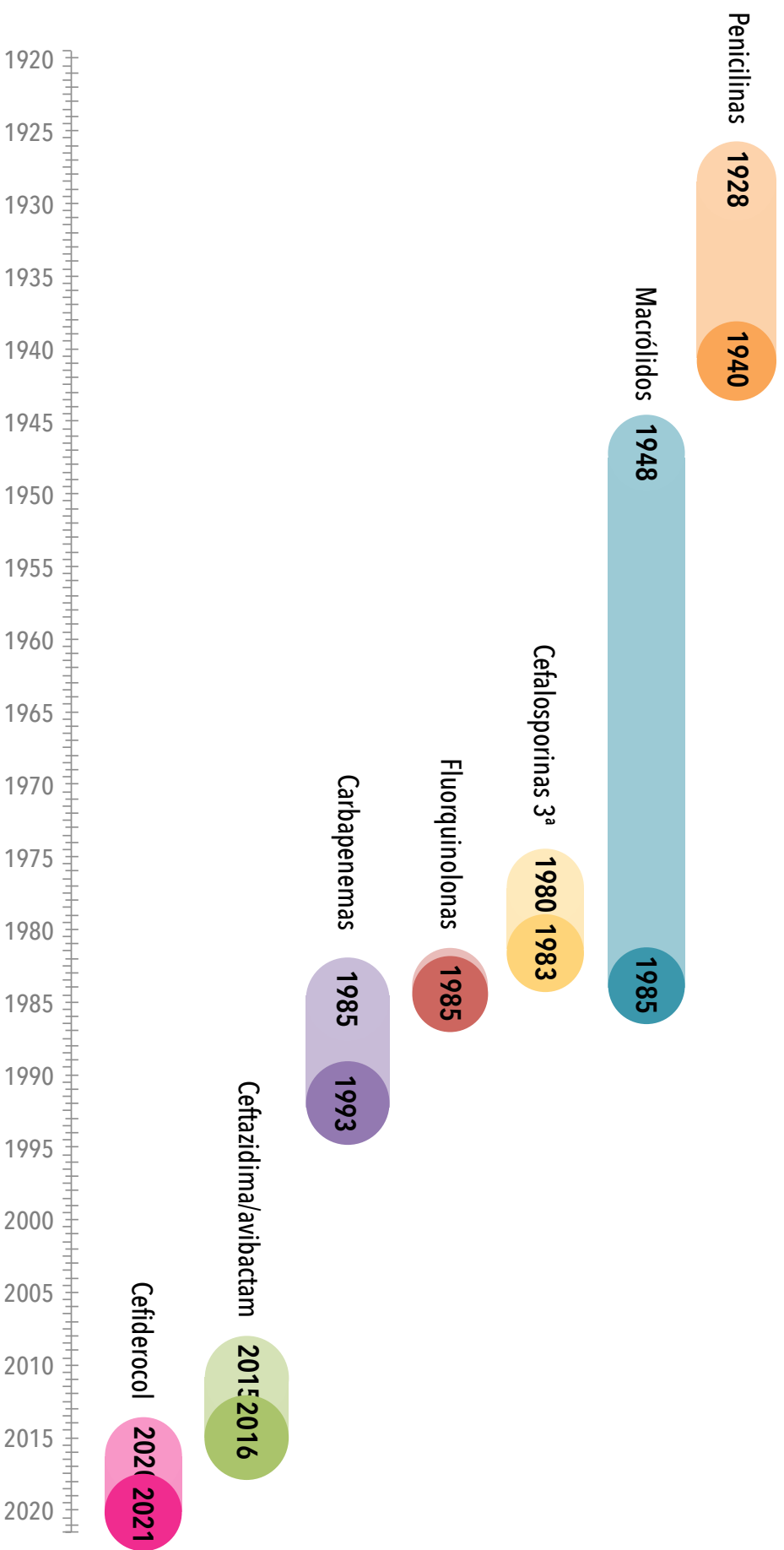


Fig. 1. Intervalo de tiempo transcurrido entre el año de comercialización de las principales familias de antibióticos y el año en que se describen por primera vez resistencias a dicha familia.

En definitiva, aunque el desarrollo de nuevos antibióticos ha tenido -y tiene- una indudable relevancia en la lucha contra las bacterias multirresistentes, la historia demuestra cómo esta estrategia para combatir las resistencias es por sí sola insuficiente, ya que su impacto se ha visto rápidamente ensombrecido por la aparición sistemática de fenotipos de resistencia cada vez más complejos.

En la actualidad, el impacto que las infecciones por bacterias multirresistentes tiene sobre la sociedad es enorme (figura 2). Un estudio de prevalencia elaborado por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica en el año 2018, estimaba que al año se producen en nuestro país hasta 180.000 casos de infecciones hospitalarias producidas por bacterias multirresistentes¹⁴. En la Unión Europea, las infecciones por bacterias multirresistentes producen al menos 25.000 muertes al año, condicionan 2,5 millones de días adicionales de estancia hospitalaria, y suponen un coste medio de 1.500 millones de euros cada año en términos de gastos directos y sociales⁹. Si no se detiene el incremento ininterrumpido de las resistencias, se estima que en el año 2050 producirán ya 10 millones de muertes al año en todo el mundo, superando las muertes anuales producidas actualmente por el cáncer, y supondrán un gasto de hasta 100 billones de dólares¹⁵. Esta situación ha apremiado a las instituciones sanitarias internacionales a señalar a las infecciones producidas

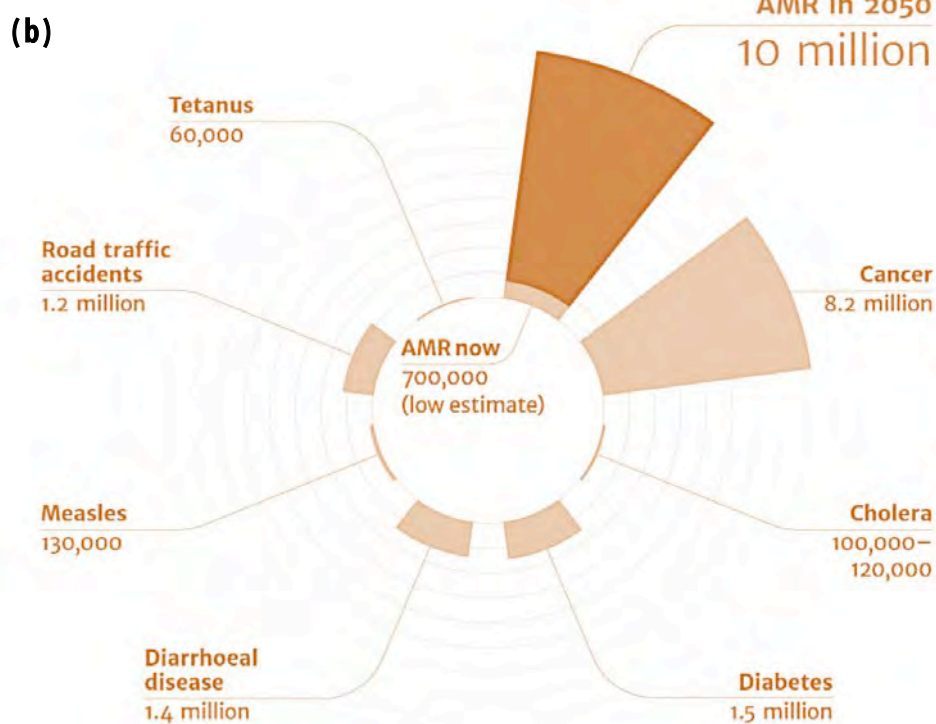
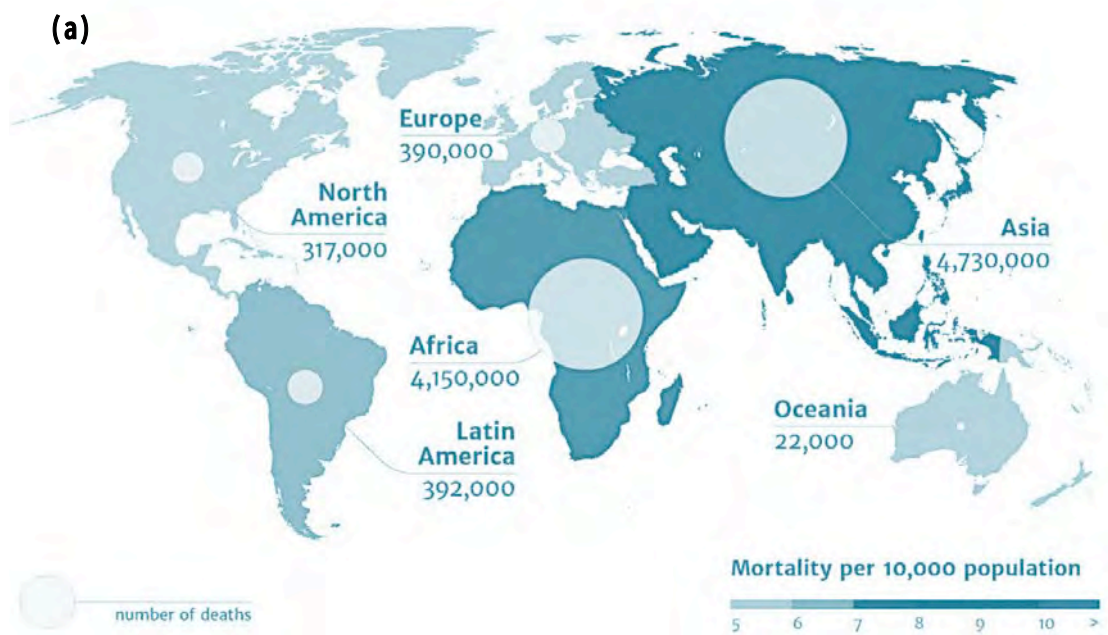


Fig. 2. Impacto de las resistencias bacterianas sobre la mortalidad mundial: (a) Número de muertes anuales por bacterias multirresistentes en los diferentes continentes y densidad de incidencia por 100.000 habitantes; (b) Número de muertes anuales producidas por bacterias multirresistentes (AMR) comparadas con otras causas de muerte, y estimación de crecimiento para el año 2050. Imágenes de: "Tackling Drug Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance"¹⁵.

por bacterias resistentes como un problema prioritario en Salud Pública^{9,16} que pone en riesgo la sostenibilidad de los avances alcanzados por la Medicina en las últimas décadas. Es necesario un abordaje urgente y multimodal con intervenciones que van desde medidas legislativas y presupuestarias contundentes que aborden las necesidades de inversión en este problema de salud, al impulso programas de vigilancia de resistencias en humanos y animales, campañas de concienciación social, el desarrollo de mejores técnicas de diagnóstico microbiológico rápido, la promoción de las vacunas y de las medidas de higiene comunitaria en los países en vías de desarrollo, o el estímulo de programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) eficaces en los centros sanitarios¹⁵.

La heterogeneidad en el uso de los antimicrobianos.

Existen notables diferencias en la manera de prescribir los antimicrobianos en distintas áreas geográficas. Se calcula que en torno a un 32% de los pacientes ingresados en hospitales de Europa reciben tratamiento antibiótico, pero esta cifra no es homogénea en todos los países, oscilando entre las 2,5 dosis diarias definidas por 1.000 habitantes/día (DHD) de Reino Unido, y las 0,8 DHD de Holanda en el año 2019 (figura 3a). En España, se estima en un 47% la prevalencia de pacientes hospitalizados que reciben tratamiento antibiótico, determinando un consumo de 1,63 DHD, y situándose entre los tres países de Europa con mayor uso de carbapenemas¹⁷.

En Atención Primaria la media de consumo en Europa fue de 17,3 DHD en el año 2019. Los datos reportados para España (23,1 DHD) superan a la media europea y quedan lejos del consumo registrado en países como Holanda (8,7 DHD), a pesar de que los datos aportados por nuestro país excluyen las prescripciones no financiadas por el Sistema Nacional de Salud¹⁸. Incluso dentro del territorio español, existe una elevada heterogeneidad en el consumo de antibióticos, que puede variar desde consumos por debajo de 1 DHD en los hospitales catalanes o andaluces, a cifras por encima de 2 DHD en los hospitales de Castilla La Mancha o Galicia¹⁹ (figura 3b).

Diferencias tan sustanciales en el consumo no se justifican por una mayor incidencia de infecciones o por el perfil de resistencias bacterianas en cada área¹⁶, sino que existen factores sociales, culturales y económicos que explican en gran medida estas diferencias interterritoriales²⁰. Así, rasgos socioculturales más propios de los países mediterráneos, como el temor a la incertidumbre o la necesidad de reafirmar la propia autoridad, han demostrado en extensos estudios sociológicos tener impacto en la manera de prescribir antimicrobianos o sobre las expectativas de los propios pacientes sobre la indicación de antibióticos. Estas diferencias culturales son tangibles en la práctica cotidiana, no solo como mecanismos que perpetúan el uso inapropiado de los antibióticos, sino también como auténticos obstáculos a

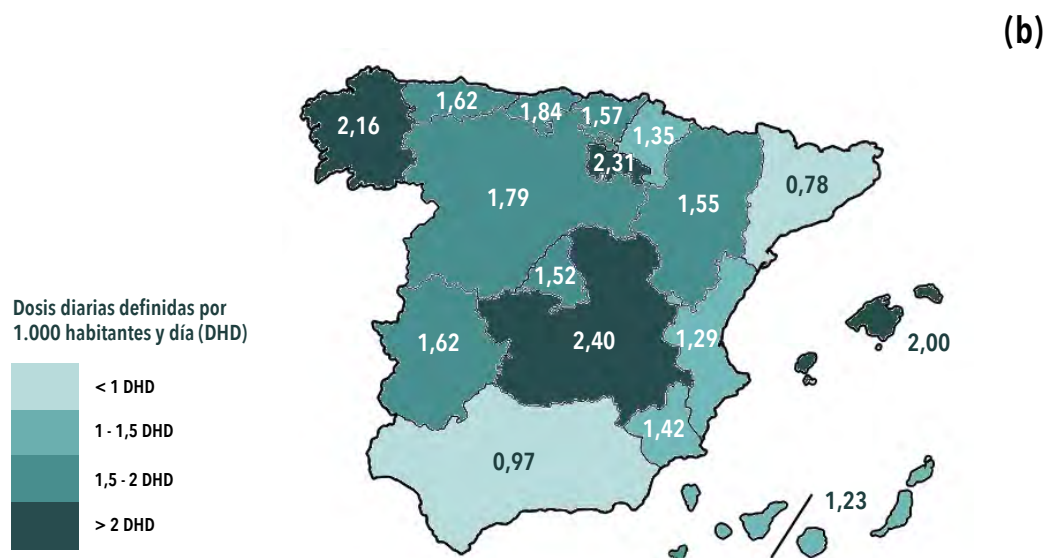
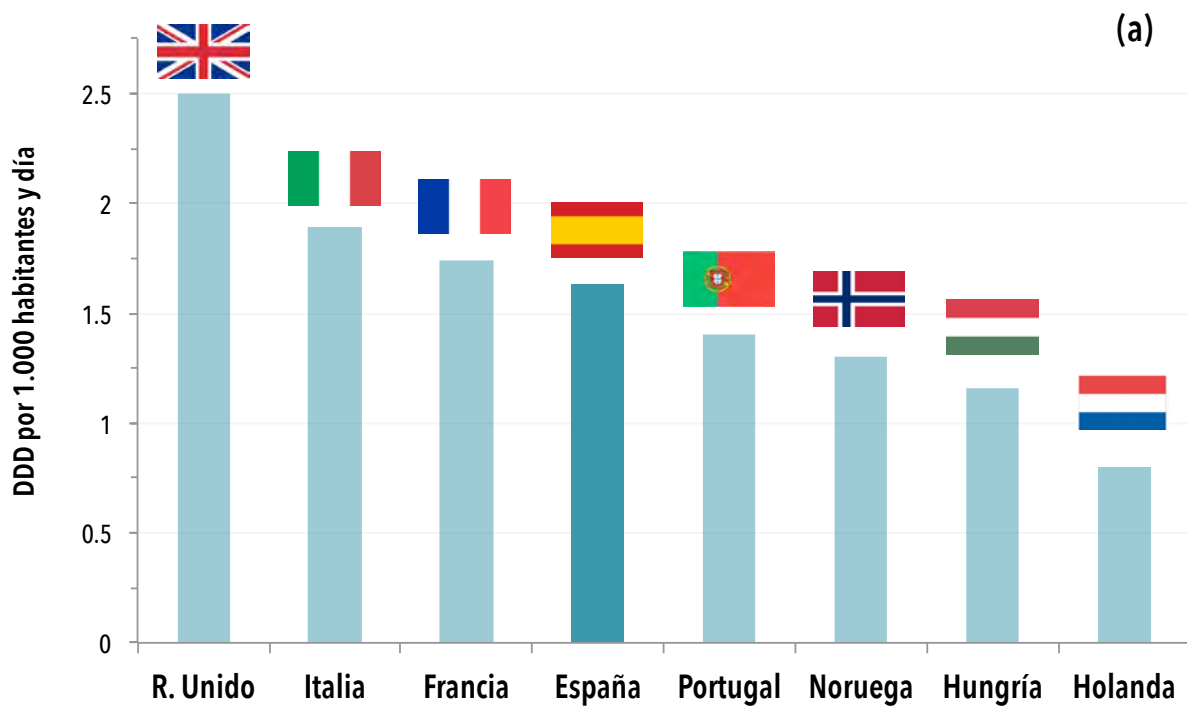


Fig. 3. Variabilidad interterritorial en el consumo hospitalario de antimicrobianos del grupo J01 en el año 2019, medido en dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día (DHD): (a) Diferencias entre los países europeos. Datos obtenidos del European Centre for Disease Prevention and Control¹⁷; (b) Diferencias entre las Comunidades Autónomas españolas. Datos obtenidos del Plan Nacional frente a las Resistencias a Antibióticos²⁰.

considerar para la implementación de medidas que pretendan modificar el uso tradicional de los mismos²⁰.

La relevancia de la formación médica en el uso apropiado de los antibióticos.

Los factores individuales del propio prescriptor también condicionan de forma relevante el uso de los antimicrobianos. Prescribir antibióticos constituye un acto cotidiano en la práctica clínica de médicos de todas las especialidades, pero lo cierto es que la cantidad de conocimiento científico generado en la última década es tal, que su incorporación a la práctica diaria es difícil para los especialistas cuyo cuerpo principal de formación continuada no son las infecciones^{21,22}. Esta falta de conocimiento es suplida con frecuencia con un sobreuso de los antibióticos de amplio espectro o con una duración injustificadamente prolongada de los tratamientos^{23,24}, de modo que se estima que hasta un 40-50% de las prescripciones de antimicrobianos realizadas en los hospitales son inapropiadas^{23,25}. De manera muy ilustrativa, una encuesta realizada a residentes de Medicina Interna españoles revelaba que casi la mitad se reconocía inseguro en situaciones habituales, como decidir la duración del tratamiento antimicrobiano, elegir o no un tratamiento combinado, o al no prescribir antibióticos en síndromes febriles de causa incierta²⁴. Otra encuesta realizada a intensivistas de 16 unidades de cuidados intensivos de Estados Unidos demostró tasas de errores de más del 60% en cuestionarios sobre la actividad de antibióticos de uso habitual, y sólo el 40%

se reconocía confiado en la interpretación de antibiogramas convencionales de bacterias resistentes²⁶. En otro cuestionario realizado a más de 600 pediatras de toda Europa, un 43% sobreestimaba habitualmente el riesgo de no prescribir antibióticos por infecciones respiratorias comunes, asociándose este perfil de respuesta a un consumo muy elevado de estos fármacos²⁷.

Parece claro, pues, que uno de los principales problemas que sustentan el uso inapropiado de los antibióticos es el conocimiento insuficiente de las enfermedades infecciosas y su tratamiento, una patología naturalmente transversal -en tanto en cuanto afecta a pacientes atendidos por cualquier profesional sanitario-, pero a la vez extremadamente compleja. Este escenario define, por tanto, una necesidad ineludible de aumentar el nivel de conocimiento sobre el uso racional de antibióticos del conjunto de profesionales médicos como un elemento principal en la lucha contra la expansión de las resistencias bacterianas.

El fundamento de los programas de optimización del uso de antimicrobianos.

Desafortunadamente, las diferencias en el uso de antibióticos no son inocuas. Aunque son varias las causas que explican la rápida expansión de las resistencias bacterianas, el abuso de los antimicrobianos es, sin duda, uno de sus principales vectores²⁸. Son muchos los estudios que han probado una relación directa entre el consumo de antibióticos y la densidad de incidencia

de resistencias bacterianas. Estudios poblacionales con datos agregados de 27 países europeos demostraron una relación lineal inversa entre las tasas de neumococo sensible a penicilina y macrólidos y el número de envases de estos antibióticos consumidos por día y 1.000 habitantes en cada país²⁹. Otro estudio poblacional realizado en 64 unidades de cuidados intensivos alemanas demostró una fuerte correlación entre el uso de quinolonas y cefalosporinas de tercera generación y la proporción de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* resistentes a cefalosporinas, así como entre el consumo de carbapenemas y la tasa de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenemas³⁰. Por ello, el uso racional de los antibióticos será un elemento clave en el control de las resistencias microbianas.

Es por esto que las instituciones sanitarias internacionales han instado a los gobiernos de los distintos países a desarrollar con urgencia programas eficaces que permitan mejorar el uso de los antimicrobianos en los centros sanitarios^{15,31}. Movida por esta necesidad de mejorar el uso de los antibióticos como vía para controlar el problema de las resistencias, en la actualidad existe un gran interés en la comunidad científica por identificar qué intervenciones son más eficaces para influir sobre los prescriptores para mejorar el uso de los antibióticos, y esto se ha traducido en un incremento exponencial en el número de publicaciones relacionadas con este tipo de

programas (figura 4). Sin embargo, la evidencia que avala su eficacia es aún insuficiente. Un metaanálisis reciente observó cómo hasta un 65% de los estudios publicados sobre PROA desarrollados en hospitales no reunían una calidad metodológica elemental para la extracción de conclusiones útiles, y esto no ha mejorado significativamente a lo largo de los últimos años^{32,33}.

Y es que el impacto real de los PROA es aún hoy un debate abierto. Muchos de los estudios se han limitado a demostrar reducciones en el consumo de antibióticos, en el gasto farmacéutico o en la tasa de tratamientos inapropiados que no se ajustan a las guías clínicas^{32,34}. Aunque estos

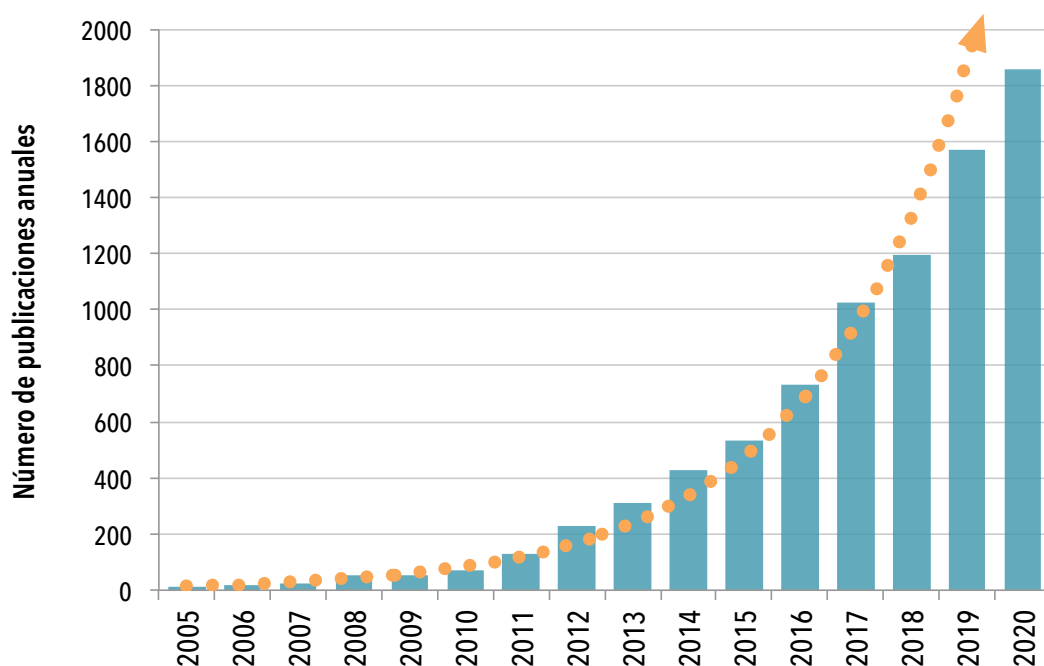


Fig 4. Evolución del número de publicaciones registradas en PubMed relacionadas con los programas de optimización del uso de los antimicrobianos. Datos obtenidos de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.

indicadores son de enorme utilidad para evaluar el funcionamiento de los PROA, en ningún caso deberían sustituir a la razón de ser última de estos programas, que no es otra que mejorar el pronóstico de las infecciones y evitar los efectos deletéreos que tienen para los pacientes las infecciones por bacterias resistentes. Por tanto, variables como el consumo o la calidad de las prescripciones siempre deberán ser considerados como indicadores de proceso, y no de resultado³⁵. No se debería renunciar a medir la efectividad de estos programas mediante indicadores verdaderamente trascendentes, como el impacto sobre la morbilidad de las infecciones graves o la incidencia global de infecciones por microorganismos resistentes³³.

Afortunadamente, cada vez son más los trabajos que en los últimos años han empezado a evaluar estos parámetros, pero aún así, los datos disponibles sobre estos otros indicadores más exigentes son aún insuficientes³². Dado que la implementación de los PROA se ha seguido habitualmente de una reducción en el consumo de antibióticos, la evaluación de su impacto clínico se ha limitado con frecuencia en documentar la ausencia de incremento de la mortalidad atribuible a infecciones. Aunque sin duda se trata de un indicador relevante en tanto en cuanto establece la seguridad del PROA, aún es necesario demostrar de manera fehaciente que un uso prudente de los antibióticos mejora el pronóstico de los pacientes con

infecciones de una manera más contundente: reduciendo la mortalidad de las infecciones graves, la estancia hospitalaria o los reingresos no programados, disminuyendo la incidencia de infecciones postquirúrgicas o de reacciones adversas a fármacos, a modo de ejemplo^{36,37}.

En lo que respecta a la medición del impacto de los PROA sobre la ecología bacteriana, la información disponible también es incompleta. El efecto sobre las resistencias puede ser difícil de demostrar, ya que requiere una evaluación suficiente de los datos pre-intervención, y porque son muchos los elementos que dificultan su análisis (bajas tasas de incidencia, interferencia con programas de control de las infecciones, relación causa-efecto diferida en el tiempo, etc.). Numerosos trabajos han mostrado reducciones en las resistencias bacterianas sin probar un impacto sobre el consumo global de antibióticos^{38,39} o viceversa^{40,41}, haciendo difícil establecer en estos casos una relación causal entre ambos fenómenos. En otros casos, algunos autores se han limitado a medir el impacto que tiene la restricción de antibióticos concretos sobre los mecanismos de resistencia con que éstos se relacionan de manera directa^{42,43}. Esta manera de evaluar los efectos de los PROA ha demostrado ser insuficiente, ya que es bien sabido que a este tipo de medidas puede asociarse un incremento compensador en el uso de otros antibióticos (el denominado fenómeno del globo constreñido o *"squeezing balloon"*), y por ende de otros mecanismos de resistencia que pueden pasar

inadvertidos al evaluador⁴⁴. Finalmente, los efectos sobre las resistencias se han evaluado a corto plazo de manera casi invariable (a menudo por periodos incluso inferiores a 12 meses), siendo muy escasos los estudios que han demostrado una reducción sostenida de las resistencias durante periodos de más de dos años³². Por todo ello, es patente que aún carecemos de datos sólidos que prueben que intervenciones dirigidas a promover el uso racional de los antimicrobianos sean capaces de revertir de manera global el incremento secular de los diversos mecanismos de resistencia.

En definitiva, es preciso continuar avanzando en la producción de conocimiento científico útil, estableciendo objetivos más exigentes que trasciendan los puramente económicos, y que demuestren al fin de manera sólida beneficios netos de los PROA a largo plazo sobre el pronóstico de las infecciones y sobre la ecología microbiana global de los centros sanitarios en que se aplican.

Los tipos de intervención en los PROA.

La manera más eficiente para ejecutar un PROA es un área de incertidumbre. Se han publicado muy diversas intervenciones dirigidas a modificar el uso de los antimicrobianos, pero la heterogeneidad de los diseños y sus resultados hace difícil establecer comparaciones ³² (tabla 1).

Tabla 1. Efecto promedio publicado para los distintos tipos de intervención sobre las prescripciones de antibióticos realizadas en atención hospitalaria y atención primaria^{34,45}.

TIPO DE INTERVENCIÓN	EFECTO MEDIO SOBRE LAS PRESCRIPCIONES	
	Hospital	A. Primaria
Intervenciones restrictivas		
Formularios de petición de antibióticos restringidos	7%	-
Aprobación previa de prescripciones	25%	-
Revisión y modificación de prescripciones	40%	-
Medidas de retirada de antibióticos (limitar la disponibilidad)	60%	-
Restricciones de financiación	-	Variable
Intervenciones no impositivas		
Formación general (material impreso, conferencias...)	12%	9%
Formación en habilidades comunicativas	-	33%
Auditar y retroalimentar con datos de consumo de antibióticos	22%	18%
Recordatorios	22%	21%
Revisión de prescripciones y formación entre pares (" <i>audit and feedback</i> ")	35%	20%
Intervenciones estructurales		
Sistemas electrónicos de soporte para la decisión clínica	8%	18%
Diagnóstico microbiológico rápido	15%	21%
Biomarcadores (proteína C reactiva, procalcitonina)	26%	28%

En general, las intervenciones pueden clasificarse en tres grupos: intervenciones impositivas (o restrictivas), intervenciones no impositivas (o persuasivas) e intervenciones estructurales. Las intervenciones impositivas son aquellas que ejercen una restricción sobre las prescripciones de antibióticos en un centro, y en general se dirigen a un único antibiótico o grupo de antibióticos seleccionados por su relevancia epidemiológica o por su coste económico⁴⁶. Las medidas no impositivas o persuasivas pretenden propiciar el uso racional de los antibióticos a través de recomendaciones individuales para mejorar los tratamientos prescritos, o bien a través de la formación o la facilitación de datos a los prescriptores⁴⁷. Las medidas estructurales consisten en la implementación de medios técnicos o infraestructuras que facilitan la prescripción correcta de antibióticos⁴⁸.

Las medidas restrictivas han demostrado ser eficaces para reducir no sólo el consumo de determinados antimicrobianos, sino también los mecanismos de resistencia directamente relacionados con los antibióticos que se restringen^{43-45,49-52}. El impacto de este tipo de medidas suele ser más rápido que el que se observa para las medidas no impositivas, aunque su efecto tiende a reducirse con el tiempo, siendo semejantes los efectos de ambas a medio plazo⁴⁵. Sin embargo, en la literatura también se describen limitaciones importantes para este tipo de intervenciones. Por su propia naturaleza, tienden a ser peor aceptadas por los prescriptores, que a menudo pueden

entenderlas como una merma en la propia autonomía, y no son pocos los centros en que los prescriptores encuentran vías para eludirlas^{53,54}. Más importante aún, las restricciones sobre un determinado agente o agentes puede inducir a los prescriptores a priorizar el uso de otros antibióticos, y esto a su vez tener consecuencias indeseadas sobre la ecología microbiana local, seleccionando resistencias en ocasiones más problemáticas que las que se querían evitar^{44,49,52,55}.

Las medidas persuasivas (o no impositivas) también han demostrado ser eficaces^{38,45,56,57}, aunque su efecto suele ser más diferido en el tiempo comparado con las medidas restrictivas³². Las medidas basadas en auditorías y recomendaciones no impositivas sobre tratamientos inapropiados han probado tener un gran impacto sobre el uso de los antibióticos, atribuyéndoseles una capacidad para modificar el consumo de entre el 20 y el 50%^{40,45,58-62}, pero son menos los trabajos que hayan demostrado algún impacto sobre las resistencias bacterianas^{45,60}. Además, este tipo de intervenciones suelen requerir una gran cantidad de tiempo del equipo que las desarrolla, al basarse en revisiones caso a caso de cada prescripción, por lo que en general tienen que dirigirse exclusivamente a un grupo de antibióticos, fundamentalmente aquellos de mayor espectro o coste⁴⁵. Además, esta estrategia para dirigir las intervenciones puede no ser siempre óptima, ya que obvia la evaluación de tratamientos antibióticos inadecuados

por insuficientes y también la de antibióticos de menor espectro relacionados con la selección de resistencias, como las quinolonas o las cefalosporinas^{63,64}. Las intervenciones con base educativa tienen muchas ventajas teóricas, ya que abordan el problema radical de la prescripción inapropiada (un conocimiento insuficiente) de una manera más global, y suelen ser mejor aceptadas por los prescriptores, que en este caso no ven amenazada su capacidad de decisión²⁰. Sin embargo, no todas las intervenciones educativas han demostrado tener igual efectividad. Las medidas basadas en la educación pasiva (conferencias, reparto de material impreso, difusión de guías locales, etc.) tienen un impacto muy marginal sobre el uso de los antibióticos^{45,65,66}, mientras que los métodos de educación activa, tales como la formación con casos ilustrativos de realidades cotidianas para el prescriptor (*'case-vignettes'*) o la retroalimentación con datos individualizados de consumo de antibióticos suelen tener un mayor impacto en los prescriptores^{45,66}. Aunque en teoría la formación de los prescriptores incide directamente sobre la raíz del problema del uso inapropiado de antimicrobianos (el conocimiento insuficiente sobre las enfermedades infecciosas) en la literatura este tipo de intervenciones se ha combinado habitualmente con otros procedimientos de control de uso de antibióticos, por lo que el valor añadido real que suponen por sí mismas ha sido cuestionado por algunos autores^{45,65,66}.

Las medidas estructurales consisten en la implementación de recursos técnicos que facilitan el proceso de prescripción de antibióticos, como los sistemas electrónicos de soporte para la decisión clínica⁶⁷, las técnicas de diagnóstico microbiológico rápido^{68,69} o el uso de biomarcadores^{69,70}. Todos estos elementos se han mostrado útiles para mejorar el uso de antibióticos, pero siempre deben ser posicionadas como herramientas auxiliares a un programa más integral de intervención, ya que su efecto cuando se utilizan de manera aislada suele ser marginal. Así, la implementación de técnicas de diagnóstico rápido microbiológico basados en biología molecular ha mostrado reducir la mortalidad de las infecciones graves, la estancia hospitalaria y mejorar la calidad de las prescripciones, pero solo cuando se han implementado asociadas a un PROA que traslada sus resultados a modificaciones efectivas en el tratamiento de los pacientes⁶⁸. El uso de biomarcadores como la procalcitonina ha mostrado buenos resultados en la reducción de la duración o de la prescripción innecesaria de antibióticos en pacientes con infección respiratoria⁷⁰, pero de nuevo no han tenido impacto cuando se han implementado en centros con buena adherencia previa a las recomendaciones de las guías de práctica clínica⁷¹, ni en otros con rutinas muy arraigadas de uso intensivo de antimicrobianos⁷². Los sistemas electrónicos de soporte a la decisión clínica han permitido mejorar la adherencia a las guías locales de antibioterapia en diversos estudios, pero la mayoría de ellos no han evaluado su impacto clínico sobre el pronóstico de

las infecciones o las resistencias bacterianas⁶⁷. Dado que el principal obstáculo para la implementación de las medidas estructurales suele ser el coste, es indispensable un análisis detallado previo de las necesidades prioritarias del centro en que se desarrollan, y siempre deben ser integradas dentro de programas de intervención más amplios que garanticen su eficiencia.

Parece claro, por tanto, que cada tipo de intervención presenta sus propias fortalezas y limitaciones. Posiblemente no existe un único programa idóneo para todos los escenarios, sino que para influir con éxito en el uso de los antibióticos será imprescindible diseñar intervenciones plásticas que individualicen por una parte los problemas prioritarios a abordar en cada momento y por otra los recursos humanos y técnicos disponibles en cada centro.

Áreas prioritarias de investigación para los PROA.

Quince años después de la definición del concepto de PROA⁶⁵, la cantidad de evidencia generada al respecto ha sido notable, si bien, tal y como se ha expuesto, siguen existiendo áreas importantes de incertidumbre. Distintos paneles de expertos han intentado definir las áreas prioritarias de desarrollo que tienen por delante los PROA, basándose en las carencias de las que aún hoy adolece la evidencia publicada, con el objetivo de orientar la

investigación clínica en este ámbito en los próximos años de una manera lo más eficiente posible⁷³⁻⁷⁶. En la mayoría de documentos, las prioridades definidas podrían agruparse en cuatro bloques fundamentales (tabla 2).

a) *Generar nueva evidencia para optimizar el uso de antimicrobianos en la práctica clínica.* Las guías de práctica clínica de los síndromes infecciosos más prevalentes siguen careciendo hoy de recomendaciones sólidas sobre aspectos tan relevantes para el uso apropiado de antimicrobianos como son la duración de los tratamientos, las pautas óptimas de dosificación, o el papel de las medidas no farmacológicas de tratamiento como el control del foco. Asimismo, la evidencia disponible para poblaciones clínicamente relevantes, como los pacientes inmunodeprimidos, obesos, niños o ancianos es muy escasa, y a menudo han sido excluidas de los ensayos clínicos que sustentan las recomendaciones en estas guías^{75,76}.

b) *Definir las intervenciones y estrategias de implementación más eficientes en diferentes ámbitos.* Es necesario avanzar en la evaluación de los procesos de las intervenciones para definir cuáles son los elementos de estas iniciativas con un verdadero impacto sobre la conducta de los prescriptores, como una vía imprescindible para diseñar intervenciones cada vez más eficientes en cada ámbito de los sistemas sanitarios. Aún hoy sigue siendo muy pobre la evidencia sobre las intervenciones que

funcionan en entornos extrahospitalarios, y sobre la configuración óptima de los equipos de profesionales necesarios para liderar los PROA en ámbitos que no disponen de expertos en Enfermedades Infecciosas o farmacéuticos especializados^{75,76}.

c) *Definir los diseños y la metodología para la evaluación de la efectividad de los PROA.* Para los estudios que evalúan la efectividad clínica de una intervención sobre pacientes a nivel individual debería priorizarse el diseño de ensayos clínicos aleatorizados⁷⁴. En los últimos años se han desarrollado nuevas herramientas metodológicas, como los análisis DOOR/RADAR (Desiderability of Outcome Ranking/Response Adjusted for Days of Antibiotic Risk) que permiten analizar de forma combinada una escala de resultados clínicos definida por el investigador con la exposición a antibióticos, permitiendo definir cuál entre dos estrategias de tratamiento consigue los mejores resultados³⁶. Este nuevo análisis permitiría compatibilizar la obtención de información clínica relevante con tamaños muestrales más asequibles que los establecidos por los diseños tradicionales de superioridad o no-inferioridad^{74,77}, pero su utilidad ha sido probada en muy pocos estudios, y está por determinar hasta qué punto es capaz de definir la efectividad de las intervenciones de PROA⁷⁴.

En lo que respecta a la evaluación de paquetes de medidas de los PROA, al ser intervenciones dirigidas a los prescriptores y tener en general un ámbito poblacional más amplio, habitualmente no serán

posibles diseños basados en la aleatorización de pacientes. En este caso el diseño que aporta mayor robustez sería la aleatorización de grupos (un hospital, una unidad...). El número de grupos disponibles será la principal limitación para estos estudios, ya que un número reducido no permitirá controlar las potenciales diferencias preexistentes entre ellos⁷⁴. En situaciones donde no sea posible la aleatorización, la mejor alternativa serán los estudios cuasi-experimentales controlados antes-después. Será imprescindible incluir análisis de tendencias temporales, idealmente con un número suficiente de puntos para incorporar análisis de regresión segmentada y de autocorrelación (ARIMA). La potencia del estudio dependerá del número de puntos incluidos, su variabilidad y los potenciales factores de confusión. Por todo ello, los estudios sin análisis de tendencia, independiente de la existencia o no de un control externo, difícilmente producirán datos fidedignos^{74,78}.

d) Desarrollar indicadores estandarizados para medir eficazmente el impacto de los PROA. Es necesario definir indicadores que permitan evaluar no solo los efectos perseguidos por la intervención, sino también los potenciales efectos indeseados, y en especial los relacionados con un impacto deletéreo sobre el pronóstico de las infecciones derivados de un uso más restringido de los antibióticos. La correcta evaluación de los PROA debe incluir indicadores de tres tipos: clínicos, microbiológicos, y de proceso, como se ha descrito anteriormente. Especialmente

importante será definir la sostenibilidad a largo plazo de la intervención^{74,76}, un aspecto que no ha sido evaluado en la mayoría de intervenciones publicadas³², y que pone en riesgo la traslación de resultados a la vida real.

Tabla 2. Áreas prioritarias de investigación para los PROA ⁷³⁻⁷⁶.

A. Generar nueva evidencia clínica sobre uso apropiado de antimicrobianos

Estrategias de tratamiento óptimo (dosis, vía de administración, duración) en los síndromes infecciosos más prevalentes.

Estrategias de tratamiento y profilaxis antimicrobianas óptimas en poblaciones especiales: inmunodeprimidos, obesos, etc.

Efectividad de las estrategias de simplificación: esquemas libres de carbapenémicos, monoterapia frente a tratamiento combinado, etc.

Programas de diagnóstico microbiológico rápido y su impacto clínico real.

Monitorización de niveles plasmáticos de antimicrobianos y su impacto clínico real.

B. Identificar los tipos de intervención y estrategias de implementación más eficientes

Análisis comparativos de intervenciones en términos de efectividad, viabilidad y costes.

Identificar elementos que garanticen la sostenibilidad en el tiempo de los PROA.

Diseños en atención primaria, urgencias, centros sociosanitarios y otros entornos no hospitalarios.

Definir elementos facilitadores para la implementación de los PROA en ámbitos sin disponibilidad de expertos en terapia antimicrobiana: personal necesario (en especial, el papel de Enfermería), formación a distancia, herramientas de soporte electrónico a decisiones clínicas, etc.

Identificar los factores de comportamiento (sociales, organizativos, emocionales, culturales) que condicionan el uso de antibióticos e incorporarlos al diseño de los PROA.

C. Desarrollar diseños y metodologías óptimas para establecer la efectividad de los PROA

Inversión en infraestructuras que faciliten las intervenciones y análisis de resultados nivel individual y poblacional.

Establecer estándares para los indicadores de proceso y de resultado en estudios cuasi-experimentales y observacionales.

Priorizar el diseño de estudios de efectividad que eviten el riesgo de sesgos: ensayos aleatorizados, aleatorización de grupos, estudios cuasi-experimentales controlados con análisis de tendencia.

Aplicación de nuevos métodos estadísticos para evaluar los beneficios y riesgos de las nuevas estrategias de tratamiento: DOOR/RADAR, etc.

Tabla 2 (cont.). Áreas prioritarias de investigación para las PROA.

D. Definir indicadores adecuados para evaluar el impacto de los PROA

Indicadores de resultados clínicos: definir y validar un conjunto de indicadores clínicos estandarizados que aporten información significativa sobre el impacto en salud de los PROA.

Indicadores de consumo de antimicrobianos: definir y validar indicadores de consumo de antibióticos en entornos extrahospitalarios, para las prescripciones realizadas tras el alta hospitalaria, y para definir el uso apropiado de antimicrobianos.

Indicadores de resistencias microbianas: cuantificar el riesgo de desarrollo de resistencias en función de la selección, dosis y duración del tratamiento antimicrobiano.

Indicadores de proceso: definir y validar indicadores de proceso que permitan establecer una relación demostrable con resultados clínicos clínicamente significativos de los PROA.

Fundamento

2. FUNDAMENTO.

El incremento mundial de las resistencias bacterianas urge a la comunidad científica a desarrollar mecanismos eficaces para controlar su expansión, siendo los PROA uno de los pilares imprescindibles en la lucha contra las resistencias. Aunque son muchos los programas que han demostrado reducir costes en antibióticos o mejorar la adherencia a los protocolos locales, aún es insuficiente la evidencia que demuestra su impacto sobre objetivos verdaderamente trascendentes y que constituyen la razón de ser de los PROA, a saber, la morbimortalidad atribuible a las infecciones graves y la incidencia de resistencias microbianas. Generar evidencia sobre nuevos modelos asistenciales reproducibles, sostenibles en el tiempo, y capaces de demostrar beneficios en salud medibles relacionados con el uso correcto de

los antimicrobianos, se plantea como una necesidad ineludible para abordar la crisis de los antibióticos.

Uno de los principales exponentes que subyace al uso inapropiado de los antibióticos es la formación insuficiente en patología infecciosa de los médicos de todas las especialidades que necesitan de los antibióticos en su práctica clínica diaria. Es por esto que el desarrollo de intervenciones basadas en medidas educativas podrían postularse como una herramienta especialmente eficaz, ya que aborda directamente la raíz de este problema. Sin embargo, la formación ha desempeñado un rol meramente auxiliar en la mayoría de programas publicados, de manera que su contribución real en los mismos no es conocida, y muchos autores la han considerado poco relevante en la modificación de los hábitos de prescripción.

En el año 2011, se inició en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla el Programa Institucional para la Optimización del tratamiento Antimicrobiano (PRIOAM). Este programa propone una intervención de base educativa, que pretende abordar directamente la raíz del problema del uso inapropiado de los antibióticos: el conocimiento insuficiente por parte de los diferentes profesionales sanitarios que los utilizan. En esta tesis doctoral se expondrán los resultados obtenidos por esta intervención nueve años después de su implementación continuada en el conjunto del hospital.

Una de las áreas de especial interés dentro de este campo de la investigación clínica es la aplicación de este tipo de intervenciones en los pacientes inmunodeprimidos, sobre los que apenas existen estudios disponibles. Este grupo de pacientes están más expuestos que la población general a las consecuencias del uso inapropiado de antibióticos, ya que por una parte las infecciones condicionan en ellos un mayor riesgo de mortalidad, y por otra parte el uso recurrente de antibióticos determinan en ellos un mayor riesgo de infecciones por bacterias multirresistentes. Estos riesgos conocidos hacen que los especialistas que atienden habitualmente a estos pacientes utilicen con más frecuencia y de manera más prolongada tratamientos de amplio espectro, y a menudo pueden ser más renuentes a aplicar los principios para un uso más racional o restrictivo de los antibióticos, perpetuando así este círculo vicioso de infecciones cada vez más difíciles de tratar. Es por esto que será especialmente relevante generar evidencia sobre la efectividad y la seguridad de las intervenciones de PROA en esta población de pacientes, que vehicula una parte importante del consumo de antibióticos y las resistencias bacterianas de muchos centros. Esta área de interés será abordada también en esta tesis doctoral mediante el análisis específico del efecto del PRIOAM en los pacientes con cáncer sólido.

De entre todas las áreas de formación en el uso racional de los antibióticos, la decisión sobre la duración de los tratamientos es una de las que más

incertidumbre produce en los prescriptores. Esta incertidumbre conduce a menudo a duraciones excesivamente prolongadas, que es uno de los principales vectores para la selección de resistencias. La pobre evidencia científica que sustenta las recomendaciones tradicionales de duración de tratamiento hace que en la mayoría de guías de práctica clínica las indicaciones a este respecto se presenten de manera poco precisa, propiciando esta situación en la práctica clínica habitual. Es por esto que generar evidencia de buena calidad que defina la duración óptima del tratamiento de los síndromes infecciosos más comunes debería ser hoy un área prioritaria en la investigación clínica para la optimización del uso de los antimicrobianos. Dentro de esta línea de trabajo, en la presente tesis doctoral se expondrán asimismo los resultados de un ensayo clínico diseñado para determinar la eficiencia de los esquemas cortos de tratamiento en las infecciones bacteriémicas producidas por enterobacterias, que constituyen la principal causa de bacteriemias en el ámbito comunitario y nosocomial.

De este modo, los problemas abordados por los trabajos que conforman esta tesis se alinean con algunas de las prioridades definidas en esta área de investigación, intentando validar algunas propuestas innovadoras de intervención eficaces y reproducibles para otros centros hospitalarios.

Hipótesis y objetivos

3. HIPÓTESIS.

3.a. Hipótesis del artículo 1.

1. La implementación de un PROA con base educativa permitirá mejorar la calidad de las prescripciones de antimicrobianos en el centro.
2. La mejora en la calidad de las prescripciones conllevará una reducción significativa en el consumo global de antibióticos en el centro.
3. La reducción sostenida en la presión antibiótica producirá una disminución de la incidencia de las infecciones por microorganismos multirresistentes y en la mortalidad relacionada con las mismas.
4. La implementación del programa se llevará a cabo con una buena aceptación por los facultativos a los que se dirige la intervención.

3.b. Hipótesis de artículo 2.

1. La implementación de un PROA con base educativa específico en el área de Oncología, asociado a un programa estable de interconsultas, permitirá mejorar el uso de los antibióticos en la unidad.
2. La incorporación de un PROA estructurado es un elemento necesario para conseguir una modificación significativa en el consumo global de antibióticos y en el perfil de prescripción.
3. La asociación de ambas intervenciones permitirá mejorar el pronóstico de las infecciones graves en los pacientes con cáncer sólido.
4. La aplicación de las medidas de uso racional de antibióticos impulsadas por el PROA es segura en esta población de pacientes inmunodeprimidos.

3.c. Hipótesis del artículo 3.

1. El tratamiento antimicrobiano de la bacteriemia por enterobacterias con siete días de tratamiento activo es más eficiente y tan seguro como el tratamiento de 14 días, permitiendo reducir la exposición a antibióticos y manteniendo una efectividad similar comparado con los esquemas de 14 días.

4. OBJETIVOS.

4.a. Objetivos del artículo 1.

1. Demostrar que la implementación del programa PRIOAM consigue mejorar la calidad de las prescripciones de antibióticos en el centro.
2. Medir el impacto del programa sobre el consumo global de antibióticos en el centro.
3. Demostrar que la reducción sostenida de la presión antibiótica en el centro se relaciona con una reducción de la incidencia de infecciones graves hospitalarias causadas por microorganismos multirresistentes, y en la mortalidad asociada a las mismas.
4. Medir el nivel de aceptación del programa por los prescriptores a quienes se dirigen las acciones formativas.

4.b. Objetivos del artículo 2.

1. Evaluar el impacto de la implementación de un PROA de base educativa específico en el área de Oncología asociado a un programa estable de interconsultas sobre el uso de los antibióticos en la unidad, en términos cuantitativos, cualitativos y económicos.
2. Evaluar el impacto específico del PROA sobre el uso de antibióticos en la unidad.

3. Determinar el efecto de la asociación de ambas intervenciones sobre la mortalidad a corto y largo plazo de los pacientes con tumores sólidos hospitalizados con infecciones graves.
4. Evaluar el impacto específico del PROA sobre el pronóstico de las infecciones graves en los pacientes oncológicos hospitalizados.

4.c. Objetivos del artículo 3.

1. Establecer que las estrategias de tratamiento corto de 7 días de la bacteriemia por enterobacterias permiten reducir la exposición a antibióticos de estos pacientes, comparada con los esquemas tradicionales de 14 días.
2. Demostrar que el tratamiento de la bacteriemia por enterobacterias durante siete días es tan seguro como el tratamiento durante 14 días, comparando la tasa de curación clínica, la mortalidad cruda al final del seguimiento, las recurrencias de la infección y la frecuencia de acontecimientos adversos a los antimicrobianos.

Método y resultados

5. MÉTODO Y RESULTADOS.

Presentación de los artículos.

El primer artículo *“Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship program on hospital-acquired candidemia and multidrug-resistant bloodstream infections: a quasi-experimental study of interrupted time-series analysis”* publicado en *Clinical Infectious Diseases*⁷⁹ (doi: [10.1093/cid/cix692](https://doi.org/10.1093/cid/cix692)) describe la metodología general del PROA propuesto en esta tesis, el impacto que tuvo a largo plazo sobre la calidad de las prescripciones y la presión antimicrobiana en el centro, y como resultado, los cambios en la incidencia y mortalidad de las infecciones bacteriémicas nosocomiales por microorganismos multirresistentes.

La escasa evidencia disponible sobre el impacto clínico y la seguridad de los PROA en poblaciones de pacientes inmunodeprimidos motivó el desarrollo del segundo artículo *“Clinical impact of an educational antimicrobial stewardship program associated with Infectious Diseases consultation targeting patients with cancer: results of a 9-year quasi-experimental study with an interrupted time-series analysis”*, publicado en Journal of Infection⁸⁰ (doi: [10.1016/j.jinf.2019.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.07.002)), donde se analizan específicamente sus efectos en los pacientes hospitalizados con neoplasias sólidas.

De manera similar a la mayoría de centros de todo el mundo²³, durante el desarrollo del programa pudo comprobarse cómo la duración excesiva de los tratamientos era una de las causas más frecuentes de uso inapropiado de antibióticos en nuestro hospital. Con la intención de generar evidencia de buena calidad que avalara el uso de tratamiento cortos en uno de los síndromes infecciosos más frecuentes, fue diseñado un ensayo clínico para evaluar la eficiencia de los esquemas cortos de 7 días frente a los esquemas tradicionales de 14 días para el tratamiento de las bacteriemias por enterobacterias. Los resultados del ensayo se recogen en el tercer artículo *“Seven versus 14-days course of antibiotics for the treatment of bloodstream infections by Enterobacterales. A randomized, controlled trial”*, que ha sido recientemente aceptado para su publicación en Clinical Microbiology and Infection⁸¹ (doi: [10.1016/j.cmi.2021.09.001](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.001)).

Artículo 1

Long-Term Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections: A Quasi-Experimental Study of Interrupted Time-Series Analysis

José Molina,¹ Germán Peñalva,¹ María V. Gil-Navarro,² Julia Praena,¹ José A. Lepe,¹ María A. Pérez-Moreno,² Carmen Ferrándiz,³ Teresa Aldabó,³ Manuela Aguilar,¹ Peter Olbrich,⁴ Manuel E. Jiménez-Mejías,¹ María L. Gascón,³ Rosario Amaya-Villar,³ Olaf Neth,⁴ María J. Rodríguez-Hernández,¹ Antonio Gutiérrez-Pizarra,¹ José Garnacho-Montero,⁵ Cristina Montero,⁶ Josefina Cano,⁶ Julián Palomino,¹ Raquel Valencia,¹ Rocío Álvarez,¹ Elisa Cordero,¹ Marta Herrero,¹ and José M. Cisneros¹; for the PRIOAM team

Departments of ¹Infectious Diseases, Microbiology and Preventive Medicine, ²Pharmacy, ³Critical Care, and ⁴Pediatric Infectious Diseases and Immunodeficiency, Institute of Biomedicine of Seville, University Hospital Virgen del Rocio, Spanish National Research Council, University of Seville, and ⁵Department of Critical Care, University Hospital Virgen Macarena, University of Seville and ⁶Department of Pediatric Critical Care and Emergency, University Hospital Virgen del Rocio, Seville, Spain

Background. The global crisis of bacterial resistance urges the scientific community to implement intervention programs in healthcare facilities to promote an appropriate use of antibiotics. However, the clinical benefits or the impact on resistance of these interventions has not been definitively proved.

Methods. We designed a quasi-experimental intervention study with an interrupted time-series analysis. A multidisciplinary team conducted a multifaceted educational intervention in our tertiary-care hospital over a 5-year period. The main activity of the program consisted of peer-to-peer educational interviews between counselors and prescribers from all departments to reinforce the principles of the proper use of antibiotics. We assessed antibiotic consumption, incidence density of *Candida* and multidrug-resistant (MDR) bacteria bloodstream infections (BSIs) and their crude death rate per 1000 occupied bed days (OBDs).

Results. A quick and intense reduction in antibiotic consumption occurred 6 months after the implementation of the intervention (change in level, -216.8 defined daily doses per 1000 OBDs; 95% confidence interval, -347.5 to -86.1), and was sustained during subsequent years (average reduction, -19.9%). In addition, the increasing trend observed in the preintervention period for the incidence density of candidemia and MDR BSI ($+0.018$ cases per 1000 OBDs per quarter; 95% confidence interval, $-.003$ to $.039$) reverted toward a decreasing trend of -0.130 per quarter (change in slope, -0.029 ; $-.051$ to $-.008$), and so did the mortality rate (change in slope, -0.015 ; $-.021$ to $-.008$).

Conclusions. This education-based antimicrobial stewardship program was effective in decreasing the incidence and mortality rate of hospital-acquired candidemia and MDR BSI through sustained reduction in antibiotic use.

Keywords. Antimicrobial stewardship programs; antimicrobial resistance; educational interviews; hospital-acquired infections; multidrug-resistant bloodstream infections.

The global increase of bacterial resistance over recent decades has been recognized by public health organizations as a priority threat that needs to be addressed urgently by the scientific community [1]. Infections caused by resistant bacteria produce increased morbidity and mortality rates, as well as higher healthcare costs [2], and the inappropriate use of antimicrobial agents is probably

the most important factor responsible for these increases [3]. In this setting, healthcare centers have been encouraged to implement antimicrobial stewardship programs (ASPs) to improve antibiotic misuse and fight back against bacterial resistance [4].

Evidence supporting the efficacy of ASPs is still incomplete, and recent meta-analysis has shown that up to 80% of reviewed studies lacked a minimum methodological quality required to obtain reliable and reproducible conclusions on the clinical impact of ASPs [5]. Although many of these programs have proved effective in reducing antibiotic consumption and improving the quality of prescriptions, there is still a lack of evidence supporting clear clinical benefits (ie, reduction in mortality rate related to infections) [5, 6]. The question regarding which indicators are best to assess the clinical impact of ASPs also remains unanswered [7].

Received 9 June 2017; editorial decision 19 July 2017; accepted 3 August 2017; published online August 7, 2017.

Correspondence: J. M. Cisneros, Department of Infectious Diseases, Microbiology and Preventive Medicine, University Hospital Virgen del Rocio, Avenue Manuel Siurot, 41013, Seville, Spain (jmcisnerosh@gmail.com).

Clinical Infectious Diseases® 2017;65(12):1992-9

© The Author 2017. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For permissions, e-mail: journals.permissions@oup.com. DOI: 10.1093/cid/cix692

Data on the real impact of these programs on bacterial resistance are also incomplete. Although antibiotic pressure is a well-known risk factor for *Candida* spp. and multidrug-resistant (MDR) bacteria bloodstream infections (BSIs) [8–10], the reverse effect—that is, reduced consumption of antibiotics bringing susceptible microorganisms back to a center or geographic area—has not been so well established. Hitherto, different ASPs have achieved reductions in specific mechanisms of resistance by restricting concrete antibiotic classes [11–13], but a global improvement in bacterial ecology of healthcare centers has rarely been reported, and only the short-term impact has been described in most studies [5, 6].

The Institutional Program for the Optimization of Antimicrobial Treatment (PRIOAM) is an educational ASP started at our hospital in January 2011, which resulted in a reduction in antimicrobial consumption within 1 year after its implementation [14]. We hypothesized that, if this reduction in antibiotic pressure was maintained throughout time, a significant decrease should also be observed in the incidence of hospital-acquired BSIs produced by MDR bacteria and *Candida* spp., as well as in associated mortality rates.

METHODS

Study Design

The study was an interrupted time-series (ITS) quasi-experimental before-after study, based on an ecological time-trend analysis, compliant with the ORION statement.

Setting

The program was performed at the University Hospital Virgen del Rocío (Seville, Spain), a tertiary-care teaching hospital with 1177 beds (including 72 intensive care unit [ICU] beds), and active solid-organ and hematopoietic stem-cell transplantation programs. No data from pediatric patients (134 beds, settled in a different building) were recorded for this study.

Study Period

The study period included 28 quarters between January 2009 and December 2015. PRIOAM was initiated in January 2011.

Intervention

The methods have been described elsewhere [14]. In brief, a multidisciplinary team of 10 counselors was set up, including infectious diseases experts from different departments of the hospital. They randomly chose 1 antibiotic prescription each week and held educational interviews (EIs) with the prescriber, reviewing the key aspects of antibiotic treatment of the case. The interview followed a structured questionnaire, and the approach was strictly educational; clinical charts were not reviewed and no changes in antibiotic treatment were required. Patient data remained anonymous.

Additional educative measures included (1) update, publication, and diffusion of local guidelines for the management of most frequent infectious syndromes [15], which were also

used as a reference to assess the quality of prescriptions during the interviews; (2) monthly educational meetings with the counselor team to reinforce the homogeneity of criteria and to encourage continuous learning regarding the main aspects of antibiotic use; (3) quarterly information regarding the profile of antibiotic use in every department; (4) yearly information on the incidence of bacterial resistance reported to all departments, and (5) yearly clinical sessions to analyze the specific results of the program in each unit, to outline the improvement strategies for the following year. The program received institutional support, and its objectives were included in the agreement signed annually by each department with the hospital management.

In November 2012 a parallel transmission control program was started at the ICU due to a long-term endemic of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. This program included active surveillance of hygienic measures in the unit and weekly screening of asymptomatic carriers of MDR gram-negative bacilli for all patients admitted to the ICU. No other interventions were performed in the center during the study period.

Study Measures

Data on antibiotic ATC group J01 (antibacterials for systemic use) consumption were recorded quarterly. Defined daily doses (DDDs) per 1000 occupied bed days (OBDs) were calculated according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification system [16]. We also analyzed the incidence density per 1000 OBDs of hospital-acquired BSIs produced by the 6 most frequent microorganisms (coagulase-negative *Staphylococci* excluded): *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Candida* spp. Every strain was classified as MDR or non-MDR according to the criteria described below. The impact on mortality rates was assessed as the all-cause crude death rate [17] (deaths per 1000 OBDs per quarter) on day +14 after the diagnosis of these episodes of BSI.

Microbiological Definitions

Hospital-acquired BSIs were defined as those diagnosed based on blood cultures obtained ≥ 48 hours after hospital admission, or < 48 hours after admission in patients hospitalized during the previous 3 weeks. Recurrent isolation of the same microorganisms was considered to represent a unique episode of BSI unless the sample was obtained 1 month after the last positive blood culture. The MDR categorization was applied for extended-spectrum β -lactamases (ESBLs), derepressed AmpC β -lactamases or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, all isolates of methicillin-resistant *S. aureus* and *Candida* spp., and all *P. aeruginosa* and *A. baumannii* strains fulfilling the German Society for Hygiene and Microbiology criteria for MDR organisms [18, 19]. The ESBL and methicillin-resistant *S. aureus* criteria followed the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) recommendations [20, 21].

Statistical Analysis

ITS regression analysis was performed for each variable according to the Cochrane Effective Practice and Organization Care method [22], to compare time trends before and after the intervention. Two standardized effect sizes were estimated: a change in level (difference between the observed outcome at the first time point of the intervention and that predicted by the pre-intervention trend) and a change in trend (difference between pre- and postintervention slopes) after the intervention. Differences were considered statistically significant at $P < .05$ (2-tailed tests). Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics software, version 19.0.

To assess the robustness of the findings from the ITS analysis, we also performed a joinpoint regression analysis [23] of each dependent variable as a sensitivity analysis. The aim was to identify any statistically significant change occurring in the linear slope of the trend for each variable and assess mathematically whether it occurred over the same time period as the intervention. We used the joinpoint regression program [24] to run the calculations.

RESULTS

Educational Interviews

A total of 3176 EIs were performed with prescribers from all clinical units; 1206 EIs were held in the first year, followed by an average of 500 per year. The proportion of prescribers interviewed the first year was 66.3% of the 585 prescribing physicians, followed by 49.7% per year. The average number of EIs was 3.1 EIs per prescriber the first year, followed by 2.2 EIs per prescriber per year. The average time required for each interview was 10 minutes. In the first quarter after the program implementation up to 53% of antibiotic prescriptions evaluated

were considered inappropriate, improving to 39% by the end of the study period (χ^2 test; $P < .01$). Of 559 prescribers who completed an anonymous satisfaction survey after the EI, 97.7% evaluated it positively.

Antibiotic Consumption

The implementation of PRIOAM was followed by a significant decrease in antibiotic consumption, maintained during the following years. This reduction was observed for all classes of antibiotics (data not shown). The median consumption dropped from 1008 (interquartile range [IQR], 980–1078) to 774 (750–787) DDDs per 1000 OBDs from the first to the last year. Figure 1 shows the time-trend analysis, with a significant change in level after the ninth trimester of -216.8 DDDs per 1000 OBDs (95% confidence interval [CI], -347.5 to -86.1 ; $P < .01$). Compared with expected antibiotic consumption according to the pre-intervention trend, a sustained reduction with a relative effect (difference from the preintervention trend) between -21.5% and -18.3% was observed throughout the study period.

Impact on Incidence of Hospital-Acquired Candidemia, Multidrug-Resistant (MDR) Bacteria Bloodstream Infections (BSIs), and Non-MDR BSIs

The incidence density of hospital-acquired candidemia and MDR BSI diminished parallel to the antibiotic pressure. The increasing trend in the preintervention period (0.018 cases per 1000 OBDs per quarter; 95% CI, $-.003$ to $.039$) reverted toward a decreasing trend with a change in slope of -0.029 cases per 1000 OBDs per quarter ($-.051$ to $-.008$; $P < .05$) (Figure 2). Compared with the expected trend in the preintervention period, a relative reduction of -24.4% was observed soon after the implementation of the program (in the 10th quarter) and was estimated to be of up to -71.0% by the end of the study

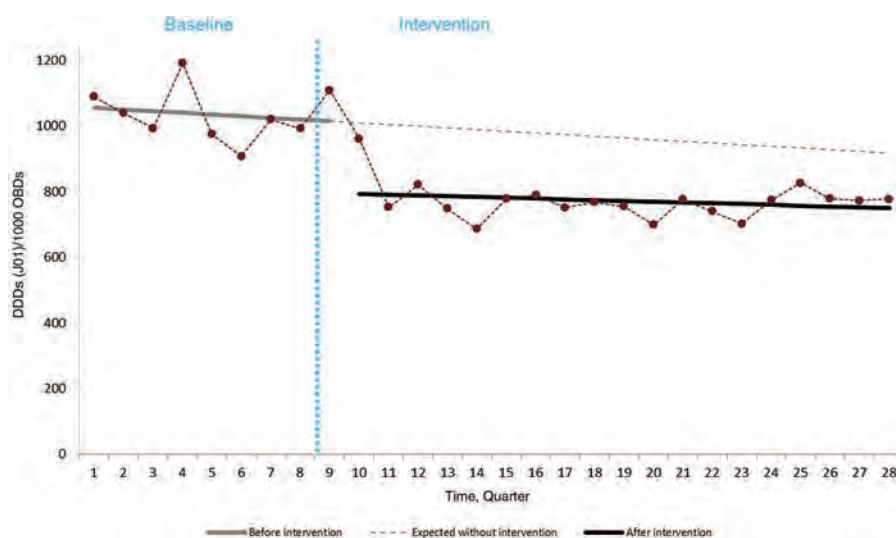


Figure 1. Changes in antibiotic consumption. ATC group J01 (antibacterials for systemic use); DDDs, defined daily doses; OBDs, occupied bed days.

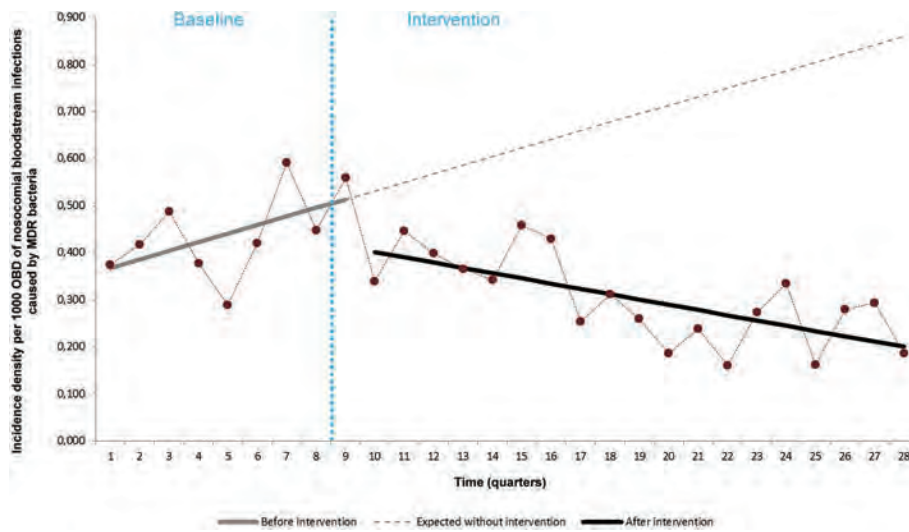


Figure 2. Impact on incidence of hospital-acquired candidemia and multidrug-resistant (MDR) bacterial bloodstream infections (BSIs), OBDs, occupied bed days.

period, 5 years later. Incidence densities per quarter for each specific microorganism were also recorded. Conversely, the incidence density of hospital-acquired BSIs produced by non-MDR strains of the same microorganisms under study did not change during the intervention period (slope -0.004 ; 95% CI, $-.045$ to $.037$; $P = .85$) (Figure 3).

Impact on Mortality Rates for Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections

The all-cause 14-day crude death rate for hospital-acquired candidemia and MDR BSIs was reduced parallel to its incidence. A significant change was proved in the mortality trends between the preintervention period (increasing trend of 0.011 deaths

per 1000 OBDs per quarter; 95% CI, $.005$ to $.017$; $P < .001$) and the postintervention period (change in slope, -0.015 deaths per 1000 OBDs per quarter; $-.021$ to $-.008$; $P < .001$) (Figure 4). This change occurred 3 months after the PRIOAM implementation, with a level reduction of -0.045 (95% CI, $-.087$ to $-.004$; $P < .01$) and an estimated relative effect of -27.9% compared with the expected mortality rate according to the preintervention trend.

The all-cause 14-day crude death rate for hospital-acquired BSIs produced by any microorganism (either MDR or susceptible) also decreased after the intervention (Figure 5), reversing from a preintervention increasing trend (0.019; 95% CI, $-.005$ to $.034$) to a decreasing trend after the implementation of the program (change in slope -0.025 ; $-.040$ to $-.009$; $P < .05$).

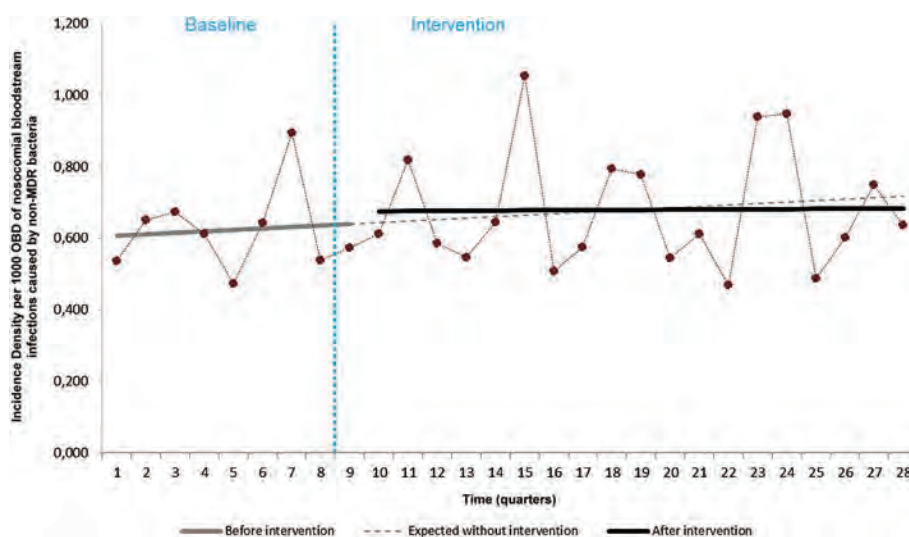


Figure 3. Evolution of incidence of hospital-acquired non-multidrug-resistant (non-MDR) bacterial bloodstream infections (BSIs), OBDs, occupied bed days.

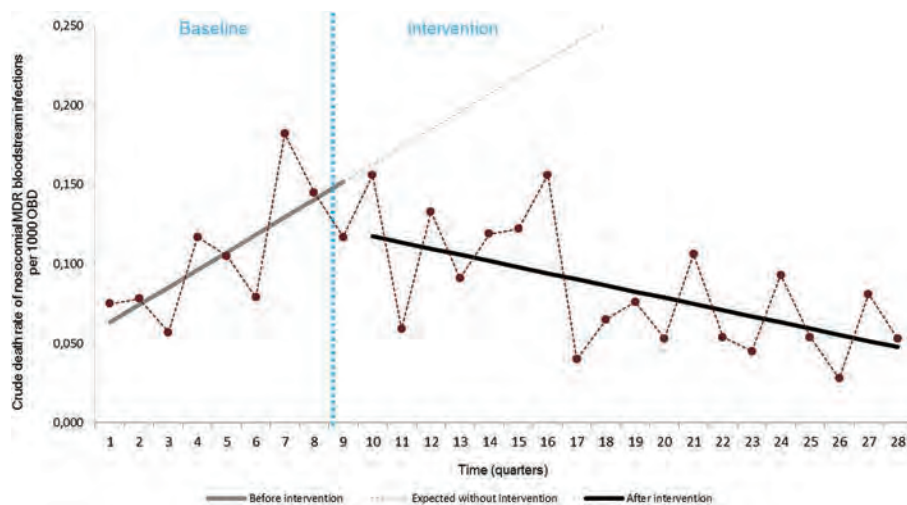


Figure 4. Changes in crude death rate for hospital-acquired multidrug-resistant (MDR) bacterial bloodstream infections (BSIs). OBDs, occupied bed days.

Potential Changes in Healthcare During the Study Period

To assess whether this reduction in the incidence of hospital-acquired candidemia and MDR BSIs could have been caused by other changes in the hospital activity, we also monitored 8 complexity indicators (Table 1). All of them increased every year throughout the study period.

DISCUSSION

The results of our study prove the long-term impact of a novel educational ASP on antibiotic use and in-hospital bacterial resistance and mortality rate related to nosocomial BSIs, confirming the hypothesis that reducing antibiotic pressure can reduce the incidence of hospital-acquired MDR BSIs. To the

best of our knowledge, this is the first education-based ASP proving such benefit.

Up to 50% of antimicrobial treatments prescribed at hospitals are considered inappropriate [25], and this affects patients attended by all kinds of specialists. This situation is probably linked to insufficient training of clinicians in the diagnosis and treatment of the infectious diseases, as the amount of knowledge produced in this area has increased exponentially in the last decade [26]. For this reason, we believe the answer to this problem has to be essentially educational.

We previously reported a significant reduction in antibiotic consumption during the first year after PRIOAM was implemented [14]. Five years after initiation of the program,

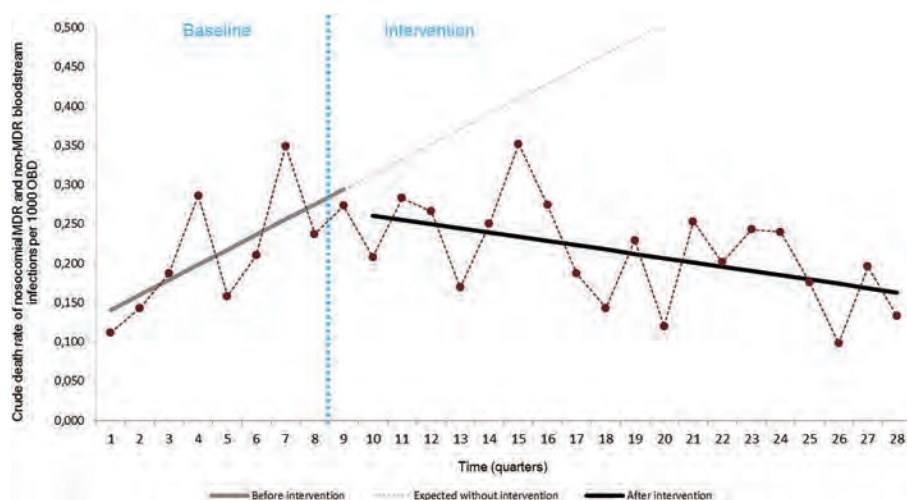


Figure 5. Changes in overall crude death rate for hospital-acquired multidrug-resistant (MDR) and non-MDR bacterial bloodstream infections (BSIs). OBDs, occupied bed days.

Table 1. Potential Changes in Healthcare During the Study Period by Year

Healthcare Variable	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Blood cultures, No. per 1000 patients	51.16	52.80	54.96	56.39	57.99	58.41	62.07
Solid-organ transplantations, No.	298	291	284	326	349	387	367
HSCTs, No.	78	77	95	100	124	136	130
Allogeneic HSCTs, No.	51	46	53	54	64	74	63
Surgical procedures, No.	61 605	61 013	58 987	56 329	87 074	84 272	80 703
Case mix index	1.91	2.02	2.05	2.04	2.11	2.15	2.11
ICU beds, No.	72	72	68	68	72	74	72
Study of MDR bacteria carriers in ICU	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes

Abbreviations: HSCTs, hematopoietic stem-cell transplantations; ICU, intensive care unit; MDR, multidrug-resistant.

our results show how sustained educational interventions can achieve a longstanding benefit on antimicrobial pressure. This point seems especially relevant, because the effect of most ASPs interventions usually fades over time when discontinued [27], with very few studies reporting results beyond 24 months [5].

The sustained reduction of the use of all-class antibiotics prompted a global reduction in bacterial resistance over the months following the intervention. Different authors have reported successful interventions targeted toward certain classes of antibiotics, which have proved rapid and effective in reducing their consumption, and eventually the specific mechanisms of resistance related to these antimicrobials [11, 28, 29]. However, this approach may lead to compensatory consumption of alternative antimicrobials (the “squeezing balloon” phenomenon), which may also entail even worse consequences on bacterial resistance [12, 13, 30].

The evidence supporting clinical benefits of ASPs is also insufficient. Although most ASPs have reduced the consumption of antibiotics, previous interventions have only shown the absence of deleterious effects of this reduction on mortality rates [5, 6]. In our study the crude death rate from hospital-acquired MDR BSIs decreased during the intervention, likely driven by the lower incidence of these infections associated with reduced use of antimicrobials. However, we also observed a reduction in the mortality rate due to non-MDR BSIs, even though the incidence of non-MDR BSIs remained unchanged during the intervention period. This improvement in outcomes among patients with non-MDR BSIs may resulted from improved management throughout our educational antimicrobial stewardship intervention.

In our opinion, the interest of our intervention relies not only on its efficacy but also in its methods. Many different interventions have been published so far, and no consensus exists on which may be more effective [5, 6]. Educational interventions have usually played a supplementary role in ASPs, and many authors have doubted the effect of adding educational measures to these programs, considering them dispensable [4, 5, 31]. Our results prove that educational interventions can be successful when based on active learning targeted toward real clinical problems of interest to specialists of all departments.

It has also been a matter of debate whether persuasive interventions are as effective as restrictions [5]. Restrictive measures have proved rapidly effective in reducing the use of specific antibiotics and the incidence of resistant bacteria linked to these antibiotics and thus might be indispensable in certain scenarios, such as epidemic outbreaks [32]. However, mandatory interruptions of antimicrobial treatments might be rejected by prescribers, who may feel that their autonomy is being interfered with [33, 34]. Moreover, restrictions on specific antibiotic agents may increase the use of other antibiotics with unintended consequences, as explained above [12, 13, 30]. Other effective persuasive measures can also be found in the literature, usually based on the review of clinical charts followed by noncompulsory recommendations on antimicrobial treatments [5, 11, 35], but these interventions can be considerably time consuming and must be restricted to certain antibiotics or departments.

The aim of our program was not to change individual prescriptions but to teach prescribers to make better use of antibiotics for future patients. Indeed, the number of treatments reviewed by the PRIOAM team was relatively low compared with the number of all treatments prescribed in the hospital throughout the study period. The repetition of basic short messages to the prescribers proved effective in changing the way antibiotics were used in the hospital. In this sense, our program achieved results that were at least as effective as restrictive or persuasive measures hitherto published [5, 6], with a feasible workload and a higher level of acceptance among the prescribers.

The results of PRIOAM attracted the attention of the Regional Ministry of Health of Andalusia, which prompted the Institutional Program for the Prevention and Control of Healthcare Associated Infections and Appropriate Use of Antimicrobials (PIRASOA) program in 2014, a comprehensive ASP based on the methods of our intervention, in public hospitals and primary care for a population of 8.4 million inhabitants [36]. Choosing an appropriate method to analyze ecological studies is essential, because unnoticed factors might be responsible for the changes observed. Two-group comparison tests have been strongly discouraged owing to their high susceptibility to different biases [37] even though many publications

still support their results on bivariate analysis [38, 39]. The ITS method is the most robust for assessing time trends, and its use should be preferential to measure the impact of most ASPs [37], as we did. Moreover, to avoid any possible ecological bias, we analyzed in detail the activity of the hospital and the microbiology department during the study period, and no confounding factors were detected. Besides, no additional interventions targeting antibiotic use were performed in the center during this period. Thus, it seems clear that the reduction in the antibiotic consumption is attributable to our intervention.

Regarding the decrease in MDR BSIs, it is important to analyze the potential role of parallel transmission control measures. The active surveillance program started in the ICU in November 2012 undoubtedly had an important impact on the incidence of *A. baumannii* infections in this unit. This is why we decided to perform the joinpoint regression analysis in addition to the ITS analysis, to determine mathematically (not subjectively) the inflection point in the time trend. This analysis established that the point of inflection in the incidence of MDR BSIs preceded this surveillance program for >1 year. Furthermore, this reduction was observed at the hospital level (not only in the ICU where this initiative was exclusively performed) and also affected the incidence of MDR microorganisms that do not require patient isolation measures according to our local policies (eg, *Candida* spp. or ESBL-producing *E. coli*), making the participation of the surveillance program unlikely at this point. Finally, the reduction in hospital-acquired MDR BSIs was not accompanied by a decrease in nosocomial BSIs produced by susceptible microorganisms. Again, these data support the idea that the reduction of antibiotic pressure was the most likely cause of this change and no other factors (eg, improvements in general prophylactic or hygienic measures), which should have equally affected both resistant and susceptible microorganisms.

In conclusion, the results of this study show that the decrease and better use of antibiotics achieved by our ASP had a sustained ecological and clinical impact, reducing the incidence and mortality rate of hospital-acquired candidemia and MDR BSIs. In our opinion, the key to its success has been the pedagogical design and the institutional support, which gained the acceptance of the prescribers, the true protagonists of a sustainable change in the use of antibiotics.

Supplementary Data

Supplementary materials are available at *Clinical Infectious Diseases* online. Consisting of data provided by the authors to benefit the reader, the posted materials are not copyedited and are the sole responsibility of the authors, so questions or comments should be addressed to the corresponding author.

Notes

Author contributions. J. M. C. conceived and designed the study. J. M., G. P., and J. M. C. performed the scientific literature search. J. M., M. V. G. N., J. Praena, J. A. L., M. A. P. M., C. F., T. A., M. A., P. O., M. E. J. M., M. L. G., R. A. V., O. N., M. J. R. H., J. G. M., C. M., J. C., J. Palomino, R. V., R. A., E. C., J. M., and M. H. carried out the EIs and provided the data. G. P. and A. G. P. prepared the data. J. M., G. P., and J. M. C. performed the

analysis, and G. P. the statistical analysis. All authors interpreted the data, wrote the report, and approved the final version. As corresponding author and principal investigator, J. M. C. had full access to all the data in the study and takes responsibility for the decision to submit for publication.

PRIOAM team. J. M., G. P., M. V. G. N., J. Praena, J. A. L., M. A. P. M., C. F., T. A., M. A., P. O., M. E. J. M., M. L. G., R. A. V., O. N., M. J. R. H., A. G. P., J. G. M., C. M., J. C., J. Palomino, R. V., R. A., E. C., M. H., J. M. C., Emilio García-Cabrera, Francisco Porras, Francisco Jiménez-Parrilla, Ignacio Obando, Maite Ruiz-Pérez, Javier Aznar, Manolo Conde, Carlos Ortiz, Fernando Docobo, and Javier Bautista.

Acknowledgments. We acknowledge the invaluable contribution of all the ASP professionals: physicians, clinical microbiologists, pharmacists, nurses, and other members of the hospital. We thank the hospital manager and medical director, and the Andalusian Health Service of the Regional Ministry of Health of Andalucía (Spain) for supporting the ASP. We acknowledge Ian Brayshaw for language editing and Patricia Fernández-delValle (statistician in the Unit of Clinical Research and Clinical Trials, University Hospital Virgen del Rocío) for her valuable contribution and comments on the ITS data analysis.

Financial support. The program received public funding from the Regional Health Ministry of Andalucía (grant PI-0361-2010), which did not participate in the development of the program or the analysis of its results.

Potential conflicts of interest. M. V. G. N. and R. V. report receiving personal fees from Merck Sharp & Dohme Spain. J. Praena, C. F., and M. J. R. H. have served as speakers for Abbvie, Gilead, and Astellas, respectively, and J. M. C. has served as a speaker for Novartis, Astellas, Pfizer, Merck Sharp & Dohme, Janssen, and AstraZeneca, all outside the submitted work. All other authors report no potential conflicts of interest. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

References

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1. Accessed 5 August 2015.
2. Goff DA. Antimicrobial stewardship: bridging the gap between quality care and cost. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24(suppl 1):S11–20.
3. Livermore DM. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:450–9.
4. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62:e51–77.
5. Davey P, Marwick CA, Scott CL, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2:CD003543.
6. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60:4840–52.
7. Morris AM, Brener S, Dresser L, et al. Use of a structured panel process to define quality metrics for antimicrobial stewardship programs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:500–6.
8. Wener KM, Schechner V, Gold HS, Wright SB, Carmeli Y. Treatment with fluoroquinolones or with β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations is a risk factor for isolation of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella* species in hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:2010–6.
9. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:271–6.
10. El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, Pechère JC, Van Delden C. Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1859–64.
11. Viale P, Tumietto F, Giannella M, et al. Impact of a hospital-wide multifaceted programme for reducing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in a large teaching hospital in northern Italy. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21:242–7.
12. Knudsen JD, Andersen SE, Bispebjerg Intervention Group. A multidisciplinary intervention to reduce infections of ESBL- and AmpC-producing, gram-negative bacteria at a University Hospital. *PLoS One* 2014; 9:e86457.
13. Andersen SE, Knudsen JD, Bispebjerg Intervention Group. A managed multidisciplinary programme on multi-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Danish university hospital. *BMJ Qual Saf* 2013; 22:907–15.

14. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship program on prescribing practice in a tertiary hospital center. *Clin Microbiol Infect* **2014**; 20:82–8.
15. PRIOAM guidelines for the diagnosis and treatment of the main infectious diseases. **2014**. Available at: <http://activos-salud.com/prioam/>. Accessed 20 August 2016.
16. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. DDD definition and general considerations. **2016**. Available at: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/. Accessed 22 December 2016.
17. Miquel Porta, ed. A dictionary of epidemiology, 6th ed. New York: Oxford University Press, **2014**.
18. Mattner F, Bange FC, Meyer E, Seifert H, Wichelhaus TA, Chaberny IF. Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. *Dtsch Arztebl Int* **2012**; 109:39–45.
19. Werkgroep Infectie Preventie. Bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) ziekenhuizen. 2300 RC Leiden. **2013**. Available at: http://www.wip.nl/free_content/Richtlijnen/130424_BRMO.pdf. Accessed 27 June 2016.
20. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0. **2016**. <http://www.eucast.org>. Accessed 29 August 2016.
21. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST guideline for the detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 1.0. **2013**. <http://www.eucast.org>. Accessed 29 August 2016.
22. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). Interrupted time series (ITS) analyses. EPOC Resources for review authors, **2017**. Available at: http://epoc.cochrane.org/sites/epoc.cochrane.org/files/public/uploads/Resources-for-authors2017/interrupted_time_series_analyses.docx. Accessed 2 May 2017.
23. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates [published correction appears in *Stat Med* **2001**; 20:655]. *Stat Med* **2000**; 19:335–51.
24. Joinpoint regression program [computer program]. Version 4.4.0.0. Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program. Bethesda, MD: National Cancer Institute; **2017**.
25. Zarb P, Amadeo B, Muller A, et al. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. *J Antimicrob Chemother* **2011**; 66:443–9.
26. Zhang Y, Kou J, Zhang X-G, et al. The evolution of academic performance in nine subspecialties of internal medicine: an analysis of journal citation reports from 1998 to 2010. *PLoS One* **2012**; 7:e48290.
27. Gerber JS, Prasad PA, Fiks AG, et al. Durability of benefits of an outpatient antimicrobial stewardship intervention after discontinuation of audit and feedback. *JAMA* **2014**; 312:2569–70.
28. Lawes T, Lopez-Lozano JM, Nebot CA, et al. Effect of a national 4C antibiotic stewardship intervention on the clinical and molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infections in a region of Scotland: a non-linear time-series analysis. *Lancet Infect Dis* **2017**; 17:194–206.
29. Lawes T, Lopez-Lozano JM, Nebot CA, et al. Effects of national antibiotic stewardship and infection control strategies on hospital-associated and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections across a region of Scotland: a non-linear time-series study. *Lancet Infect Dis* **2015**; 15:1438–49.
30. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Al-Habboubi F, Dancer SJ. Restrictive reporting of selected antimicrobial susceptibilities influences clinical prescribing. *J Infect Public Health* **2015**; 8:234–41.
31. Ohl CA, Luther VP. Health care provider education as a tool to enhance antibiotic stewardship practices. *Infect Dis Clin North Am* **2014**; 28:177–93.
32. Gharbi M, Moore LS, Gilchrist M, et al. Forecasting carbapenem resistance from antimicrobial consumption surveillance: lessons learnt from an OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a West London renal unit. *Int J Antimicrob Agents* **2015**; 46:150–6.
33. LaRosa LA, Fishman NO, Lautenbach E, Koppel RJ, Morales KH, Linkin DR. Evaluation of antimicrobial therapy orders circumventing an antimicrobial stewardship program: investigating the strategy of “stealth dosing.” *Infect Control Hosp Epidemiol* **2007**; 28:551–6.
34. Linkin DR, Fishman NO, Landis JR, et al. Effect of communication errors during calls to an antimicrobial stewardship program. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2007**; 28:1374–81.
35. Diazgranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: Impact on resistance and clinical outcomes. *Am J Infect Control* **2011**; 40:526–9.
36. Fundación Progreso y Salud, Línea IAVANTE. Consejería de Salud, Junta de Andalucía. The PIRASOA program. **2017**. Available at: <http://pirasoa.iavante.es>. Accessed 4 May 2017.
37. Shardell M, Harris AD, El-Kamary SS, Furuno JP, Miller RR, Perencevich EN. Statistical analysis and application of quasi experiments to antimicrobial resistance intervention studies. *Clin Infect Dis* **2007**; 45:901–7.
38. Tedeschi S, Trapani F, Giannella M, et al. An Antimicrobial stewardship program based on systematic infectious disease consultation in a rehabilitation facility. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2017**; 38:76–82.
39. Ma X, Xie J, Yang Y, et al. Antimicrobial stewardship of Chinese ministry of health reduces multidrug-resistant organism isolates in critically ill patients: a pre-post study from a single center. *BMC Infect Dis* **2016**; 16:704.

Artículo 2



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jinf

Clinical impact of an educational antimicrobial stewardship program associated with infectious diseases consultation targeting patients with cancer: Results of a 9-year quasi-experimental study with an interrupted time-series analysis

José Molina^a, Manuel Noguer^b, José Antonio Lepe^a, María Antonia Pérez-Moreno^c,
Manuela Aguilar-Guisado^a, Roberto Lasso de la Vega^b, Germán Peñalva^a,
Juan Carlos Crespo-Rivas^a, María Victoria Gil-Navarro^c, Javier Salvador^b,
José Miguel Cisneros^{a,*}

^a Clinical Unit of Infectious Diseases, Microbiology and Preventive Medicine, Institute of Biomedicine of Seville (IBIS), University Hospital Virgen del Rocío/CSIC/University of Seville, Spain

^b Clinical Unit of Oncology, Institute of Biomedicine of Seville (IBIS), University Hospital Virgen del Rocío/CSIC/University of Seville, Spain

^c Clinical Unit of Pharmacy, Institute of Biomedicine of Seville (IBIS), University Hospital Virgen del Rocío/CSIC/University of Seville, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 5 July 2019

Available online 9 July 2019

Key words:

Antimicrobial stewardship programs

Infectious diseases consultation

Immunocompromised hosts

Cancer

Bacterial resistance

SUMMARY

Objectives: Antibiotic stewardship programs (ASP) have already demonstrated clinical benefits. However, their effectiveness or safety in immunocompromised hosts needs to be proved.

Methods: An ecologic quasi-experimental study was performed from January 2009 to June 2017 in the Oncology department of a tertiary-care hospital. A stable program of Infectious Diseases consultation (IDC) already existed at this unit, and an educational ASP was added in 2011. Its main intervention consisted of face-to-face educational interviews. Antibiotic consumption was assessed through quarterly Defined Daily Doses (DDD) per 100 occupied bed-days. Mortality was evaluated in patients with bloodstream infections through the quarterly incidence density per 1000 admissions, and the annual mortality rates at 7 and 30-days. Time-trends were analysed through segmented-regression analysis, and the impact of the ASP was assessed through before-after interrupted time-series analysis.

Results: Mortality significantly decreased throughout the study period (−13.3% annual reduction for 7-day mortality rate, $p < 0.01$; −8.1% annual reduction for 30-day mortality, $p = 0.03$), parallel to a reduction in antibiotic consumption (quarterly reduction −0.4%, $p = 0.01$), especially for broader-spectrum antibiotics. The before-after study settled a significant inflexion point on the ASP implementation for the reduction of antibiotic consumption (change in level 0.95 DDD, $p = 0.71$; change in slope −1.98 DDD per quarter, $p < 0.01$). The decreasing trend for mortality before the ASP also continued after its implementation.

Conclusions: The combination of an ASP with IDC improved antibiotic use among patients with cancer, and was accompanied by a reduction of mortality of bacteraemic infections. Implementation of the ASP was necessary to effectively change antibiotic use.

© 2019 The British Infection Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Antimicrobial Stewardship Programs (ASPs) have proved significant benefits on the outcome of patients with infections.¹ However, the evidence supporting the effect of these interventions on immunosuppressed patients remains limited.² The impact of ASPs might be especially relevant in this setting, as long as they are

especially exposed to the deleterious consequences of the inappropriate use of antibiotics, i.e. a superior mortality³ and an increased risk of infections caused by multidrug-resistant microorganisms.⁴ However, their implementation has been traditionally hindered by the reluctance of clinicians who may question the safety and effectiveness of narrower-spectrum agents or shorter courses of antibiotics when treating infections in immunocompromised patients.⁵

Indeed, very few studies have addressed the results of these interventions in patients with cancer, and their achievements have been mostly limited to reducing the economic costs or antibiotic

* Corresponding author.

E-mail address: josem.cisneros.sspa@juntadeandalucia.es (J.M. Cisneros).

consumption, with scarce information on their clinical impact.^{6–9} This is why the generation of good-quality evidence supporting the clinical benefits and feasibility of these initiatives has been demanded as a critical aspect to promote their application in this setting.²

In this article, we show the long-term results achieved by an educational ASP associated with Infectious Diseases consultation (IDC) on mortality and antibiotic use of hospitalized patients with solid cancer over a 9-year period.

Methods

Study design and period

A quasi-experimental ecologic study with a time-trend analysis was performed over 34 quarters from January 2009 to June 2017.

Setting

The intervention was implemented in the 20-bed Oncology ward of University Hospital Virgen del Rocío, a tertiary-care hospital in Seville (Spain). Patients with solid, non-hematological malignancies were attended in this unit. The same two senior oncologists attended hospitalized patients throughout the whole study period.

Ethics

The study was approved by the local Ethics Committee.

Intervention

A stable IDC program has been performed in the Oncology ward for the last 20 years, consisting of bedside advice on the management of complex infections and early report of all bloodstream infections (BSI). In January 2011, an educational ASP was prompted throughout the entire hospital, whose methodology and general results have already been published.^{10,11} In brief, it consisted of a bundle of educative measures, designed and performed by a multidisciplinary team including Infectious Diseases physicians, Microbiologists, Pharmacists, Intensive Care physicians, Paediatricians and Preventivists. In the specific case of Oncology, the intervention included: a) development of consensual clinical guidelines for common infectious syndromes in patients with cancer¹²; b) face-to-face structured educational interviews with Oncologists on the basis of specific antibiotic prescriptions to reinforce the principles of the correct use of antibiotics (supplementary file 1); prescriptions employed for interviews were randomly selected (not targeted toward specific classes of antibiotics), and their aim was merely pedagogic (not auditing); c) periodical clinical sessions tackling practical aspects of the management of infections in Oncology; d) incorporation of the objectives of the ASP to the annual agreement signed by the department and the hospital director; and e) quarterly reports to the Head of department with the level of attainment of annual pre-agreed objectives. The usual Infectious Diseases consultant on the Oncology ward led the implementation of these tasks in the department. The main messages tackled in educational interviews were: identification and management of sepsis, interpretation of microbiologic results, de-escalation and sequential oral treatments whenever possible, diversification of antibiotic prescriptions and training in optimal duration of antibiotic courses (supplementary file 1).

No other interventions concerning antibiotic use (e.g. antibiotic policies, restrictions, etc.) were performed during the study period. The infection control program in this department consisted

exclusively of the isolation of patients with resistant bacteria recovered from clinical samples. No new actions were implemented regarding the prevention of infections in these patients either.

Outcomes

The incidence of BSI produced by the six most relevant microorganisms was monitored (coagulase-negative *Staphylococci* excluded): *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Candida* spp., and specifically the incidence of multidrug-resistant strains in the Oncology ward (as defined in supplementary file 2). Surveillance data were stored and analysed using WHONET 5.3.

The impact of the intervention on the clinical management of serious infections was measured through the rate of early (7-day) and late (30-day) all-cause mortality among patients developing these BSI, which were recorded yearly. The magnitude of the effect on mortality was also evaluated through quarterly measures of the incidence density (ID) of early and late deaths among patients with BSI (i.e. number of deaths per 1000 admissions). Patients dying in less than 24 h after blood samples collection were not considered for the mortality analysis, as previously proposed,^{13,14} for a better selection of patients actually benefitting from this intervention targeting an optimised use of antibiotics. Oncologic patients admitted in such severe condition that produces death in just a few hours are frequently not candidates for intensive support, which undercuts the effectiveness of any other therapeutic measure.

The potential changes in antibiotic use promoted by the intervention were evaluated through quarterly measures of the consumption of all-class antibiotics (ATC group J01 and J02), and specifically antipseudomonal betalactams. Consumption was calculated as Defined Daily Doses (DDD) per 100 occupied bed-days (OBD), according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC/DDD) methodology.¹⁵ In order to evaluate the implementation of switching to oral treatments, the quarterly rate of oral antibiotic agents DDDs prescribed over the global number of DDDs was also recorded. The impact on direct costs was evaluated through the monitoring of quarterly pharmacy expenditures in antimicrobial drugs of the Oncology department.

Statistical analysis

Two different analyses were performed to evaluate the impact of both interventions (the IDC and the ASP). A time-trend study with a segmented-regression analysis was carried out during the whole study period (2009–2017) to assess the long-term impact of the combination of both interventions. Additionally, to evaluate the specific effect of the ASP, an interrupted time-series (ITS) regression analysis was performed to compare trends before and after the program, following Cochrane Effective Practice and Organization Care recommendations.¹⁶ Two standardized effect sizes were estimated: changes in level (difference between the observed outcome at the first time point of the intervention and the point predicted by the pre-intervention trend), and changes in trend (difference between pre- and post-intervention slopes) following the intervention. A *p* value of <0.05 was considered statistically significant. Tests were 2-tailed. Statistical analyses were performed with Joinpoint Regression Program v.4.5.0.1 and R software v.3.4.3.

Results

252 episodes of BSI over 34 quarters were recorded. The ID of BSI remained stable (average incidence 4.37 episodes per 1000 OBD, quarterly percentage of change –1% CI95% –2.5, 0.5, *p* = 0.17), as well as the ID of BSI produced by multi-drug resistant bacteria, which kept low during all the study period (average incidence 0.62

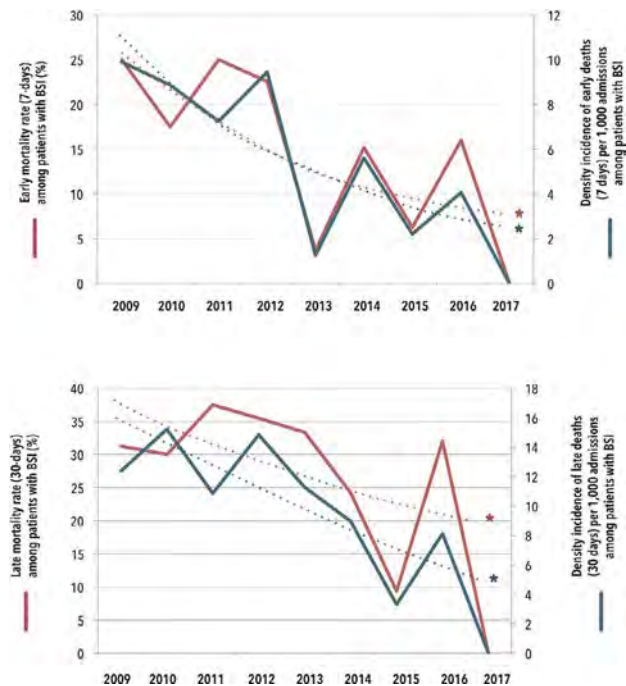


Fig. 1. Time trends of the early (7-day) and late (30-day) mortality of patients with bloodstream infections (BSI) throughout the study period.

* The decreasing trend was statistically significant for all indicators, including early mortality rate (–13.3% yearly reduction; CI95% –20.5; –5.4 $p=0.006$), late mortality rate (–8.1% yearly reduction; CI95% –15; –0.7% $p=0.03$), incidence density of early deaths (–18% annual reduction; CI95% –23.2; –12.5 $p<0.0001$) and incidence density of late deaths (–13.5% annual reduction; CI95% –19.9; –6.5, $p=0.003$) among patients with BSI.

2017 data refers to the months included in the study period (January 1st to June 30th).

episodes per 1000 OBD, quarterly percentage of change 0.2% CI95% –0.8, 1.2, $p=0.70$) (see supplementary file 2).

A total number of 128 individual educational interviews (average 10 interviews per physician a year), 10 clinical sessions (1–2 per year) and 26 reports to the Head of department were delivered after the initiation of the ASP in January of 2011.

A significant reduction in early and late mortality of patients with BSI was observed over the whole study period. Seven and 30-day crude mortality rate decreased a 13.3% per year (CI95% –20.5; –5.4 $p < 0.01$) and –8.1% per year (CI95% –15; –0.7% $p=0.03$) respectively. The ID of early deaths per 1000 admissions among patients with BSI was also reduced (–18% annual reduction; CI95% –23.2; –12.5 $p < 0.0001$), as well as the ID of late deaths (–13.5% annual reduction; CI95% –19.9; –6.5, $p < 0.01$) (Fig. 1). A significant reduction in the global consumption of antibiotics was proved (quarterly reduction –0.4% CI95% –0.7; –0.1, $p=0.01$), and specifically for antipseudomonal betalactams (quarterly reduction –1.23% CI95% –1.85; –0.61, $p < 0.001$). Direct expenditure in antimicrobials was also significantly reduced by the end of the study period (quarterly reduction –1484€ CI95% –2020 to –949€, $p < 0.01$). Conversely, the rate of oral antibiotics prescribed over the total number of DDDs increased progressively (quarterly increase 0.90% CI95% 0.10; 1.72, $p=0.02$). The evolution of consumption for specific antibiotics can be found in supplementary file 3.

We analysed the specific impact of our ASP on these results through a before-after ITS analysis (Table 1). After the implementation of the ASP, the descending trend in the ID of mortality observed in the pre-intervention period was maintained, with no significant changes in slope proved in this case (Table 1, Fig. 2). When variables assessing antibiotic use were analysed, a signifi-

cant inflection point was demonstrated after the ASP initiation for all of them, except for the rate of oral antibiotic prescriptions, for which a non-significant improvement was also observed (Table 1 and Fig. 3). Evaluation of the quality of the prescriptions was not systematically performed, but the educational interviews allowed describing some of the most frequent reasons for inappropriate use of antibiotics in the unit. An incorrect selection of the agent according to the clinical diagnosis (28.6%) in the case of empiric treatments, and failing to de-escalate or inappropriate duration in the case of definite therapies (19.6% for both causes) motivated most of the inadequate prescriptions (see supplementary file 4).

Discussion

Our results show that the association of an educational ASP with IDC was able to achieve long-term improvements in antibiotic use, and was accompanied by a reduction of the mortality of bacteraemic infections among patients with solid tumours. To our knowledge, this is the first study proving such benefits for these interventions in the setting of immunocompromised hosts.

A maintained reduction in both the incidence and the mortality rate of patients with BSI (Fig. 1) was observed throughout the study period. The 30-day mortality rate described at the beginning of the study (mean rate 39%) was similar to other large cohorts,^{3,17} but by the end of the intervention, it had significantly decreased to a mean mortality rate of 20%. Noticeably, our results also show a significant reduction in early crude mortality throughout the study period (Fig. 1), which would correlate better to an improved management of these acute infections, and should not be expected to be modified by other improvements in general care of cancer patients (e.g. chemotherapy schemes).

IDC had already proved beneficial to the survival of patients with BSI produced by *S. aureus*¹⁸ and *Candida* spp.¹⁴. However, other studies with a wider scope, analysing all-cause BSI, have only observed better antimicrobial use with no impact on mortality when assessing the role of the counselling.^{19,20} Moreover, none of these studies have assessed the impact of IDC in the specific setting of patients with cancer. Our results provide valuable information in this regard, showing a significant improvement in survival parallel to maintained IDC in a large cohort of cancer patients with BSI, which was not limited to specific aetiologies.

With this study, we aimed to evaluate the specific impact of the ASP on mortality. The pre-intervention decreasing trend in mortality was maintained after the implementation of the stewardship program, but no significant changes in the slope were established (Fig. 2). These results prevent us from definitely establishing a causality relationship between the ASP itself and the reduction of mortality, but seems likely that the combined effect of both interventions (the IDC and the ASP) contributed significantly for this sustained trend. At least, these data should highlight the safety of the strategies of rational use of antibiotics promoted by the ASP, also in this population of immunosuppressed hosts. These results are consistent with that obtained by a recent clinical trial developed by our group, which demonstrated the safety of interrupting antibiotic treatment in hematologic patients with febrile neutropenia after confirming the clinical cure.²¹ We believe this new information to be relevant, since most studies on ASP developed in immunosuppressed populations have limited their results to the reduction in the consumption of certain antibiotics with no information on their clinical effects or, at best, showing an absence of an increase in mortality.^{6–9} To our knowledge, before ours only two ASPs developed in patients with cancer have reported a reduction in mortality.^{22,23} They both based their conclusions on two-group comparison tests which directly measured differences before and after the intervention, but this kind of analyses have been strongly discouraged in the assessment of ASPs due to their high

Table 1

Interrupted time-series analysis of the clinical outcomes and antibiotic use changes observed after the implementation of the antimicrobial stewardship program.

	Change in level ^a (CI95%)	Change in slope ^b (CI95%)
Deaths per 1000 admissions (7 days)	-0.43 (-7.07; 6.20)	-0.07 (-1.43; 1.29)
Deaths per 1000 admissions (30 days)	-0.34 (-9.71; 9.01)	-0.77 (-2.69; 1.15)
DDD of all-class antimicrobials (J01+J02) /100 OBD	0.95 (-4.04; 5.96)	-1.98 (-3.31; -0.64)*
DDD of antipseudomonal betalactams /100 OBD	-4.04 (-7.61; -0.46)*	-1.08 (-1.96; -0.21)*
Pharmacy expenditures in antimicrobial agents(€)	-4770 (-7360; -2180)*	-1484 (-2020; -949)*
Rate of DDD of oral antimicrobials over all DDD (%)	-2.14 (-10.48; 6.20)	0.51 (-1.41; 2.42)

OBD: Occupied bed-days; DDD: defined daily dose.

^a Reduction in the first quarter after the intervention with respect to the expected value.

^b Average reduction per quarter after the intervention.

* $p < 0.05$.

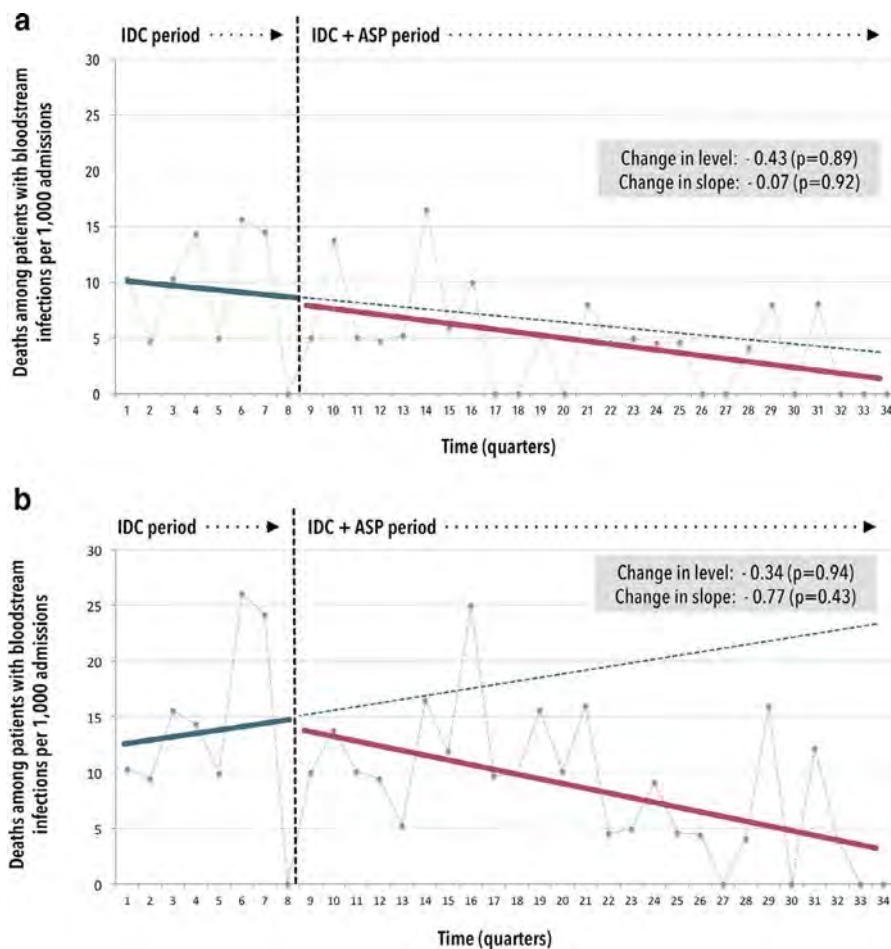


Fig. 2. Interrupted time-series analysis of the trends in mortality among patients with bloodstream infections (BSI) observed before and after the implementation of the antimicrobial stewardship program.

(a) Before-after trends in incidence density of early deaths per 1000 admissions among patients developing bloodstream infections, measured at the 7th day after the BSI diagnosis. **(b)** Before-after trends in incidence density of late deaths per 1000 admissions among patients developing bloodstream infections, measured at the 30th day after the BSI diagnosis.

Solid blue lines show the observed trend during the pre-intervention period. Dashed blue lines show the expected trend after the intervention according to the pre-intervention values. Solid red lines show the observed trend after the intervention.

Change in level: indicates the reduction in the first trimester after the intervention with respect to the expected value.

Change in trend. Indicates the average reduction achieved per quarter after the intervention.

IDC: Infectious Diseases Counseling; **ASP:** Antimicrobial Stewardship Program. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

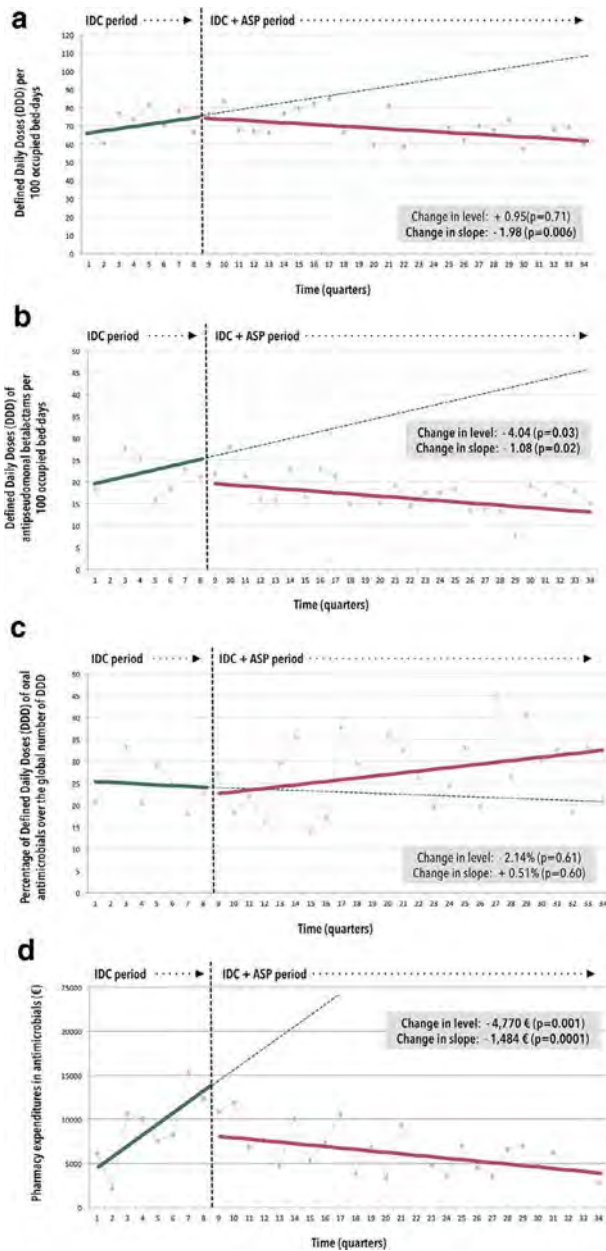


Fig. 3. Interrupted time-series analysis of the trends in antibiotic use observed after the implementation of the antimicrobial stewardship program.

(a) Before-after trends in global consumption of antibiotics; (b) Before-after trends in consumption of antipseudomonal beta-lactams; (c) Before-after trends in the rate of DDD of oral antibiotics prescribed over the total number of DDDs; (d) Before-after trends in the direct Pharmacy expenditures in antimicrobials.

Solid blue lines show the observed trend during the pre-intervention period. Dashed blue lines show the expected trend after the intervention according to the pre-intervention values. Solid red lines show the observed trend after the intervention.

Change in level: indicates the reduction in the first trimester after the intervention with respect to the expected value.

Change in trend. Indicates the average reduction achieved per quarter after the intervention.

IDC: Infectious Diseases Counseling; **ASP:** Antimicrobial Stewardship Program.

risk of bias.²⁴ Indeed, the internal validity of both studies seems to be undercut by a limited sample size and study period, and a seemingly uneven distribution of basal characteristics and clinical presentation of the infections evaluated between groups.^{22,23} ITS have been pointed out as the preferential method to assess the impact of interventions, as we did.^{16,25}

The ASP had a significant impact on the use of antibiotics in the unit. Our data show how the implementation of structured interventions is necessary to change the way antibiotic are used in these kinds of units, suggesting that the sole clinical counselling may be insufficient to achieve this goal. In fact, when variables regarding antimicrobial consumption were analysed, we observed stable or even worsening trends in antibiotic use during the years preceding the ASP (Fig. 3). This might be explained because in traditional IDC, the intervention of the expert is limited to the patients attended by the consultant, and this may not necessarily change the use of antibiotics in the entire unit. Our ASP consisted of a bundle of educational interventions aiming to improve the knowledge of all Oncologists on the principles of a correct antimicrobial treatment,¹⁰ and it was only after their implementation when global antibiotic use in the unit was truly improved.

The study has some limitations. The possibility of an ecologic bias is inherent to the design, and causality should be cautiously considered. We analysed in detail any possible interference from potential confounding factors, and recorded no significant changes in the incidence of all-cause BSI or multi-drug resistant microorganisms, no significant modifications in the portfolio of services of the Oncology department occurred, and no other interventions affecting antibiotic policies, infection control or antibiotic prophylaxis were implemented during the study period. A more complex methodology for the statistical analyses was also chosen to prevent some of these potential biases,²⁴ showing consistent results throughout all the variables evaluated. Causality cannot be definitely established by this design (especially for mortality variables), but the consistency between all these data supports the feasibility of this hypothesis. Of note, the expiration of the patent of imipenem (March 2010) and meropenem (April 2011), as well as minor changes in the costs of other antimicrobials throughout the study period may have explained some part of the reduction in Pharmacy expenditure reported. The effect of this circumstance on final results should be expected secondary, since the reduction in antibiotic consumption was not limited to carbapenems, and continued throughout the whole study period, years after the patent expiration. The close interrelation between both interventions evaluated (the IDC and the ASP) made it difficult to measure the precise weight of each one on the final outcomes achieved. Nonetheless, the significance of this precise information may be less relevant, since they are usually also carried out together in real-life. Finally, the single-centre design of the study makes it necessary to confirm the reproducibility of our results in different healthcare centres; in this sense, we believe that our work may serve as a solid proof-of-concept to encourage the implementation of similar programs, and offer new arguments to avoid the reluctance of clinicians still unsure of the safety of these initiatives.

To sum up, this study suggests a substantial contribution of the IDC and ASPs for improving the outcome of BSI in patients with solid cancer, and for promoting better use of antibiotics in this setting. Our results also show the safety of the strategies of rational use of antibiotics among immunocompromised hosts, and define the necessity of implementing structured ASPs beyond sole clinical counselling to achieve this goal.

CRedit authorship contribution statement

José Molina: Conceptualization, Formal analysis, Writing - review & editing. **Manuel Noguero:**

Writing - review & editing. **José Antonio Lepe**: Data curation, Writing - review & editing. **María Antonia Pérez-Moreno**: Data curation, Formal analysis, Writing - review & editing. **Manuela Aguilar-Guisado**: Writing - review & editing. **Roberto Lasso de la Vega**: Writing - review & editing. **Germán Peñalva**: Data curation, Formal analysis, Writing - review & editing. **Juan Carlos Crespo-Rivas**: Writing - review & editing. **María Victoria Gil-Navarro**: Data curation, Writing - review & editing. **Javier Salvador**: Writing - review & editing. **José Miguel Cisneros**: Conceptualization, Funding acquisition, Writing - review & editing.

Acknowledgments

The whole Oncology department of the University Hospital Virgen del Rocío, whose close commitment with the program made possible its results, deserves a special mention. We also acknowledge the invaluable contribution of all the ASP professionals. We thank the hospital manager and the Andalusian Health Service (SAS) of the Regional Ministry of Health of Andalusia (Spain) for supporting the antimicrobial stewardship program. Preliminary data of this study were reported subsequently at the 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, and XXII Congress of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology.

Funding

The program received public funding from the Regional Health Ministry of Andalucía [PI-0361–2010], which did not participate in the development of the program or the analysis of its results.

Transparency declaration

None to declare.

Supplementary material

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.jinf.2019.07.002.

References

- Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(2). doi:10.1002/14651858.CD003543.pub4.
- Robilotti E, Holubar M, Seo SK, Deresinski S. Feasibility and applicability of antimicrobial stewardship in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 2017;30(4):346–53. doi:10.1097/QCO.0000000000000380.
- Marín M, Gudíol C, García-Vidal C, Ardanuy C, Carratalà J. Bloodstream infections in patients with solid tumors: epidemiology, antibiotic therapy, and outcomes in 528 episodes in a single cancer center. *Med (Baltimore)* 2014;93(3):143–9. doi:10.1097/MD.0000000000000026.
- Alevizakos M, Gaitanidis A, Andreatos N, Arunachalam K, Flokas ME, Mylonakis E. Bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae among patients with malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2017;50(5):657–63. doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.07.003.
- Seo SK, Lo K, Abbo LM. Current state of antimicrobial stewardship at solid organ and hematopoietic cell transplant centers in the US. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37(10):1195–200. doi:10.1017/ice.2016.149.
- Horikoshi Y, Kaneko T, Morikawa Y, Isogai M, Suwa J, Higuchi H, et al. The north wind and the sun: pediatric antimicrobial stewardship program combining restrictive and persuasive approaches in hematology-oncology ward and hematopoietic stem cell transplant unit. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37(2):164–8. doi:10.1097/INF.0000000000001746.
- Snyder M, Pasikhova Y, Baluch A. Early antimicrobial De-escalation and stewardship in adult hematopoietic stem cell transplantation recipients: retrospective review. *Open Forum Infect Dis* 2017;4(4):ofx226. doi:10.1093/ofid/ofx226.
- So M, Mamdani MM, Morris AM, Lau TTY, Broady R, Deotare U, et al. Effect of an antimicrobial stewardship programme on antimicrobial utilization and costs in patients with leukaemia: a retrospective interventional controlled study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2017. doi:10.1016/j.cmi.2017.11.009.
- Wattier Rachel L, Levy Emily R, Sabnis Amit J, Dvorak Christopher C, Auerbach Andrew D. Reducing second gram-negative antibiotic therapy on pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplantation services. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38(9):1039–47. doi:10.1017/ice.2017.118.
- Molina J, Peñalva G, Gil-Navarro María V, Praena J, Lepe JA, Pérez-Moreno MA, et al. Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship program on hospital-acquired candidemia and multidrug-resistant bloodstream infections: a quasi-experimental study of interrupted time-series analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2017. doi:10.1093/cid/cix692.
- Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe-Jiménez JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship program on prescribing practice in a tertiary hospital center. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(1):82–8.
- PRIOAM Guidelines for the diagnosis and treatment of the infectious diseases. Infectious syndromes in patients with malignancies. University Hospital Virgen del Rocío (Seville, Spain). Available at: www.guiaprioam.com. Accessed 01 April 2019.
- López-Cortés LE, Del Toro MD, Gálvez-Acebal J, Bereciartua-Bastarrica E, Fariñas MC, Sanz-Franco M, et al. Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2013;57(9):1225–33. doi:10.1093/cid/cit499.
- Lee Rachael A, Joanna Z, Camins BC, Griffin RL, Rodriguez JM, McCarty TP, et al. Impact of infectious disease consultation on clinical management and mortality in patients with candidemia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2018. doi:10.1093/cid/ciy849.
- WHO collaborating center for drug statistics methodology. Available at https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/. Accessed 24 December 2017, n.d.
- Norwegian Knowledge Cent. Effective practice and organisation of care (EPOC). Interrupted time series (ITS) analyses. EPOC Resources for review authors 2013.
- Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care Lond Engl* 2004;8(5):R291–8. doi:10.1186/cc2893.
- Vogel M, Schmitz RPH, Hagel S, Pletz MW, Gagelmann N, Scherag A, et al. Infectious disease consultation for staphylococcus aureus bacteremia - A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2016;72(1):19–28. doi:10.1016/j.jinf.2015.09.037.
- Kerremans JJ, Verbrugh HA, Vos MC. Frequency of microbiologically correct antibiotic therapy increased by infectious disease consultations and microbiological results. *J Clin Microbiol* 2012;50(6):2066–8. doi:10.1128/JCM.06051-11.
- Fluckiger U, Zimmerli W, Sax H, Frei R, Widmer AF. Clinical impact of an infectious disease service on the management of bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 2000;19(7):493–500.
- Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, Gudíol C, Royo-Cebrecos C, Falantes J, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol* 2017;4(12):e573–83. doi:10.1016/S2352-3026(17)30211-9.
- Rosa RG, Goldani LZ, dos Santos RP. Association between adherence to an antimicrobial stewardship program and mortality among hospitalised cancer patients with febrile neutropenia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2014;14:286. doi:10.1186/1471-2334-14-286.
- Madrán B, Keske Ş, Tokça G, Dönmez E, Ferhanoglu B, Çetiner M, et al. Implementation of an antimicrobial stewardship program for patients with febrile neutropenia. *Am J Infect Control* 2018;46(4):420–4. doi:10.1016/j.ajic.2017.09.030.
- Shardell M, Harris AD, El-Kamary SS, Furuno JP, Miller RR, Perencevich Eli N. Statistical analysis and application of quasi experiments to antimicrobial resistance intervention studies. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2007;45(7):901–7. doi:10.1086/521255.
- Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther* 2002;27(4):299–309.

Artículo 3

Journal Pre-proof



Seven *versus* 14-days course of antibiotics for the treatment of bloodstream infections by Enterobacterales. A randomized, controlled trial

José Molina, M.D., Enrique Montero-Mateos, M.D., Julia Praena-Segovia, M.D., Eva León-Jiménez, M.D., Ph.D., Clara Natera, M.D., Ph.D., Luis E. López-Cortés, M.D., Ph.D., Lucía Valiente, M.D., Clara M. Rosso-Fernández, M.D., Ph.D., Marta Herrero, M.D., Ana I. Aller-García, M.D., Ph.D., Ángela Cano, M.D., Belén Gutiérrez-Gutiérrez, M.D., Ph.D., Ignacio Márquez-Gómez, M.D., Rocío Álvarez-Marín, M.D., Ph.D., Carmen Infante, M.D., Ph.D., Cristina Roca, M.D., Adoración Valiente-Méndez, M.D., Jerónimo Pachón, M.D., Ph.D., José María Reguera, M.D., Ph.D., Juan Enrique Corzo-Delgado, M.D., Ph.D., Julián Torre-Cisneros, M.D., Ph.D., Jesús Rodríguez-Baño, M.D., Ph.D., José Miguel Cisneros, M.D., Ph.D., on behalf of the SHORTEN trial team

PII: S1198-743X(21)00491-2

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.001>

Reference: CMI 2678

To appear in: *Clinical Microbiology and Infection*

Received Date: 11 July 2021

Revised Date: 31 August 2021

Accepted Date: 1 September 2021

Please cite this article as: Molina J, Montero-Mateos E, Praena-Segovia J, León-Jiménez E, Natera C, López-Cortés LE, Valiente L, Rosso-Fernández CM, Herrero M, Aller-García AI, Cano Á, Gutiérrez-Gutiérrez B, Márquez-Gómez I, Álvarez-Marín R, Infante C, Roca C, Valiente-Méndez A, Pachón J, Reguera JM, Corzo-Delgado JE, Torre-Cisneros J, Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, on behalf of the SHORTEN trial team, Seven *versus* 14-days course of antibiotics for the treatment of bloodstream infections by Enterobacterales. A randomized, controlled trial, *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.001>.

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2021 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1 **Title page**

2

3 **Title:** Seven *versus* 14-days course of antibiotics for the treatment of bloodstream infections
4 by Enterobacterales. A randomized, controlled trial.

5

6 **Authors:** José Molina, M.D.^{1,2}, Enrique Montero-Mateos, M.D.¹, Julia Praena-Segovia,
7 M.D.^{1,2}, Eva León-Jiménez, M.D., Ph.D.⁴, Clara Natera, M.D., Ph.D.⁵, Luis E López-Cortés,
8 M.D., Ph.D.^{1,6}, Lucía Valiente, M.D.⁷, Clara M. Rosso-Fernández, M.D., Ph.D.^{1,8}, Marta
9 Herrero, M.D.^{1,2}, Ana I Aller-García, M.D., Ph.D.⁴, Ángela Cano, M.D.⁵, Belén Gutiérrez-
10 Gutiérrez, M.D., Ph.D.^{2,9}, Ignacio Márquez-Gómez, M.D.⁷, Rocío Álvarez-Marín, M.D.,
11 Ph.D.^{1,2}, Carmen Infante, M.D., Ph.D.^{1,2}, Cristina Roca, M.D.^{1,2}, Adoración Valiente-Méndez,
12 M.D.^{1,6}, Jerónimo Pachón, M.D., Ph.D.^{2,9}, José María Reguera, M.D., Ph.D.¹, Juan Enrique
13 Corzo-Delgado, M.D., Ph.D.⁴, Julián Torre-Cisneros, M.D., Ph.D.^{5,10}, Jesús Rodríguez-Baño,
14 M.D., Ph.D.^{1,6,9} and José Miguel Cisneros, M.D., Ph.D.^{1,2,9*} on behalf of the SHORTEN trial
15 team[†].

16 ¹Unit of Infectious Diseases, Microbiology and Preventive Medicine, Virgen del Rocío
17 University Hospital, Seville, Spain.

18 ²Institute of Biomedicine of Seville (IBiS), Virgen del Rocío and Virgen Macarena University
19 Hospitals/CSIC/University of Seville, Seville, Spain.

20 ³Department of Pathology and Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL),
21 University Hospital of Salamanca, Salamanca Spain.

22 ⁴Unit of Infectious Diseases and Microbiology, Virgen de Valme University Hospital, Seville,
23 Spain.

24 ⁵Maimonides Institute for Research in Biomedicine of Córdoba (IMIBIC). Service of
25 Infectious Diseases. Reina Sofía University Hospital, Córdoba, Spain..

26 ⁶Clinical Unit of Infectious Diseases and Microbiology, Virgen Macarena University
27 Hospital, Seville, Spain.

28 ⁷Unit of Infectious Diseases, Microbiology and Preventive Medicina, Málaga Regional
 29 University Hospital, Málaga, Spain.
 30 ⁸Spanish Clinical Research Network, Virgen del Rocío University Hospital, Seville, Spain.
 31 ⁹Department of Medicine, University of Seville, Seville, Spain.
 32 ¹⁰Departement of Medical and Surgical Sciences. University of Cordoba (UCO), Córdoba,
 33 Spain.
 34 ¹¹Members of the SHORTEN trial team who have made substantial contributions are listed in
 35 the Collaborators Appendix.
 36
 37 *** Corresponding author:**
 38 José Miguel Cisneros Herreros.
 39 Department of Infectious Diseases, Microbiology and Preventive Medicine, University
 40 Hospital Virgen del Rocío, Av. Manuel Siurot s/n, 41013, Seville, Spain.
 41 Telephone/fax: +34-955-01-21-85
 42 e-mail: jmcisnerosh@gmail.com
 43
 44 **Key words:** Bloodstream infections; bacteremia; treatment duration; *Enterobacterales*;
 45 antimicrobial stewardship.

46 **Abstract**

47

48 **Objective:** To prove that 7-day courses of antibiotics for bloodstream infections caused by
49 *Enterobacteriales* (eBSI), allow to reduce antibiotic exposure of patients, while achieving
50 similar clinical outcomes compared to 14-day schemes.

51 **Methods:** A randomized trial was performed. Adult patients developing eBSI with appropriate
52 source control were assigned to 7 or 14 days of treatment, and followed 28 days after treatment
53 cessation; treatments could be resumed whenever necessary. Primary end-point was days of
54 treatment at the end of follow-up. Clinical outcomes included clinical cure, relapse of eBSI and
55 relapse of fever. A superiority margin of 3-days was set for the primary end-point, and a non-
56 inferiority margin of 10% for clinical outcomes. Efficacy and safety were assessed together
57 with a Desirability of Outcome Ranking and Response Adjusted for Duration of Antibiotic Risk
58 (DOOR/RADAR) analysis.

59 **Results:** 248 patients were assigned to 7 (n=119) or 14 days (n=129) of treatment. In the
60 intention-to-treat analysis, median days of treatment at the end of follow up was 7 and 14 days
61 (difference 7 [95% CI 7-7]). The non-inferiority margin was also met for clinical outcomes,
62 except for relapse of fever (-0.2% [CI95% -10.4 to 10.1]). The DOOR/RADAR showed that 7-
63 days schemes had a 77.7% probability of achieving better results compared to 14-days
64 treatments.

65 **Conclusions:** 7-day schemes allowed reducing antibiotic exposure of patients with eBSI
66 achieving similar outcomes. The possibility of relapsing fever in a limited number of patients -
67 without relevance on final outcomes- may not be excluded, but was overcome by the benefits
68 of shortening treatments.

69

70 Introduction

71

72 The duration of antimicrobial treatment for bloodstream infections caused by *Enterobacterales*
73 (eBSI) has traditionally been supported by experts' opinions. Different scientific societies
74 propose to treat catheter-related eBSI for a variable duration of 7 to 14 days [1,2], and no
75 recommendations exist for other sources. The current scenario of rapidly spreading bacterial
76 resistance at a global level mandates initiatives able to stop this threat [3], and shortening the
77 duration of antibiotic treatments is probably one of the most effective measures to avoid the
78 emergence of resistance [4]. Producing good-quality evidence to support the effectiveness of
79 shorter courses of antibiotics should be priority, especially for common clinical situations.
80 Hitherto, two non-inferiority trials have been published showing similar outcomes in patients
81 receiving 7 versus 14 days of antibiotic treatment for Gram-negative bacilli bacteremia [5,6].
82 However, the question remains open for specific subgroups of patients, for whom short courses
83 may not be equally effective, like immunocompromised patients or male urinary tract infections
84 [7,8]. Thus, it would be still useful additional evidence, which allows balancing more accurately
85 the theoretical benefits of shortening antibiotic treatments (i.e. reduced risk of adverse reactions
86 or superinfections) *versus* the potential of impaired effectiveness in some patients.

87 The aim of the present trial was to prove that a 7-day course of antibiotics will allow to reduce
88 antibiotic exposure of patients, while achieving similar clinical outcomes than traditional 14-
89 day schemes for treating patients with eBSI.

90

91 Material and methods.

92 **Design.** An open-label, multicentric, randomized, controlled, phase 4 trial.

93 **Participants.** Adults over 18 years with a diagnosis of eBSI were recruited. Hospitalized and
94 outpatients were eligible. Exclusion criteria were: a) pregnancy; b) eBSI with a non-controlled
95 source and no expectation of being controlled in the following 24 hours; c) patients undergoing
96 chemotherapy with neutropenia < 500 cells/mm³ expected for more than 7 days; d) eBSI

97 secondary to infections requiring prolonged antibiotic treatment (e.g. osteomyelitis, meningitis,
98 prostatitis, etc.); e) concomitant infection requiring antibiotic treatment at the time of the
99 diagnosis of the eBSI; f) eBSI caused by a carbapenemase-producing *Enterobacterales*; g)
100 polymicrobial bacteremia; and b) expectation of survival lower than 48 hours. In the initial
101 study protocol, patients diagnosed after randomization of a previously unnoticed exclusion
102 criteria were excluded from the analysis; to avoid potential biases, these patients were included
103 *post hoc* in the intention-to-treat (ITT) analysis.

104 **Setting.** Five Spanish hospitals participated in the trial between September 2014 and September
105 2016.

106 **Intervention and follow-up.** Patients were randomized to receive either 7 days or 14 days of
107 any fully-active antibiotic treatment -oral or parenteral- against the microorganism isolated, and
108 according to local guidelines. Follow-up blood cultures were obtained after 48 to 72 hours of
109 treatment. To stop the antibiotic treatment, patients were required have a negative follow-up
110 blood culture, and to have remained afebrile and without symptoms of infection for at least 72
111 hours. If these requirements were not met on the day of the scheduled stop, the treatment was
112 continued and the patient re-evaluated each 48 to 72 hours until all criteria were fulfilled.
113 Patients were followed until 28 days after stopping the antibiotic treatment: for all patients, in-
114 person visits were performed on days +7 and +14 after the initiation of the treatment, and
115 additional telephonic interviews were performed on day +14 and +28 after the end of antibiotic
116 treatment (figure 1). Treatment could be resumed or prolonged whenever considered necessary
117 by the physician in charge. Decisions on the antibiotic agent, oral step-down, hospital
118 discharge, and the management of eventual complications were also decided by the physician
119 in charge without restrictions.

120 Microbiological assays were performed following the usual routine of Microbiology
121 laboratories from the respective participating centers (supplementary file 1).

122 **Outcomes.** The primary end-point was the total number of days of antibiotic treatment
123 prescribed to the patient for any reason, from the day of the first positive blood samples

124 collection until the end of the follow-up. Clinical outcome was assessed through relapse of the
125 eBSI, relapse of fever and clinical cure (defined as resolution of all signs and symptoms of
126 infection) at the end of follow-up. Additional secondary end-points included crude mortality,
127 superinfections (defined as infections different to the initial episode occurring during the
128 follow-up), and adverse events at the end of the follow-up. A superiority design was defined
129 for the primary end-point, and a non-inferiority design for clinical outcomes.

130 Survival was recorded for all randomized patients due to safety reasons, including those lost to
131 follow-up; in these cases, this information was obtained from regional healthcare system
132 databases.

133 A full list of definitions for the main clinical variables can be found in supplementary file 1.

134 **Sample size.** Sample size was calculated for the primary end-point and for clinical outcome
135 end-points, according to the only meta-analysis available at the moment of designing the trial
136 including bacteraemic infections from different sources (pneumonia, pyelonephritis, peritonitis,
137 etc.) [9]. This study showed a rate of clinical failure of 13.5% for short treatments vs. 4.1% for
138 prolonged treatments, without significant heterogeneity among all syndromes analysed. The
139 definition of clinical failure varied among studies in the meta-analysis and included survival,
140 relapses and resolution of symptoms. Assuming a mean of 14 days (SD 7.53) of antibiotic use
141 for the prolonged-treatment arm and 10% of patients lost to follow-up, 40 patients would
142 provide a 80% power at two-sided $\alpha=0.05$, to detect a difference of at least 3 days of treatment
143 between both arms. To test the non-inferiority for variables of clinical outcome, 119 patients in
144 each group would be necessary with a 10% non-inferiority margin, 1-sided $\alpha=0.025$, and the
145 same power and losses, increasing target sample size to 238 patients. A pre-scheduled interim
146 analysis was set when half the sample was recruited.

147 **Randomization.** Simple randomization was performed in a 1:1 ratio, stratified by sites through
148 a predesigned randomization list. Randomization was performed up to 72 hours after the
149 identification of *Enterobacterales* in the blood samples (typically, up to 3-4 days after blood

150 cultures were taken). The process was centralized in the coordinating center, and performed
151 online through an automatic system integrated in the electronic case report form (eCRF). The
152 randomization list was computer-generated (Epidat 4.0 software). Only after the eCRF was
153 fulfilled with inclusion and exclusion criteria, the system provided the group allocation. The
154 Information Technology department responsible for the eCRF and the clinical trials unit were
155 the only custodians of the randomization list.

156 **Blinding.** An open-label design was chosen for pragmatic reasons.

157 **Statistical methods.** We tested the superiority of the short regimen by calculating the difference
158 between group medians (95% CI) using the Hodges-Lehmann estimator. Regarding non-
159 inferiority endpoints, one-sided 97.5% CI for the difference between treatments in the
160 proportion of patients were computed with the Newcombe-Wilson Score method. Outcomes
161 were compared between groups with χ^2 test, Fisher exact test or Mann-Whitney U as
162 appropriate.

163 As a sensitivity analysis, a Desirability of Outcome Ranking and Response Adjusted for
164 Duration of Antibiotic Risk (DOOR/RADAR) analysis was performed *post hoc*, an innovative
165 methodology published after the design of this trial [10]. In the case of our trial, this analysis
166 seemed useful to balance the expected benefits of shortening antibiotic treatments (i.e. reducing
167 adverse effects due to prolonged antibiotic exposure) with the potential risk of impaired
168 effectiveness. To do so, we designed an ordinal scale with five outcome categories: (1) cure
169 without incidences, (2) cure with relapsing fever, (3) cure with a severe adverse event, (4) not
170 cured, (5) death. The comparison between arms is established in terms of the probability of
171 having a better DOOR score for the experimental group compared with the controls, so that if
172 the short-treatment strategy was better than the prolonged treatments, this probability would be
173 above 50%.

174 Analysis of missing data was performed through multiple imputations (five imputed datasets)
175 [11]. Analyses were performed with SPSS version 19.0.

176 **Ethical aspects.** The trial was approved by the regional Ethical Committee for Clinical
177 Research and the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (EudraCT: 2013-002148-
178 95.), and was conducted following the principles of the Helsinki Declaration and national
179 regulations (RD 223/2004). All patients signed an informed consent previously to their
180 recruitment. The trial methodology was registered before its initiation in *clinicaltrials.gov*
181 (NCT02400268). All items from the WHO Trial Registration Data Set are included in the
182 registry.

183

184 **Results**

185 **Baseline characteristics.** Among 248 randomized patients, 231 (93.1%) were assessed for the
186 primary and secondary outcomes, with 17 patients lost to follow-up (9 in short-treatment arm
187 and 8 in prolonged-treatment arm) (figure 2, supplementary files 3-4). Baseline characteristics
188 were in general well balanced between groups, except for respiratory source and chronic kidney
189 disease, which were more frequent in the control group (table 1).

190 **Outcomes.** The median length of antibiotic treatment at the end of the follow-up was 7 (7-14)
191 in the experimental group and 14 (14-16) in control arm (difference 7 [95% CI 7-7]) in the ITT
192 population. No significant differences were observed regarding the other end-points at the end
193 of follow-up, including mortality, relapse of cBSI, relapse of fever, superinfections, or drug-
194 related adverse events. The non-inferiority margin was met for all clinical outcomes, except for
195 relapse of fever, which was more frequent in the experimental group (difference in absolute
196 risk -0.2% (CI 97.5% $-\infty$ to 10.1) (table 2, figure 3). No significant differences were observed
197 between groups for the causes of relapsing fever (supplementary file 6). The multiple
198 imputation analysis of missing data produced similar results (table 2).

199 The DOOR/RADAR analysis showed that patients receiving 7-day courses had 77.7% more
200 probabilities to achieve better results compared to those receiving 14 days, considering

201 altogether clinical cure, adverse events, mortality and antibiotic exposure (table 3,
202 supplementary file 8).

203 *Safety*: No statistically significant differences were detected in different safety variables,
204 including severe adverse events, or drug-related reactions (table 2, supplementary file 7).

205

206 **Discussion**

207 The results of this trial suggest that 7-day courses of antibiotics may be the preferential strategy
208 for treating bacteraemic infections produced by *Enterobacteriaceae*, whenever an adequate
209 control of the source is provided.

210 In order to ensure the safety of the intervention, a number of secondary end-points were settled.
211 Compared to 14-day treatments, non-inferiority was showed for clinical cure and relapse of
212 eBSI. The predefined non-inferiority margin was barely unmet for the relapse of fever. It should
213 be noted that not proving non-inferiority is not the same as proving inferiority. However, real-
214 life practice tells us that there may be individual patients for whom 7 days of treatment might
215 be insufficient, whilst no differences in final outcomes were proved in our trial. The need to
216 retreat a limited number of cases should be balanced with the effects of systematically give
217 prolonged antibiotic treatments to all patients, since the ecological costs of doing so may be
218 unaffordable in the current era of antibiotic crisis [12,13]. The risk of superinfections or other
219 drug-related adverse events should also be balanced when choosing the duration of treatments.
220 Although the trial was not designed to assess this aspect, a trend towards an increased risk of
221 treatment-related adverse events was observed among patients with 14-days treatments, as
222 already suggested by previous studies [14,15].

223 The aforementioned reasons justified the addition of the DOOR/RADAR analysis. This novel
224 analysis is helpful for randomized trials to define the optimal therapeutic strategy, since
225 considering exclusively the primary end-point may not allow researchers to accurately balance
226 a proven benefit (i.e. reducing treatment duration) with other potential harms (i.e. impaired

227 effectiveness or side effects) [10,16]. In this case, this analysis pointed towards the 7-day
228 treatment as the strategy of choice, showing that patients receiving short treatments had 77.7%
229 probabilities of achieving better results, considering altogether clinical cure, adverse effects and
230 antibiotic exposure.

231 Previous to ours, there are two randomised trials addressing the optimal duration of the
232 treatment of eBSI [5,6]. Consistently with our results, the former non-inferiority trials did not
233 find differences in outcomes of patients treated during 7 days compared to those receiving 14
234 days of treatment. Our trial adds an insight into the magnitude of the beneficial effect of
235 shortening antibiotic treatment in this scenario through the DOOR/RADAR analysis, which
236 could encourage the adoption of this strategy in routine clinical practice.

237 Finally, our sample included a considerable rate of immunosuppressed patients (over 10%),
238 cephalosporin-resistant eBSI (over 15%), or infections with a severe clinical presentation (over
239 13%), reinforcing the reproducibility of its results in real-life condition. The new data provided
240 by this trial added to those previously published [5,6] may enable proper meta-analyses which
241 could confirm their hypothesis also for these subsets of patients.

242 A number of limitations should be addressed. The intervention of the trial was closely related
243 to the primary endpoint, and was determinant to explain the differences in antibiotic exposure
244 between groups. Setting this endpoint responded to the aim of the trial -to reduce unnecessary
245 antibiotic duration-, and was consistent with the methodology of the few preceding trials with
246 similar purposes [12]. It must be noticed that the end-point included any antibiotic treatment
247 received from randomization and until the end of the follow-up, and thus it depended on the
248 clinical course of the infection. The need of frequent retreatments would have attenuated the
249 differences between the trial arms if the 7-day strategy would have been ineffective. On the
250 contrary, a median reduction of treatments duration of 50% was achieved in the experimental
251 arm, proving the efficiency of the intervention.

252 The power of the sample is limited to prove the non-inferiority for less-frequent clinical
253 outcomes, like mortality, which was low, probably due to the syndrome tackled by the trial.

254 The prevalence of events assessing recurrent illness (relapses, relapsing fever, or absence of
255 clinical cure) were comparable to the clinical failure rate reported in the meta-analysis of Havey
256 *et al.* [9], and thus, we believe our sample is properly empowered to evaluate this key point
257 when assessing shortened treatments.

258 Our study included several differences in the follow-up compared to previous trials. First,
259 randomization was carried out early after the diagnosis of the eBSI, in order to avoid a potential
260 risk of bias through the selection of patients with the best responses to treatment. This may have
261 enabled the recruitment of patients with initially unnoticed uncontrolled sources; considering
262 this, we believe that the favorable outcomes achieved even in the ITT analyses, provides
263 robustness to the conclusions. Second, follow-up was set 28 days starting from treatment
264 cessation. Since relapses are unlikely to occur during antibiotic treatment, follow-up was set
265 equally for both groups after its discontinuation. To avoid any interference because of the
266 differences in the follow-up, adverse effects were assessed in absolute terms but also pondered
267 by days of follow-up (supplementary file 7), without significant differences.

268 In conclusion, this trial points to 7-day course of antibiotics as the preferential treatment for
269 eBSI, as long as the source is properly controlled. The potential impact of implementing this
270 recommendation into clinical practice would be significant in the fight against bacterial
271 resistance. A possible need of retreating a limited number of patients after short courses without
272 clinical impact on the final outcomes cannot be discarded by this trial, but seemed to be
273 overcome by the benefits of shortening antibiotic treatments.

274

275 **Acknowledgements.**

276 The SHORTEN trial was a non-commercial, investigator-driven clinical trial supported by a
277 grant from the Regional Ministry of Health of Andalusia (PI-0161/2013) and by Plan Nacional
278 de I+D+i and Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Redes y Centros de
279 Investigación Cooperativa, Ministerio de Economía y Competitividad, Spanish Network for
280 Research in Infectious Diseases (REIPI, RD12/0015/0001, RD12/0015/0002,

RD12/0015/0010) - co-financed by European Development Regional Fund "A way to achieve Europe" ERDF and by Plan Nacional de I+D+i and Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación, Ministerio de Economía y Competitividad, Spanish Clinical Research Network (SCReN, PT13/0002/0010). The REIPI also collaborated in the provision of human resources required for the trial tasks, and also provided the platform for the electronic case report form. In particular, we acknowledge the endless availability of Alejandro González-Herreto, responsible for the technical support of the electronic CRF and data uploading.

289 Collaborators.

Also participated in the SHORTEN trial team: Blanca Solano, Verónica González-Galán; Esteban Hinojosa; Francisco López-Bernal; Marta Suñer; José Ángel Noval; Álvaro Giráldez; Antonio Navarro; María Jesús Rodríguez-Hernández; Yolanda Borrego; Paloma Gil; José Antonio Lepe; Isabel Morales; Pilar Retamar, Marina de Cueto, Juan José Castón and Elisa Vidal.

295 Author contributions.

J.M.C. and J.M. conceived and designed the study. C.R.F and B.S. supervised and coordinated the accomplishment of legal procedures required for the trial as well as its monitoring, J.M., J.P.S., M.H., E.L.J, C.N., E.L, R.A.M, L, A.I.A.G, A.C., B.G.G, J.E.C., I.M.G. and A.V.M. recruited and performed the clinical follow-up of patients. C.R. and C.I. recorded data in the trial database. E.M. performed the statistical analysis. J.M. J.M.C., J.P., J.M.R., J.E.C., J. T. and J.R.B. collaborated in the achievement of the public funds and provided the team with the human resources required for the development of the study. All authors contributed in the discussion of the results and approved the final version of this manuscript.

304 Funding. The trial obtained competitive public funds from the Regional Ministry of Health of Andalusia (PI-0161/2013), and received technical support from the Spanish Network of Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Clinical Research Network (SCReN)

307 of the Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, Spanish
 308 Government (PT13/0002/0010). These organizations did not participate in the analysis of the
 309 study.

310 *Conflict of interests.* LELC declared consulting fees from Novartis and MSD, honoraria for
 311 lectures from Correvio, ViiV and Gilead, and participation on advisory board for Angelini. AC
 312 declared honoraria for lectures from Pfizer and Shionogu. The rest of authors declared no
 313 conflicts of interests.

314 **Bibliography.**

- 315 [1] Capdevila JA, Guembe M, Barberán J, de Alarcón A, Bouza E, Fariñas MC, et al.
316 2016 Expert consensus document on prevention, diagnosis and treatment of short-term
317 peripheral venous catheter-related infections in adults. *Cir Cardiovasc* 2016;23:192–8.
318 <https://doi.org/10.1016/j.circv.2016.06.001>.
- 319 [2] Metmel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical
320 practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related
321 infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*
322 2009;49:1–45. <https://doi.org/10.1086/599376>.
- 323 [3] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial
324 resistance strategies and action plans 2016. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/guidance-infection-prevention-control/Pages/antimicrobial-resistance-strategies-action-plans.aspx.
- 327 [4] Drusano GL, Louie A, MacGowan A, Hope W. Suppression of Emergence of
328 Resistance in Pathogenic Bacteria: Keeping Our Powder Dry, Part 1. *Antimicrob Agents*
329 *Chemother* 2015;60:1183–93. <https://doi.org/10.1128/AAC.02177-15>.
- 330 [5] Yahav D, Franceschini E, Koppel F, Turjeman A, Babich T, Bitterman R, et al. Seven
331 versus fourteen Days of Antibiotic Therapy for uncomplicated Gram-negative Bacteremia: a
332 Non-inferiority Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*
333 2018. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1054>.
- 334 [6] von Dach E, Albrich WC, Brunel A-S, Prendki V, Cavélier C, Flury D, et al. Effect
335 of C-Reactive Protein-Guided Antibiotic Treatment Duration, 7-Day Treatment, or 14-Day
336 Treatment on 30-Day Clinical Failure Rate in Patients With Uncomplicated Gram-Negative
337 Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;323:2160–9.
338 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6348>.
- 339 [7] Yahav D, Mussini C, Leibovici L, Paul M. Reply to De Greef et al. *Clin Infect Dis*
340 2020;70:351–3. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz393>.
- 341 [8] Giannella M, Pascale R, Toschi A, Ferraro G, Graziano E, Furi F, et al. Treatment
342 duration for *Escherichia coli* bloodstream infection and outcomes: retrospective single-centre
343 study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2018;24:1077–83.
344 <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.013>.
- 345 [9] Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a
346 systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011;15:R267.
347 <https://doi.org/10.1186/cc10545>.
- 348 [10] Evans SR, Rubin D, Follmann D, Pennello G, Huskins WC, Powers JH, et al.
349 Desirability of Outcome Ranking (DOOR) and Response Adjusted for Duration of Antibiotic
350 Risk (RADAR). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2015;61:800–6.
351 <https://doi.org/10.1093/cid/civ495>.
- 352 [11] Anonymous. Missing data in confirmatory clinical trials. *Eur Med Agency* 2018.
353 <https://www.ema.europa.eu/en/missing-data-confirmatory-clinical-trials> (accessed May 28,
354 2019).
- 355 [12] Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison
356 of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a
357 randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588–98. <https://doi.org/10.1001/jama.290.19.2588>.
- 358 [13] Chotprasitsakul D, Han JH, Cosgrove SE, Harris AD, Lautenbach E, Conley AT, et
359 al. Comparing the Outcomes of Adults With Enterobacteriaceae Bacteremia Receiving Short-
360 Course Versus Prolonged-Course Antibiotic Therapy in a Multicenter, Propensity Score-
361 Matched Cohort. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2018;66:172–7.
362 <https://doi.org/10.1093/cid/cix767>.
- 363 [14] Branch-Elliman W, O'Brien W, Strymish J, Itani K, Wyatt C, Gupta K. Association
364 of Duration and Type of Surgical Prophylaxis With Antimicrobial-Associated Adverse
365 Events. *JAMA Surg* 2019. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.0569>.
- 366 [15] Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, Gudiol C, Royo-Cebrecos C,
367 Falantes J, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with

- 368 haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label,
 369 randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e573–83.
 370 [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30211-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30211-9).
 371 [16] Molina J, Cisneros JM. A Chance to Change the Paradigm of Outcome Assessment of
 372 Antimicrobial Stewardship Programs. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2015.
 373 <https://doi.org/10.1093/cid/civ496>.
 374

375

376 **Table 1. Baseline characteristics of included patients.**

	Experimental (n=119)	Control (n=129)
Sex female	58/118 (49.2%)	59/129 (45.7%)
Age (median, Q1-Q3)	65 (53-77.5) (n=116)	68 (53-77) (n=126)
Recruiting centre		
- HUVR	58/119 (48.7%)	60/129 (46.5)
- HUVV	33/119 (27.7%)	35/129 (27.1%)
- HURS	13/119 (10.9%)	15/129 (11.6%)
- HUVM	13/119 (10.9%)	12/129 (9.3%)
- HRM	2/119 (1.7%)	7/129 (5.4%)
Patient care		
- Outpatient	25/116 (21.6%)	36/125 (28.8%)
- Inpatient	91/116 (78.4%)	90/125 (71.2%)
Charlson index ≥ 3	54/119 (45.4%)	56/129 (43.4%)
Comorbidities		
- Diabetes	45/118 (38.1%)	38/129 (29.5%)
- Chronic kidney disease	18/118 (15.3%)	32/129 (24.8%)
- Haemodialysis	4/118 (3.4%)	8/129 (6.2%)
- Collagenopathies	6/118 (5.1%)	4/129 (3.1%)
- Hepatopathy	10/118 (8.5%)	13/129 (10.1%)
- Malignancies	32/118 (27.1%)	32/129 (24.8%)
- Dementia	3/118 (2.5%)	5/129 (3.9%)
- Solid organ transplantation	5/118 (4.2%)	6/129 (4.7%)
Microorganism		
- <i>Escherichia coli</i>	76/118 (66.4%)	79/129 (61.2%)
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	21/118 (17.6%)	18/129 (14%)
- <i>Enterobacter spp.</i>	11/118 (9.2%)	15/129 (11.6%)
- <i>Citrobacter spp.</i>	4/118 (3.4%)	3/129 (2.3%)
- <i>Serratia marcescens</i>	3/118 (2.5%)	4/129 (3.1%)
- <i>Klebsiella oxytoca</i>	2/118 (1.7%)	5/129 (3.9%)
- Other	6/118 (5%)	4/129 (3.1%)
Mechanisms of resistance		
- ESBL	16/118 (13.6%)	12/129 (9.3%)
- AmpC	4/118 (3.4%)	9/129 (7.1%)
BSI acquisition		
- Community	49/118 (41.5%)	54/129 (41.9%)

- Healthcare-related	33/118 (28.0%)	30/129 (23.3%)
- Hospital	36/118 (30.5%)	45/129 (34.9%)
Source of BSI		
- Urinary	70/118 (59.3%)	66/129 (51.2%)
- Intraabdominal	16/118 (13.6%)	18/129 (14%)
- Vascular	14/118 (11.9%)	16/129 (12.4%)
- Respiratory	3/118 (2.5%)	12/129 (9.3%)
- Unknown	10/118 (8.5%)	11/129 (8.5%)
- Other	5/118 (4.2%)	6/129 (4.7%)
Source requiring drainage	30/116 (25.9%)	26/121 (21.5%)
Inadequate empirical treatment	28/117 (23.9%)	25/128 (19.5%)
Presentation sepsis/septic shock	16/108 (13.4%)	17/115 (13.2%)
Other relevant risk factors		
- Immunosuppressant drugs	17/118 (14.4%)	14/129 (10.9%)
- Previous ICU stay (30 days)	13/118 (11.0%)	8/129 (6.2%)
- Previous surgery (30 days)	13/118 (11.0%)	10/129 (7.8%)
- Permanent indwelling urinary catheter	15/118 (12.7%)	15/129 (11.6%)
- Previous urinary obstruction	7/118 (5.9%)	14/129 (10.9%)
- Previous biliary obstruction	8/118 (6.8%)	8/129 (6.2%)

377

378

379

380

381

382

383

384

Q1-Q3: Quartile 1 – Quartile 3; BSI: Bloodstream infection; ESBL: Extended spectrum betalactamase; ICU: intensive care unit; HUVR: Virgen del Rocío University Hospital; HUVV: Virgen del Valle University Hospital; HRS: Reina Sofia University Hospital; HUVM: Virgen Macarena University Hospital; HRM: Regional Hospital of Malaga.

** The stratification of the Charlson index was set post hoc to identify the standardized definition of patients with high or very high comorbidity (Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83).*

385 **Table 2. Primary and secondary end-points, measured at the end of the follow-up (28 days**
 386 **after antibiotic treatment interruption).**

	7 days (n=119)	14 days (n=129)	<i>Between-group absolute risk difference (1-sided CI 97.5%)</i>
Days of treatment (median, Q1-Q3)			
ITT population ^a	7 (7-14) (n=110)	14 (14-16) (n=124)	7 (7-7)
PP population ^b	7 (7-10.5) (n=93)	14 (14-15) (n=108)	7 (7-7)
MI analysis	8 (7-16.4)	14 (14-17)	7 (6-7)
Death^a			
ITT population	3/119 (2.5%)	9/129 (7.0%)	-4.5% (-∞ to 1.2)
PP population	1/93 (1.1%)	6/108 (5.6%)	-4.5% (-∞ to 1.1)
Relapse of the BSI			
ITT population	7/108 (6.5%)	6/121 (5.0%)	1.5% (-∞ to 8.4)
PP population	5/93 (5.4%)	5/107 (4.7%)	0.7% (-∞ to 7.8)
MI analysis	9/119 (7.6%)	7/129 (5.4%)	-2.1% (-∞ to 8.9)
Relapse of fever^b			
ITT population	21/110 (19.1%)	23/119 (19.3%)	-0.2% (-∞ to 10.1)
PP population	17/93 (18.3%)	19/106 (17.9%)	0.4% (-∞ to 11.3)
MI analysis	25/119 (21.0%)	26/129 (20.2%)	0.9% (-∞ to 11.0)
Absence of clinical cure			
ITT population	8/110 (7.3%)	12/122 (9.8%)	-2.6% (-∞ to 5.1)
PP population	1/93 (1.1%)	7/108 (6.5%)	-5.4% (-∞ to 0.4)
MI analysis	13/119 (10.9%)	15/129 (11.6%)	-0.7% (-∞ to 7.5)
Superinfections			
ITT population	16/110 (14.5%)	23/121 (19.0%)	-4.5% (-∞ to 5.4)
PP population	11/93 (11.8%)	20/107 (18.7%)	-6.9% (-∞ to 3.4)
MI analysis	19/119 (16.0%)	26/129 (20.2%)	-4.2% (-∞ to 5.5)
Safety			
Adverse events ^c	51/119 (42.9%)	53/129 (41.1%)	1.8% (-∞ to 13.9)
Severe adverse events	15/119 (12.6%)	27/129 (20.9%)	-8.3% (-∞ to 1.1)
Readmissions or prolongation of hospitalisation	15/119 (12.6%)	27/129 (20.9%)	-8.3% (-∞ to 1.1)
Drug-related adverse reaction ^d	7/119 (5.9%)	12/129 (9.3%)	-3.4% (-∞ to 3.5)
Acute kidney injury	3/119 (2.5%)	1/129 (0.8%)	1.7% (-∞ to 6.4)
Diarrhea	2/119 (1.7%)	3/129 (2.3%)	-0.6% (-∞ to 3.9)
Rash	1/119 (0.8%)	4/129 (3.1%)	-2.3% (-∞ to 2.0)

387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402

Q1-Q3: Interquartile range; PP: per protocol; ITT: intention to treat; MI: Multiple imputation; BSI: Bloodstream infection.

** Survival was recorded for all randomized patients. In the case of patients lost for follow-up, this data was obtained by access to healthcare databases.*

† Causes for relapsing fever are detailed in supplementary file 6.

‡ Adverse events were defined as any adverse health incidence in a patient or subject of a clinical trial treated with a drug, even if it does not necessarily have a causal relationship with such treatment.

§ Adverse reactions with a definite, probable, or possible relationship with the study drug were considered for the analysis. All safety analyses were performed in the intention to treat cohort.

403 **Table 3. Distribution of patients per Desirability of Outcome Ranking (DOOR) in the per**
 404 **protocol cohort.**

405

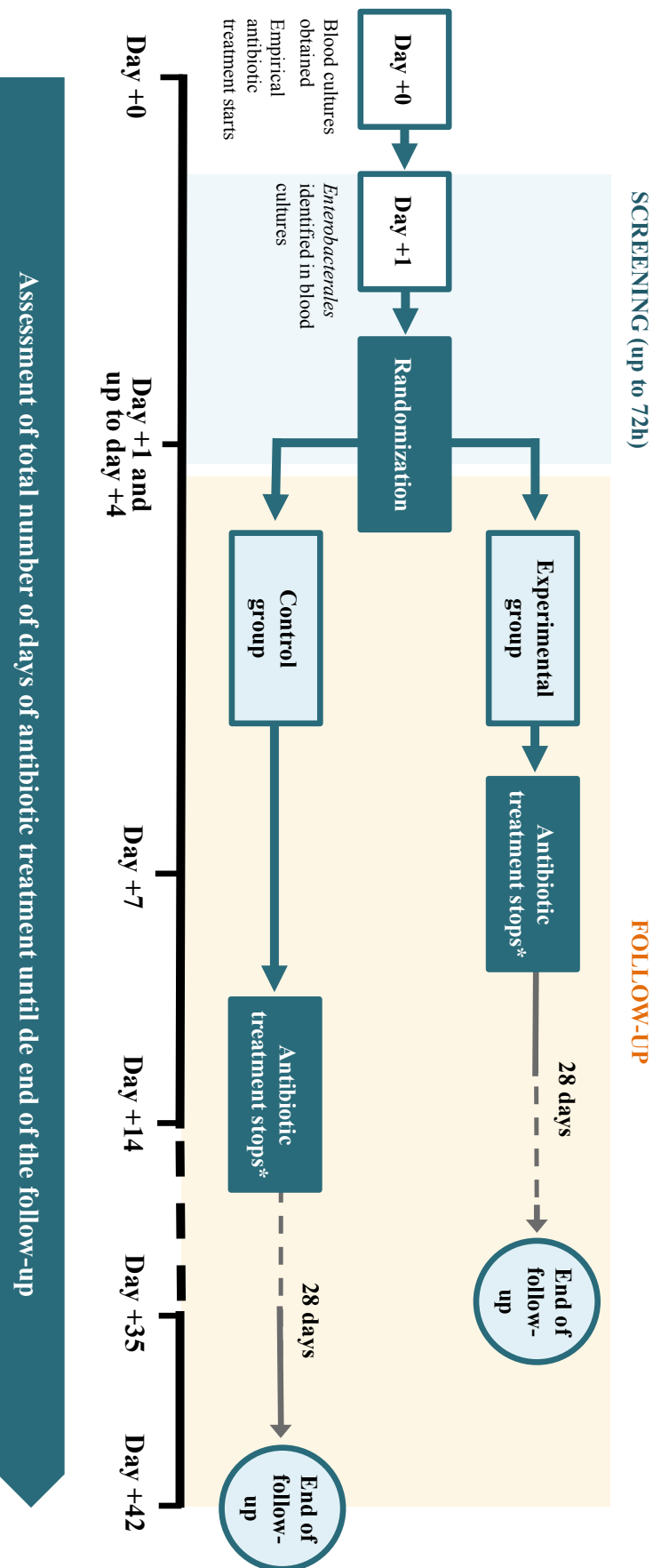
	7 days (N=93) n (%)	14 days (N=108) n (%)
Cure without incidences	69 (74.2)	77 (71.3)
Cure with relapsing fever	10 (10.8)	6 (5.6)
Cure with a severe adverse event	12 (12.9)	16 (14.8)
Not cured	1 (1.1)	3 (2.8)
Death	1 (1.1)	6 (5.6)
Probability of a better DOOR/RADAR score in the experimental arm*	77.7% (CI95% 76.8 to 78.5)	

406

407

**Detailed score calculations are provided in supplementary file 8.*

Fig 1. Randomization and follow-up process.



* Antibiotic treatment was stopped at this point if negativization of blood cultures was confirmed and the patient had remained afebrile and without symptoms of infection for at least 72 hours. Antibiotic treatment could be resumed after this point whenever considered necessary by the clinician in charge of the patient if an unfavourable course was observed.

Fig 2. Flowchart for randomization and patient allocation.

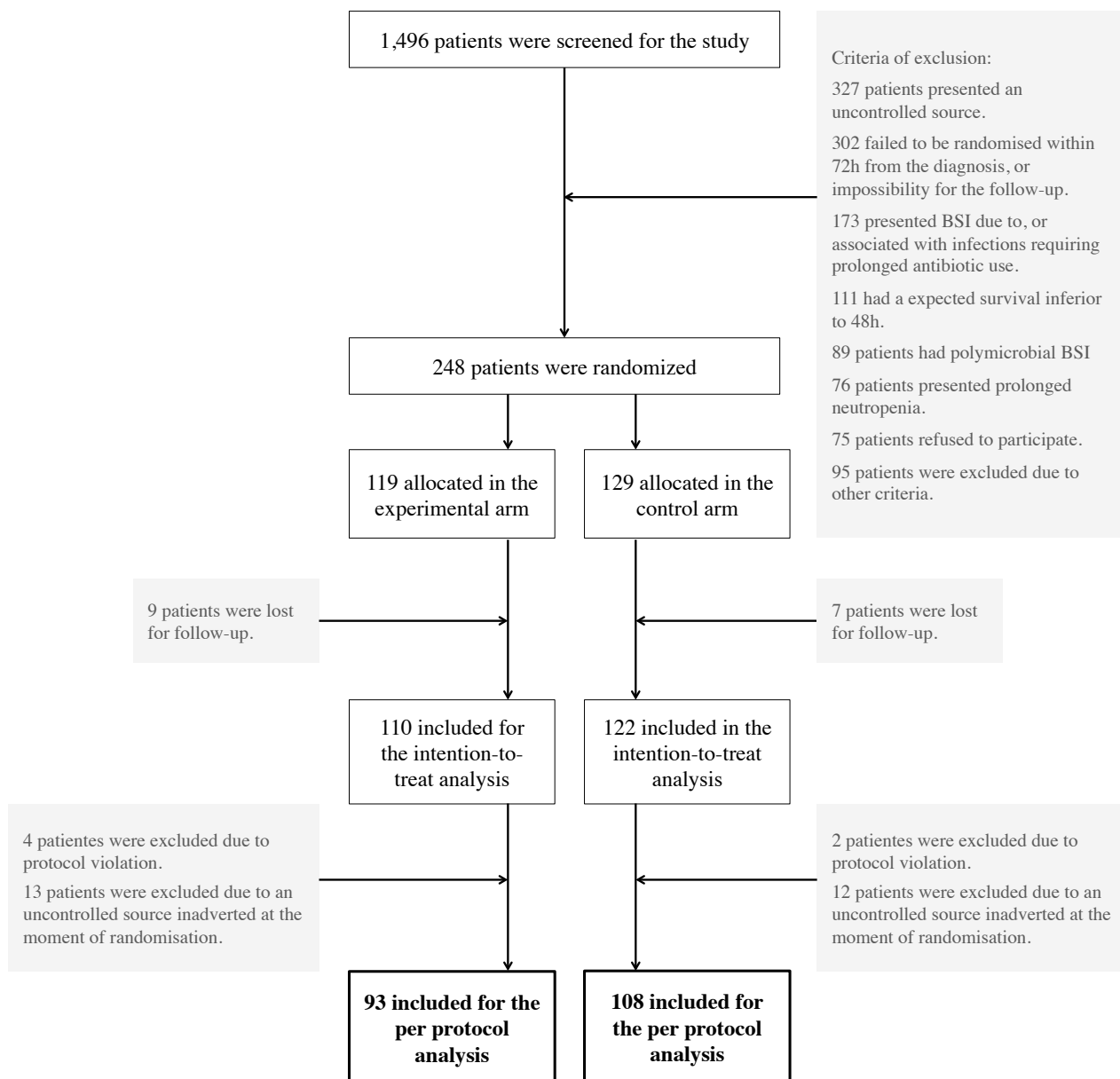
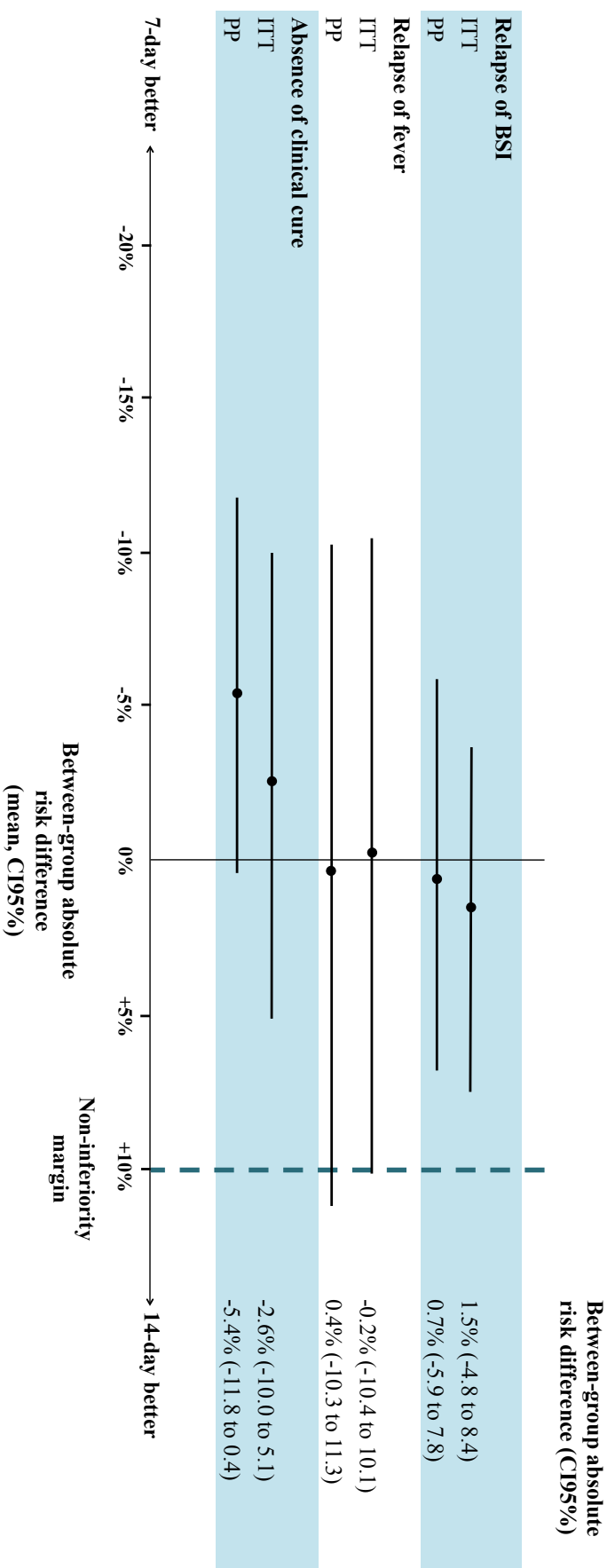


Fig 3. Non-inferiority analysis for main clinical outcomes.



Supplementary file 1. Additional information on trial methodology.

Microbiological assays. Blood culture bottles were incubated using a BACTEC FX system. Gram-stained smears from positive samples were visualized, and a Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) from the sediment of the positive blood culture was performed, and timely communicated to clinicians. Minimum inhibitory concentrations and the identification of extended-spectrum betalactamases (ESBL) or ampC producers were determined according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Definition of clinical variables.

Charlson index: The Charlson index is a standardized measure to predict risk of death within one year of hospitalization for patients depending on their specific comorbidities. *Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40(5):373-83.*

Patient care: Defines in which setting the EBSI was managed. Outpatients were those entirely managed in the community through external consult visits. Inpatient were those requiring hospitalisation. In the participating centres of this trial, as in other hospitals in Spain, it is frequent to obtain blood cultures from febrile patients attended at the ER who do not meet criteria for hospitalisation and are discharged with antibiotic treatment. Many of these patients, if receiving appropriate oral antibiotic treatment, are already asymptomatic when they are contacted after receiving the positive result of the blood culture 24-48h later, especially in the population studied by this trial with a high prevalence of urinary tract infections. This practice is part of clinical routine at our ERs and allows to the ID team to locate community patients

with inappropriate empirical treatment or unexpected worsening clinical condition. The design of the trial was intended to be pragmatic, and thus hospitalisation was not set as a requirement to recruit patients. Since this was the routine practice in many of the participating centres, we allowed the episodes managed in the community, as long as the appropriate follow-up established by the trial protocol could be granted. Criteria for hospitalisation, as defined in the methods, were left to the judgment of the clinician in charge.

Sepsis: A life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. For clinical operationalization, organ dysfunction can be represented by an increase in the Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) score of 2 points or more. Patients who present with two or more of these signs during a known episode of bacteremia will also be considered septic: respiratory rate of 22/min or greater, altered mentation, or systolic blood pressure of 100 mm Hg or less (Singer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338; PMCID: PMC4968574).

Septic shock: Patients presenting with sepsis criteria and a vasopressor requirement to maintain a mean arterial pressure of 65 mm Hg or greater and serum lactate level greater than 2 mmol/L (>18 mg/dL) in the absence of hypovolemia ((Singer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338; PMCID: PMC4968574).

Appropriate empirical treatment: Antibiotic therapy started by the clinician in charge of the patient before obtaining the results of the blood culture. It will be considered appropriate if the antibiotic scheme included at least one agent which is active against the bacterium isolated in the blood culture.

Source requiring drainage: Those infections requiring the removal or other invasive interventions on the source of the bacteremia for an appropriate control of the disease.

Includes: derivation of the urinary or biliary tract, drainage of empyema or other deep-seated abscesses, removal of a vascular catheter, etc.

Definition of outcome measures:

Outcome measures were monitored in all trial visits. The assessment of all outcome measures was performed at the end of follow-up.

Death: The patient is deceased by any cause during the follow-up.

Clinical cure: disappearance of symptoms and signs of infections, including fever and focal symptoms. A patient will be considered afebrile when he/she reaches a temperature equal to or lower than 37°C in a sustained manner in the following days.

Microbiological cure: negative control blood cultures.

Relapse of the bacteremia: new isolation in blood cultures of the same microorganism responsible for the initial episode of bacteremia, in a patient in whom previous negative blood cultures had already been documented.

Relapse of fever: fever of new onset of any cause (known or unknown), in a patient who had already remained afebrile as defined in the clinical cure definition.

Superinfection: documented infection during the follow-up, produced by a microorganism other than the bacterium responsible for the initial episode of bacteremia (including *Clostridioides difficile*).

Supplementary file 2. Main antibiotic classes prescribed.

(a) Initial empirical treatment prescribed before receiving microbiological results.

Antibiotic treatment	7-day group	14-day group
Amoxicillin-clavulanate	24	30
Cephalosporins	46	42
Fluorquinolones	11	17
Piperacillin-tazobactam	12	17
Carbapenems	13	11
Other	9	16
No empirical treatment	1	2
Combination therapy as empirical treatment	13	15

(b) Initial targeted treatment prescribed after receiving microbiological results*.

Antibiotic treatment	7-day group	14-day group
Penicillins	7	8
Amoxicillin-clavulanate	12	16
Cephalosporins	47	62
Fluorquinolones	23	18
Piperacillin-tazobactam	11	13
Carbapenems	12	11
Other	5	5
Combination therapy as targeted treatment	2	7

Supplementary file 3. Observed characteristics between participants with complete and incomplete data

	Experimental		Control	
	Analyzed (110)	Missing (9)	Analyzed (122)	Missing (7)
Sex female	55 (50)	3 (33)	57 (47)	2 (29)
Age (median, IQR)	65 (53-76)	70 (56-81)	68 (53-77)	66 (62-72)
Inpatient care	83 (76)	8 (89)	84 (69)	6 (86)
Charlson index ≥ 3	50 (46)	4 (44.4)	53 (43)	3 (43)
Comorbidities				
Diabetes	42 (38)	3 (33)	35 (29)	3 (43)
Chronic kidney disease	16 (15)	2 (22)	30 (25)	2 (29)
Haemodialysis	4 (4)	0	8 (7)	0
Colagenopathies	6 (5)	0	4 (3)	0
Hepatopathy	9 (8)	1 (11)	13 (11)	0
Malignancies	29 (26)	3 (33)	28 (23)	4 (57)
Dementia	3 (3)	0	5 (4)	0
Solid organ transplantation	5 (5)	0	6 (5)	0
Mechanisms of resistance				
ESBL	15 (14)	1 (11)	12 (10)	0
AmpC	3 (3)	1 (11)	7 (6)	2 (29)
BSI acquisition				
Community	46 (42)	3 (33)	52 (43)	2 (29)
Healthcare-related	30 (27)	3 (33)	29 (24)	1 (14)
Hospital	34 (31)	2 (22)	41 (34)	4 (57)
Source of BSI				
Urinary	66 (60)	4 (44)	62 (51)	4 (57)
Intraabdominal	15 (14)	1 (11)	17 (14)	1 (14)
Vascular	14 (13)	0	16 (13)	0
Respiratory	2 (2)	1 (11)	12 (10)	0
Unknown	8 (7)	2 (22)	9 (7)	2 (29)
Other	5 (5)	0	6 (5)	0
Source requiring drainage	29 (26)	1 (11)	25 (20)	1 (14)
Inadequate empirical treatment	26 (24)	2 (22)	22 (18)	3 (43)
Presentation sepsis/septic shock	15 (14)	1 (11)	17 (14)	0
Other relevant risk factors				
Immunosuppressant drugs	16 (15)	1 (11)	14 (11)	0
Previous ICU stay (30 days)	13 (12)	0	8 (7)	0
Previous surgery (30 days)	13 (12)	0	9 (7)	1 (14)
Permanent indwelling urinary catheter	13 (12)	2 (22)	13 (11)	2 (29)
Previous urinary obstruction	7 (6)	0	14 (11)	0
Previous biliary obstruction	6 (5)	2 (22)	7 (6)	1 (14)

Supplementary file 4. Observed characteristic of participants excluded from the per protocol analysis.

	Experimental (n=17)	Control (n=14)
Sex female	4 (23.5%)	4 (28.6%)
Age (median, IQR)	55 (47-62)	67 (53-76)
Patient care		
- Outpatient	0	2
- Inpatient	14	9
Charlson index ≥ 3	10 (58.8%)	5 (35.7%)
Comorbidities		
- Diabetes	5 (29.4%)	3 (21.3%)
- Chronic kidney disease	5 (29.4%)	5 (35.7%)
- Malignancies	10 (58.8%)	2 (14.3%)
- Solid organ transplantation	2 (11.8%)	0
Microorganism non-Enterobacterales	3 (17.6%)	1 (7.1%)
Mechanisms of resistance (ESBL or AmpC)	5 (29.4%)	1 (7.1%)
BSI acquisition (community)	4 (23.5%)	4 (28.5%)
Source of BSI		
- Urinary	5 (29.4%)	5 (35.7%)
- Intraabdominal	4	2
Inadequate empirical treatment	2	3
Presentation sepsis/septic shock	4 (23.5%)	0
Other relevant risk factors		
Immunosuppressant drugs	5 (29.4%)	3 (21.3%)
- Previous ICU stay (30 days)	4 (23.5%)	1 (7.1%)
- Previous surgery (30 days)	4 (23.5%)	2 (14.3%)
- Permanent indwelling urinary catheter	4 (23.5%)	2 (14.3%)
- Previous biliary obstruction	2 (11.8%)	0
Outcomes		
- Days of treatment	19 (9-20) (n=11/17)	20 (15-27) (n=11/14)
- Absence of clinical cure	6/13 (46.2%)	5/13 (38.5%)
- Deaths	0/17	2/14 (14.3%)

Supplementary file 5. Number of patients meeting criteria for treatment interruption on day +7 (experimental group) and day +14 (control group).

Intention to treat cohort.

	Experimental (n=119)	Control (n=129)
Interruption criteria is met	92 (77.3%)	103 (79.8%)
Interruption criteria is NOT met	15 (12.6%)	10 (7.8%)
- Persistent symptoms	13 (10,9%)	9 (7%)
- Other infection	2 (1.7%)	1 (0.8%)
Not assessed*	12 (10.1%)	16 (12.4%)

*Death before assessment, not assessed after exclusion or lost to follow-up.

Per protocol cohort.

	Experimental (n=93)	Control (n=108)
Interruption criteria is met	84 (90.3%)	102 (94.4%)
Interruption criteria is NOT met	9 (9.7%)	3 (2.8%)
- Persistent symptoms	7 (7.5%)	2 (1.9%)
- Other infection	2 (2.2%)	1 (0.9%)
Not assessed*	0	3 (2.8%)

*Death before assessment.

Supplementary file 6. Causes for relapsing fever.

Intention to treat cohort.

	Experimental (n=119)	Control (n=129)
No relapse of fever*	89 (80.9%)	96 (80.7%)
Relapse of fever*	21 (19.1%)	23 (19.3%)
- Worsening of the infection motivating patient inclusion	7 (6.4%)	8 (6.7%)
- Other infection	11 (10%)	13 (10.9%)
- Non-infectious fever	3 (2.7%)	2 (1.7%)
Unknown	9	10

*Percentages are calculated out of the total number of patients assessed

Per protocol cohort.

	Experimental (n=93)	Control (n=106)
No relapse of fever	76 (81.7%)	87 (82.1%)
Relapse of fever	17 (18.3%)	19 (17.9%)
- Worsening of the infection motivating patient inclusion	6 (6.5%)	5 (4.7%)
- Other infection	8 (8.6%)	12 (11.3%)
- Non-infectious fever	3 (3.2%)	2 (1.9%)
Unknown	0	0

Supplementary file 7. Observed adverse event (per 1,000 person-days).

	Experimental	Control	Difference
Adverse events	23.6	19.5	3.7 (-2.7 to 10.4)
Severe adverse events	5.3	6.8	-1.5 (-5.0 to 2.1)
Drug-related adverse reaction*	2.6	2.7	-0.1 (-2.5 to 2.6)
System Organ Class Common Terminology Criteria for Adverse Events (v 4.0)			
Blood and lymphatic	0,9	0,2	0.7 (-0.6 to 2.4)
Cardiac disorders	0,3	1,1	-0.8 (-2.4 to 0.7)
Gastrointestinal disorders	2,9	2,9	0 (-2.5 to 2.7)
General disorders and administration site conditions	1,8	1,8	-0.1 (-2.1 to 2.2)
Hepatobiliary disorders	0,3	0,2	0.1 (-1.0 to 1.4)
Infections and infestations	7,3	6,1	1.2 (-2.4 to 5.2)
Injury, poisoning and procedural complications	0,3	0,5	-0.2 (-1.4 to 1.2)
Investigations	1,8	1,1	0.6 (-1.2 to 2.8)
Metabolism and nutrition disorders	0,9	0,0	0.9 (-0.2 to 2.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0,9	0,0	0.9 (-0.2 to 2.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified	0,3	0,5	-0.2 (-1.4 to 1.2)
Nervous system disorders	1,2	0,7	0.5 (-1.0 to 2.4)
Psychiatric disorders	0,0	0,5	-0.5 (-1.7 to 0.7)
Renal and urinary disorders	1,5	0,9	0.6 (-1.1 to 2.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1,2	1,1	0.1 (-1.6 to 2.0)
Skin and subcutaneous tissue	0,6	0,9	-0.3 (-1.8 to 1.3)
Vascular disorders	1,2	0,9	0.3 (-1.3 to 2.2)

**Adverse reactions with a definite, probable, or possible relationship with the study drug were considered for the analysis. All safety analyses were performed in the intention to treat cohort.*

Experimental	1	7	108
Experimental	1	7	108
Experimental	1	7	108
Experimental	1	7	108
Experimental	1	7	108
Experimental	1	7	108
Experimental	1	7	108
Experimental	1	7	108
Experimental	1	7	108
Experimental	1	7	108
Experimental	1	8	108
Experimental	1	8	108
Experimental	1	8	108
Experimental	1	8	108
Experimental	1	8	108
Experimental	1	9	108
Experimental	1	9	108
Experimental	1	9	108
Experimental	1	9	108
Experimental	1	9	108
Experimental	1	9	108
Experimental	1	9	108
Experimental	1	10	108
Experimental	1	10	108
Experimental	1	11	107.5
Experimental	1	12	107
Experimental	1	13	106
Experimental	1	14	75.5
Experimental	1	14	75.5
Experimental	1	17	37
Experimental	1	23	35
Experimental	2	7	31
Experimental	2	7	31
Experimental	2	14	30.5
Experimental	2	15	29
Experimental	2	20	27.5
Experimental	2	21	27
Experimental	2	21	27
Experimental	2	22	27
Experimental	2	22	27
Experimental	2	39	25
Experimental	3	7	25
Experimental	3	7	25
Experimental	3	7	25
Experimental	3	7	25
Experimental	3	9	25
Experimental	3	12	25

Control	1	14	
Control	1	14	
Control	1	14	
Control	1	14	
Control	1	14	
Control	1	14	
Control	1	14	
Control	1	14	
Control	1	14	
Control	1	14	
Control	1	14	
Control	1	14	
Control	1	14	
Control	1	14	
Control	1	14	
Control	1	14	
Control	1	14	
Control	1	14	
Control	1	14	
Control	1	14	
Control	1	14	
Control	1	14	
Control	1	14	
Control	1	15	
Control	1	15	
Control	1	15	
Control	1	15	
Control	1	15	
Control	1	15	
Control	1	16	
Control	1	16	
Control	1	17	
Control	1	17	
Control	1	21	
Control	1	24	
Control	1	26	
Control	1	28	
Control	1	42	
Control	2	14	
Control	2	15	
Control	2	15	
Control	2	20	
Control	2	24	
Control	2	34	
Control	3	14	

Control	3	14	
Control	3	15	
Control	3	15	
Control	3	16	
Control	3	16	
Control	3	19	
Control	3	20	
Control	3	25	
Control	3	27	
Control	3	28	
Control	3	30	
Control	3	30	
Control	3	31	
Control	3	33	
Control	3	42	
Control	4	10	
Control	4	17	
Control	4	36	
Control	5	3	
Control	5	5	
Control	5	10	
Control	5	14	
Control	5	14	
Control	5	14	

Resumen global de resultados

5. RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS.

5. a. Resultados del artículo 1.

La implementación del PRIOAM en un hospital de tercer nivel, se sucedió de una rápida y marcada reducción en el consumo de antibióticos en todo el centro, produciéndose un cambio de nivel de -216.8 dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 estancias (IC95% -347,5 a -86,1) respecto al valor esperado en el primer trimestre de la intervención. Esta reducción se mantuvo durante los cinco años de seguimiento del estudio, con una reducción promedio del consumo del 19,9%. Paralelamente, la tendencia creciente en la densidad de incidencia de candidemias y bacteriemias nosocomiales producidas por bacterias multirresistentes registrada en el periodo pre-intervención (incremento de +0,018 casos por 1000 estancias y trimestre, IC95% -0,003 a 0,39) se revirtió hacia una tendencia descendente de -0,130 casos por 1.000

estancias y trimestre (cambio de pendiente -0,029, CI95% -0.051 a -0.008), al igual que la densidad de incidencia de la mortalidad cruda de estas infecciones (cambio de pendiente -0.015 muertes por 1.000 estancias y trimestre, IC95% -0,021 a -0.008).

5.b. Resultados del artículo 2.

El desarrollo de esta misma intervención en el servicio de Oncología del centro, asociada a un programa estable de interconsultas de Enfermedades Infecciosas, se asoció del mismo modo a un cambio significativo en la tendencia del consumo de antibióticos (reducción promedio de -1,98 DDD por 100 estancias y trimestre, IC95% -3,31 a -0,64), y especialmente el de los antibióticos de más amplio espectro (cambio de nivel -4,04 DDD, IC95% -7.61 a -0.46-, y cambio de tendencia de -1.08 DDD por 100 estancias y trimestre, IC95% -1.96 a -0.21). Este cambio en la tendencia del consumo revirtió la tendencia ascendente registrada en el periodo pre-intervención en el que solo se desarrollaba el programa de interconsultas sin un PROA estructurado. La implementación del PROA no modificó una tendencia descendente sostenida en la mortalidad cruda precoz y tardía a los 7 y 30 días de los pacientes oncológicos hospitalizados con infecciones bacteriémicas (reducción anual del 13,3%, IC95% -20,5% a -5,4% para la mortalidad a los 7 días, y

reducción anual del -8,1%, IC95% -15% a -0,7% para la mortalidad a los 30 días).

5.c. Resultados del artículo 3.

En este ensayo clínico aleatorizado, se randomizaron 248 pacientes para recibir un esquema corto de 7 días (n=119) o 14 días (n=129) de tratamiento antibiótico para infecciones bacteriémicas por *Enterobacterales*. Los pacientes asignados al grupo de 7 días presentaron una menor exposición a los antibióticos que el grupo control (diferencia mediana de 7 días en la duración de los tratamientos entre los grupos, IC95% 7-7), sin que se observaran diferencias significativas en las distintas variables de pronóstico, como la mortalidad, la tasa de curación clínica, recurrencias de la bacteriemia o recurrencia de la fiebre al final de un periodo de seguimiento de 28 días. Estos resultados alcanzaron el límite de superioridad preestablecido para la variable resultado primaria de exposición a tratamiento antibiótico (definido como una diferencia de 3 días en la duración global de tratamiento antibiótico al final del seguimiento), y el límite de no inferioridad del 10% para las variables de pronóstico de curación clínica (diferencia absoluta de riesgo entre grupos del -2,6%, IC97,5% $-\infty$ a 5,1) y recurrencia de la bacteriemia (diferencia del 1,5%, IC97,5% $-\infty$ a 8,4). Solo no se alcanzó este límite de no inferioridad para la variable de recurrencia de la fiebre (diferencia de -0.2%,

IC97,5% $-\infty$ a 10,1%). Como análisis de sensibilidad, se realizó un análisis DOOR/RADAR *post hoc* , que mostró cómo los pacientes asignados al brazo de tratamiento corto tuvieron una probabilidad del 77,7% de conseguir mejores resultados que los pacientes que recibieron tratamientos de 14 días, considerando en conjunto la curación clínica, el riesgo de eventos adversos graves y la exposición a antibióticos.

Discusión general

6. DISCUSIÓN GENERAL.

Los resultados expuestos muestran cómo el PROA propuesto en esta tesis, basado exclusivamente en medidas educativas, permitió disminuir de manera significativa y sostenida la presión antibiótica de todas las clases de antimicrobianos, lo cual se sucedió de una reducción de las infecciones bacteriémicas nosocomiales por microorganismos multirresistentes y de la mortalidad relacionadas con las mismas, siendo el primer programa educativo publicado con un impacto clínico y epidemiológico así³².

Con respecto a otras iniciativas de PROA previas, el PRIOAM aporta una serie de innovaciones metodológicas que en nuestra opinión potenciaron el impacto de la intervención y facilitaron su implementación y reproducibilidad.

El programa fue concebido con el objetivo de abordar el conocimiento insuficiente sobre antimicrobianos por parte de los facultativos de todas las especialidades que los prescriben, posiblemente el principal vector del uso inapropiado de los antimicrobianos en los centros sanitarios. Este objetivo motivó un diseño necesariamente transversal, de modo que todos los antimicrobianos y todas las unidades del hospital se establecieron como dianas de la intervención. La intervención educativa que se diseñó, las asesorías clínicas, aglutinó una doble función: por una parte formar progresivamente a los facultativos especialistas en el uso apropiado de los antibióticos en los síndromes que atendían con más frecuencia en su práctica diaria a través de entrevistas formativas cortas y repetidas, y por otra evaluar prospectivamente la calidad de las prescripciones, lo que permitió identificar de manera dinámica las dianas prioritarias para la formación durante el desarrollo del programa. Esta intervención demostró ser muy eficiente, al demandar una carga de tiempo de trabajo asequible para la actividad asistencial diaria de los miembros del equipo PROA, un aspecto que fue clave para dar transversalidad al programa dentro del hospital. A diferencia de los programas tradicionales basados en revisión y modificación de prescripciones ("*audit and feedback*"), que requieren una elevada cantidad de tiempo y en general deben quedar circunscritos a unidades o antimicrobianos concretos⁷³, la intervención propuesta por el PRIOAM tuvo un efecto generalizado en el centro, consiguiendo reducir la presión antibiótica de todas

las clases de antimicrobianos y en la gran mayoría de unidades. De este modo, este modelo resuelve con éxito una de las principales limitaciones en la implementación de los PROA, que es la disponibilidad de los recursos humanos necesarios para llevarlos a cabo⁸²⁻⁸⁴.

Otra de las principales dificultades en la generación de evidencia para los PROA es la demostración de su impacto sobre el pronóstico de las infecciones o las resistencias bacterianas⁷³, que son precisamente la razón de ser de estas iniciativas. La mayoría de programas publicados se basan en intervenciones de ámbito poblacional y dirigidas al prescriptor (y no al paciente), lo que hace que a menudo no sea fácil realizar una evaluación directa de sus efectos sobre el pronóstico del enfermo, que requiere el análisis a nivel individual de un gran número de variables implicadas en este resultado. En lo que respecta a los efectos sobre la ecología bacteriana, su evaluación también puede verse dificultada en ámbitos con una incidencia baja o moderada e intermitente de los distintos mecanismos de resistencia que se estudian, los cuales se ven influidos no solo por la presión antibiótica, sino también por otros aspectos relacionados con la actividad asistencial o las medidas de control de la infección nosocomial. En un intento de aumentar su potencia, muchos autores han optado por incluir la totalidad de aislados de microorganismos multirresistentes, incluyendo los cultivos de vigilancia de portadores asintomáticos, pero estas mediciones no necesariamente se

correlacionarán con el impacto clínico que tienen las resistencias en los centros sanitarios. En nuestro diseño proponemos una nueva aproximación a la evaluación de estos resultados que pretende soslayar estas dificultades, y que demostró ser útil para evaluar los resultados en salud obtenidos por el PRIOAM⁸⁵.

En primer lugar, analizamos la evolución de la incidencia agregada de las bacteriemias nosocomiales producidas por las principales bacterias multirresistentes y *Candida* sp., considerando que todas ellas comparten como principal factor de riesgo la exposición previa a antibióticos. Ello permitió por una parte aumentar significativamente la potencia de la muestra para identificar cambios en las resistencias microbianas vehiculadas por el uso de antibióticos, y por otra determinar la repercusión de estos cambios mediante la monitorización de infecciones clínicas, y no de estudios de portadores asintomáticos.

En segundo lugar, analizamos el impacto de la intervención sobre la mortalidad en términos absolutos, a través de la evolución de la incidencia de mortalidad cruda asociada a estas bacteriemias nosocomiales por microorganismos resistentes, lo que aportó información relevante sobre la magnitud del efecto del programa y sobre la carga de mortalidad potencialmente evitada mediante la reducción en las resistencias.

Es necesario señalar que esta metodología de evaluación de resultados no sustituye a la vigilancia de los mecanismos de resistencia individuales, que tiene un papel imprescindible para la seguridad del paciente en la identificación de brotes o el diseño de estrategias locales de tratamiento empírico eficaces.

A las ventajas del uso de estos datos poblacionales agregados se contraponen el riesgo de sesgo ecológico inherente a estos diseños. Para controlar adecuadamente este riesgo, y tal y como se describe en el cuerpo de los dos primeros artículos, son necesarios métodos de análisis de resultados más complejos basados en análisis de tendencias, y no en comparaciones directas de los promedios de los indicadores antes y después de la intervención⁷⁸, así como la evaluación minuciosa de factores de confusión con potencial influencia sobre las variables de resultado.

Los resultados obtenidos a nivel local por el PRIOAM impulsaron la implementación en el año 2014 del programa PIRASOA en la totalidad del Sistema Andaluz de Salud, una iniciativa que trasladaba esta misma metodología de formación continuada sobre el uso de antimicrobianos al conjunto de centros de salud y hospitales andaluces, y lo vinculaba a un programa de monitorización continuada y en tiempo real de consumo de antibióticos, resistencias microbianas e incidencia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria⁸⁶. La puesta en marcha de este

programa se sucedió nuevamente de una reducción significativa y sostenida en el consumo de antibióticos en la comunidad y en los hospitales de toda la región, y a una reducción en los principales mecanismos de resistencias bacterianas en ambos entornos^{87,88}. Estos resultados ponen en relieve la reproducibilidad y la factibilidad del nuevo modelo asistencial propuesto por el PRIOAM en centros con realidades muy diferentes de complejidad asistencial y recursos, ampliando con éxito la implementación de este PROA no solo al ámbito de la atención primaria, sino a todo un sistema sanitario de salud. Estos datos dan respuesta, por tanto, a la prioridad en este campo de la investigación clínica de identificar intervenciones lo más eficientes posibles para influir sobre el uso de antimicrobianos y su impacto en salud⁷⁶.



De especial interés es profundizar en el impacto de los PROA en unidades que atienden a pacientes inmunodeprimidos. El mayor riesgo de esta población de desarrollar infecciones graves, sumado a una mayor incidencia de microorganismos multirresistentes por la exposición repetida a antimicrobianos⁸⁹, hace que estos pacientes concentren una parte relevante de la presión antibiótica y del problema de las multirresistencias en muchos centros^{90,91}. A pesar de que estos motivos configuran a los pacientes inmunocomprometidos como una diana idónea para los PROA, lo cierto es

que la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de estas intervenciones en esta población es muy escasa⁹², lo cual ha limitado su implementación en muchos hospitales. Así, en una encuesta realizada en 2018 a 79 hospitales españoles, se observó como solo en un 35% de los centros encuestados se habían implementado al menos las medidas básicas de un PROA en el servicio de Oncología del centro⁸⁴.

Debido a estas limitaciones en la evidencia disponible, los pacientes con cáncer han sido señalados como una de las áreas prioritarias de investigación para los PROA⁷⁶, y es por esto que se decidió evaluar el impacto que había tenido el PRIOAM de manera específica en el servicio de Oncología. Nuestros resultados muestran como, también en esta unidad, la implementación de las medidas educativas impulsadas por el PROA, asociadas a un programa previo de interconsultas de Enfermedades Infecciosas, permitieron mantener una reducción sostenida en el tiempo de la mortalidad precoz y tardía de los pacientes con cáncer ingresados con infecciones bacteriémicas, a la vez que se reducía de manera significativa tanto el consumo de antimicrobianos (hasta un 20% para el conjunto de antimicrobianos y un 40% para los betalactámicos antipseudomónicos) como los costes directos derivados de los mismos.

En el caso de las unidades de pacientes oncohematológicos, posiblemente uno de los elementos fundamentales para implementar exitosamente este

tipo de intervenciones es integrarlas junto con un programa estable de interconsultas de Enfermedades Infecciosas que dé soporte clínico a los especialistas que atienden a estos pacientes⁹³. El mayor riesgo de desarrollar infecciones graves pone en peligro la sostenibilidad en el tiempo de estrategias de un uso más dirigido de antimicrobianos si no existe un respaldo clínico apropiado por un experto en infecciones, y sobre todo si no se recibe una retroalimentación continuada y prospectiva con resultados clínicos favorables que avalen la seguridad y refuercen la confianza de los especialistas en las estrategias impulsadas por el PROA⁹³. Aunque el diseño ecológico del estudio desarrollado en Oncología no permite establecer una relación de causalidad entre el PROA y los resultados obtenidos en mortalidad, al menos sí ponen en valor la seguridad del programa y de la importante reducción en el consumo de antibióticos que produjo, que no fue obstáculo (y posiblemente propició) para una mejoría progresiva de la supervivencia de los pacientes oncológicos con infecciones bacteriémicas. Estos datos permitieron reforzar a lo largo del tiempo las estrategias propuestas por el PRIOAM y dar sostenibilidad a sus resultados, constituyendo un buen ejemplo de la importancia de incluir indicadores clínicos en los diseños de los PROA.

De manera reseñable, este estudio permitió probar cómo la actividad del programa de interconsultas desarrollado en Oncología, por sí sola, no había

conseguido reducir la presión antibiótica en la unidad en los años que precedieron al PRIOAM, durante los cuales, y al igual que en el resto del centro, el consumo de antibióticos se incrementó año tras año⁸⁰. Fue solo tras la implementación de un PROA estructurado que pudo influirse de una manera significativa en las prescripciones de antibióticos. Estos resultados posiblemente se justifican porque, mientras que la actividad de interconsultas influye exclusivamente sobre los pacientes que atiende el consultor, el programa educativo propuesto por el PRIOAM actúa sobre la totalidad de tratamientos de la unidad a través de la formación activa de sus prescriptores. En nuestra opinión, y en base a estos datos, el diseño de una intervención de PROA tiene una dimensión diferente y no puede ser suplida por la actividad asistencial de los programas de interconsultas. El PRIOAM fue implementado de manera igualmente exitosa en el servicio de Hematología de nuestro centro, donde también pudo demostrarse una importante reducción en la presión antibiótica sin detrimento sobre la mortalidad de las infecciones bacteriémicas⁹⁴. De nuevo, la adición del PROA a la actividad previa de interconsultas se definió como un elemento necesario para modificar el uso de antibióticos en la unidad. Estos resultados subrayan la reproducibilidad de esta metodología en otros grupos de pacientes inmunodeprimidos de gran complejidad, y en conjunto, constituyen una prueba de concepto robusta que avala la seguridad de la intervención en esta población estratégica para los PROA.



Otra de las áreas prioritarias en esta área de la investigación es la generación de conocimiento que permita hacer un uso cada vez más eficiente de los antibióticos. Así, producir evidencia sólida sobre la eficacia y la seguridad de duraciones más recortadas, dosificaciones más precisas, pautas óptimas de administración o sobre la simplificación del espectro antimicrobiano, se han impulsado como nuevos objetivos necesarios para los PROA^{75,76}, que permitirán avanzar hacia la generalización del nuevo paradigma en el uso de antibióticos del “menos es más”⁹⁵.

El objetivo del ensayo clínico desarrollado en el tercer artículo de esta tesis fue precisamente validar la eficiencia de los esquemas cortos de tratamiento de 7 días comparados con las pautas tradicionales de 14 días en el tratamiento de las infecciones bacteriémicas producidas por enterobacterias. El ensayo demostró cómo la estrategia de tratamiento corto permitió reducir con éxito la exposición a antibióticos, obteniendo resultados no inferiores en términos de recurrencias o curación clínica. El objetivo de no inferioridad no se alcanzó para la variable de recurrencia de la fiebre, por lo que el ensayo no permitió descartar la posibilidad de tener que retratar a un número limitado de pacientes, sin que ello se relacionara con un cambio en el pronóstico final de estas infecciones.

Estudios poblacionales estiman hasta 2 millones de casos de bacteriemia y 250.000 muertes al año en Europa y Norteamérica⁹⁶, y entre todas las etiologías, el orden *Enterobacterales* constituye la primera causa de bacteriemias comunitarias y la segunda de bacteriemias nosocomiales⁹⁷. La dimensión de este problema de salud hace patente el enorme coste epidemiológico que tiene duplicar de manera innecesaria la duración de los tratamientos de una mayoría de pacientes para prevenir una minoría de recurrencias.

Si bien la utilidad del conocimiento generado por el ensayo ya ha sido detallada en el cuerpo del tercer artículo, quizás uno de los aspectos más destacables de este último trabajo es la innovación metodológica que supuso la aplicación del análisis DOOR/RADAR. Este ensayo constituye un ejemplo pragmático de una disyuntiva frecuente en los PROA, que hace imprescindible evaluar si el objetivo perseguido por el intervención no se acompaña de efectos colaterales indeseados. Así, en la literatura pueden encontrarse ejemplos de iniciativas dirigidas a mejorar la efectividad de los tratamientos empíricos de las infecciones graves que han sucedido de un aumento de los antibióticos de amplio espectro y de la incidencia de microorganismos resistentes⁹⁸, programas que perseguían la reducción de determinadas clases de antibióticos, y que han producido a cambio un incremento en el uso de otros agentes con más toxicidad⁹⁹ o con mayor

capacidad para seleccionar mecanismos de resistencias⁴⁴, u otras intervenciones como la de nuestro ensayo, que pretenden reducir la duración de los tratamientos y sus efectos adversos, en las que se plantea el riesgo de una menor efectividad en determinados pacientes¹⁰⁰.

Todos estos ejemplos ponen de manifiesto la necesidad de hacer una evaluación multimodal del efecto de las intervenciones impulsadas por los PROA, ponderando los potenciales beneficios y riesgos de las estrategias que se evalúan. La metodología tradicional de evaluación de resultados en ensayos clínicos se ha basado en una valoración por separado de las variables de resultado y de seguridad, pero esta aproximación puede pasar por alto efectos indeseados derivados de la intervención, y puede ser insuficiente para definir qué actuación es más eficiente en la valoración de riesgo y eficacia. Con el objetivo de dimensionar mejor el beneficio de los esquemas cortos de tratamiento, se incorporó al ensayo una metodología innovadora, el análisis DOOR/RADAR, que ha sido propuesto recientemente como una manera de evaluar las intervenciones sobre la duración del tratamiento antibiótico y su efecto conjunto sobre diversas variables de resultado a la vez³⁶. En este análisis se asigna a cada paciente un valor en una escala ordinal de resultado clínico (ordenado de mejor a peor resultado clínico) (DOOR) y posteriormente se ordenan los pacientes de cada categoría clínica en función del número de días de tratamiento antibiótico recibido

(RADAR). De este modo, los pacientes con menor puntuación en la escala DOOR/RADAR serán aquellos con mejor evolución clínica y exposición a antibióticos, permitiendo comparar los resultados obtenidos por distintas estrategias de tratamiento. Este análisis permitió determinar en nuestro ensayo que los pacientes del brazo de tratamiento corto tuvieron un 77,7% de probabilidades de obtener mejores resultados (mejor DOOR/RADAR) que los pacientes del grupo control. Fue posible balancear de este modo las variables de eficacia con otros problemas de seguridad que se observaron en el grupo control (eventos adversos graves, sobreinfecciones, etc.) y con los beneficios esperables por una menor exposición a antibióticos, obteniéndose una *ratio* de beneficio que apuntaría al tratamiento corto como la mejor opción terapéutica para esta infección.

Recientemente se ha propuesto la introducción de este método de análisis en la evaluación del impacto de las nuevas técnicas de diagnóstico microbiológico, mediante una adaptación de este análisis denominada DOOR/MAT (Desirability of Outcome Rankinf for Management of Antimicrobial Therapy)¹⁰¹. En este caso, en lugar de ordenar a los pacientes en categorías de pronóstico clínico, se definen categorías de adecuación del tratamiento antimicrobiano (desde inactivo hasta espectro extremadamente excesivo) que, siguiendo la misma metodología arriba descrita, permitirían comparar con mayor precisión el impacto de las intervenciones de

diagnóstico rápido sobre los tratamientos. La aplicación de estos análisis puede ser de gran utilidad para impulsar la generación de evidencia sobre el impacto clínico de las nuevas técnicas de diagnóstico microbiológico molecular, que han sido situadas entre las prioridades de investigación clínica en el campo de los PROA^{37,75}.

Otra ventaja potencial de esta nueva metodología es su aplicación en el cálculo de los tamaños muestrales. La utilización de escalas ordinales como variable de resultado para estas estimaciones permite definir tamaños más asequibles que los establecidos por los diseños tradicionales de no inferioridad^{77,102}, dando viabilidad a diseños de superioridad para la evaluación del impacto en salud de los PROA.

Sin embargo, este análisis no está exento de limitaciones. Por una parte, es importante señalar que la superioridad en el análisis DOOR/RADAR no garantiza la superioridad individualizada en cada una de las categorías de la escala^{77,103}, por lo que para garantizar la seguridad de las intervenciones, sigue siendo necesario el análisis individualizado de los resultados clínicos más relevantes en cada diseño (por ejemplo, la mortalidad). Asimismo, en determinadas situaciones puede existir el riesgo de sobredimensionar el peso de la duración de los tratamientos frente al de los resultados clínicos. Así, en una muestra donde la mitad de los pacientes con tratamiento corto tienen un fallo clínico y la otra mitad se cura, y en la que todos los pacientes del grupo

control se curan, la probabilidad de que un paciente del grupo experimental obtenga una mejor puntuación que uno del grupo control sería exactamente de un 50%, de modo que, en este caso, este análisis no permitiría detectar diferencias con una intervención de referencia claramente superior en términos de eficacia. Es por esto que algunos autores^{103,104} han señalado los riesgos de utilizar esta estrategia en exclusiva en el cálculo de los tamaños muestrales, ya que podría restar a los ensayos la potencia necesaria para demostrar la seguridad de las intervenciones que proponen. El análisis DOOR/RADAR aporta, en definitiva, una información complementaria de gran utilidad para ponderar los beneficios de las intervenciones de los PROA, pero no debería eximir a los investigadores del análisis individualizado de las variables clínicas más relevantes.

Con sus limitaciones, esta nueva aproximación a la evaluación de resultados, ha sido propuesta por distintos paneles de expertos como un elemento prioritario a incluir en los diseños de los PROA^{74,76} por su potencial para impulsar la demostración tan necesaria de beneficios clínicos de estas intervenciones, pero aún son muy pocos los autores que la han utilizado en sus diseños ^{102,105-107}. En nuestra opinión el ensayo descrito en esta tesis es un buen ejemplo del potencial de la metodología DOOR/RADAR, que podría ayudar a impulsar la diseminación de la misma, avanzando en la definición de estrategias de tratamiento cada vez más eficientes.

Conclusiones

7. CONCLUSIONES.

1. La implementación del PRIOAM, un programa hospitalario de optimización de uso de antibióticos basado exclusivamente en medidas educativas, consiguió mejorar la tasa de tratamientos apropiados en el centro.
2. La implementación del programa se asoció a una reducción significativa y sostenida en el tiempo del consumo global de antimicrobianos.
3. Esta disminución de la presión antibiótica se sucedió de una reducción significativa y sostenida de la incidencia de las candidemias y bacteriemias nosocomiales producidas por bacterias multirresistentes, así como de la incidencia de mortalidad cruda asociada a las mismas.
4. La implementación del programa se desarrolló con un nivel de aceptación muy elevado por los profesionales del hospital.

5. La aplicación de la intervención educativa impulsada por el PRIOAM en el servicio de Oncología, asociada a un programa estable de interconsultas de Enfermedades Infecciosas, permitió reducir significativamente el consumo de antibióticos en esta población de pacientes inmunodeprimidos, especialmente los de más amplio espectro, y de los costes directos relacionados con los mismos.
6. El desarrollo del programa de interconsultas por sí solo no consiguió influir sobre el uso de antibióticos en esta unidad. La implementación de la intervención específica definida por el PROA fue un elemento necesario para modificar el uso de antimicrobianos en este ámbito.
7. El desarrollo conjunto del programa de interconsultas y del PROA se asoció a una reducción significativa y mantenida en el tiempo de la mortalidad precoz y tardía de las infecciones bacteriémicas en los pacientes hospitalizados con cáncer sólido.
8. En los años que sucedieron a la implementación del PROA, se mantuvo esta reducción sostenida en la mortalidad de las infecciones bacteriémicas, apoyando estos datos la seguridad de la intervención en esta población de pacientes inmunodeprimidos.
9. En las bacteriemias producidas por *Enterobacterales* en las que el foco se encuentra correctamente controlado, las estrategias de tratamiento corto de 7 días permitieron reducir con éxito la exposición a antibióticos,

manteniendo unas tasas de mortalidad, curación clínica y recurrencias de la bacteriemia similares a los esquemas de 14 días, para los que se observó una mayor frecuencia de reacciones adversas medicamentosas y sobreinfecciones. En el análisis de no inferioridad, no fue posible excluir la posibilidad de una mayor frecuencia de recurrencia de la fiebre en el grupo de tratamiento corto, sin impacto sobre el pronóstico final de la infección.

10. La adición al diseño del ensayo de una metodología novedosa de evaluación de resultados (el análisis DOOR/RADAR) permitió balancear los riesgos y beneficios de ambas estrategias de tratamiento, apuntando a las pautas de tratamiento corto como la estrategia terapéutica preferente para las bacteriemias por *Enterobacterales*.

Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

1. Canelo, M. *et al.* Premature death from infectious diseases in Spain, 1908-1995. *Rev. Panam. Salud Pública* **12**, 262–268 (2002).
2. Wakeam, E., Hyder, J. A., Jiang, W., Lipsitz, S. A. & Finlayson, S. Risk and patterns of secondary complications in surgical inpatients. *JAMA Surg.* **150**, 65–73 (2015).
3. Moreno, A. *et al.* Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **7**, 2579–2586 (2007).
4. Abraham EP & Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature* **146(3713)**, 837 (1940).
5. Knothe, H., Shah, P., Krcmery, V., Antal, M. & Mitsuhashi, S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* **11**, 315–317 (1983).
6. Watanabe, M., Iyobe, S., Inoue, M. & Mitsuhashi, S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **35**, 147–151 (1991).
7. Osano, E. *et al.* Molecular characterization of an enterobacterial metallo beta-lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* **38**, 71–78 (1994).
8. Kumarasamy, K. K. *et al.* Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect. Dis.* **10**, 597–602 (2010).
9. Organización Mundial de la Salud. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. (2014).
10. Stefani, S. *et al.* Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods. *Int. J. Antimicrob. Agents* **39**, 273–282 (2012).
11. Hawser, S. P., Bouchillon, S. K., Hoban, D. J. & Badal, R. E. Epidemiologic trends, occurrence of extended-spectrum beta-lactamase production, and performance of ertapenem and comparators in patients with intra-abdominal infections: analysis of

- global trend data from 2002-2007 from the SMART study. *Surg. Infect.* **11**, 371–378 (2010).
12. Shields, R. K. *et al.* Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **63**, 1615–1618 (2016).
 13. Streling, A. P. *et al.* Evolution of Cefiderocol Non-Susceptibility in *Pseudomonas aeruginosa* in a Patient Without Previous Exposure to the Antibiotic. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* (2021) doi:10.1093/cid/ciaa1909.
 14. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Registro hospitalario de pacientes afectados por las resistencias bacterianas. (2018).
 15. Review in Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. (2014).
 16. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. Annual epidemiological report. (2015).
 17. European Centre for Disease Prevention and Control. ESAC-Net Antimicrobial consumption database. *European Centre for Disease Prevention and Control* <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country>.
 18. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption. Annual Epidemiological Report for 2019. *European Centre for Disease Prevention and Control* <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/downloadable-tables-antimicrobial-consumption-annual-epidemiological-report-2019> (2020).
 19. Plan Nacional frente a la Resistencia a Antibióticos. Consumos Antibióticos Sector Hospitalario por Comunidades Autónomas. (2019).
 20. Hulscher, M. E., Grol, R. P. & van der Meer, J. W. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis* **10**, 167–75 (2010).
 21. Zhang, Y. *et al.* The Evolution of Academic Performance in Nine Subspecialties of Internal Medicine: An Analysis of Journal Citation Reports from 1998 to 2010. *PLoS ONE* **7**, (2012).
 22. Rawson, T. M., Moore, L. S. P., Gilchrist, M. J. & Holmes, A. H. Antimicrobial stewardship: are we failing in cross-specialty clinical engagement? *J. Antimicrob. Chemother.* **71**, 554–559 (2016).

23. Magill, S. S. *et al.* Assessment of the Appropriateness of Antimicrobial Use in US Hospitals. *JAMA Netw. Open* **4**, e212007 (2021).
24. Navarro-San Francisco, C. *et al.* Knowledge and perceptions of junior and senior Spanish resident doctors about antibiotic use and resistance: results of a multicenter survey. *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica* **31**, 199–204 (2013).
25. Zarb, P. *et al.* Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. *J. Antimicrob. Chemother.* **66**, 443–449 (2011).
26. Zhou, J. J. *et al.* Clinicians' knowledge, attitudes, and practices regarding infections with multidrug-resistant gram-negative bacilli in intensive care units. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **34**, 274–283 (2013).
27. Grossman, Z. *et al.* Antibiotic prescribing for upper respiratory infections: European primary paediatricians' knowledge, attitudes and practice. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* **1992** **101**, 935–940 (2012).
28. Livermore, D. M. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* **5**, 450–9 (2005).
29. Bruyndonckx, R. *et al.* Exploring the association between resistance and outpatient antibiotic use expressed as DDDs or packages. *J. Antimicrob. Chemother.* **70**, 1241–1244 (2015).
30. Meyer, E., Gastmeier, P., Deja, M. & Schwab, F. Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany. *Int. J. Med. Microbiol. IJMM* **303**, 388–395 (2013).
31. Comisión Europea. EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health C/2017/4326. (2017).
32. Davey, P. *et al.* Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2017)
doi:10.1002/14651858.CD003543.pub4.
33. Schweitzer, V. A. *et al.* The quality of studies evaluating antimicrobial stewardship interventions: a systematic review. *Clin. Microbiol. Infect.* **25**, 555–561 (2019).
34. Drekonja, D. M. *et al.* Antimicrobial stewardship in outpatient settings: a systematic review. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **36**, 142–152 (2015).
35. Khadem, T. M., Dodds Ashley, E., Wrobel, M. J. & Brown, J. Antimicrobial stewardship: a matter of process or outcome? *Pharmacotherapy* **32**, 688–706 (2012).

36. Evans, S. R. *et al.* Desirability of Outcome Ranking (DOOR) and Response Adjusted for Duration of Antibiotic Risk (RADAR). *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **61**, 800–806 (2015).
37. Morris, A. M. *et al.* Use of a structured panel process to define quality metrics for antimicrobial stewardship programs. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **33**, 500–506 (2012).
38. Viale, P. *et al.* Impact of a hospital-wide multifaceted programme for reducing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in a large teaching hospital in northern Italy. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **21**, 242–247 (2015).
39. Wenisch, J. M. *et al.* Decreasing Clostridium difficile infections by an antimicrobial stewardship program that reduces moxifloxacin use. *Antimicrob. Agents Chemother.* **58**, 5079–5083 (2014).
40. Borde, J. P. *et al.* Implementing an intensified antibiotic stewardship programme targeting daptomycin use in orthopaedic surgery: a cost-benefit analysis from the hospital perspective. *Infection* (2015) doi:10.1007/s15010-015-0854-y.
41. Jenkins, T. C. *et al.* Long-term outcomes of an antimicrobial stewardship program implemented in a hospital with low baseline antibiotic use. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **36**, 664–672 (2015).
42. Beaulac, K., Corcione, S., Epstein, L., Davidson, L. E. & Doron, S. Antimicrobial Stewardship in a Long-Term Acute Care Hospital Using Offsite Electronic Medical Record Audit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1–7 (2016) doi:10.1017/ice.2015.319.
43. Sarma, J. B. *et al.* Effects of fluoroquinolone restriction (from 2007 to 2012) on resistance in Enterobacteriaceae: interrupted time-series analysis. *J. Hosp. Infect.* **91**, 68–73 (2015).
44. Rahal, J. J. *et al.* Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial Klebsiella. *JAMA* **280**, 1233–7 (1998).
45. Davey, P. *et al.* Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst. Rev.* **4**, CD003543 (2013).
46. Pujol, M. *et al.* Evaluation of new antimicrobials for the hospital formulary. Policies restricting antibiotic use in hospitals. *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica* **31 Suppl 4**, 45–50 (2013).

47. Cisneros, J. M., Cobo, J., San Juan, R., Montejo, M. & Fariñas, M. C. Education on antibiotic use. Education systems and activities that work. *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica* **31 Suppl 4**, 31–37 (2013).
48. Rittmann, B. & Stevens, M. P. Clinical Decision Support Systems and Their Role in Antibiotic Stewardship: a Systematic Review. *Curr. Infect. Dis. Rep.* **21**, 29 (2019).
49. Al-Tawfiq, J. A., Momattin, H., Al-Habboubi, F. & Dancer, S. J. Restrictive reporting of selected antimicrobial susceptibilities influences clinical prescribing. *J. Infect. Public Health* **8**, 234–241 (2015).
50. Sistanizad, M. *et al.* Carbapenem Restriction and its Effect on Bacterial Resistance in an Intensive Care unit of a Teaching Hospital. *Iran. J. Pharm. Res. IJPR* **12**, 503–509 (2013).
51. Dancer, S. J. *et al.* Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, extended-spectrum β -lactamase-producing coliforms and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int. J. Antimicrob. Agents* **41**, 137–142 (2013).
52. Knudsen, J. D., Andersen, S. E., & Bispebjerg Intervention Group. A multidisciplinary intervention to reduce infections of ESBL- and AmpC-producing, gram-negative bacteria at a University Hospital. *PLoS One* **9**, e86457 (2014).
53. Linkin, D. R. *et al.* Effect of communication errors during calls to an antimicrobial stewardship program. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **28**, 1374–1381 (2007).
54. LaRosa, L. A. *et al.* Evaluation of antimicrobial therapy orders circumventing an antimicrobial stewardship program: investigating the strategy of ‘stealth dosing’. *Infect Control Hosp Epidemiol* **28**, 551–6 (2007).
55. Andersen, S. E., Knudsen, J. D., & Bispebjerg Intervention Group. A managed multidisciplinary programme on multi-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Danish university hospital. *BMJ Qual. Saf.* **22**, 907–915 (2013).
56. Niwa, T. *et al.* Outcome measurement of extensive implementation of antimicrobial stewardship in patients receiving intravenous antibiotics in a Japanese university hospital. *Int. J. Clin. Pract.* **66**, 999–1008 (2012).
57. Diazgranados, C. A. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: Impact on resistance and clinical outcomes. *Am J Infect Control* (2011) doi:S0196-6553(11)00972-2 [pii] 10.1016/j.ajic.2011.07.011.

58. Arnold, S., Evans, M. & Straus, S. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. in *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. The Cochrane Collaboration) (John Wiley & Sons, Ltd, 2002).
59. Cai, Y. *et al.* A multidisciplinary antimicrobial stewardship programme safely decreases the duration of broad-spectrum antibiotic prescription in Singaporean adult renal patients. *Int. J. Antimicrob. Agents* **47**, 91–96 (2016).
60. Del Arco, A. *et al.* The impact of an antimicrobial stewardship programme on the use of antimicrobials and the evolution of drug resistance. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* **34**, 247–251 (2015).
61. Borde, J. P. *et al.* Feasibility and impact of an intensified antibiotic stewardship programme targeting cephalosporin and fluoroquinolone use in a tertiary care university medical center. *BMC Infect. Dis.* **14**, 201 (2014).
62. Schulz, L., Osterby, K. & Fox, B. The use of best practice alerts with the development of an antimicrobial stewardship navigator to promote antibiotic de-escalation in the electronic medical record. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **34**, 1259–1265 (2013).
63. Rodriguez-Bano, J. *et al.* Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect* **14**, 180–3 (2008).
64. Schneider-Lindner, V., Delaney, J. A., Dial, S., Dascal, A. & Suissa, S. Antimicrobial drugs and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* **13**, 994–1000 (2007).
65. Dellit, T. H. *et al.* Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* **44**, 159–77 (2007).
66. Ohl, C. A. & Luther, V. P. Health care provider education as a tool to enhance antibiotic stewardship practices. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **28**, 177–193 (2014).
67. Rawson, T. M. *et al.* A systematic review of clinical decision support systems for antimicrobial management: are we failing to investigate these interventions appropriately? *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **23**, 524–532 (2017).

68. Timbrook, T. T. *et al.* The Effect of Molecular Rapid Diagnostic Testing on Clinical Outcomes in Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **64**, 15–23 (2017).
69. Tonkin-Crine, S. K. *et al.* Clinician-targeted interventions to influence antibiotic prescribing behaviour for acute respiratory infections in primary care: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* **9**, CD012252 (2017).
70. Schuetz, P. *et al.* Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev.* **10**, CD007498 (2017).
71. Huang, D. T. *et al.* Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection. *N. Engl. J. Med.* (2018) doi:10.1056/NEJMoa1802670.
72. Hellyer, T. P. *et al.* Biomarker-guided antibiotic stewardship in suspected ventilator-associated pneumonia (VAPrapid2): a randomised controlled trial and process evaluation. *Lancet Respir. Med.* **8**, 182–191 (2020).
73. Rzewuska, M. *et al.* Prioritizing research areas for antibiotic stewardship programmes in hospitals: a behavioural perspective consensus paper. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **25**, 163–168 (2019).
74. Schweitzer, V. A. *et al.* Optimizing design of research to evaluate antibiotic stewardship interventions: consensus recommendations of a multinational working group. *Clin. Microbiol. Infect.* **26**, 41–50 (2020).
75. Bassetti, M., Giacobbe, D. R., Vena, A. & Brink, A. Challenges and research priorities to progress the impact of antimicrobial stewardship. *Drugs Context* **8**, 212600 (2019).
76. Morris, A. M. *et al.* Research needs in antibiotic stewardship. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **40**, 1334–1343 (2019).
77. Evans, S. R. *et al.* Methodologies for pragmatic and efficient assessment of benefits and harms: Application to the SOCRATES trial. *Clin. Trials* **17**, 617–626 (2020).
78. Shardell, M. *et al.* Statistical analysis and application of quasi experiments to antimicrobial resistance intervention studies. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **45**, 901–907 (2007).
79. Molina, J. *et al.* Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship program on hospital-acquired candidemia and multidrug-resistant bloodstream infections: a quasi-experimental study of interrupted time-series analysis. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* (2017) doi:10.1093/cid/cix692.

80. Molina, J. *et al.* Clinical impact of an educational antimicrobial stewardship program associated with infectious diseases consultation targeting patients with cancer: Results of a 9-year quasi-experimental study with an interrupted time-series analysis. *J. Infect.* **79**, 206–211 (2019).
81. Molina, J. *et al.* Seven versus 14-days course of antibiotics for the treatment of bloodstream infections by Enterobacterales. A randomized, controlled trial. *Clin. Microbiol. Infect.* (2021) (En prensa).
82. Ten Oever, J. *et al.* Human resources required for antimicrobial stewardship teams: a Dutch consensus report. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **24**, 1273–1279 (2018).
83. Doernberg, S. B. *et al.* Essential Resources and Strategies for Antibiotic Stewardship Programs in the Acute Care Setting. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **67**, 1168–1174 (2018).
84. Molina J, Fernández de Gamarra E, Gómez MA, et al. A nationwide survey on the current status of antimicrobial stewardship programs (ASPs) in Spanish hospitals. Insights into the development of stewardship interventions in Oncology units. in *29th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* (2019).
85. Molina, J. *et al.* Novel Indicators for Enhancing the Clinical Outcome Metrics of Antimicrobial Stewardship Programs. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1–2 (2018) doi:10.1017/ice.2018.65.
86. Servicio Andaluz de Salud. Programa integral de prevención, control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y uso apropiado de los antimicrobianos (PIRASOA). http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/documentosacc.asp?pagina=gr_pirasoa (2014).
87. Peñalva, G. *et al.* Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship programme in primary care on infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in the community: an interrupted time-series analysis. *Lancet Infect. Dis.* **20**, 199–207 (2020).
88. Rodríguez-Baño, J. *et al.* Outcomes of the PIRASOA programme, an antimicrobial stewardship programme implemented in hospitals of the Public Health System of Andalusia, Spain: an ecologic study of time-trend analysis. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **26**, 358–365 (2020).

89. Alevizakos, M. *et al.* Bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae among patients with malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents* **50**, 657–663 (2017).
90. So, M. *et al.* Effect of an antimicrobial stewardship programme on antimicrobial utilization and costs in patients with leukaemia: a retrospective interventional controlled study. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* (2017) doi:10.1016/j.cmi.2017.11.009.
91. Murata, S. *et al.* Real-time monitoring of antimicrobial use density to reduce antimicrobial resistance through the promotion of antimicrobial heterogeneity in a haematology/oncology unit. *J. Antimicrob. Chemother.* **70**, 2661–2664 (2015).
92. Pillinger, K. E. *et al.* Inpatient Antibiotic Stewardship Interventions in the Adult Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplant Population: A Review of the Literature. *Ann. Pharmacother.* **54**, 594–610 (2020).
93. Robilotti, E., Holubar, M., Seo, S. K. & Deresinski, S. Feasibility and applicability of antimicrobial stewardship in immunocompromised patients. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **30**, 346–353 (2017).
94. Guisado-Gil, A. B. *et al.* Long-Term Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Management of Patients with Hematological Diseases. *Antibiotics* **10**, (2021).
95. Spellberg, B. The New Antibiotic Mantra—“Shorter Is Better”. *JAMA Intern. Med.* **176**, 1254–1255 (2016).
96. Goto, M. & Al-Hasan, M. N. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **19**, 501–509 (2013).
97. Martínez Pérez-Crespo, P. M. *et al.* Epidemiologic changes in bloodstream infections in Andalucía (Spain) during the last decade. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **27**, 283.e9-283.e16 (2021).
98. Llewelyn, M. J., Hand, K., Hopkins, S. & Walker, A. S. Antibiotic policies in acute English NHS trusts: implementation of ‘Start Smart-Then Focus’ and relationship with *Clostridium difficile* infection rates. *J. Antimicrob. Chemother.* **70**, 1230–1235 (2015).
99. Bell, S. *et al.* Risk of AKI with gentamicin as surgical prophylaxis. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **25**, 2625–2632 (2014).

100. Cranendonk, D. R. *et al.* Antibiotic treatment for 6 days versus 12 days in patients with severe cellulitis: a multicentre randomized, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **26**, 606–612 (2020).
101. Wilson, B. M. *et al.* Desirability of Outcome Ranking for the Management of Antimicrobial Therapy (DOOR MAT): A Framework for Assessing Antibiotic Selection Strategies in the Presence of Drug Resistance. *Clin. Infect. Dis.* (2020) doi:10.1093/cid/ciaa1769.
102. Schweitzer, V. A. *et al.* Response Adjusted for Days of Antibiotic Risk (RADAR): evaluation of a novel method to compare strategies to optimize antibiotic use. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **23**, 980–985 (2017).
103. Molina, J. & Cisneros, J. M. A Chance to Change the Paradigm of Outcome Assessment of Antimicrobial Stewardship Programs. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* (2015) doi:10.1093/cid/civ496.
104. Phillips, P. P. J., Morris, T. P. & Walker, A. S. DOOR/RADAR: A Gateway Into the Unknown? *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **62**, 814–815 (2016).
105. Cabellos, C. *et al.* Invasive meningococcal disease: Impact of short course therapy. A DOOR/RADAR study. *J. Infect.* **75**, 420–425 (2017).
106. Celestin, A. R. *et al.* Novel Method Suggests Global Superiority of Short-Duration Antibiotics for Intra-abdominal Infections. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **65**, 1577–1579 (2017).
107. Claeys, K. C. *et al.* Day at the Races: Comparing BioFire FilmArray Blood Culture ID Panels to Verigene Blood Culture in Gram-negative Bloodstream Infections using DOOR-MAT Analysis. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* (2021) doi:10.1093/cid/ciab262.

Notas
