

**IMPACTO DE UN PROGRAMA DE OPTIMIZACION DEL USO DE  
ANTIMICROBIANOS EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON  
BACTERIEMIA**

Maryam Sidahi Serrano

TESIS DOCTORAL

FACULTAD DE MEDICINA

SEVILLA

Directores:

José Miguel Cisneros Herreros.

Universidad de Sevilla/CSIC/Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Grupo de Investigación Enfermedades Infecciosas

Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS).

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina

Preventiva. Sevilla, España.

José Antonio Lepe Jiménez.

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina

Preventiva. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España.

Quiero empezar por dar las gracias.

A José Miguel Cisneros y José Antonio Lepe, por darme la oportunidad de dar este paso, por guiarme, por tantos ratos de correcciones y dudas.

A Jerónimo Pachón, por aceptar ser mi tutor y por sus consejos.

A José Molina, por ser un amigo en esta aventura, por tantas horas robadas a los suyos para ayudarme, por sus ánimos cuando las fuerzas flaqueaban.

A Concepción Conde, mi amiga, mi hermana mayor, por haber caminado a mi lado una vez más.

A mis padres. Por los consejos de Papá, desde la sapiencia y la experiencia, desde su serenidad y esa confianza ciega en mí. Por los cariños y cuidados de Mamá, por dejarlo todo por nosotros.

Y a Manuel, María y Aitana. Por todas las horas de juegos y cuentos robadas, por cada sonrisa y cada beso que devuelven la energía y borran las ojeras, porque el verme reflejada en vosotros da, aun si cabe, más sentido a cada uno de mis proyectos.

A Manuel, mi chico, mi compañero, mi otro yo. Porque este trabajo también es tuyo, por sufrir y reír conmigo cada segundo, por levantarme una y mil veces, por apoyarme siempre en todo lo que me propongo y creer en mí más que nadie, más que yo.

# I. ÍNDICE

	Página
I. INDICE.....	3
II. ABREVIATURAS.....	18
III. INTRODUCCIÓN.....	22
1. Bacteriemias: definición, incidencia y pronóstico.....	23
1.1. Definición.....	23
1.2. Incidencia.....	26
1.3. Pronóstico.....	28
2. Factores pronósticos modificables de los pacientes con bacteriemia.....	30
2.1. Tratamiento antimicrobiano.....	30
2.2. Tratamiento del foco de infección.....	37
2.3. Tratamiento de soporte hemodinámico.....	38
3. Intervenciones para mejorar el tratamiento antimicrobiano.....	39
3.1. Formación del médico prescriptor.....	39
3.2. Indicación del tratamiento antimicrobiano empírico.....	43
3.3. Elección del antimicrobiano. ....	46
3.4. Dosificación adecuada: dosis, vía de administración, forma e intervalo de administración.....	46
3.5. Simplificación del tratamiento.....	50
3.6. Tratamiento antimicrobiano secuencial.....	51
3.7. Conceptos de farmacocinética y farmacodinamia (PK/PD).....	54
3.8. Monitorización de los niveles plasmáticos de fármacos.....	55
3.9. Duración del tratamiento.....	57
3.10. Interconsulta con un experto/especialista en enfermedades infecciosas.....	59

4.	Programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA). Influencia de estos programas sobre las resistencias bacterianas.....	59
5.	Impacto de los PROA en el manejo de los pacientes con bacteriemia.....	71
IV.	FUNDAMENTOS E HIPÓTESIS.....	81
1.	Planteamiento del estudio.....	82
2.	Objetivos del estudio.....	82
2.1.	Objetivo general.....	82
2.2.	Objetivos secundarios.....	82
V.	MATERIAL Y MÉTODO.....	84
1.	Diseño.....	85
2.	Ámbito y población de estudio.....	85
3.	Periodo de estudio.....	86
4.	Definición de episodio de bacteriemia. criterios de inclusión y exclusión.....	87
4.1.	Criterios de inclusión.....	87
4.2.	Criterios de exclusión.....	87
5.	Fecha de inclusión en el estudio.....	88
6.	Fecha fin de seguimiento.....	88
7.	Definiciones.....	88
7.1.	Definición de los diferentes tipos de bacteriemia.....	88
7.1.1.	Bacteriemia adquirida en la comunidad.....	88
7.1.2.	Bacteriemia asociada a cuidados sanitarios.....	88
7.1.3.	Bacteriemia nosocomial.....	88
7.1.4.	Bacteriemia primaria.....	89

7.2. Programa Institucional para la Optimización del tratamiento Antimicrobiano (PRIOAM).....	89
7.2.1. Hipótesis.....	90
7.2.2. Material y métodos.....	90
7.2.2.1.    Carácter institucional.....	90
7.2.2.2.    Equipo operativo.....	91
7.2.2.3.    Plan de formación.....	91
A. Documentación propia.....	91
B. Asesoría dirigida.....	92
C. Presentación.....	93
D. Difusión.....	93
E. Retroalimentación.....	93
7.2.2.4.    Evaluación y análisis.....	93
A. Mortalidad.....	93
B. Morbilidad.....	93
C. Resistencias bacterianas.....	93
D. Uso de antimicrobianos en DDD/100 estancias.....	94
E. Costes económicos.....	94
F. Evaluación de los indicadores.....	94
7.2.2.5.    Comunicación de los resultados.....	94
7.3. Programa de bacteriemias.....	94
7.3.1. Equipo del programa de bacteriemias.....	94
7.3.2. Funcionamiento del programa en el día a día.....	95
7.4. Procedimiento normalizado de trabajo para la extracción, transporte y procesamiento de los hemocultivos.....	96

7.4.1.	Extracción de hemocultivos en los pacientes con sospecha clínica de bacteriemia.....	96
7.4.2.	Transporte de los hemocultivos al laboratorio de Microbiología.....	96
7.4.3.	Procesamiento de las muestras en el laboratorio de Microbiología.....	96
7.5.	Otras definiciones.....	97
7.5.1.	Criterios de sepsis.....	97
7.5.1.1.	Sepsis.....	97
7.5.1.2.	Sepsis grave.....	97
7.5.1.3.	Shock séptico.....	97
7.5.2.	Focos de riesgo de peor pronóstico.....	97
7.5.3.	Microorganismos multirresistentes.....	97
7.5.4.	Tratamiento inicial integral apropiado.....	98
7.5.4.1.	Recogida de muestras apropiada.....	98
7.5.4.2.	Erradicación del foco de infección de origen de la bacteriemia cuando esté indicado.....	98
7.5.4.3.	Tratamiento antibiótico empírico adecuado según las guías clínicas.....	99
7.5.4.4.	Dosis y vía de administración adecuadas.....	99
7.5.4.5.	Precocidad de inicio del tratamiento empírico.....	99
7.5.5.	Adecuación del tratamiento antimicrobiano al diagnóstico microbiológico, incluido el antibiograma.....	100
7.5.6.	Modificación del tratamiento empírico.....	100
7.5.7.	Tratamiento dirigido apropiado.....	100

7.5.8. Precocidad de inicio del tratamiento dirigido apropiada.....	100
8. Variables y protocolo de recogida de datos.....	100
8.1. Variables recogidas.....	100
8.1.1. Fecha de ingreso y fecha de alta hospitalarias (dd/mm/aaaa)....	101
8.1.2. Unidad clínica de ingreso.....	101
8.1.3. Fecha de la bacteriemia (dd/mm/aaaa). ....	101
8.1.4. Variables relacionadas con la bacteriemia.....	101
8.1.4.1. Etiología.....	101
8.1.4.2. Foco de origen de la bacteriemia.....	101
8.1.4.3. Tipo de adquisición de la bacteriemia.....	102
8.1.4.4. Gravedad de la infección.....	102
8.1.5. Variables relacionadas con el tratamiento antimicrobiano empírico.....	102
8.1.5.1. Fecha de inicio del tratamiento antimicrobiano empírico (dd/mm/aaaa).....	102
8.1.5.2. Tipo de tratamiento empírico.....	102
8.1.5.3. Tratamiento inicial integral apropiado.....	103
8.1.6. Variables relacionadas con el tratamiento antimicrobiano dirigido.....	103
8.1.6.1. Fecha de inicio de tratamiento dirigido apropiado (dd/mm/aaaa).....	103
8.1.6.2. Tiempo en días desde la extracción del hemocultivo hasta el inicio del tratamiento antimicrobiano apropiado.....	103



8.1.6.3.	Dosis del antimicrobiano y vía de administración del tratamiento dirigido apropiadas (si/no).....	103
8.1.6.4.	Modificación del tratamiento empírico cuando está indicado (si/no).....	104
8.1.6.5.	Reducción de espectro (si/no).....	104
8.1.6.6.	Ampliación de espectro (si/no).....	104
8.1.6.7.	Modificación de la combinación (si/no).....	104
8.1.6.8.	Modificación de la dosificación (si/no).....	104
8.1.6.9.	Modificación de la vía de administración (si/no).....	104
8.1.6.10.	Duración del tratamiento antimicrobiano en días.....	104
8.1.6.11.	Tratamiento secuencial (paso a vía oral) (si/no).....	104
8.1.6.12.	Duración del tratamiento por vía intravenosa en días...	104
8.1.6.13.	Duración del tratamiento por vía oral en días.....	104
8.1.6.14.	Duración del tratamiento por vía intramuscular en días.....	104
9.	Análisis estadístico.....	105
9.1.	Análisis descriptivo.....	105
9.2.	Análisis univariante.....	105
9.3.	Programa estadístico.....	105
10.	Anexos.....	106
10.1.	Hoja de recogida de datos.....	107
10.2.	Cuestionario del PRIOAM.....	112
VI.	RESULTADOS.....	114
1.	Análisis descriptivo de la muestra.....	115

2. Características de las bacteriemias del primer periodo, de septiembre a octubre de 2011.....	117
2.1. Tipo de adquisición.....	117
2.2. Unidad de gestión clínica al ingreso.....	117
2.3. Gravedad de la infección.....	119
2.4. Foco de origen de la bacteriemia.....	119
2.5. Etiología.....	120
2.6. Tratamiento de la infección.....	122
2.6.1. Tratamiento antimicrobiano empírico.....	122
2.6.2. Tratamiento inicial integral apropiado.....	126
2.6.3. Tratamiento antimicrobiano dirigido.....	126
2.7. Mortalidad.....	132
3. Características de las bacteriemias del segundo periodo, de septiembre a octubre de 2015.....	133
3.1. Tipo de adquisición.....	133
3.2. Unidad de gestión clínica al ingreso.....	133
3.3. Gravedad de la infección.....	134
3.4. Foco de origen de la bacteriemia.....	134
3.5. Etiología.....	136
3.6. Tratamiento de la infección.....	137
3.6.1. Tratamiento antimicrobiano empírico.....	137
3.6.2. Tratamiento integral inicial apropiado.....	140
3.6.3. Tratamiento antimicrobiano dirigido.....	141
3.7. Mortalidad.....	146
4. Análisis comparativo de ambos periodos.....	147

4.1. Características de las bacteriemias.....	148
4.1.1. Tipo de adquisición.....	148
4.1.2. Gravedad de la infección.....	148
4.1.3. Foco de origen de la bacteriemia.....	149
4.2. Etiología.....	149
4.2.1. Bacterias multirresistentes.....	151
4.3. Características del tratamiento antimicrobiano empírico.....	151
4.3.1. Tipo de tratamiento antimicrobiano empírico.....	151
4.3.2. Tratamiento antimicrobiano empírico combinado.....	152
4.3.3. Tratamiento antimicrobiano empírico según el foco de origen...	153
4.4. Características del tratamiento inicial integral apropiado.....	154
4.4.1. Tratamiento inicial integral apropiado según el foco de origen...	154
4.4.1.1. Bacteriemia asociada a catéter vascular.....	155
4.4.1.2. Bacteriemia secundaria a infecciones intra-abdominales....	155
4.4.1.3. Bacteriemia secundaria a infecciones del tracto urinario....	156
4.4.1.4. Bacteriemia secundaria a infecciones pulmonares.....	157
4.4.1.5. Bacteriemia secundaria a infecciones de piel y partes blandas.....	158
4.5. Características del tratamiento antimicrobiano dirigido.....	159
4.5.1. Tipo de tratamiento antimicrobiano dirigido.....	159
4.5.2. Tratamiento antimicrobiano dirigido combinado.....	160
4.5.3. Tratamiento antimicrobiano dirigido según etiología.....	161
4.5.3.1. Bacteriemias por enterobacterias.....	161
4.5.3.2. Bacteriemias por <i>Staphylococcus aureus</i> .....	161
4.5.3.3. Bacteriemias por <i>Candida</i> spp.....	162

4.5.3.4. Bacteriemias por bacilos Gram negativos no fermentadores.....	163
4.6. Duración del tratamiento antimicrobiano.....	163
4.6.1. Duración del tratamiento antimicrobiano por etiologías.....	164
4.7. Mortalidad. Factores de riesgo asociados.....	165
4.7.1. Mortalidad. Análisis comparativo de los dos periodos.....	165
4.7.2. Factores de riesgo de mortalidad.....	165
5. Resumen de resultados significativos.....	166
VII. DISCUSION.....	169
1. Características de la población a estudio.....	170
2. Impacto del PRIOAM en el manejo de las bacteriemias del Hospital Universitario Virgen del Rocío.....	171
3. Evaluación de la calidad del tratamiento empírico según el foco de sospecha.....	176
3.1. Infecciones relacionadas con catéteres vasculares.....	176
3.2. Infecciones intra-abdominales.....	177
3.3. Infecciones del tracto urinario.....	178
3.4. Infecciones pulmonares.....	178
4. Tratamiento dirigido según agente etiológico.....	179
5. Mortalidad.....	180
6. Grado de aceptación del PROA por los médicos prescriptores.....	181
7. Limitaciones en el estudio.....	182
VIII. CONCLUSIONES.....	184
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	187
X. TABLAS.	

Tabla 1. Recomendaciones de la campaña para sobrevivir a la sepsis: resucitación inicial y diagnóstico.....	38
Tabla 2. Principales síndromes de las enfermedades infecciosas.....	44
Tabla 3. Factores predictores de bacteriemia.....	44
Tabla 4. Resumen de estudios sobre PROA y programas integrales de manejo de bacteriemia .....	78
Tabla 5. Actividad asistencial del Hospital Universitario Virgen del Rocío durante el año 2015.....	85
Tabla 6. Características generales de los 174 episodios de bacteriemia.....	115
Tabla 7. Causas de exclusión de los episodios de bacteriemia en el primer periodo.....	116
Tabla 8. Causas de exclusión de los episodios de bacteriemia en el segundo periodo.....	117
Tabla 9. Unidad de gestión clínica al ingreso en el primer periodo.....	118
Tabla 10. Distribución y frecuencia del foco de la bacteriemia en el primer periodo.....	119
Tabla 11. Etiología de las bacteriemias en el primer periodo.....	121
Tabla 12. Microorganismos multirresistentes en el primer periodo.....	122
Tabla 13. Distribución de los antimicrobianos utilizados en el TAE agrupados por familias, en el primer periodo.....	123
Tabla 14. Distribución de los betalactámicos en el primer periodo.....	123
Tabla 15. Distribución de las cefalosporinas en el primer periodo.....	124
Tabla 16. Distribución de las carbapenemas en el primer periodo.....	124
Tabla 17. Distribución de los aminoglucósidos en el primer periodo.....	124
Tabla 18. Distribución de los glucopéptidos en el primer periodo.....	125

Tabla 19. Distribución del TAE combinado en el primer periodo.....	125
Tabla 20. Tratamiento inicial integral apropiado en el primer periodo.....	126
Tabla 21. Características del tratamiento dirigido en el primer periodo.....	127
Tabla 22. Modificación del TAE en el primer periodo.....	128
Tabla 23. Etiología de las bacteriemias en las que se amplió el espectro antimicrobiano tras los resultados del hemocultivo, en el primer periodo.....	128
Tabla 24. Antimicrobianos utilizados en el tratamiento dirigido agrupados por familias, en el primer periodo.....	129
Tabla 25. Distribución de los betalactámicos en el primer periodo.....	130
Tabla 26. Distribución de las cefalosporinas en el primer periodo. ....	130
Tabla 27. Distribución de las carbapenemas en el primer periodo.....	130
Tabla 28. Distribución de los aminoglucósidos en el primer periodo.....	131
Tabla 29. Distribución de los glucopéptidos en el primer periodo.....	131
Tabla 30. Tratamiento antimicrobiano dirigido combinado en el primer periodo.....	131
Tabla 31. Características de las bacteriemias de los pacientes que fallecieron en el primer periodo.....	132
Tabla 32. Unidad de gestión clínica al ingreso en el segundo periodo.....	134
Tabla 33. Distribución y frecuencia del foco de la bacteriemia en el segundo período.....	135
Tabla 34. Etiología de las bacteriemias en el segundo periodo.....	136
Tabla 35. Microorganismos multirresistentes en el segundo periodo.....	137
Tabla 36. Distribución de los antimicrobianos utilizados en el TAE agrupados por familias, en el segundo periodo.....	137
Tabla 37. Distribución de los betalactámicos en el segundo periodo.....	137

Tabla 38. Distribución de las cefalosporinas en el segundo periodo.....	137
Tabla 39. Distribución de las carbapenemas en el segundo periodo.....	139
Tabla 40. Distribución de los aminoglucósidos en el segundo periodo.....	139
Tabla 41. Distribución de los glucopéptidos en el segundo periodo.....	139
Tabla 42. Distribución del TAE combinado en el segundo periodo.....	139
Tabla 43. Tratamiento inicial integral apropiado en el segundo periodo en el segundo periodo.....	140
Tabla 44. Características del tratamiento dirigido en el segundo periodo.....	141
Tabla 45. Modificación del TAE en el segundo periodo.....	142
Tabla 46. Antimicrobianos utilizados en el tratamiento dirigido agrupados por familias en el segundo periodo.....	143
Tabla 47. Distribución de los betalactámicos en el segundo periodo.....	143
Tabla 48. Distribución de las cefalosporinas en el segundo periodo.....	144
Tabla 49. Distribución de las carbapenemas en el segundo periodo.....	144
Tabla 50. Distribución de los glucopéptidos en el segundo periodo.....	144
Tabla 51. Distribución de las quinolonas en el segundo periodo.....	145
Tabla 52. Otros antimicrobianos en el segundo periodo.....	145
Tabla 53. Tratamiento antimicrobiano dirigido combinado en el segundo periodo.....	145
Tabla 54. Características de las bacteriemias de los pacientes que fallecieron en el segundo periodo.....	146
Tabla 55. Causas de exclusión: comparación de ambos periodos.....	147
Tabla 56. Tipo de adquisición de la bacteriemia: análisis comparativo de ambos periodos.....	148

Tabla 57. Gravedad de la presentación clínica de la bacteriemia: análisis comparativo de ambos períodos.....	149
Tabla 58. Foco de origen de la bacteriemia: análisis comparativo de ambos períodos.....	150
Tabla 59. Etiología de la bacteriemia: análisis comparativo de ambos períodos.....	150
Tabla 60. Bacteriemia por bacterias multirresistentes: análisis comparativo de ambos períodos.....	151
Tabla 61. TAE: análisis comparativo de ambos períodos.....	152
Tabla 62. Tipo de TAE combinado: análisis comparativo de ambos períodos.....	152
Tabla 63. TAE apropiado según foco de origen: análisis comparativo de ambos períodos.....	153
Tabla 64. Tratamiento inicial integral: análisis comparativo de ambos períodos.....	154
Tabla 65. Tratamiento inicial integral de las bacteriemias asociadas a catéter intravascular: análisis comparativo de ambos períodos.....	155
Tabla 66. Tratamiento inicial integral de las bacteriemias secundarias a infecciones intra-abdominales: análisis comparativo de ambos períodos.....	156
Tabla 67. Tratamiento inicial integral de las bacteriemias secundarias a infecciones del tracto urinario: análisis comparativo de ambos períodos.....	157
Tabla 68. Tratamiento inicial integral de las bacteriemias secundarias a infecciones pulmonares: análisis comparativo de ambos períodos.....	157
Tabla 69. Tratamiento inicial integral de bacteriemias secundarias a infecciones de piel y partes blandas: análisis comparativo de ambos períodos.....	158



Tabla 70. Características del tratamiento antimicrobiano dirigido: análisis comparativo de ambos periodos. ....	159
Tabla 71. Tratamiento antimicrobiano dirigido: análisis comparativo de ambos periodos.....	160
Tabla 72. Tratamiento antimicrobiano dirigido combinado: análisis comparativo de ambos periodos.....	160
Tabla 73. Tratamiento antimicrobiano dirigido en bacteriemia por enterobacterias: análisis comparativo de ambos periodos.....	161
Tabla 74. Tratamiento antimicrobiano dirigido en bacteriemia por <i>S. aureus</i> sensible a meticilina: análisis comparativo de ambos periodos.....	162
Tabla 75. Tratamiento antimicrobiano dirigido en candidemia: análisis comparativo de ambos periodos.....	162
Tabla 76. Tratamiento antimicrobiano dirigido en bacteriemia por bacilos Gram negativos no fermentadores: análisis comparativo de ambos periodos.....	163
Tabla 77. Duración del tratamiento antimicrobiano total y según vía de administración: análisis comparativo de ambos periodos.....	164
Tabla 78. Duración del tratamiento antimicrobiano apropiada por etiología: análisis comparativo de ambos periodos.....	164
Tabla 79. Días de duración del antimicrobiano por etiologías: análisis comparativo de ambos periodos.....	165
Tabla 80. Mortalidad: análisis comparativo de ambos periodos.....	165
Tabla 81. Factores de riesgo de mortalidad.....	166
Tabla 82. Resumen de los resultados estadísticamente significativos.....	166

## **II. ABREVIATURAS.**

- ACS: Asociada a cuidados sanitarios.
- AP: Atención primaria.
- ASP: Antimicrobial stewardship programs.
- ATB: Antibióticos.
- ATM: Antimicrobiano.
- AUC: Área bajo la curva.
- BLEE: Betalactamasa de espectro extendido.
- BUN: Nitrógeno uréico en sangre.
- CCEE: Consultas externas.
- CDC: Centros para el Control de Enfermedades.
- CIV: Catéter intravascular.
- CMI: Concentración mínima inhibitoria.
- Cmax: Concentración plasmática máxima.
- Cmin: Concentración plasmática mínima.
- Css: Concentración plasmática en estado estacionario.
- CV: Cardiovascular.
- DDD: Dosis diaria definida.
- ECDC: European Center for Disease Control and prevention.
- EEII: Enfermedades infecciosas.
- EI: Endocarditis infecciosa.
- EPA: Efecto post-antibiótico.
- EPC: Enterobacterias productoras de carbapenemasas.
- EPINE: Estudio de Prevalencia de Infección Nosocomial en España.
- ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.
- ESICM: European Society of Intensive Care Medicine.

- EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.
- FC: Frecuencia cardíaca.
- FR: Frecuencia respiratoria.
- GEIPC: Grupo de Estudio de Infección del Paciente Crítico.
- HC: Hemocultivos.
- IC: Interconsulta.
- IDSA: Infectious Diseases Society of America.
- IHI: Institute for Healthcare Improvement.
- i.m: Vía intramuscular.
- IPPBB: Infección de piel y partes blandas.
- ISC: International Society of Chemotherapy.
- ITS: Infección de transmisión sexual.
- ITU: Infección del tracto urinario.
- i.v: Vía intravenosa.
- KPC: *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas.
- MR: Meticilina resistente.
- MS: Meticilina sensible.
- NHSN: National healthcare safety network.
- ORL: Infección de origen otorrinolaringológico.
- PAS: Presión arterial sistólica.
- PCR: Proteína C reactiva.
- PIB: Programas Integrales de manejo de Bacteriemias.
- PK/PD: Farmacocinética y farmacodinámica.
- PLM: Polimicrobiana.

- PRIOAM: Programa Institucional para la Optimización del Tratamiento Antimicrobiano.
- PROA: Programas de Optimización de Antimicrobiano.
- PTA: Probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico.
- SAPS II: Simplified acute physiologic score.
- SCA: Síndrome confusional agudo.
- SCCM: Society of Critical Care Medicine.
- SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
- SHEA: Society for Healthcare Epidemiology of America
- SNC: Sistema nervioso central.
- SOFA: Sequential [sepsis-related] organ failure assessment.
- SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- TAE: Tratamiento antimicrobiano empírico.
- TAS: Tratamiento antimicrobiano secuencial.
- UCI: Unidad de cuidados intensivos.
- UGC: Unidad de gestión clínica.
- Vd: Volumen de distribución.
- v.o: Vía oral.
- VSG: Velocidad de sedimentación glomerular.

### **III. INTRODUCCIÓN.**

## **1. Bacteriemias. definición, incidencia y pronóstico.**

### 1.1. Definición.

La bacteriemia se define como la presencia de bacterias en la sangre. Constituye una de las complicaciones más graves de una infección localizada y una de las manifestaciones más importantes de las infecciones intravasculares. Es el reflejo de la diseminación hematógena desde un foco séptico. Puede estar causada por una infección de un catéter vascular o por una tromboflebitis séptica, y secundariamente puede originar una endocarditis infecciosa o metástasis sépticas. Todo ello explica la importante morbilidad y mortalidad asociada a este síndrome<sup>1-3</sup>.

Las bacteriemias se clasifican de diferentes maneras: según el lugar de adquisición de las mismas; la fuente de infección inicial u origen de la bacteriemia; y la gravedad de las manifestaciones clínicas al diagnóstico.

Según el lugar de adquisición se clasifican en bacteriemia adquirida en la comunidad, bacteriemia asociada a cuidados sanitarios y bacteriemia nosocomial.

- Bacteriemia adquirida en la comunidad. La bacteriemia se considera de adquisición comunitaria cuando el hemocultivo positivo se ha obtenido en urgencias o en las primeras 48 horas de hospitalización del paciente, en ausencia de relación con la asistencia sanitaria durante ese periodo<sup>2-7</sup>.
- Bacteriemia asociada a cuidados sanitarios. Se definen así aquellas secundarias a procedimientos diagnósticos o terapéuticos realizados de forma ambulatoria; bacteriemias en pacientes con sonda urinaria o catéter intravenoso domiciliario; bacteriemias en pacientes en hemodiálisis crónica o diálisis peritoneal; en pacientes ingresados en centros de larga estancia y residencias de ancianos; y en pacientes ingresados en hospitales de agudos durante más de 48 horas recientemente (de dos a 30 días antes del ingreso actual)<sup>2-5,8,9</sup>.

- Bacteriemia de origen nosocomial. La bacteriemia se considera de adquisición nosocomial, a) cuando el hemocultivo positivo se obtuvo a partir del tercer día de hospitalización, y el paciente no presentaba signos ni síntomas de infección al ingreso, b) cuando la bacteriemia que ocurren dentro de las primeras 48 h tras la hospitalización pero está directamente relacionada con algún tipo de manipulación invasiva realizada al ingreso en el hospital, como la colocación de un catéter intravascular o de una sonda vesical; c) cuando la bacteriemia sucede en la comunidad tras un alta reciente del hospital (en las 24 horas previas al nuevo ingreso)<sup>2-5,8,9</sup>.

Según el foco inicial de infección y origen se clasifican en bacteriemia primaria o secundaria.

- Bacteriemia primaria o de origen desconocido. Son aquellas en la que se desconoce el origen de la infección que provoca la bacteriemia.
- Bacteriemia secundaria. Más frecuentes, en las que la bacteriemia se desarrolla a partir de una infección localizada en un foco primario, que puede ser respiratorio, urinario, intra-abdominal o un dispositivo vascular entre otros, y puede o no, estar documentada microbiológicamente con el mismo microorganismo que ha sido aislado en el hemocultivo<sup>2,3</sup>.

En función de la gravedad de la presentación clínica la bacteriemia se clasifica en sepsis, sepsis grave y shock séptico<sup>4,10,11</sup>.

- Sepsis. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) desencadenado por una infección.
- Sepsis grave. Sepsis que conlleva disfunción orgánica, hipoperfusión que puede producir acidosis láctica, oliguria o alteración del nivel de consciencia, o



hipotensión resoluble con líquidos (presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg, o una reducción mayor de 40 mm Hg de la cifra basal).

- Shock séptico. Se considera shock séptico cuando la hipotensión persiste al menos durante una hora a pesar del uso adecuado de fluidos, precisando drogas vasoactivas para mantener la presión arterial.

La definición de sepsis se ha modificado recientemente, como respuesta al mayor conocimiento de la respuesta del huésped a la infección. El grupo de trabajo formado por expertos de la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) y de la Society of Critical Care Medicine (SCCM), han definido la sepsis como “la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia”<sup>12</sup>. La finalidad de este grupo de trabajo ha sido definir una nueva herramienta clínica que sustituya a los criterios de SIRS en el diagnóstico de los pacientes con sepsis, ya que estos criterios no están presentes en todos los pacientes con infección, y no necesariamente reflejan una respuesta anómala por parte del huésped que condicione una amenaza para la supervivencia, y, por lo tanto, resultan inespecíficos. Su trabajo concluye, que para la identificación de la disfunción orgánica, se debe utilizar la escala SOFA (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment). Una puntuación basal de cero puntos significa ausencia de disfunción orgánica previa a la aparición de la infección. Una puntuación de SOFA  $\geq 2$  refleja un riesgo de mortalidad global de aproximadamente un 10% en la población general. Además, han desarrollado una nueva escala, denominada qSOFA (quick SOFA), que incluye exclusivamente criterios clínicos fácil y rápidamente medibles pie de cama. Los criterios del qSOFA son: 1) Alteración del nivel de conciencia, definido como una puntuación en la escala de Glasgow  $\leq 13$ ; 2) Tensión arterial sistólica  $\leq 100$  mm Hg; y 3) Frecuencia respiratoria  $\geq 22$  rpm. Cuando al

menos 2 de los 3 criterios están presentes presenta una validez predictiva similar al SOFA para la detección de aquellos pacientes con sospecha de infección y probabilidad de presentar una evolución desfavorable. Recomiendan utilizar la escala qSOFA para los pacientes más estables, y la escala SOFA para aquellos con situación más crítica, como lo pacientes ingresados en UCI. Por último, el grupo de trabajo define shock séptico como “situación en el que las anormalidades de la circulación, celulares y del metabolismo subyacentes son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad”. Se identifica clínicamente por la necesidad de vasopresores para mantener una tensión arterial media  $\geq 65$  mm Hg y por presentar un lactato sérico  $\geq 2$  mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia. Esta situación refleja porcentajes de mortalidad superiores al 40 %<sup>12</sup>.

Por razones cronológicas, en esta tesis utilizaremos la clasificación inicial.

## 1.2. Incidencia.

La frecuencia de bacteriemia es elevada y varía dependiendo en gran parte de la población estudiada, y se incrementan progresivamente. Así la incidencia informada en tres estudios diferentes es de 10,3, 14,7 casos y 31,2 episodios/1.000 pacientes ingresados<sup>1,3,4</sup>. Y el incremento anual de la incidencia de bacteriemia se estima en un 8,7%<sup>4</sup>.

La bacteriemia de adquisición nosocomial y la asociada a cuidados sanitarios son muy frecuentes. Según datos del Estudio de Prevalencia de Infección Nosocomial en España (EPINE) y del Point Prevalence Study realizado en varios países europeos, la prevalencia de infecciones nosocomiales en los pacientes ingresados es del 7,1%; la bacteriemia supone la cuarta en frecuencia, con un 14,2% del total de las infecciones nosocomiales<sup>8,13</sup>. Los datos que se recogen de diferentes estudios son muy variables,

con porcentajes entre el 18% y el 61% para la bacteriemia adquirida en la comunidad, entre el 24% y el 37% para la bacteriemia asociada a cuidados sanitarios y de entre el 18% y el 41% para la bacteriemia nosocomial<sup>2,4,5</sup>.

El origen más común de la bacteriemia adquirida en la comunidad es la infección del tracto urinario (31-53%), seguido de la neumonía (12-27%), y de la infección intra-abdominal (5-22%); entre el 9% y el 25% de los casos el foco de origen es desconocido. En la bacteriemia asociada a cuidados sanitarios el foco de infección más frecuente sigue siendo el foco urinario (17-43%), seguido de la infección de catéter vascular (12-42%), la neumonía (11-16%), la infección intra-abdominal (12-20%), y entre el 12% y el 23% de los casos el origen de la infección es desconocido. En la bacteriemia nosocomial el foco más frecuente es el catéter vascular, 14-52%, seguido de foco urinario, 15-39%, neumonía, 7-16% y de la infección intra-abdominal, 9-14%; los casos con foco de origen desconocido varían entre un 15% hasta un 27% de algunas series<sup>2,4,5</sup>.

### 1.3. Pronóstico.

La morbilidad y mortalidad de la bacteriemia son elevadas y varían dependiendo de diferentes factores entre los que destacan el lugar de adquisición (comunitario vs relacionado con la asistencia sanitaria vs nosocomial)<sup>2,3,5,7,8,14</sup>; el origen de la bacteriemia<sup>2,14-23</sup>; el microorganismo responsable<sup>2,3,14,24-27</sup>; factores como la edad del paciente, la comorbilidad y la situación del sistema inmunitario<sup>2,20,21,24-28</sup>; de la gravedad de las manifestaciones clínicas al diagnóstico<sup>2,10,20,22,29</sup>; de la precocidad del tratamiento antibiótico adecuado<sup>10,11,20,29</sup> y de la curación o eliminación del foco de infección que origina la bacteriemia<sup>10,27,30,31</sup>. Estos factores se analizan a continuación con más detalle.

En este contexto, la mortalidad global de las bacteriemias oscila entre el 12 y el 21%<sup>2,5,7,32,33</sup>.

Las bacteriemias nosocomiales y las relacionadas con la asistencia sanitaria tienen mayor mortalidad bruta, 15-37% y 14-29% respectivamente, que las comunitarias, con tasas del 10-19%<sup>2,3,5,7,8,28,32</sup>.

El foco de origen tiene una gran influencia en el pronóstico de la bacteriemia. La mortalidad más elevada sucede en las bacteriemias de origen respiratorio (13-30%) y en las de foco desconocido (25-50%). Por el contrario, la menor mortalidad ocurre en las bacteriemias relacionadas con el catéter vascular (10-25%) o con la infección del tracto urinario (10-24,5%)<sup>14-23</sup>.

La mortalidad también varía según la etiología y el perfil de resistencia a los antibióticos<sup>2</sup>. Así la mortalidad de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (MS) es de 6,1-16% frente al 42,7% de mortalidad por bacteriemia por *S. aureus* resistente a meticilina (MR)<sup>24,25</sup>. Y la mortalidad de la bacteriemia por *Escherichia coli* es del 4,2-19,6%<sup>14,26</sup>, mientras que la de la candidemia sube hasta el 38-40%<sup>3,27</sup>.

La edad, el perfil de comorbilidades y el grado de inmunosupresión del paciente son también factores pronósticos. En un estudio diseñado para valorar la influencia de la edad en la sepsis se vio que los pacientes con más de 65 años tenían un riesgo añadido de mortalidad (OR 2,26 [IC95% 2,17-2,36])<sup>34</sup>. En un estudio de cohortes de pacientes con bacteriemia estratificados por la edad, los pacientes con edades comprendidas entre los 65 y 79 años presentaron mayor mortalidad (17%) que los pacientes menores de 65 años; y fue aún mayor en aquellos con 80 años o más (21%) aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa<sup>21</sup>. En un estudio sobre candidemia la edad superior a 60 años se asoció con mayor mortalidad (OR 3 [IC95%

1,15-7,82];  $p < 0,05$ )<sup>27</sup>. En otro estudio la mortalidad en pacientes con comorbilidad asociada fue del 35,1% vs 7,4% en pacientes sin comorbilidad<sup>28</sup>; finalmente también se ha descrito como factor pronóstico de mortalidad la presencia de enfermedades de base rápidamente fatales (McCabe I) (OR 11,9 [5,98-350];  $p < 0,001$ )<sup>24</sup>.

La presentación clínica de la bacteriemia tiene importancia pronóstica. En general, la mortalidad es mayor cuando se presenta como shock séptico que cuando lo hace como sepsis. En un estudio en el que se analizó dicha relación, la presencia de criterios de SRIS se asoció a mayor mortalidad (OR 2,2 [IC95% 1,1-4,4];  $p = 0,02$ ) que en los pacientes que no presentaban signos ni síntomas de SRIS, mortalidad que aumentaba conforme se añadían criterios de SRIS (14% en paciente que cumplían 2 criterios hasta el 36% en pacientes que cumplían 4 criterios)<sup>35</sup>. En el estudio sobre candidemia comentado anteriormente los pacientes con índice de Pitt igual o mayor a dos tuvieron más riesgo de muerte (OR 6,2 [IC95% 3,3-11,7]  $p < 0,01$ )<sup>27</sup>. Resultados similares se describen en bacteriemia por cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), y en aquellos con un valor del índice de gravedad SAPS II (Simplified Acute Physiologic Score) superior a 30 en las 24-48 horas previas a la extracción del hemocultivo, con un riesgo de mortalidad también mayor (OR 17,9 [2,2-170,4];  $p = 0,01$ )<sup>22</sup>.

Del mismo modo, es importante para el pronóstico la precocidad de inicio del tratamiento antimicrobiano<sup>2-4,10,11,20,29</sup>. En un estudio cuyo objetivo principal era valorar la supervivencia hospitalaria de los pacientes con shock séptico se encontró asociación entre el retraso del inicio del tratamiento antimicrobiano eficaz y la mortalidad hospitalaria (OR 1,12 (por hora de retraso) [IC95% 1,10-1,14];  $p < 0,0001$ ). En este estudio, la administración del tratamiento antimicrobiano eficaz, en la primera hora de hipotensión se asoció a una tasa de supervivencia de 79,9%. Por el contrario,

por cada hora de retraso en el inicio del tratamiento, la supervivencia disminuyó una media de 7,6% por cada hora de retraso en el inicio en las siguientes seis horas. El análisis multivariante confirmó que el tiempo de inicio del tratamiento antimicrobiano efectivo era un factor predictivo de supervivencia hospitalaria<sup>36</sup>.

Con los datos previos es posible realizar una estimación del impacto diario de las bacteriemias en un hospital, para así poder tener una imagen más concreta del problema de salud que las bacteriemias representan. De tal manera que en un hospital de 1.000 estancias/día, aproximadamente 1.200 camas, se diagnosticarán cada día 15 episodios de bacteriemia (si tomamos una densidad de incidencia media de 15 episodios/1.000 estancias) y tres pacientes fallecerán cada día como consecuencia de las mismas (tomando una mortalidad media del 20%).

Por todo ello, es natural el interés que las bacteriemias tienen en la investigación clínica. En los últimos años se han redactado numerosos documentos de consenso y guías clínicas de diagnóstico y manejo de las bacteriemias y candidemias con la finalidad de mejorar el pronóstico de los pacientes con esta frecuente y grave infección<sup>4,19,30,31,37,38</sup>.

A continuación, nos vamos a centrar en los factores pronósticos modificables de la bacteriemia, es decir aquellos en los que es posible intervenir para controlarlos y reducir la elevada mortalidad de estas infecciones.

## **2. Factores pronósticos modificables de los pacientes con bacteriemia.**

### **2.1. Tratamiento antimicrobiano.**

Antes de analizar la influencia pronóstica del tratamiento antimicrobiano, es conveniente definir los diferentes conceptos en los que se clasifica el tratamiento antimicrobiano:

- Tratamiento empírico y tratamiento dirigido. Se define como tratamiento empírico aquel que se inicia antes de conocer la etiología y sensibilidad del microorganismo responsable, con el diagnóstico de sospecha de bacteriemia. Se considera tratamiento dirigido aquel instaurado una vez que están disponibles los resultados microbiológicos, se tengan en cuenta o no<sup>39</sup>.
- Tratamiento adecuado y tratamiento inadecuado. El tratamiento antimicrobiano se considera adecuado cuando presenta actividad *in vitro* frente al microorganismo aislado, y se utiliza a la dosis, vía de administración y duración aceptadas por las guías de referencia. En caso contrario se considera inadecuado<sup>24-27,39-41</sup>.
- Simplificación del tratamiento. Es la modificación del tratamiento antimicrobiano que se realiza al conocer los resultados de los estudios microbiológicos y de sensibilidad antibiótica del microorganismo causante de la infección, eligiendo un antimicrobiano activo de menor espectro, considerando el contexto clínico del paciente, y las características de la infección<sup>42</sup>.

La influencia pronóstica del tratamiento antimicrobiano es bien conocida. Está demostrado que el tratamiento antimicrobiano inadecuado aumenta la mortalidad de los pacientes con bacteriemia<sup>2-4,10,20,29</sup>. En un estudio con 342 casos de bacteriemia, la mortalidad de los pacientes que recibieron tratamiento antimicrobiano inapropiado fue mayor que la de los que recibieron tratamiento antimicrobiano apropiado (51,2% vs 33,8%;  $p=0,03$ )<sup>43</sup>. Igual sucede en bacteriemias por bacterias Gram negativas (64% vs 19%;  $p<0,01$ )<sup>44</sup>. Y también se ha demostrado que la mortalidad de la bacteriemia por *S. aureus* aumenta cuando el tratamiento empírico no es adecuado (OR 45,8 [IC95% 1,6-50,6];  $p<0,0005$ )<sup>24</sup> y (86% vs 14%;  $p<0,0005$ )<sup>25</sup>. Al igual que en las

candidemias el tratamiento empírico inapropiado es un factor de mal pronóstico (OR 2,21 [1,12-4,35];  $p < 0,05$ )<sup>27</sup>.

La demora en el inicio del tratamiento antimicrobiano adecuado es uno de los principales factores de mal pronóstico modificables. De manera que varias guías de sociedades científicas describen mayores porcentajes de supervivencia en los pacientes que reciben tratamiento antimicrobiano adecuado precoz en la primera hora tras el diagnóstico<sup>2-4,10,20,29</sup>. Así en el estudio antes mencionado<sup>43</sup>, el inicio del tratamiento antimicrobiano adecuado fue más precoz en los supervivientes que en los pacientes fallecidos: 1 h [rango intercuartílico 0-4,1 h] vs 2,7 h [rango intercuartílico 0,3-6,2 h]  $p = 0,001$ .

El aumento en los últimos años de la resistencia bacteriana a los antibióticos ha reducido las opciones terapéuticas y aumentado el riesgo de que el tratamiento empírico sea inadecuado en los pacientes con bacteriemia, especialmente en centros donde las infecciones por bacterias multirresistentes son habituales<sup>6,45-47</sup>. En varios estudios con pacientes con bacteriemias por enterobacterias, fundamentalmente *E. coli*, el tratamiento antimicrobiano empírico inapropiado fue más común en pacientes con bacteriemia por cepas BLEE que en los pacientes con *E. coli* sensible, con datos de mortalidad del 50,9% en bacteriemias por cepas productoras de BLEE<sup>22</sup> (3) frente a una mortalidad por bacteriemia por *E. coli* sensible de 4,2%<sup>26</sup>. En otro estudio se ha descrito mayor mortalidad con tratamiento antimicrobiano inapropiado en las bacteriemias por *E. coli* multirresistente (RR 1,53 [IC95% 1,10-2,14];  $p = 0,033$ )<sup>14</sup>. Marchaim *et al* analizaron las bacteriemias por enterobacterias productoras de BLEE y demostraron que: a) el tiempo hasta el inicio del tratamiento antimicrobiano apropiado fue mayor en estas cepas en comparación con enterobacterias no productoras de BLEE ( $37 \pm 40$ h vs  $12,8 \pm 28$ h;  $p < 0,001$ ); b) el porcentaje de



tratamiento antibiótico apropiado en las primeras 48 horas fue menor en enterobacterias productoras de BLEE ( 44% vs 79%;  $p<0,001$ ); y c) la tasa de mortalidad fue mayor (30% vs 11%;  $p<0,001$ )<sup>48</sup>. En los últimos años han aparecido enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), enzimas que confieren resistencia a todos los betalactámicos, incluyendo los carbapenemas. En un documento publicado por el European Center for Disease Control and Prevention (ECDC) en 2013 se detectaron EPC en 36 de los 39 países europeos participantes, incluyendo España<sup>49</sup>. La mortalidad por infecciones por EPC es elevada, en los casos de infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) se han descrito tasas de entre un 18 y un 60%, siendo mayor en los pacientes con bacteriemia y con tratamiento antimicrobiano inadecuado<sup>50-52</sup>.

Los antimicrobianos son de los medicamentos más utilizados en el hospital (entre el 25 y el 41% de pacientes ingresado reciben tratamiento antimicrobiano, y hasta el 60% reciben una dosis de antibiótico)<sup>39</sup>. En un estudio multicéntrico realizado en varios países europeos (139 hospitales de 30 países), la media de consumo fue de 49,6 dosis diaria definida (DDD)/ 100 camas/día, con gran variabilidad geográfica<sup>53</sup>. En otro estudio realizado en Irlanda se recogieron cifras de 88 DDD/100 camas/día<sup>54</sup>. Datos de Méjico estiman cifras de 80 DDD/100 camas/día<sup>55</sup>. En una revisión realizada de los estudios publicados sobre consumo de antibióticos en los hospitales de agudos entre los años 1997 y 2013, la tasa agrupada de consumo en todo el hospital fue de 586 (DDD)/1.000 estancias/día para todos los antibacterianos (IC95% 540 a 632)<sup>56</sup>.

Este elevado consumo se asocia además a una alta tasa de prescripciones inadecuadas, con datos recogidos en la literatura de entre el 20% al 64% de los tratamientos instaurados en el hospital<sup>41,57-61</sup>.

Las razones por las que son tan elevadas las tasas de tratamientos inapropiados en la práctica clínica son múltiples; la falta de conocimiento de la epidemiología local por parte de los médicos prescriptores<sup>39</sup>, que en ocasiones puede variar dentro de un mismo hospital según áreas<sup>62</sup>; la escasez de alternativas terapéuticas en la era de las resistencias bacterianas, por la reducción drástica en la investigación y desarrollo de nuevos antimicrobianos. La formación deficiente en enfermedades infecciosas deriva por un lado, del aumento extraordinario de conocimientos sobre las infecciones, los microorganismos, incluidos los multirresistentes, y los antimicrobianos, en las últimas tres décadas, y por otro del escaso tiempo que en general se dedica a la formación continuada en enfermedades infecciosas en la mayoría de las especialidades. Por ello, mejorar el nivel de conocimiento entre los prescriptores mediante la formación dirigida, es clave para optimizar el uso de los antimicrobianos, alargar su vida útil y mejorar el pronóstico de los pacientes con infecciones graves<sup>39,63-64</sup>. Por último, el nivel de formación de los ciudadanos sobre los antibióticos, es otro factor que influye en el uso inadecuado de los mismos. Según el eurobarómetro, el nivel de formación sobre este tema de los ciudadanos de nuestro país está a la cola de Europa<sup>45</sup>.

Las consecuencias del uso inadecuado de los antimicrobianos, además de la mayor mortalidad ya comentada son: a) mayor morbilidad medida por la prolongación de la estancia hospitalaria, y por la mayor frecuencia de secuelas en las infecciones graves; b) efectos adversos directos, como reacciones alérgicas, intolerancia digestiva, hepatitis, y toxicidad renal entre otros; c) impacto ecológico sobre el paciente y la comunidad favoreciendo el desarrollo y diseminación de infecciones por bacterias multirresistentes, por *Clostridium difficile*, por *Candida* spp, y resistencias por la misma bacteria causante de la infección. A estas gravísimas consecuencias clínicas hay que añadir las económicas, pues todas ellas incrementan el gasto. La

relación entre el tratamiento antimicrobiano inapropiado y el aumento de los días de ingreso está documentada por múltiples estudios. Minton *et al* en un análisis de pacientes con bacteriemia encontraron una estancia media de 30,3 días (DS 8,6) en los pacientes con retraso o ausencia de tratamiento antimicrobiano apropiado, frente a 20,2 días (DS 4) en el grupo control con tratamiento<sup>65</sup>. Un estudio español también describió estancias hospitalarias mayores asociadas a antimicrobiano inapropiado ( $27,2 \pm 32,4$  días vs  $19,4 \pm 15,8$  días;  $p=0,017$ )<sup>66</sup>.

La diarrea por *C. difficile*, es la causa más frecuente de diarrea adquirida en el hospital y sigue incrementándose en los últimos años<sup>67</sup>. En un estudio retrospectivo descriptivo de pacientes hospitalizados con diarrea por *C. difficile*, recogidos desde enero del 2004 hasta diciembre del 2014, el 80% era de adquisición nosocomial, y el 91% relacionada con el consumo de antibióticos. Durante el periodo de estudio se incrementaron en 1,7 veces los casos de diarrea por *C. difficile*<sup>67</sup>. Los pacientes con infección por *C. difficile* tienen porcentajes de mortalidad y morbilidad altos, y consumen mayores recursos económicos<sup>62</sup>. El tratamiento antimicrobiano inapropiado es un factor de riesgo independiente (8,3% vs 1,9%;  $p=0,013$ )<sup>66</sup>. En un estudio de casos y controles el riesgo de muerte a los 30 días fue significativamente mayor en los pacientes con infección por *C. difficile* (OR 2,5 [IC 95% 1,8-3,5]), aunque la mortalidad de la diarrea por *C. difficile* es difícil de valorar debido a la importante comorbilidad que lleva asociada<sup>68</sup>.

La aparición de infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos es uno de los más graves problemas asociados al uso inadecuado de antimicrobianos<sup>61</sup>. En 2013 los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) elaboraron un informe sobre las “Amenazas por la Resistencia a los Antibióticos” en Estados Unidos, en el que estimaba que las infecciones por bacterias resistentes a antibióticos afectan

anualmente a 2 millones de personas, con una mortalidad asociada de al menos 23.000 personas cada año<sup>69</sup>. El ECDC estima en 25.000 muertes y 1.500 millones de euros los gastos en salud causados por las bacterias multirresistente cada año en Europa<sup>70</sup>. En un estudio de casos y controles en pacientes con bacteriemia por *E. coli*, el uso previo de antimicrobianos se asoció a la aparición de bacteriemia por *E. coli* BLEE (OR 2,3[IC 95% 1,4-4]; p=0,001), comparado con el grupo control de pacientes con bacteriemia nosocomial por *E. coli* no productora de BLEE<sup>71</sup>. El tratamiento antimicrobiano es también un factor de riesgo para la aparición de candidemia<sup>38,72</sup>. En un estudio multicéntrico español el 93% de los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico en el momento de la infección o durante los 14 días previos a la misma<sup>27</sup>. En el estudio CANDIPOP se observó la asociación de cepas resistentes a fluconazol en los pacientes que habían recibido previamente tratamiento con azoles (14,3% vs 3,5%, p<0,01) y la asociación con cepas resistentes a equinocandinas en aquellos que habían estado en tratamiento con ellas ((10% vs 1.8%; p<0,01)<sup>73</sup>.

Afortunadamente, el fenómeno de las resistencias bacterianas es reversible. En una revisión reciente de la Cochrane, se describe la disminución significativa de las infecciones por bacterias multirresistentes, asociada a distintas intervenciones para mejorar el uso de los antimicrobianos, realizadas en el contexto de los Antimicrobial Stewardship Programs (ASP)<sup>74</sup>.

El equivalente a los ASP en España son los Programas de Optimización de Antimicrobiano (PROA). La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), financiada por el Instituto de Salud Carlos III, junto con las autoridades sanitarias españolas, realizaron una serie de actividades destinadas a informar sobre la importancia del problema de la resistencia a los antibióticos y la

necesidad de acciones específicas encaminadas a tratar el problema. Estas acciones incluyeron reuniones educativas para los profesionales, comunicados de prensa y mensajes clave para el dominio público. Además, se publicó en la revista "Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica" un suplemento especial titulado "El uso prudente de los antimicrobianos en la práctica clínica", y una serie de tres editoriales de diferentes expertos con temas clave sobre el uso prudente de los antimicrobianos y la contención de la resistencia bacteriana<sup>75-78</sup>. Los objetivos y la metodología de un PROA se describen detalladamente más adelante.

## 2.2. Tratamiento del foco de infección.

Para la curación de la bacteriemia es clave el control del foco de infección<sup>2,10,27,30,31</sup>. La demora en la retirada del catéter es un factor de mal pronóstico en los pacientes con bacteriemia relacionada con catéter, que se ha asociado con mayor tasa de complicaciones y mayor mortalidad, que algunos estudios cifran de entre el 10% y el 30%<sup>18,19,30,31,79</sup>. Los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* tienen mayores tasas de mortalidad (34% vs 7%;  $p<0,001$ ) y de recurrencia (31% vs 8%;  $p=0,04$ ) cuando no se erradica el foco<sup>79</sup>. Además, la no retirada del catéter vascular es un factor de riesgo independiente de mortalidad (RR 2,3 [IC 95% 1,2-4,3];  $p=0,012$ ) y de prolongación de la clínica (5 días vs 2 días;  $p<0,001$ )<sup>80</sup>(5). En pacientes con candidemia secundaria a catéter, la no retirada del mismo es un factor de riesgo independiente de mortalidad en el análisis multivariante (OR 5,2 [2,6-10,6];  $p<0,01$ )<sup>27</sup>. Igualmente se ha descrito en los pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii*<sup>81</sup>. En un estudio español de infección intra-abdominal por *Candida* spp, en los pacientes con candidemia asociada, la ausencia de control del foco fue el único factor independiente de mortalidad a los 30 días, tanto en los

pacientes de UCI (OR 13,8 [IC 95% 2,6-72,9];  $p=0,002$ ) como en los de planta de hospitalización (OR: 6,5 [IC 95% 2,6-16,6];  $p\leq 0,001$ )<sup>82</sup>.

### 2.3. Tratamiento de soporte hemodinámico.

La demora en el inicio del tratamiento de soporte es un factor de mal pronóstico en los pacientes con sepsis grave o shock séptico<sup>10,20,29</sup>. En estos pacientes, un ensayo aleatorizado ha demostrado que el tratamiento de soporte precoz comparado con el tratamiento estándar reduce la mortalidad 30,5% vs 46,5% ( $p<0,009$ )<sup>83</sup>.

En un comité formado por 68 expertos de 30 organizaciones internacionales, entre ellas la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos y de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva, han establecido las recomendaciones en el tratamiento de la sepsis grave y shock séptico. Las medidas recomendadas que deben llevarse a cabo en las primeras seis horas se detallan en la tabla 1<sup>10,20,29</sup>:

Tabla 1. Recomendaciones de la campaña para sobrevivir a la sepsis: resucitación inicial y diagnóstico.

#### A. Resucitación inicial.

En presencia de hipotensión o lactato  $> 4$  mmol/L se debe iniciar la resucitación con un mínimo de 30 mL/Kg de cristaloides; se utilizarán vasopresores durante y después de la resucitación de líquidos; se deben mantener las medidas para conseguir los siguientes objetivos en las primeras seis horas:

- A) Presión venosa central de 8-12 mm Hg.
- B) Presión arterial media de  $\geq 65$  mm Hg.
- C) Diuresis 0,5 mL/Kg/H.
- D) Saturación venosa de oxígeno de  $\geq 70\%$  o Saturación venosa mixta de oxígeno  $> 65\%$ .
- E) Normalización de los niveles de lactato (en caso de acidosis láctica).

## B. Diagnóstico.

1. Recogida de al menos dos series de hemocultivos antes del inicio del antimicrobiano, siempre que no suponga un retraso en el inicio de éste (< 45 minutos).
2. Determinación de 1,3 D-Glucano, galactomanano y anticuerpo antimanano en caso de sospecha de candidemia.
3. Pruebas de imagen para determinar el foco de infección.

## C. Tratamiento.

1. Inicio precoz del tratamiento antimicrobiano (en la primera hora).

## D. Control del foco.

1. Se debe buscar y diagnosticar el origen de la infección para realizar un control del foco en las primeras 12 horas desde el diagnóstico de sepsis, siempre que sea posible.
  2. Cuando el paciente está muy grave, debe realizarse la intervención menos agresiva posible (por ejemplo, drenaje percutáneo de abscesos).
- 

### 3. Intervenciones asociadas a mejorar el tratamiento antimicrobiano.

#### 3.1. Formación del médico prescriptor.

La primera intervención que debe realizarse para mejorar los elevados porcentajes de uso inadecuado de antimicrobianos es la formación en el conocimiento de las enfermedades infecciosas y de los antibióticos. Las medidas educativas en el consumo de estos fármacos, tanto de la población general como de los profesionales sanitarios, se han planteado desde hace años por multitud de instituciones internacionales, pero deben continuarse en el tiempo y actualizarse para conseguir los objetivos de optimización del uso de antimicrobianos deseados<sup>45</sup>. Prescribir antimicrobianos de manera adecuada no es fácil, porque es necesario tomar la decisión correcta en cada una de las siguientes preguntas que surgen ante un paciente con

bacteriemia: ¿es probable el diagnóstico de bacteriemia en este paciente?; ¿cuál es su origen?; ¿cuál es la etiología más probable?; ¿cuál es la gravedad de las manifestaciones clínicas que presenta el paciente?; y ¿existen factores de riesgo para microorganismos resistentes a los antimicrobianos? Con las respuestas a las preguntas anteriores, y considerando factores intrínsecos del paciente como alergias medicamentosas, edad, peso, embarazo o lactancia, comorbilidades y tratamientos de base, funciones hepática y renal, llega el momento de responder a las siguientes preguntas: ¿cuál es el antibiótico más apropiado?, ¿está indicado el tratamiento de soporte hemodinámico? y ¿el control de foco de la infección?, ¿qué dosis es la adecuada? y ¿cuál es la vía de administración que se debe utilizar?, y finalmente ¿cuál es la duración indicada?. Solo si la respuesta a todas estas preguntas es correcta será adecuado el tratamiento empírico, así es fácil entender que una de cada dos prescripciones de antimicrobianos sea inadecuada<sup>39,63,84</sup>.

Tras la recepción del resultado del hemocultivo con la identificación del microorganismo responsable de la bacteriemia y la sensibilidad del mismo a los antimicrobianos, plantea nuevas cuestiones que es necesario responder para que el tratamiento antimicrobiano, ahora dirigido, sea también adecuado.

¿Cuál es el tratamiento antimicrobiano más adecuado, teniendo en cuenta el diagnóstico etiológico establecido con el resultado del hemocultivo? Pues aquél que responda correctamente a todas las preguntas que hemos planteado para el tratamiento empírico y sobre la dosis, vía de administración y duración.

Las actividades formativas se deben dirigir tanto a los médicos en formación, que también influyen en la adecuación de los antimicrobianos, como a los especialistas, y cubrir las demandas de todos los profesionales relacionados con el uso de antibióticos, reeditándolas periódicamente en función de los resultados y de las nuevas demandas



que aparezcan en cada centro<sup>39,64,85</sup>. En general la formación es multifacética, con diferentes actividades a destacar las siguientes. a) Sesiones educativas dirigidas a todos los clínicos prescriptores de antimicrobianos, generalmente organizadas por servicios o áreas, para orientar la información al campo de trabajo de cada uno de ellos, dirigida a los principales síndromes de las enfermedades infecciosas en su especialidad; b) consultoría o asesoría clínica, esta formación se realiza entre pares en torno a un caso clínico real, tiene carácter pedagógico no impositivo, y sistemático, revisando por el médico asesor, el experto, el síndrome clínico al que pertenece el caso y respondiendo el médico asesorado, el prescriptor, a la preguntas clave en la decisión y elección del tratamiento antibiótico; y c) la retroalimentación de los resultados del programa, es necesaria para mantener la tensión formativa, y ayudar a cambiar los errores adquiridos en la práctica diaria, y además muy útil pues los resultados, si se hacen bien las medidas, son muy positivos dado el punto de partida tan mejorable, y por ello son motivadores. Muchos estudios han analizado el impacto de este tipo de estas intervenciones en la adecuación de los antimicrobianos. Apisarntharak *et al* analizaron el impacto de una intervención en la que se asociaba la asesoría por clínicos expertos en enfermedades infecciosas con sesiones formativas sobre antibioterapia dirigidas al médico prescriptor, mostrando disminución del tratamiento antimicrobiano inapropiado (42% vs 20%; p<0,001); reducción del consumo de antibióticos (57 vs 49,8 DDD/1.000pacientes/día; p<0,001), y de microorganismos resistentes como *S. aureus* MR (48% vs 33,5%; p<0,001), *E. coli* BLEE (33% vs 21%; p<0,001), *K. pneumoniae* BLEE (30% vs 20%; p<0,001), y *A. baumannii* resistente a cefalosporinas de tercera generación (27% vs 19%; p<0,001)<sup>59</sup>. Un estudio realizado para valorar una intervención en un hospital con elevadas tasas de consumo de ciprofloxacino, obtuvo resultados similares. Se realizó una revisión de

las prescripciones de dicho antibiótico junto con sesiones educativas con los clínicos de las unidades seleccionadas para el estudio. Entre los resultados destacar el descenso significativo del consumo de ciprofloxacino del 71,3% (IC 95% 62,9-79,8) sin aumento de otros antimicrobianos; el aumento de las prescripciones apropiadas ( $p < 0,05$ ); y un descenso en las prescripciones no indicadas ( $p < 0,01$ )<sup>86</sup>.

Un reciente estudio australiano, mediante un sistema de entrevistas, analizó las causas por las que el manejo de los antimicrobianos seguía siendo subóptimo a pesar de la implantación institucional de PROA en los hospitales. Las entrevistas se dirigieron a directivos y gerentes de los centros, para conocer las causas desde el punto de vista de la dirección. Las conclusiones fueron: 1) La calidad en el uso de antimicrobianos, no se priorizaba frente a otras medidas por las restricciones económicas, porque los resultados clínicos son a largo plazo y más difíciles de cuantificar. 2) Las auditorías en el manejo de los antibióticos se consideraban una “carga” por la falta de confianza en los instrumentos que se utilizan para realizarlas, la ausencia de recepción de los resultados y, por tanto, de utilidad en la práctica clínica diaria. 3) Las actividades de retroalimentación y educación no estaban promovidas por la falta de tiempo de los clínicos, derivada de las múltiples agendas de educación y por la complejidad de la información implicada en los PROA. Y 4) La dificultad para influir en el comportamiento clínico de la prescripción, el conflicto frecuente entre profesionales cuando lo intentan, y como es natural, por falta de autoridad clínica de los directivos y gerentes sobre los médicos prescriptores<sup>87</sup>.

### 3.2. Indicación de tratamiento antimicrobiano empírico.

Cuando nos enfrentamos a un paciente con fiebre, la primera pregunta que debemos plantearnos es ¿realmente tiene una infección?, y si la tiene ¿cuál es la etiología más probable?

Se debe realizar una anamnesis detallada, que incluya sus antecedentes médicos y epidemiológicos, y una exploración física exhaustiva. En ocasiones un único signo puede darnos el diagnóstico del proceso. Este primer examen nos va a permitir ubicar a nuestro paciente en uno de los síndromes infecciosos (tabla 2), y decidir el tipo y el tiempo de cuidados que el paciente requiere: ambulatorio o en el hospital y en este caso en observación, en planta o en la UCI. Debemos solicitar las pruebas complementarias necesarias en función de la sospecha clínica, con reactantes de fase aguda que apoyan el diagnóstico de infección, pruebas de imagen, y cultivos de muestras biológicas, incluyendo los hemocultivos<sup>88</sup>.

Para el diagnóstico de bacteriemia se han descrito variables clínicas y analíticas predictoras, aunque ninguna de ellas por si sola tiene suficiente especificidad diagnóstica (tabla 3). Ante la sospecha clínica de bacteriemia está indicada la extracción de hemocultivos, antes del inicio del tratamiento antimicrobiano y siempre que sea posible; y se deben recoger otros cultivos en función de la sospecha del origen de la bacteriemia, como cultivo de orina, realizar cultivos diferenciales de catéter venoso, cultivo de líquido cefalorraquídeo, cultivo de absceso<sup>2,4,18,19</sup>.

El tratamiento empírico debe seleccionarse en función de la sospecha de foco de origen y las características basales del paciente, como se expone a continuación.

La valoración de la situación clínica es fundamental para la prioridad de inicio del tratamiento antimicrobiano; en caso de shock séptico o sepsis grave el antimicrobiano debe administrarse dentro de la primera hora desde el diagnóstico de

la clínica<sup>10</sup>. En pacientes sin datos de sepsis, estables hemodinámicamente, sin factores de riesgo, se puede esperar al resultado de los cultivos para iniciar el tratamiento antimicrobiano<sup>88</sup>.

Tabla 2. Principales síndromes de las enfermedades infecciosas.

Neumonía
Infección del tracto urinario
Infección intra-abdominal
Bacteriemia
Infección del SNC
Infección de piel y partes blandas
Infección osteoarticular
Infección genital e ITS
Síndrome diarreico
Fiebre sin focalidad

ITS: Infecciones de transmisión sexual; SNC: Sistema nervioso central.

Tabla 3. Factores predictores de bacteriemia (Adaptado de ref.2 y 4).

Población	VARIABLES
Pacientes ingresados >48h	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Clínicas: edad <math>\geq</math> 30 años, FC <math>\geq</math> 90 lat/min, T<sup>a</sup> <math>\geq</math> 37,8°C, Glasgow <math>\leq</math> 10, ingreso hospitalario <math>\geq</math> 10 días.</li> <li>- Analíticas: Leucocitos <math>\geq</math> 12.000 cel/<math>\mu</math>L.</li> </ul>
Pacientes hospitalizados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Clínicas: T<sup>a</sup> <math>\geq</math> 38,3°C, enfermedad de base rápidamente fatal, comorbilidad mayor, tiritonas, abdomen agudo, administración de fármaco i.v.</li> </ul>
Pacientes con síndrome febril de la comunidad ingresados en medicina interna	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Clínicas: síntomas de infección urinaria, T<sup>a</sup> <math>\geq</math> 38,3°C.</li> <li>- Analíticas: presencia de bandas, VSG <math>\geq</math> 70mm/H, plaquetas <math>&lt;</math> 200.000 cel/<math>\mu</math>L, glucosa <math>\geq</math> 140 mg/dL, urea <math>\geq</math> 50 mg/dL, PCR <math>\geq</math> 12mg/dL, albúmina <math>&lt;</math> 3g/dL.</li> </ul>
Pacientes con neumonía	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Clínicas: no ATB previo, enfermedad hepática, PAS <math>&lt;</math> 90 mm Hg, T<sup>a</sup> <math>&gt;</math> 40°C, FC <math>&gt;</math> 125 lat/min. FR <math>&gt;</math> 30 resp/min.</li> </ul>

- Analíticas: BUN > 30mg/dL, Sodio < 130 mmol/L, Leucocitos < 5.000 o > 20.000 cel/ $\mu$ L.

Pacientes con sepsis - Clínicas: no ATB previo, presentación focal, enfermedad hepática, catéter de Hickman, SCA, signos focales abdominales agudos.

Pacientes hospitalizados - Clínicas: ingreso hospitalario >14 días, PAS  $\leq$  90 mm Hg, T<sup>a</sup> > 38,5°C o < 35,5°C, edad > 70 o < 80 años.  
 - Analíticas: PCR > 10 mg/dL, creatinina > 1.3 mg/dL, Leucocitos > 10.000 cel/ $\mu$ L.

---

ATB: Antibióticos; BUN: nitrógeno ureico en sangre; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; PCR: proteína C reactiva; PAS: presión arterial sistólica; SCA: Síndrome confusional agudo; T<sup>a</sup>: temperatura; i.v: vía intravenosa; VSG: velocidad de sedimentación glomerular.

### 3.3. Elección del antimicrobiano.

Una vez evaluado al paciente y diagnosticado de síndrome de probable etiología infecciosa, y recogidas las muestras necesarias para los estudios microbiológicos, es el momento de decidir si está indicado el tratamiento antimicrobiano empírico. Para elegir la respuesta correcta es necesario conocer los antecedentes patológicos del paciente (enfermedades hepáticas, renales, inmunodeficiencias), considerar el foco de infección y la etiología más probable. Para ello es necesario conocer la epidemiología local, de la comunidad y del hospital<sup>88</sup>. Así, si se trata de una bacteriemia adquirida en la UCI habrá que prescribir un tratamiento antimicrobiano que cubra los microorganismos más frecuentes en esa área, como *Staphylococcus* spp, bacilos Gram negativos no fermentadores como *A. baumannii*, y *Candida* spp.<sup>3,4</sup>. La información de la epidemiología local, además de la distribución de bacterias en las diferentes infecciones y áreas de la comunidad y del hospital, ha de proporcionar la sensibilidad a los antimicrobianos. Por tanto, el tratamiento empírico más eficaz debe elegir el antimicrobiano más eficaz contra el patógeno probable, con una buena farmacocinética para el foco de infección, eligiendo las dosis más adecuadas, por la

vía más útil, durante el mínimo tiempo necesario y junto a las medidas necesarias para el control del foco de la infección<sup>88</sup>.

Las medidas de formación para mejorar el ejercicio de diagnóstico clínico imprescindible para el uso apropiado de los antibióticos, incluyen la realización de las guías locales de tratamiento antimicrobiano. Por ello, formando parte del Programa Institucional para la Optimización de tratamiento Antimicrobiano (PRIOAM), se redactaron unas guías de práctica clínica con información actualizada y adaptada a la epidemiología local sobre la profilaxis perioperatoria; el tratamiento antimicrobiano empírico y dirigido de las principales infecciones; la etiología, sensibilidad y distribución de las bacterias aisladas en 2013; las interacciones de los antimicrobianos con otros fármacos, y su coste diario<sup>89</sup>.

#### 3.4. Dosificación adecuada: vía de administración, dosis, forma e intervalo de administración.

La dosificación adecuada del tratamiento antimicrobiano implica la elección apropiada de la dosis, la vía de administración, el tiempo de administración, el número de veces al día que se debe administrar y la duración del tratamiento para esa infección en un paciente en concreto.

- a) La dosis. En la elección de la dosis del antimicrobiano influyen varios factores:
- 1) la vía de administración, no se emplea la misma dosis para la administración parenteral que para la oral;
  - 2) la edad del paciente, ya que la farmacocinética de los fármacos se ve afectada de diferente forma a lo largo de la vida del paciente;
  - 3) la función renal, ya que muchos de los antimicrobianos tiene eliminación por vía renal;
  - 4) función hepática, ya que estos fármacos pueden tener metabolismo a nivel hepático;
  - 5) posibles interacciones farmacológicas, sobre todo en fármacos

que comparten metabolismo por el citocromo p450; 6) la gravedad del cuadro, la sepsis grave y shock séptico, las infecciones del sistema nervioso central o las endocarditis entre otras, requieren alcanzar una elevada concentración del antimicrobiano en el foco de infección<sup>88,90</sup>.

- b) La vía de administración. La elección principal suele estar entre la vía oral o la vía parenteral. Los factores que deben tenerse en cuenta a la hora de elegir la vía de administración son la gravedad de la infección, para valorar la necesidad o no de mantener concentraciones plasmáticas elevadas; las condiciones fisiológicas del paciente; y el lugar de la infección, se requiere que la concentración del antibiótico supere varias veces la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo en dicho lugar. En general para el tratamiento inicial de la bacteriemia la vía de administración de elección es la intravenosa, y la oral para el tratamiento secuencial<sup>88</sup>.
- c) El tiempo de administración por vía intravenosa se clasifica en bolo, infusión prolongada o extendida, e infusión continua, como se explicará más adelante, y la elección entre ellas depende de las particularidades farmacocinéticas y farmacodinámicas (PK/PD) de cada antimicrobiano y del tipo de bacteriemia.
- d) El número de veces al día que se han de administrar los antibióticos está determinado por: la vida media del antibiótico, el valor de la CMI, el efecto post-antibiótico (EPA) y las concentraciones del fármaco en el sitio de infección, conceptos que se desarrollarán con detalle más adelante.
- e) La duración del tratamiento. El tiempo necesario para curar las bacteriemias depende del síndrome, de la etiología y del paciente. En general se realizan tratamientos más prolongados de lo necesario, como se analizará más adelante.

En el tratamiento antimicrobiano empírico la elección del antibiótico se realiza en base a las guías clínicas locales cuando existen o de las sociedades científicas en caso de no tener el hospital sus propias guías. A falta de la información microbiológica disponible en el momento de la instauración del tratamiento empírico, la dosificación del antimicrobiano, el intervalo entre dosis y la vía de administración se basará en el síndrome clínico para, como hemos explicado anteriormente, administrar el tratamiento más apropiado para la localización de la infección, la sospecha etiológica, la situación clínica del paciente y sus patologías y condiciones basales. También es importante conocer el perfil de seguridad, el perfil de resistencia de los microorganismos y el coste para poder recomendar, en cada caso, un tratamiento antibiótico<sup>88</sup>.

En el caso del tratamiento antimicrobiano dirigido la situación es distinta. Se realiza cuando se conocen los resultados de los estudios microbiológicos, la etiología de la infección y la sensibilidad a los antimicrobianos. En este momento, es necesario preguntarse desde el punto de vista de la mejorar del uso de los antibióticos, si el tratamiento empírico sigue siendo el más adecuado, o si por el contrario hay otro más eficaz, seguro o en caso de igualdad en los dos previos, de menor coste. Para responder a ello es necesario conocer las características de PK/PD de los antimicrobianos, y su coste. La decisión una vez realizada la valoración PK/PD, que se explicará más adelante, puede ser seguir igual tratamiento, modificarlo aumentando el espectro antibacteriano del mismo, o por el contrario reduciéndolo, esta acción se conoce como simplificación, aunque con frecuencia se refiere como “desescalamiento”, un anglicismo poco afortunado. La otra posibilidad es suspender el tratamiento antimicrobiano empírico y no indicar ningún otro antimicrobiano.



Para los antimicrobianos con actividad tiempo-dependiente, el efecto bactericida va a depender del porcentaje de tiempo en el que la concentración sanguínea de dicho antimicrobiano supere la CMI del microorganismo. Un ejemplo de ello son los betalactámicos, la eficacia clínica se correlaciona con el tiempo durante el que la concentración del antibiótico supera la CIM. El valor óptimo de tiempo mayor a la CIM varía según el microorganismo, el antibiótico y las características del sujeto, aunque para la mayoría de las infecciones se considera suficiente un tiempo mayor que la CIM superior al 40 o al 50% del intervalo entre dosis. Por ello se han estudiado diferentes pautas de administración con el fin de optimizar el tratamiento al máximo<sup>88,91,92</sup>. Un estudio reciente comparó diferentes regímenes de administración de piperacilina-tazobactam en el tratamiento de infecciones del tracto urinario por enterobacterias BLEE, incluyendo diferentes dosis en infusión corta de una hora, infusión prolongada en cuatro horas e infusión continua en 24 horas. Entre los resultados destaca que para valores de CMI elevados, mayores de 4mg/L, en *E. coli* BLEE, la administración en infusión corta de una hora no alcanzó > 80% de probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico (PTA); con una CMI de 8 mg/L, 16 mg/L y 32 mg/L, el objetivo de PTA > 80% se alcanzó con infusión prolongada de 4 horas; la infusión continua de 12 g al día alcanzó objetivos para CMI de 8 mg/L; y la infusión continua de 18 g al día, llegó a los objetivos para CMI de 16 mg. Por tanto deben evitarse en la medida de lo posible los regímenes de piperacilina-tazobactam en infusión corta en infecciones por bacterias con CMI elevadas<sup>93</sup>. En otro estudio se analizó el efecto in vivo del uso de meropenem en perfusión prolongada de seis horas, en las infecciones por KPC. Todos los pacientes recibieron terapia antimicrobiana combinada, en uno de los grupos asociada a meropenem en perfusión prolongada, cuya dosis se ajustó en función de la CMI de meropenem a KPC. Los resultados

clínicos analizados fueron la curación, el fracaso del tratamiento y la muerte por la infección. En el análisis univariado la optimización PK/PD de la exposición a meropenem fue el factor predictor de éxito clínico más importante (OR 10,5 [IC 95% 1,6-69,1];  $p=0,014$ ). Los resultados de este estudio demostraron que la perfusión prolongada de meropenem, ajustando la dosis a la CMI, puede conseguir resultados clínicos exitosos en el tratamiento de las infecciones por KPC, incluso con CMI > 64 mg/L, sin registrarse efectos adversos relacionados con el mantenimiento de una concentración plasmática en estado estacionario ( $C_{ss}$ ) elevada<sup>94</sup>.

### 3.5. Simplificación del tratamiento.

La simplificación del tratamiento persigue tratar solo la etiología de la infección, evitando alterar en la medida de lo posible la flora del paciente, es decir, reducir el impacto ecológico del tratamiento sin perder eficacia, y de esta forma reducir el riesgo de desarrollo de resistencias bacterianas en el paciente y en la comunidad. Por tanto, la adecuación del tratamiento empírico, que puede ser de amplio espectro, por otro del menor espectro posible, una vez que se disponen de los resultados de los estudios microbiológicos y del perfil de sensibilidades del patógeno aislado en el hemocultivo; también se deben tener en cuenta las características clínicas del paciente y de la bacteriemia<sup>42,95,86</sup>.

Garnacho *et al* evaluaron la seguridad y el impacto de la simplificación del tratamiento antimicrobiano en pacientes ingresados en UCI con sepsis grave y shock séptico. Su estudio demostró que la simplificación era un factor protector de mortalidad hospitalaria, en la muestra de pacientes total (OR 0,58 [IC 95% 0,36-0,93]) y en el grupo de pacientes en los que el tratamiento antimicrobiano empírico fue

adecuado (OR 0,54 [IC 95% 0,33-0,89]). Su efecto protector también se demostró para mortalidad a los 90 días<sup>97</sup>.

Una revisión de estudios observacionales y ensayos clínicos sobre el efecto de la simplificación del tratamiento en pacientes con bacteriemia encontró asociación con menor mortalidad (OR no ajustada 0,45 [IC 95% 0,30-0,67]), y menor fracaso clínico (OR no ajustada 0,44[IC 95% 0,26-0,82]). El análisis por separado de los estudios observacionales por un lado y los ensayos clínicos por otro, no confirmaron la asociación con la supervivencia, pero tampoco se encontró asociación con empeoramiento clínico<sup>95</sup>.

Otra revisión sistemática y metaanálisis reciente, incluyó 23 estudios que evaluaron la efectividad y la seguridad de la terapia de simplificación para una variedad de infecciones. Los dos estudios con neumonía comunitaria, que incluían pacientes con bacteriemia secundaria a la neumonía, mostraron una menor mortalidad a los 30 días en los pacientes en los que se realizó simplificación del tratamiento (OR 0,50 [IC 95% 0,29-0,87])<sup>96</sup>.

### 3.6. Tratamiento antimicrobiano secuencial.

Desde el inicio de la terapia antimicrobiana la vía de administración de elección para el tratamiento de las infecciones graves ha sido la intravenosa. En 1988, Nightingale *et al.*, plantearon la posibilidad de completar la pauta terapéutica con tratamiento oral en aquellos pacientes con buena evolución clínica, estableciendo las bases del tratamiento antimicrobiano secuencial (TAS)<sup>98</sup>. El TAS está indicado cuando existe mejoría clínica objetiva con estabilidad hemodinámica, defervescencia y descenso de los marcadores de inflamación, en pacientes que toleren la vía oral y siempre que exista una alternativa terapéutica oral adecuada para la infección<sup>99</sup>. Los

beneficios del TAS son: a) acorta la hospitalización de los pacientes; b) evita los problemas secundarios del acceso venoso; y c) reduce los costes del tratamiento de las bacteriemias. Los antimicrobianos con buena disponibilidad por vía oral hacen posible el TAS. En determinados síndromes el TAS ha demostrado su eficacia y seguridad, caso de la neumonía adquirida en la comunidad<sup>100,101</sup>, y del tratamiento antimicrobianos en los pacientes neutropénicos de bajo riesgo<sup>102,103</sup>. En la bacteriemia la experiencia con TAS es más escasa<sup>104,105</sup>.

La importancia del TAS en la mejora del uso de los antimicrobianos se refleja en un estudio realizado en hospitales europeos que incluía pacientes ingresados por infecciones de diferentes localizaciones, en el que el porcentaje de tratamiento antimicrobiano intravenoso inapropiado era elevado, 17,5% a 53,8% según los centros ( $p=0,001$ ), con una media de inadecuación del 20,9% en hospitales con programa de TAS frente al 50% del resto ( $p=0,001$ )<sup>106</sup>.

La SEIMC publicó en 2006 una guía para el tratamiento de los pacientes con bacteriemia, que incluía recomendaciones en la TAS (guía de recomendaciones en terapia antibiótica secuencial) para las siguientes infecciones: 1) Neumonía extrahospitalaria y nosocomial; 2) Infección intra-abdominal; 3) Neutropenia febril; 4) Infección urinaria alta; 5) Bacteriemia; 6) Infección de piel y partes blandas; 7) Infección osteoarticular; 8) Enfermedad pélvica inflamatoria. Por el contrario, no recomendaba el TAS en las siguientes: 1) Endocarditis estafilocócica izquierda; 2) Infecciones asociadas a material protésico; 3) Meningitis y absceso cerebral; 4) Abscesos y empiemas no drenados; 5) Mediastinitis; 6) Neumonía grave por *Legionella* spp; 7) Exacerbaciones graves de fibrosis quística; 8) Bacteriemias por *S. aureus* complicadas y bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*<sup>99</sup>.

En la neumonía comunitaria es donde mejor se ha validado esta estrategia terapéutica<sup>100,101,107</sup>. El uso de la TAS en la bacteriemia también ha sido analizado en varios estudios. El estudio Sequence, realizado en hospitales españoles, analizó la influencia de un algoritmo para el TAS en infección por microorganismos Gram positivos, con el objetivo principal de disminuir la estancia media hospitalaria. Se realizó con una cohorte retrospectiva, sin intervención, y una cohorte prospectiva, en la que se aplicó el algoritmo. Ambas incluyeron pacientes con bacteriemia e infección asociada a catéter intravascular. En la cohorte retrospectiva la comparación se realizó entre el grupo de pacientes con TAS, con modificación del tratamiento a vía oral, con los pacientes en los que todo el tratamiento fue administrado por vía intravenosa. La duración de la estancia hospitalaria fue más corta en grupo con TAS ( $6,9 \pm 11$  días vs  $30,6 \pm 53$  días;  $p=0,003$ ). La cohorte prospectiva se comparó con el grupo de pacientes sin TAS de la cohorte retrospectiva, con los siguientes resultados: el porcentaje de bacteriemias e infecciones por catéter intravascular fue significativamente mayor en la cohorte retrospectiva ( $57,8\%$  vs  $17,6\%$ ;  $p<0,001$ ; y  $33,3\%$  vs  $4,3\%$ ;  $p<0,001$ , respectivamente); en los pacientes con infección asociada a catéter intravascular de la cohorte prospectiva se realizó TAS con linezolid oral con éxito; el tratamiento intravenoso fue más prolongado en la cohorte retrospectiva ( $14 \pm 9,3$  días vs  $7,8 \pm 4,5$  días;  $p<0,001$ ); y la estancia media hospitalaria fue menor en la cohorte prospectiva ( $16,7 \pm 18,7$  vs  $23 \pm 13,4$  días;  $p<0,001$ )<sup>108</sup>. Otro estudio multicéntrico valoró la no inferioridad de linezolid en el tratamiento de las bacteriemias asociadas a catéteres vasculares en comparación con vancomicina. El grupo de linezolid inició tratamiento intravenoso, que se cambió a oral a las 24 horas cuando cumplía criterios para TAS; en los objetivos microbiológicos se cumplió el criterio de no inferioridad para las pruebas de curación, con un porcentaje de éxito del 86,3% en los pacientes con

linezolid y un 90,5% en el grupo control; en los objetivos clínicos también se cumplió la no inferioridad, con tasas de curación del 75,3% en el grupo de linezolid y 80,8% en el grupo control; e igualmente ocurrió en el análisis de seguridad, con efectos adversos en un 67,2% en el grupo de linezolid y un 63,4% en el grupo control, y una muerte en el grupo de linezolid y tres en el grupo control<sup>109</sup>. En el momento actual hay un ensayo clínico multicéntrico en desarrollo (estudio SABATO) con el fin de valorar si los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* no complicada se benefician del TAS, en términos de menor estancia hospitalaria, menor mortalidad por otras causas y menor tasa de complicaciones por el acceso intravenoso<sup>110</sup>.

### 3.7. Conceptos de farmacocinética y farmacodinamia (PK /PD).

La farmacocinética (PK) estudia la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos en los diferentes fluidos y tejidos del organismo a lo largo del tiempo, y construye modelos para interpretar estos datos y por tanto para valorar o predecir la acción terapéutica o tóxica de un fármaco. Maneja parámetros como la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>), la concentración plasmática en estado estacionario (C<sub>ss</sub>), la concentración plasmática mínima (C<sub>min</sub>), el volumen de distribución (V<sub>d</sub>) y el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC). Para conocer la distribución de un fármaco es preciso determinar la C<sub>max</sub> después de la administración de una determinada dosis, el tiempo requerido para alcanzar esa concentración, la semivida sérica, el porcentaje de unión a proteínas y la capacidad para difundir a diferentes tejidos, humores e intracelularmente. El conocimiento de los diferentes aspectos farmacocinéticos es esencial para concluir las posibilidades de que un antimicrobiano llegue al foco infeccioso. La farmacodinamia (PD) estudia los mecanismos de acción de los fármacos y los efectos bioquímicos/fisiológicos sobre

los microorganismos. Los antibióticos pueden inhibir el crecimiento y la multiplicación de los microorganismos (efecto bacteriostático) o pueden destruirlos (efecto bactericida). Esta diferente actividad está relacionada con el mecanismo de acción del antimicrobiano y con la concentración. Es importante resaltar que muchos antibióticos ejercen actividad antimicrobiana cuando después de una corta exposición al mismo, la concentración de éste ha desaparecido o disminuido por inactivación o eliminación; es lo que se denomina efecto post-antibiótico (EPA)<sup>111,112</sup>.

Los conceptos de PK/PD hacen, por tanto, más compleja la decisión del tratamiento y aumentan las posibilidades de que el antimicrobiano indicado sea inadecuado cuando no se dominan. Un tratamiento antimicrobiano es adecuado cuando el microorganismo responsable es inhibido a la concentración habitualmente alcanzada por el fármaco a la dosis habitual<sup>112</sup>. Se ha observado una reducción en la eficacia de vancomicina frente a aislados de *S. aureus* MR con CMI de vancomicina de 1-2 mg/L, que sugiere que pequeños cambios en la CMI pueden implicar una reducción en la eficacia del antibiótico; la mortalidad asociada a bacteriemia por *S. aureus* MR es superior cuando la CMI de *S. aureus* MR a vancomicina de  $\geq 2$  mg/l<sup>30</sup>.

### 3.8. Monitorización de los niveles plasmáticos de fármacos.

Se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos de aquellos antibióticos con un margen terapéutico estrecho, en los que las concentraciones terapéuticas están próximas a las tóxicas, como es el caso de los aminoglucósidos y de la vancomicina.

En 2006 se realizó una encuesta por El Grupo de Estudio de Infección del Paciente Crítico (GEIPC) de la SEIMC para conocer el grado de desarrollo de la monitorización de antibióticos en los hospitales españoles. Aunque el número de

encuestas cumplimentadas fue muy bajo; casi la mitad de los hospitales que lo hicieron tenían más de 500 camas y la mayoría de ellos (83,9%) realizaban determinaciones de concentraciones de uno o más fármacos, siendo por orden de frecuencia vancomicina (83,9%), seguido de amikacina (73,2%) y gentamicina (71,2%). Los hospitales de menos camas, no docentes o comarcales fueron los que menos presencia de técnicas de monitorización presentaron<sup>113</sup>.

En los últimos años han adquirido importancia clínica las relaciones PK/PD que se establecen entre las concentraciones plasmáticas de los antibióticos y la CMI de las bacterias, como la relación entre la C<sub>max</sub> y la CMI; el AUC y la CMI; y el tiempo durante el cual la concentración plasmática se encuentra por encima de la CMI. Esta relación PK/PD ha servido para establecer dianas terapéuticas con las que se obtiene la mayor efectividad del antimicrobiano, cuestión importante sobre todo en pacientes graves o con evolución desfavorable a pesar de tener prescrito un antibiótico adecuado<sup>113</sup>.

En el caso de los glucopéptidos, con actividad antibacteriana y prolongado efecto post-antibiótico, el parámetro que mejor predice la eficacia es el área bajo la curva inhibitoria (AUC) <sup>114</sup>. El European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) fija para *S. aureus* la relación  $AUC_{24}/CMI \geq 400$  para alcanzar concentraciones plasmáticas de vancomicina en rango terapéutico, recomendando concentraciones valle de vancomicina superiores a 10 mg/L siempre y cuando  $CMI = 1$  mg/L, o entre 15-20 mg/L para  $CMI \geq 2$  mg/L <sup>115</sup>. Se recomienda la monitorización en todo paciente con infecciones por *S. aureus* en tratamiento con vancomicina, sobre todo en pacientes críticos <sup>111,116</sup>. Cuando se administran dosis múltiples, las determinaciones de los niveles valle deben realizarse entre 30 y 60 minutos antes de la siguiente dosis; en base a la nefrotoxicidad se recomienda utilizar dosis suficientes



para mantener C<sub>min</sub> entre 15-20 mg/l o incluso superiores en caso de infecciones del sistema nervioso central. Otra estrategia de tratamiento es la administración en perfusión continua, con menor toxicidad y mayor estabilidad y rapidez para alcanzar concentraciones terapéuticas, precedida de una dosis de carga; esta pauta se ha relacionado con menor número de fallos terapéuticos que en régimen de dosis múltiples<sup>114</sup>.

### 3.9. Duración del tratamiento.

La duración del tratamiento antimicrobiano es importante ya que pautas demasiado cortas aumentan el riesgo de fracaso clínico o recaídas, y pautas muy largas se asocian con mayor riesgo de efectos adversos<sup>117</sup>, infección por *C. difficile*<sup>118,119</sup> y sobreinfecciones por microorganismo resistentes<sup>120</sup>. Varios estudios aleatorizados, comparando pautas cortas de tratamiento (igual o menor a 7 días) con la pauta estándar, han demostrado resultados similares en curación clínica y supervivencia en diferentes tipos de infección. En un estudio con pacientes con celulitis, la tasa de resolución de la infección fue igual en el grupo de pacientes con tratamiento con levofloxacino durante 5 días, 98% (43/44), y en el grupo de tratamiento con levofloxacino durante 10 días, 98% (42/43), ( $p > 0,05$ )<sup>121</sup>. En pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica, con un brazo de tratados durante 8 días y otro durante 15 días, no se encontraron diferencias significativas en mortalidad por cualquier causa (18,8% en pauta corta vs 17,2% en pauta larga), ni en la tasa de recurrencia de la infección (28,9% en pauta corta vs 26% en pauta larga)<sup>122</sup>.

Sobre la duración del tratamiento en pacientes con bacteriemia existen pocos datos.

En un estudio realizado en pacientes de UCI con bacteriemia se comparó la supervivencia entre un grupo con pauta corta de tratamiento (menor o igual a 10 días) y pauta larga (> 10 días) y se analizó la influencia de factores propios del paciente y relacionados con la infección en dichas pautas de tratamiento. No se encontraron diferencias significativas entre las características clínicas de los pacientes de ambos grupos, salvo que los pacientes con ciclos cortos eran ligeramente más jóvenes y con menor porcentaje de tratamiento inmunosupresor de base. La prevalencia de microorganismos resistentes fue similar, y la presencia de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* fue poco frecuente en ambos. Con respecto a la supervivencia, la regresión de Cox no mostró relación entre el ciclo corto y el riesgo a morir (HR 1,12 [IC95% 0,75-1,66]). Tampoco se encontraron diferencias significativas para el riesgo de recidiva de la bacteriemia entre los pacientes con pauta corta y larga (6% vs 8%;  $p=0,29$ )<sup>123</sup>.

En otro estudio con diseño de no inferioridad y aleatorizado a doble ciego, en mujeres con pielonefritis aguda, se comparó una pauta corta de ciprofloxacino 7 días con una pauta larga de 14 días. Se incluyeron 156 pacientes; en el brazo del tratamiento corto, dieciséis de los 73 pacientes (22%) tuvieron bacteriemia asociada, y en el brazo de pauta larga veintiséis de 83 (32%). Durante la primera semana todas las pacientes fueron tratadas con ciprofloxacino 500 mg vía oral dos veces al día, y en la segunda semana se aleatorizaban a ciprofloxacino 500 mg vía oral o placebo, dos veces al día. Al inicio del tratamiento, pudieron recibir una dosis de ciprofloxacino 400 mg intravenoso según criterio del médico. Todas tuvieron un seguimiento con controles de cultivo y analíticos a los 10-14 días de finalizar el antimicrobiano y a los 42-63 días. El objetivo principal del estudio fue comparar la eficacia y seguridad de ambas pautas a corto plazo, como objetivo secundario se

evaluó la eficacia a largo plazo. No se observaron diferencias significativas en las tasas de curación entre los pacientes con bacteriemia tratados con pauta corta y pauta larga (15 de 16 [94%] vs 25 de 26 [96%];  $p=0,623$ ), demostrándose la no inferioridad en el conjunto del ensayo<sup>124</sup>.

### 3.10. Interconsulta con un experto/especialista en enfermedades infecciosas.

El impacto de la interconsulta con un experto en enfermedades infecciosas para el manejo del paciente con bacteriemia está bien estudiado. En numerosos estudios se ha visto que mejora la optimización del tratamiento antimicrobiano, la adecuación de la dosis y de la vía de administración, el ajuste de la duración del antibiótico y en el cumplimiento de los estándares de calidad<sup>19,66,125-130</sup>. Estos estudios serán comentados con detalle más adelante.

## **4. Programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) e influencia de estos programas sobre las resistencias bacterianas.**

El aumento de las resistencias bacterianas ha reducido las opciones los antibióticos activos incrementando el riesgo de iniciar un tratamiento empírico inadecuado en los pacientes con bacteriemia<sup>6,45-47</sup>. Desde el descubrimiento de los antimicrobianos se ha comprobado que los microorganismos pierden su sensibilidad natural a estos fármacos a través de fenómenos de selección y transmisión de mecanismos de resistencia<sup>131,132</sup>. Los factores relacionados con este fenómeno son múltiples, desde el uso excesivo de antibiótico en seres humanos, animales y agricultura hasta los problemas con el control de las infecciones. La pérdida de sensibilidad a los antibióticos se ha resuelto, hasta hace poco, mediante el desarrollo de nuevos antimicrobianos. Sin embargo, las perspectivas de desarrollo de nuevos

antimicrobianos en la próxima década son escasas, por lo que este modelo no puede mantenerse. Esta situación se ha denominado “la crisis de los antibióticos” y se considera el paso previo a la “era post-antibiótica” en la que aumentará la mortalidad por infecciones graves<sup>39</sup>.

Para luchar contra las resistencias bacterianas y mejorar el uso de los antibióticos, las sociedades científicas (Infectious Diseases Society of America (IDSA), la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), la SEIMC, la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) y la International Society of Chemotherapy (ISC)) han recomendado el diseño e implantación de PROA<sup>39,63,64,133</sup>.

En 2007 la IDSA y la SHEA fueron pioneros al recomendar la necesidad de poner en marcha los “Antimicrobial Stewardship Programs” (ASP) para mejorar el uso de los antimicrobianos, y exponer cómo realizarlos. Los PROA son el equivalente al ASP en nuestro país. Son programas de mejora de calidad cuyo objetivo principal es optimizar el uso de los antimicrobianos, para mejorar su eficacia y reducir los efectos adversos, las infecciones por *C. difficile* y la aparición de resistencias antibióticas. Como objetivos secundarios, disminuir los costes sanitarios al evitar tratamientos innecesarios y complicaciones. Los PROA están diseñados principalmente para hospitales de agudos<sup>64</sup>.

Para que funcionen adecuadamente es fundamental que los PROA tengan apoyo institucional, sean llevados a cabo por equipos multidisciplinares, liderados por profesionales con conocimiento científico-técnico en el uso de antimicrobianos y manejo de las enfermedades infecciosas. Y que estén adaptados a las características de cada hospital, y ajustados a sus recursos técnicos y humanos<sup>39,63,64,133-135</sup>.

Debe evaluarse la situación de utilización de antimicrobianos y plantearse los objetivos a conseguir en cada caso, así como la forma de medirlos. Una vez establecidos los objetivos se debe planificar las intervenciones a realizar que, en función de su naturaleza, han sido clasificadas como: 1) Educativas, destinadas a la formación de los prescriptores sin estar desencadenadas por prescripciones individuales. Son aspectos fundamentales en el uso de antibióticos y, por tanto, deberían formar parte de las sesiones educativas, los siguientes: principios del buen uso de antibióticos en el hospital, consecuencias del uso inadecuado de los antibióticos, epidemiología microbiana, diagnóstico etiológico de los principales síndromes de las enfermedades infecciosas, tratamiento antimicrobiano empírico y optimización posterior del mismo, duración de los tratamiento antibióticos, optimización de la dosificación de antimicrobianos y uso de antibióticos en profilaxis quirúrgica. 2) Intervenciones restrictivas, que limitan el uso de terminados antimicrobianos. Existen diferentes estrategias: aprobación previa a la dispensación por el equipo de antibióticos, aprobación diferida, con evaluación posterior de la prescripción aprobando su continuidad o requiriendo un cambio de antibiótico, aprobación en función de una solicitud por escrito o informatizada específica, ordenes de retirada automáticas de fármaco o la rotación cíclica de antibióticos. En general se considera que estas medidas tienen efectos inmediatos en el control del consumo de antimicrobianos pero generan una sensación de pérdida de autonomía de los médicos prescriptores que provocan mecanismos o estrategias para obviar la restricción o derivan en que se obvie su utilización en los casos en los que estaría indicado para evitar la traba burocrática. 3) Medidas no impositivas de ayuda a la prescripción, que buscan una mejora continua de la calidad de prescripción teniendo en cuenta todos los factores que influyen en el manejo y prescripción de los antimicrobianos. Se trata

de facilitar herramientas a los clínicos para realizar prescripciones optimizadas de los antimicrobianos; entre estas herramientas destacan: a) las guías de tratamiento y profilaxis antimicrobiana, que pueden ser guías externas, de sociedades científicas, o guías locales, elaboradas por cada hospital de acuerdo con las guías externas pero adaptadas a las circunstancias epidemiológicas locales; b) las auditorías de optimización del uso de antibióticos, que evalúan la prescripción de antimicrobianos y elaboran recomendaciones centradas en los siguientes puntos: b.1) inicio precoz de antibióticos de espectro suficiente en pacientes con infecciones graves; b.2) optimización del espectro antibiótico cuando esté disponible el patrón de sensibilidades del microorganismo causal; b.3) establecer duraciones de tratamiento apropiadas; b.4) evitar el uso de antimicrobianos empíricos cuando la clínica no sugiere infección bacteriana; y b.5) evitar el uso de antimicrobianos parenterales, cuando tienen buena disponibilidad oral y no existe otro criterio para la administración intravenosa, promoviendo la terapia secuencial; c) consultoría a expertos en enfermedades infecciosas y programas de apoyo al manejo de determinados problemas infectológicos; diferentes estudios han demostrado que la consultoría a expertos en enfermedades infecciosas asocia una mejor evolución clínica y una menor mortalidad en procesos infecciosos graves, junto con una menor utilización de antimicrobianos de amplio espectro, un mayor porcentaje de optimización del tratamiento antibiótico y una realización más precoz de la terapia secuencial<sup>19,66,125-130,135</sup>. Ejemplos clásicos de programas activos de apoyo son los “programas de bacteriemia”, que funcionan en muchos hospitales españoles y están recomendados como complemento de los PROA (1) siendo importante señalar que un programa de bacteriemias no es un PROA; d) sistemas informáticos de apoyo a la decisión clínica en la prescripción de antibióticos, que deben aumentar la información

disponible al médico prescriptor para facilitar la elección del tratamiento; dentro de los aspectos del sistema con mayor posibilidad de éxito en la intervención destacan: que el sistema esté integrado en el proceso clínico, que aporte la recomendación en el momento y lugar de la toma de decisiones y que promueva acciones, no limitándose a aportar valoraciones. La buena utilización de estos recursos debe reforzarse creando un entorno de trabajo adecuado que facilite y refuerce prescripciones optimizadas, manteniendo la capacidad de decidir del médico prescriptor<sup>39</sup>.

En marzo de 2014 los CDC, en colaboración con el Institute for Healthcare Improvement (IHI), dieron a conocer una guía de recomendaciones para definir los PROA hospitalarios. Se identificaron siete elementos básicos para el programa: el compromiso de liderazgo; definir un único líder responsable de los resultados; un líder de farmacia; establecer intervenciones específicas para mejorar la prescripción; seguimiento del consumo de antibióticos y de la aparición de resistencias; presentación de informes a los prescriptores y los programas de educación<sup>85</sup>. El objetivo fundamental del PROA debe ser proporcionar un marco adecuado para la aplicación del mismo en los hospitales, sin que influya su tamaño o recursos. Para conocer la realidad de dichos programas en Estados Unidos se incluyeron preguntas relacionadas en la encuesta anual de seguridad del paciente, realizada por la National Healthcare Safety Network (NHSN). Entre los resultados a destacar se recogió que en la mayoría (94%) existía algún tipo de intervención destinada a mejorar la prescripción de antimicrobianos, las más frecuentes fueron la recomendación de tratamiento (77%), control de prescripción de determinados antibióticos con autorización previa (74%) y auditorias con *feedback* con los médicos prescriptores (63%). En el 59,9% existía un programa por escrito reconocido por el hospital. El 72% tenía un responsable del programa, e independientemente de ello, el 87% de los

hospitales contaba con un farmacéutico encargado de supervisar y mejorar el uso de los antimicrobianos. En el 62% se realizaban sesiones educativas sobre los PROA y en el 51% se llevaban a cabo un amplio conjunto de actividades relacionadas con los mismos. Destacar que el total de elementos básicos definidos para un PROA se cumplieron solo en el 39,2% de los centros; y fue más frecuente que estuvieran presentes en los hospitales con mayor número de camas y en los universitarios. En el modelo multivariante final los elementos relacionados con la presencia de un PROA completo fueron tener un programa por escrito reconocido por el centro (RR 7,2 [IC95% 6,1-8,4];  $p < 0,0001$ ), presupuesto específico para ello (RR 1,5 [IC95% 1,4-1,6];  $p < 0,0001$ ) y el ser un hospital universitario (RR 1,1 [IC95% 1-1,1];  $p = 0,029$ )<sup>85</sup>.

Para definir las características de los PROA en los hospitales europeos, se realizó una encuesta en 2015, dirigida a especialistas en enfermedades infecciosas, en microbiología clínica, y otros sanitarios que trabajasen en programas de control de infecciones. Los resultados a destacar fueron: un 58,4% (317/543) de los hospitales tenían sala de hospitalización de enfermedades infecciosas, con una media de 16 camas; en un 64,4% (365/536) se realizaba interconsulta por especialistas de enfermedades infecciosas; el 71,6% (406/538) tenían servicio de Microbiología clínica; y en el 70,9% (402/540) existía unidad independiente de Control de Infecciones. Tanto los datos de personal como del hospital que permitieron calcular el porcentaje de personal dedicado a las labores del PROA fueron recogidos en el 67,5% del total de encuestas (383/567). La mediana de ratio de médicos por cada 100 camas fue de 1,12 (Rango IQ 0,56-2,13); en los hospitales con PROA establecidos fue de 1,44 (Rango IQ 0,85-2,44); en España la ratio de médicos por 100 camas osciló entre 1 y 2. De los 260 encuestados que respondieron a la pregunta del personal



necesario para el buen funcionamiento de este tipo de programas, 135 (51,9%) afirmaron que eran necesarios más recursos<sup>136</sup>.

Otro estudio evaluó el desarrollo de PROA a nivel europeo mediante el análisis de indicadores de calidad. Dichos indicadores se identificaron mediante revisión bibliográfica; en un principio se recogieron 58, que fueron clasificados por un grupo de expertos, que finalmente escogió los diez mejores para describir y establecer un PROA hospitalario. Los indicadores seleccionados fueron: consejo a pie de cama por parte de un experto en enfermedades infecciosas o microbiólogo clínico; pase de sala regular de los miembros de un equipo multidisciplinar de control de antimicrobianos; auditoría clínica de cumplimentación de la prescripción según guías locales; listas de antibióticos actualizadas dos veces al año; guía de práctica clínica local actualizada dos veces al año; disponibilidad de guía de práctica clínica para tratamiento empírico; disponibilidad de guía de práctica clínica para profilaxis quirúrgica; programa oficial de PROA reconocido por el centro; nombramiento oficial de un miembro del programa en el comité de farmacia; sesiones de educación interactiva con los médicos prescriptores. Participaron en el estudio piloto 11 hospitales, siete universitarios y cuatro generales. La puntuación máxima para validar los indicadores fue de 58 puntos, pero no se alcanzó en ningún caso, con una puntuación media que varió de 32 a 50 puntos. Cuando el análisis se realizó solo con los diez indicadores fundamentales, la nota varió de cinco a diez, cumpliendo dos hospitales con todos los requisitos de un PROA hospitalario<sup>137</sup>.

En nuestro país, con el objetivo de conocer la realidad de este tipo de programas, se realizó una encuesta entre los miembros de los diferentes grupos de trabajo de la SEIMC entre septiembre y noviembre de 2009. Se recibieron 112 respuestas de 78 hospitales (51,6% de centros encuestados). Doce de ellos (15,4%) tenían más de 1.000

camas, en 28 (35,89%) entre 500 y 999 y 38 (8,71%) menos de 500 camas. Se confirmó que los PROA están presentes en los hospitales españoles, en 31 de los 78 encuestados (40%) existía algún tipo de actividad de mejora del uso de antibióticos; la mayoría de estos centros se encontraban en Cataluña (12 hospitales), Andalucía (5 hospitales) y Madrid (4 hospitales). A los facultativos que respondieron que en su centro tenían mecanismos de verificación y ejecución del cumplimiento de las normas de utilización de antimicrobianos se les propuso continuar la encuesta para describir con más detalles dichos PROA. En 21 de los 26 centros (81%) esta actividad tenía una antigüedad superior a los cinco años. En siete de los 26 (27%) la supervisión de los antimicrobianos era realizada por los servicios de Enfermedades Infecciosas y Farmacia; en cinco (19%) por el servicio de Farmacia de forma exclusiva y cuatro (15%) por Enfermedades Infecciosas. En el resto de los casos la coordinación estuvo a cargo de otras combinaciones de servicios incluyendo Microbiología, Medicina Preventiva, Medicina Interna y Unidades de Cuidados Intensivos. El ámbito de actuación fue hospitalario en la mayoría, 19 de los 26 (73%), con diferencias entre ellos en cuanto a los servicios en los que intervenían, siendo los más frecuentes en todos los casos los servicios quirúrgicos y el de menor actuación urgencias. La actividad más frecuente de este tipo de programas fue la restricción al acceso de antimicrobianos (69%) aunque no en el momento inicial de la prescripción, seguida de sesiones formativas (61%) y consejo antibiótico no solicitado (54%). Cuando se preguntó por la eficacia de dichas intervenciones, los encuestados consideraron el consejo antibiótico como la más eficaz (68,1%), seguido del recordatorio de fin de tratamiento (66,3%), las sesiones educativas y las órdenes automáticas de fin de tratamiento o suspensión por equivalentes terapéuticos. Se consideraba que el

programa estaba aceptado por el resto del hospital en el 72,1% de los casos, y que era útil/muy útil en el 60%<sup>63</sup>.

En un estudio realizado en el Hospital Ramón y Cajal se analizó el impacto de las recomendaciones realizadas por un experto en enfermedades infecciosas sobre las prescripciones realizadas en dos servicios, uno médico y otro quirúrgico, encaminadas a potenciar la terapia secuencial, reducir el empleo de aminoglucósidos, uso adecuado de los glucopéptidos y suspender los ciclos de antibióticos sin indicación. Las recomendaciones se dejaban por escrito en la historia clínica y comentaban con el médico responsable de cada caso cuando era posible. Se realizó una comparación entre el periodo en el que se llevó a cabo dicha intervención y un periodo con el mismo intervalo de tiempo del año anterior.

Se evaluaron 101 tratamientos y en 71 de ellos se recomendó alguna modificación del mismo. En un 39% suspenderlo, en un 31% pasar de vía intravenosa a oral, en el 24% reducir el espectro antimicrobiano y en el 6% ampliarlo. El 85% de estas recomendaciones fueron aceptadas por los médicos responsables de los pacientes, y el 80% de ellos consideró útil el programa. Los principales resultados clínicos del programa fueron: una disminución de la administración intravenosa, de 25,9 DDD/100 estancias en el periodo I (67% del consumo total) a 22,3 DDD/100 estancias en el II (54% del consumo total); un aumento de la vía oral de 12,5 DDD/100 estancias en el periodo I a 18,6 en el II; una disminución significativa de los casos de *S. aureus* MR, 3,7% por cada 100 ingresos en el periodo I y 0,8% en el periodo II, y *C. difficile*, 1.2% por cada 100 ingresos en el periodo I y ningún caso en el periodo II. Sin embargo, no hubo modificaciones en las cifras de mortalidad<sup>125</sup>.

Ugalde-Espiñeira *et al* publicaron un estudio, de diseño prospectivo de intervención cuasi-experimental, sobre el desarrollo de un PROA en un hospital

secundario español. En él se compararon fundamentalmente datos de consumo, y algunos indicadores clínicos, entre el periodo de intervención con el PROA establecido, y un periodo previo en el que el grupo PROA no había sido constituido. Destacan los siguientes resultados: el ahorro en gasto por antimicrobianos fue del 8,59% ( $p=0,049$ ) y el consumo expresado en DDD/100 estancias, disminuyó en 5,61% ( $p=ns$ ) entre los dos periodos; en el coste por proceso medio tras la implantación del programa se registró un descenso del 3,14% ( $p<0,001$ ). En los indicadores clínicos se observó un aumento en la estancia media (3,66 días vs 3,94 días) y una disminución de los reingresos (5,7% vs 4,48%), aunque en ambos casos sin diferencias estadísticamente significativa<sup>138</sup>.

En 2014 se publicaron los resultados alcanzados por el PROA institucional desarrollado en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, (PRIOAM), durante su primer año de implantación. El objetivo fue mejorar la utilización de antimicrobianos; mediante la aplicación de diferentes medidas de formación no impositivas, como las asesorías clínicas realizadas por un experto en enfermedades infecciosas, y la monitorización de indicadores de consumo de antimicrobianos, en DDD/1.000 camas/día. La actividad principal del programa consistió en un programa de formación dirigido a los médicos prescriptores del hospital, basado en entrevistas con asesoramiento clínico. La actividad fue realizada por un grupo de expertos clínicos seleccionados por el equipo del PRIOAM, que incluyó siete especialistas en medicina interna expertos en enfermedades infecciosas, seis intensivistas y cuatro pediatras. La evaluación se realizó sobre profilaxis perioperatoria, tratamiento antimicrobiano empírico y dirigido. El número de asesorías programadas fue proporcional al consumo de antimicrobianos de cada departamento; así, a los servicios con un consumo menor a 50 DDD se le asignó una asesoría semanal, para consumos de 50 a 100 DDD

correspondieron dos asesorías semanales y cuando el consumo fue superior a 100 DDD las asesorías fueron tres a la semana. Las asesorías se llevaron a cabo sin previo aviso, sobre un caso clínico real, y con el médico responsable del mismo. El objetivo principal fue mejorar las habilidades del médico prescriptor, y no únicamente cambiar el antimicrobiano. El asesor revisó con él las decisiones clínicas tomadas sobre el diagnóstico y el tratamiento del paciente, y se discutieron los principales aspectos siguiendo un cuestionario específico (ANEXO II). La indicación del antimicrobiano se consideró apropiada cuando se cumplieron todos los supuestos del cuestionario. Con el fin de homogeneizar las recomendaciones, los asesores emplearon las guías de tratamiento previamente elaboradas y realizaron reuniones de formación mensuales. Se evaluaron antibióticos y antifúngicos. Los datos fueron evaluados trimestralmente y comentados con cada servicio.

Se realizaron un total de 1.206 asesorías, con una media de 3,1 asesorías por médico; el número de asesorías por servicio se determinó en función del consumo de antibióticos. Se recogieron resultados favorables destacando la mejoría en la adecuación del tratamiento empírico progresiva, pasando del 55,1% de tratamiento inapropiado en el primer trimestre del programa al 33,3% en el cuarto trimestre (OR 0,64 [0,52-0,78]); mejoría también de la tasa de tratamientos dirigidos inapropiados, que se redujo del 46,6% al 21,6% (OR 0,57 [0,42-0,76]); y disminución progresiva del consumo de antibióticos, de 1.150 DDD/1.000 camas/día en el primer trimestre del año y 852 DDD/1.000 camas/día en el cuarto trimestre; esta reducción implicó una disminución de los gastos directos de antimicrobianos del 42%, con un ahorro calculado de 1.012.560 euros al final del año<sup>139</sup>.

En los últimos años se han comenzado a desarrollar este tipo de programas en países en vías de desarrollo, con las particularidades de sus sistemas sanitarios y la

diferencia de recursos que tienen. En la India se desarrolló un estudio con una primera fase en la que se analizó el consumo de antimicrobianos, se identificaron los puntos clave para la optimización de su uso, y se estableció un sistema informático para el registro y análisis de los datos. Con estos resultados se diseñó un PROA que se implementó en una segunda fase, con intervención semanal durante un mes, y una tercera fase, durante cuatro meses, en la que además se discutían diariamente todos los casos que precisaban modificaciones en el tratamiento antimicrobiano. Los resultados mostraron una disminución del número de antibióticos utilizados desde la fase 1 (2,37 (DS 1,04)) a la fase 3 (1,97(DS 1,21))  $p=0,03$ , y un descenso de DDD/1.000 camas/día para piperacilina-tazobactam, metronidazol, imipinem, meropenem, clindamicina, vancomicina y colistina. La aceptación de las recomendaciones fue del 100%<sup>140</sup>. En un hospital de Malasia se puso en marcha un PROA con auditoria prospectiva y retroalimentación con el médico prescriptor y medidas restrictivas para el uso de antimicrobianos seleccionados. Se realizaron sesiones educativas para mejorar el uso de los antimicrobianos, orientadas en función de los resultados que se fueron registrando. Al comparar el periodo post-implantación del programa con la situación previo se demostró una mayor adecuación de los antimicrobianos de uso restrictivo (166/253 vs 367/486;  $p=0,004$ )<sup>141</sup>. En otro estudio, realizado en Taiwán, se investigó el efecto de la implementación de un PROA en la UCI, analizando su impacto en consumo de antimicrobianos, incidencia de infecciones nosocomiales, tasa de reingreso en UCI, mortalidad bruta y mortalidad relacionada con la sepsis. Se recogieron datos durante once años. Sus resultados fueron una disminución del uso de antimicrobianos con el desarrollo del PROA ( $p<0,01$ ); menor duración del tratamiento antimicrobiano para todas las familias ( $p<0,001$ ), excepto para los antifúngicos ( $p=0,05$ ); menor tasa de reingreso en UCI

(1,5% vs 1,1%;  $p < 0,001$ ) y menor incidencia de infección nosocomial (15,1 [ IC 95% 13,4-16,7] vs 11 [IC 95% 10,3-11,8]  $p < 0,001$ ), sin embargo aumentó la proporción de infección nosocomial debida a infección por *A. baumannii* y *P. aeruginosa* resistentes a carbapenemas; menor mortalidad cruda (18,5% vs 14,9%;  $p < 0,001$ ); y menor mortalidad por sepsis (19,7% vs 16,5%;  $p < 0,001$ )<sup>142</sup>.

En resumen, con los datos publicados, los PROA han demostrado los siguientes beneficios en el manejo de los pacientes con enfermedades infecciosas:

1. Reducción de la mortalidad de los pacientes con infecciones graves
2. Mayor adecuación del tratamiento antimicrobiano empírico
3. Mayor adecuación del tratamiento antimicrobiano dirigido
4. Reducción de los efectos adversos, incluyendo las infecciones por *C. difficile*.
5. Reducción de las resistencias bacterianas y de las infecciones por microorganismos multirresistentes como *S. aureus* MR.
6. Reducción del consumo de antimicrobianos, medido en DDD/100 estancias/día.
7. Disminución del gasto en antimicrobianos y en el coste medio por proceso.

## **5. Impacto de los PROA en el manejo de los pacientes con bacteriemia.**

Con el objetivo de mejorar la tasa de supervivencia en la sepsis grave surgió en 2003 una campaña internacional (*Surviving Sepsis Campaign*), que establecía una serie de protocolos en el manejo de este síndrome en los servicios de cuidados intensivos (UCI). Para conocer el impacto de estas recomendaciones en los servicios médicos diferentes de la UCI se realizó un estudio en Reino Unido, en el Hospital Universitario de St. James de 1.400 camas. Se estudiaron las bacteriemias en un periodo de 6 semanas, recogiendo si el antibiótico prescrito era adecuado o no, y cualquier retraso en el inicio del mismo. Los errores de tratamiento que se

consideraron graves y asociados a mayor morbilidad y mortalidad se definieron como errores mayores, y se analizó su relación con la evolución clínica del paciente; fueron los siguientes: 1) un retraso en el diagnóstico de bacteriemia mayor de 48 horas, a pesar de existir dos o más signos de sepsis; 2) un retraso en el inicio del antimicrobiano apropiado mayor de 6 horas; y 3) la ausencia de tratamiento antimicrobiano eficaz a pesar de los hemocultivos positivos. En el 30% de los episodios (n=46) se encontraron errores mayores; el más frecuente fue el retraso de más de 6 horas en el inicio del antibiótico (29 casos); en 17 éste era inapropiado, y en 19 casos el antimicrobiano continuó siendo inadecuado a pesar de la información del hemocultivo. En siete casos no se estableció el diagnóstico de bacteriemia en las primeras 48 horas, con signos evidentes de sepsis. Como estrategia para corregir esta situación se realizaron sesiones educativas sobre el manejo de la sepsis, y se creó un equipo de control de las bacteriemias, que revisaba a los pacientes con hemocultivos positivos, revisaba las prescripciones y realizaba recomendaciones, cuando era necesario, a los médicos responsables. Tras esta intervención el porcentaje de errores mayores disminuyó del 30% al 8%, no hubo retrasos en el diagnóstico clínico y disminuyeron los retrasos en el inicio de la antibioterapia<sup>65</sup>.

Sobre los programas integrales de manejo de bacteriemias (PIB) disponemos en la literatura en general y en la española en particular de una importante fuente de información epidemiológica con multitud de estudios descriptivos de bacteriemias, según el agente etiológico, el lugar de adquisición y el perfil de sensibilidades; con datos sobre las comorbilidades asociadas, focos de infección, mortalidad y complicaciones<sup>19,24,25,27,30,31,48,71,81,143-145</sup>. Por el contrario, son escasos los estudios que evalúan la utilidad de los PIB, su impacto en los pacientes con bacteriemia y sus puntos de mejora para optimizarlos y conseguir el mayor beneficio de su intervención.



En la revisión bibliográfica realizada con dicho fin estos son los más destacados. En un estudio realizado en Denver, se comparó la evolución de las bacteriemias durante un periodo de tiempo anterior y posterior a una intervención protocolizada. Ésta consistía en asesoramiento rutinario de todos los hemocultivos positivos para *S. aureus* y un posterior seguimiento de la evolución, de las posibles complicaciones y del cumplimiento de los estándares de calidad establecidos para dicho síndrome. Aunque la consulta era obligatoria, el servicio responsable del paciente no estaba obligado a seguir las recomendaciones. Entre los resultados obtenidos hay que destacar el aumento de las consultas con enfermedades infecciosas (del 53% a un 90% de los casos,  $p < 0,001$ ), que éstas se realizaron de forma más precoz (3 días vs 2 días,  $p = 0,005$ ) y mayor frecuencia de ecocardiografía (57% vs 73%,  $p = 0,01$ ), con un diagnóstico más prematuro tanto de endocarditis infecciosa como de complicaciones metastásicas (33% vs 46%,  $p = 0,04$ ). Además, se cumplieron con los estándares de calidad con mayor asiduidad (40% vs 74%,  $p < 0,001$ ), con diferencias significativas frente al periodo previo, así como con el tratamiento antimicrobiano en cuanto a su duración (16 días vs 29 días,  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en cuanto al fracaso del tratamiento (cualquier tipo de fracaso (17% vs 12%,  $p = 0,27$ ), bacteriemia recurrente (7% vs 4%,  $p = 0,27$ ), infecciones metastásicas (4% vs 0,  $p = 0,07$ ), y muerte (9% vs 6%,  $p = 0,4$ )<sup>127</sup>.

En otro estudio realizado en un hospital universitario de Bélgica se analizó el impacto del PIB comparando los resultados obtenidos de forma prospectiva una vez implantado el programa, con los resultados previos, recogidos retrospectivamente, cuando el informe del hemocultivo y asesoramiento no se realizaba de forma protocolizada. El porcentaje de pacientes con tratamiento antimicrobiano empírico apropiado fue mayor en aquellos atendidos por el equipo de Enfermedades Infecciosas

frente a otros especialistas (78% vs 54%;  $p < 0,001$ ). En el análisis multivariante se confirmó la asociación de dicha intervención en la adecuación del tratamiento empírico. Ocurrió lo mismo al analizar el tratamiento dirigido (97% vs 89%,  $p = 0,008$ ) así como un mayor uso innecesario de antimicrobianos de amplio espectro en los pacientes atendidos por otras especialidades (9% vs 3%;  $p = 0,024$ )<sup>126</sup>.

Un estudio realizado en Australia evaluó si una revisión sistemática, realizada por el equipo del PROA, mejoraría el tiempo de inicio del tratamiento antimicrobiano óptimo de los pacientes con hemocultivos positivos. Para ello fueron aleatorizados en dos grupos; un grupo en el que se informaban los hemocultivos de forma rutinaria, tras las sesiones diarias con microbiología, y otro grupo en el que además se revisaron las historias clínicas y pruebas complementarias por parte del equipo del PROA, realizando recomendaciones de tratamiento cuando fueron necesarias a los médicos responsables de los pacientes. A las 24 horas de la extracción de los hemocultivos el tratamiento activo fue más frecuente en el grupo de intervención (HR 8,02 [IC95% 2,15-29,91];  $p = 0,002$ ); el tratamiento apropiado también fue más frecuente en el grupo de intervención (HR 1,95 [IC95% 1,13-3,38];  $p = 0,017$ ). A las 48 y 72 horas tras la extracción de los hemocultivos el porcentaje de pacientes con tratamiento óptimo fue mayor en el grupo de intervención; la mediana de tiempo hasta el inicio de dicho tratamiento fue 6,8 horas más corto en el grupo de intervención<sup>146</sup>.

En España se han realizado varios estudios. Uno de ellos, realizado en 12 hospitales terciarios analizó el impacto de la asesoría por programas de control de bacteriemia las bacteriemias por *S. aureus*. En todos ellos existían servicios o unidades de Enfermedades Infecciosas, y en cuatro programas de trasplante.

El estudio analizaba dos periodos. El primero en el que no existía intervención estructurada, se realizaba un informe precoz por parte del Servicio de Microbiología

de todos los hemocultivos positivos, primero del resultado de la tinción de Gram y luego del microorganismo aislado y del antibiograma, sin recomendaciones ni seguimiento posterior de los episodios. Y el segundo periodo, en el que además del informe del hemocultivo se realizaban recomendaciones por parte de enfermedades infecciosas, que se discutían con el médico responsable del paciente y se realizaba un seguimiento hasta que el paciente era dado de alta o fallecía. Previo a este periodo se hicieron sesiones educativas en los diferentes servicios, junto con cartas informativas a los responsables de cada uno de ellos, para explicar la intervención. Las recomendaciones se basaron en 6 indicadores de calidad, se realizaron listas de objetivos que se debían cumplimentar en cada visita por enfermedades infecciosas, junto con un resumen de la justificación de la intervención y material educativo. El seguimiento de las recomendaciones por el médico responsable del paciente era voluntario.

En los resultados se vio que la adherencia mejoró significativamente durante el período de intervención para todos los indicadores de calidad, excepto para el ajuste de la dosis de vancomicina a los niveles valle, y fue estadísticamente significativa al menos en dos de los indicadores en nueve de los centros participantes: mejor adherencia al seguimiento de los hemocultivos (61,2% vs 80,3%;  $p < 0,001$ ), mejor control del foco (70,2% vs 91,3%;  $p < 0,001$ ), mayor porcentaje de ecocardiografía (52,8% vs 73,3%;  $p = 0,002$ ), precoz utilización de cloxacilina (56,9% vs 71,3%;  $p = 0,009$ ) y mejor ajuste de duración del tratamiento a la complejidad de la bacteriemia (72,9% vs 85,2%;  $p = 0,006$ ). La mortalidad a los 14 días disminuyó durante el periodo de intervención (17,8% vs 11,3%;  $p = 0,04$ ); en el análisis multivariante la intervención se asoció de forma independiente a una reducción de la mortalidad a los 14 días (OR

0,49 [IC 95% 0,28-0,87]; p= 0,016) y a los 30 días (OR 0,59 [IC 95% 0,36-0,97]; p=0,04)<sup>130</sup>.

Otro estudio español recogió las bacteriemias durante un periodo de seis meses y las agrupó, de forma aleatoria, en tres grupos con intervenciones diferentes; en el grupo A se informaba el Gram de los hemocultivos positivos por teléfono y cuando estaba el resultado final con estudio de sensibilidades incluido se realizaba el informe escrito; en el grupo B, además de estas medidas se dejaba un informe en la historia clínica del paciente con el resultado, la valoración de la situación clínica del enfermo y las recomendaciones terapéuticas; y en el grupo C, además de todo lo anterior el experto en enfermedades infecciosas informaba personalmente al médico responsable del paciente.

Se analizaron la adecuación del tratamiento antibiótico empírico, el tratamiento dirigido y la mortalidad. La adecuación del tratamiento empírico fue similar en todos los grupos, y la prescripción inadecuada se relacionó, de forma significativa, con una estancia hospitalaria más prolongada (media 27,2 días, DS 32,4 días; p=0,017), mayor riesgo de diarrea nosocomial por *C. difficile* (8,3% vs 1,9%; p=0,013), mayor tasa de mortalidad global (30,8% vs 19,4%; p=0,025) y mayor riesgo de muerte por bacteriemia (23,3% vs 13,6%; p=0,031). El análisis multivariante reveló que el tratamiento empírico inapropiado fue un factor de riesgo independiente para mortalidad (OR 3,5 [IC 95% 1,5-8,2]; p<0,003).

El tratamiento antimicrobiano se dividió en tres periodos: periodo empírico, considerado las primeras 24 horas desde la extracción del hemocultivo, periodo precoz, constituido por el anterior más el periodo transcurrido hasta el resultado preliminar del antibiograma, y periodo tardío, que distaba desde el resultado definitivo del antibiograma hasta la finalización del tratamiento o pérdida del paciente. La

duración media del periodo precoz fue de  $4 \pm 1,6$  días, y la proporción de pacientes con tratamiento activo frente al microorganismo responsable mejoró desde el día 1 al 5, sin diferencias significativas entre los tres grupos. Durante el periodo tardío se recomendaron cambios en el tratamiento en el 52,3% de los casos del grupo B y en el 53,1% del grupo C, con una aceptación del 80% en el B y de un 95,3% en el C. Se registraron modificaciones en la adecuación del tratamiento entre un periodo y el otro en los tres grupos, grupo A, de 77,2% a 89%; grupo B, de 78,3% a 98,3%; y grupo C, de 73,6% a 97,1%. La proporción de días en la que el tratamiento era adecuado fue significativamente mayor para los grupos B y C (66,3% grupo A vs 92,1% grupo B vs 91,2% grupo C;  $p < 0,001$ ). También existió diferencia significativa en la media de DDD durante el periodo tardío de 16,4, 22,2 y 20,7 respectivamente ( $p = 0,003$ ). Las diferencias entre los tres grupos en la tasa de mortalidad, duración de estancia hospitalaria y otras variables secundarias no fueron estadísticamente significativas<sup>66</sup>.

También se ha analizado el impacto de la interconsulta a enfermedades infecciosas a demanda, sin estar integrada en un programa de bacteriemia ni en un PROA establecido. Dos ejemplos de ello son los siguientes estudios.

Lahey T. *et al* analizaron el impacto de la interconsulta de enfermedades infecciosas en el manejo de la bacteriemia por *S. aureus*, realizando un análisis comparativo del grupo en el que se realizó la intervención con el grupo estándar. Entre los resultados a destacar en el grupo de pacientes en los que se llevó a cabo la intervención hubo mayor porcentaje de hemocultivos de control (96,6% vs 67%,  $p < 0,01$ ), el antibiótico fue apropiado con mayor frecuencia (97,5% vs 88,1%,  $p < 0,01$ ), el control del foco fue más frecuente (35,2% vs 19,5%,  $p < 0,01$ ) y menor la probabilidad de fallecer por la bacteriemia (12,4% vs 22,1%,  $p = 0,05$ ), particularmente en los casos de bacteriemia por *S. aureus* MR (Hazard 0,3;  $p < 0,01$ )<sup>128</sup>.

En un hospital universitario de Suiza también se analizó el impacto de un programa de interconsulta por enfermedades infecciosas para el manejo de pacientes con bacteriemia. El objetivo fue analizar si los pacientes con bacteriemia se beneficiaban de la intervención, en términos de recibir un tratamiento antimicrobiano apropiado. Se consultó con enfermedades infecciosas en el 40% (n=41) de los casos, siendo la interconsulta significativamente mayor en las bacteriemias nosocomiales (p=0,001) y en pacientes de UCI (p=0,005). El inicio de antibioterapia óptima en pacientes sin tratamiento empírico tras recibir los resultados de los HC positivos fue significativamente mayor en los casos con asesoría por enfermedades infecciosas que en los que el tratamiento lo indicaban el resto de especialistas (100% vs 40%; p=0,0028). La administración del mismo se realizó a las  $4 \pm 2,5$  h del resultado del HC a todos ellos. El cambio de antimicrobiano a espectro más reducido también fue más habitual en los pacientes que recibieron asesoría por enfermedades infecciosas (100% vs 50%; p<0,001). No se encontraron diferencias significativas de mortalidad hospitalaria entre los dos grupos (6,5% sin interconsulta vs 19% con interconsulta; p=0,06)<sup>129</sup>.

Como acabamos de ver se han realizado diferentes estudios para conocer el impacto de distintas intervenciones para mejorar el manejo clínico de los pacientes con bacteriemia. Unas dirigidas a microorganismos específicos, otras a programas de bacteriemias más amplios, pero ninguna de ellas ha evaluado el impacto de un PROA integral, de un hospital sobre el manejo de las bacteriemias. En la tabla 4 se recoge un resumen de los mismos.

Tabla 4. Resumen de estudios sobre PROA y PIB en bacteriemia.

Hospital	Publicación	Miembros del equipo	Estrategia principal	Resultados
St.James; Reino Unido(78)	2007	Expertos en EEII	Asesoría + <i>feedback</i> . Sesiones educativas.	-No retrasos en el diagnóstico clínico. -Disminución de retrasos en el inicio de ATB.
Denver Health; EEUU (53)	2008	Expertos en EEII	Asesoría + <i>feedback</i> en bacteriemia por <i>S. aureus</i> .	-Aumento de las consultas con EEII de forma significativa. -Mayor frecuencia de Ecocardiografía. -Diagnóstico precoz de EI. -Mayor cumplimiento de estándares de calidad. -Mayor ajuste de duración del ATB.
Dartmouth-Hitchcock Medical Center; Líbano (54)	2009	Expertos en EEII	Asesoría en bacteriemia por <i>S. aureus</i> .	En el grupo de intervención por EEII: -Mayor porcentaje de HC de control. -Mayor frecuencia de ATB apropiado. -Mayor frecuencia de control del foco. -Menor probabilidad de muerte por bacteriemia.
University Hospital in Basel; Suiza (55)	2000	Expertos en EEII	Asesoría en pacientes con bacteriemia.	En el grupo con IC por EEII: -Mayor porcentaje de bacteriemia nosocomial y pacientes de UCI. -Mayor ajuste a ATB apropiado. -Reducción de espectro más frecuente.
Erasmé University Hospital; Bélgica (52)	1999	Expertos en EEII	Asesoría en pacientes con bacteriemia.	En el brazo de intervención por EEII: -Mayor porcentaje de ATB empírico apropiado. -Mayor porcentaje de ATB dirigido apropiado. -Menor uso de ATB de amplio espectro innecesario.

Multicéntrico; España (56)	2013	Expertos en EEII	Asesoría + <i>feedback</i> en bacteriemia por <i>S. aureus</i> . Sesiones educativas.	En el periodo de intervención: -Mayor frecuencia de HC de control. -Mayor frecuencia de Ecocardiografía. -Mejor control del foco de infección. -Utilización precoz de cloxacilina. -Mayor ajuste de duración del ATB. -Menor mortalidad a los 14 días.
Hospital Universitario Gregorio Marañón; España (57)	2004	Expertos en EEII	Asesoría por EEII, tres modelos: A. Informe oral por teléfono; B. Informe oral + escrito; C. Lo anterior + conversación con el médico prescriptor.	-Mayor porcentaje de días con ATB apropiado en los grupos B y C. -Mayor adecuación del TTº dirigido en los grupos B y C.
Alfred Hospital and Monash Medical Centre; Australia (88)	2016	Expertos en EEII + farmacéuticos clínicos	Asesoría + <i>feedback</i> en pacientes con bacteriemia	-Mayor frecuencia de ATB apropiado a las 24 horas del HC. -Mediana de tiempo hasta el inicio del TTº apropiado más corto

ATB: Antibióticos. EI: Endocarditis infecciosa. EEII: Enfermedades Infecciosas. HC: Hemocultivos. IC: Interconsulta. TTº: Tratamiento.



## **IV. FUNDAMENTOS E HIPÓTESIS**

## **1. Planteamiento del estudio.**

- a) Las bacteriemias son infecciones frecuentes y tienen una elevada morbimortalidad.
- b) El manejo clínico de los pacientes con bacteriemias es mejorable. Diferentes estudios han puesto de manifiesto las áreas de mejora, destacando el uso de los antimicrobianos por su influencia directa en el pronóstico de los pacientes con esta infección, e intervenciones específicas que mejoran el pronóstico de algunas de estas infecciones.
- c) Los PROA han demostrado que son útiles para mejorar el uso de los antimicrobianos en los hospitales y en menor medida en atención primaria. Pero no existen estudios que hayan analizado el impacto global de estos programas en las bacteriemias.
- d) La hipótesis de este estudio es que la puesta en marcha y desarrollo de un PROA global en todo el hospital, tendrá un impacto clínico positivo en los pacientes con bacteriemia, mejorando el uso de los antimicrobianos tanto en tratamiento empírico como dirigido.

## **2. Objetivos del estudio.**

### **2.1. Objetivo general.**

Analizar el impacto del PRIOAM (PROA del Hospital Universitario Virgen del Rocío) en los pacientes con bacteriemia.

### **2.2. Objetivos secundarios.**

Los objetivos secundarios son los siguientes:

- 2.2.1. Evaluar la calidad del tratamiento antimicrobiano empírico de los pacientes con bacteriemia según el de foco de origen.
- 2.2.2. Analizar la calidad del tratamiento antimicrobiano dirigido en los pacientes con bacteriemia, en etiologías seleccionadas.
- 2.2.3. Valorar la adecuación de la duración del tratamiento antimicrobiano en los pacientes con bacteriemia, en etiologías seleccionadas.
- 2.2.4. Conocer la influencia del PRIOAM en la mortalidad de los pacientes con bacteriemia.

## **V. MATERIAL Y MÉTODO**

## 1. Diseño.

Estudio cuasi-experimental en el que se comparan dos cohortes de pacientes con bacteriemia, una al inicio del Programa Institucional para la Optimización de Antimicrobianos (PRIOAM), durante los meses de septiembre a octubre del año 2011, y otra cuatro años después, durante los meses de septiembre y octubre del año 2015, ambas en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR).

## 2. Ámbito y población de estudio.

El HUVR es un complejo hospitalario de tercer nivel dotado de 1.177 camas de hospitalización, que atiende a una población de referencia como hospital básico de 554.981 personas, que asciende a una población de 1.901.617 personas como hospital de referencia provincial. En el año 2015 atendió 48.870 ingresos, 293.486 urgencias y 1.140.250 consultas externas. La estancia media fue de 6,49 días, con un índice de ocupación del 73,83% (tabla 5).

La población de estudio incluye a todos los pacientes adultos con bacteriemia durante los periodos de estudio, ingresados en los servicios médicos y quirúrgicos del HUVR y que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

Tabla 5. Actividad asistencial del HUVR durante el año 2015

<b>Área de Hospitalización</b>	<b>Total</b>
Camas	1177
Total de ingresos	<b>49937</b>
Ingresos urgentes	25496
Ingresos programados	23374
Estancia media	6,49 días
Índice de ocupación	73,83%

<b>Área de Urgencias</b>	
Urgencias atendidas	293.486
Urgencias/día	804
<b>Área quirúrgica</b>	
Intervenciones programadas ingresados	15.652
Intervenciones ambulatorias	25.135
Intervenciones urgentes	6.525
Total de intervenciones	<b>47.312</b>
<b>Área de CCEE</b>	
Primera consulta de AP	166.056
Interconsultas	198.776
Consultas sucesivas	775.418
Consulta/día	4.579
Total de consultas	<b>1.140.250</b>
<b>Partos</b>	<b>6.376</b>
Trasplantes de órgano sólido y hematopoyéticos	<b>388</b>

---

CCEE: Consultas externas; AP: Atención primaria.

### 3. Periodos de estudio.

El estudio tiene dos períodos de inclusión interrumpidos. El primer periodo de inclusión de los pacientes fue durante los meses de septiembre y octubre de 2011. El

segundo período de estudio fue durante los meses de septiembre y octubre, en 2015. Utilizamos los mismos meses del año, para evitar diferencias estacionales.

#### **4. Definición de episodio de bacteriemia. Criterios de inclusión y exclusión.**

4.1. Criterios de inclusión. Todo paciente con bacteriemia que durante el período de estudio cumplió los siguientes criterios:

- a) Diagnóstico de bacteriemia por hemocultivos positivos, informado por el Servicio de Microbiología. Se consideró que un paciente tenía una bacteriemia clínicamente valorable cuando cumplía al menos uno de los siguientes criterios<sup>4</sup>:
  - 1) presentar al menos uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), escalofríos o hipotensión arterial; 2) Aislamiento de un microorganismo, excluyendo los microorganismos considerados contaminantes, en al menos uno del total de hemocultivos, y con cuadro clínico compatible con bacteriemia.
- b) Estancia en áreas de urgencias, servicios médicos o quirúrgicos durante la extracción del hemocultivo, con ingreso hospitalario posterior en servicios médicos o quirúrgicos.
- c) Edad mayor de 16 años.

4.2. Criterios de exclusión. Se consideraron criterios de exclusión los siguientes:

- a) Edad menor o igual a 16 años.
- b) Muestras contaminadas: hemocultivos en los que se detecta crecimiento de uno o más microorganismos que no están causando bacteriemia verdadera, a juicio del Servicio de Microbiología.
- c) Extracción del hemocultivo durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos.
- d) Episodios con datos incompletos.

## **5. Fecha de inclusión en el estudio.**

La fecha de inclusión en el estudio de cada paciente ha sido el día de la extracción del hemocultivo positivo.

## **6. Fecha de fin de seguimiento.**

El seguimiento se realizó hasta el final del tratamiento antimicrobiano o hasta el *exitus letalis* cuando sucedió antes del fin del tratamiento.

## **7. Definiciones.**

### 7.1. Definiciones de los diferentes tipos de bacteriemias.

7.1.1. Bacteriemia adquirida en la comunidad. Se considera de adquisición comunitaria cuando el hemocultivo positivo se ha obtenido en urgencias o en las primeras 48 horas de hospitalización del paciente, en ausencia de actividad asistencial durante ese periodo que pueda haberla inducido<sup>2-7</sup>.

7.1.2. Bacteriemia asociada a cuidados sanitarios. Se definen así aquellas secundarias a procedimientos diagnósticos o terapéuticos realizados de forma ambulatoria; bacteriemias en pacientes con sonda urinaria o catéter intravenoso en domicilio; bacteriemias en pacientes en hemodiálisis crónica o diálisis peritoneal; en pacientes ingresados en centros de larga estancia y residencias de ancianos; y en pacientes ingresados en hospitales de agudos recientemente (de dos a 30 días antes del ingreso actual)<sup>2-5,8,9</sup>.

7.1.3. Bacteriemia nosocomial. La bacteriemia se considera de adquisición nosocomial, a) cuando el hemocultivo positivo se obtuvo a partir del tercer



día de hospitalización, y el paciente no presentaba signos ni síntomas de infección al ingreso, b) cuando la bacteriemia que ocurren dentro de las primeras 48 h tras la hospitalización pero está directamente relacionada con algún tipo de manipulación invasiva realizada al ingreso en el hospital, como la colocación de un catéter intravascular o de una sonda vesical; c) cuando la bacteriemia sucede en pacientes de la comunidad tras un alta reciente del hospital (en las últimas 24 horas)<sup>2-5,8,9</sup>.

7.1.4. Bacteriemia primaria. Se define como aquella bacteriemia confirmada que no es secundaria a infección en otro foco, según los criterios establecidos en la reunión CDC/NHSN<sup>4,147</sup>.

## 7.2. Programa Institucional para la Optimización de Antimicrobianos (PRIOAM).

El PRIOAM fue aprobado por la Comisión de Infecciones y Antimicrobianos en mayo de 2010 y se puso en marcha el 1 de enero de 2011. El PRIOAM, es un PROA de diseño propio, inspirado en las recomendaciones de la IDSA, y adaptado a las características estructurales, funcionales y culturales del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

El PRIOAM tiene 3 características fundamentales. 1) Es un programa institucional; este carácter institucional es imprescindible para su aceptación por todas las unidades del hospital, conseguir los recursos necesarios y para establecer los incentivos ligados a la consecución de objetivos que favorecen su aceptación. 2) Es un programa educativo. La formación y el conocimiento son la base fundamental para el buen uso de los antimicrobianos. La formación está dirigida al método clínico para establecer el diagnóstico sindrómico correcto y para evaluar la gravedad del paciente,

y al conocimiento de la epidemiología local y de los principios de la antibioterapia para elegir correctamente el antimicrobiano. Y 3) el PRIOAM es un programa ligado a resultados principalmente clínicos, no económicos, siendo el objetivo principal reducir la mortalidad y la morbilidad de los pacientes con infecciones.

Dada la falta de evidencias científicas sólidas de las medidas para la mejora del uso de antimicrobianos, el PRIOAM se planteó como un proyecto de investigación que se explica a continuación<sup>134</sup>.

7.2.1. Hipótesis. La optimización del uso de antimicrobianos en el hospital mediante un programa institucional tendrá como resultado beneficios en salud: a) reducción de la mortalidad de los pacientes con infecciones graves; b) reducción de la morbilidad de los pacientes con infecciones graves, incluida la estancia hospitalaria; c) reducción de los efectos adversos y, con ello, incremento de la seguridad del paciente; d) reducción de las resistencias bacterianas, y e) reducción de los costes económicos.

7.2.2. Material y métodos. Diseño, implantación, aplicación, evaluación, análisis y comunicación de los resultados del PRIOAM en el Hospital Universitario Virgen del Rocío. En la actualidad el programa está plenamente consolidado e integrado en la tarea diaria.

7.2.2.1. Carácter institucional. El PRIOAM es una iniciativa de la Comisión de Infecciones y Antimicrobianos del Hospital. Aprobado en la Comisión de Infecciones y Antimicrobianos, la Comisión Central de Calidad, el Consejo Asesor de Directores de Unidades Clínicas y la Dirección Médica. El PRIOAM es un programa institucional ligado a

incentivos, cuyo cumplimiento se incluyó como objetivo por primera vez en los Acuerdos de Gestión 2011 entre la Dirección Médica y las unidades clínicas, y desde entonces se ha realizado así cada año.

7.2.2.2. Equipo operativo multidisciplinar. Es el equipo responsable del programa, es dependiente de la Comisión de Infecciones, y está en estrecho contacto con el equipo para el control de la infección. Estaba formado inicialmente por una farmacéutica, un intensivista, un pediatra, un microbiólogo, un preventivista, un experto en documentación clínica y un infectólogo. En la actualidad el número de integrantes del programa se ha multiplicado, añadiéndose pediatras, enfermeras y más profesionales de las especialidades mencionadas.

7.2.2.3. Plan de formación o programa educativo. Consta de los siguientes elementos:

A. Documentación propia. Desarrollo de las siguientes directrices y guías clínicas para el uso de antimicrobianos: a) recomendaciones para la profilaxis perioperatoria con antimicrobianos; b) recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano empírico de los principales síndromes clínicos; c) guías para el diagnóstico y tratamiento dirigido de los principales síndromes clínicos y d) antimicrobianos de uso restringido.

Estos documentos se han realizado por la Comisión de Infecciones y Antimicrobianos, con la colaboración y el acuerdo de las principales

unidades y servicios implicados. Se ha actualizado la edición previa con datos de la epidemiología local estratificada por centros (Hospital Infantil, Hospital de Traumatología y Rehabilitación y Hospital General) y por áreas (UCI, áreas no UCI).

B. Asesoría dirigida. Es la actividad principal del programa educativo. Es llevada a cabo por un grupo de clínicos expertos seleccionados y coordinados por el equipo operativo del PRIOAM. Estos asesores del PRIOAM tienen en común el liderazgo clínico en manejo de los pacientes con enfermedades infecciosas en el área donde realizan la asesoría. Cada asesor realiza hasta 5 asesorías semanales en su área de responsabilidad, seleccionadas de forma aleatoria. El objetivo principal del asesor es mejorar la formación del médico prescriptor. La dinámica de trabajo incluye la revisión del tratamiento antimicrobiano junto con el médico prescriptor y los datos clínicos del paciente, y conjuntamente y de forma sistemática, responder a las siguientes preguntas clave sobre el tratamiento antimicrobiano en ese paciente concreto, y que son diferentes según la indicación del antimicrobiano haya sido para profilaxis quirúrgica, tratamiento empírico o tratamiento dirigido. Para ello hay tres modelos de ficha estructurada que se recogen en el ANEXO II.

Utilizarán como guía las recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano recogidas en los documentos de la Comisión de Infecciones y Antimicrobianos, y las mejores evidencias disponibles, tras lo cual el experto podrá reforzar las prescripciones apropiadas del

médico prescriptor y sugerirle cambios en las inapropiadas (<http://activos-salud.com/prioam/>).

C. Presentación. El PRIOAM, junto con la documentación señalada, se ha presentado oficialmente en las sesiones clínicas de cada una de las unidades clínicas y servicios del hospital.

D. Difusión. La documentación se ha difundido a todos los facultativos mediante correo electrónico en formato PDF, por correo interno en formato de tríptico de bolsillo, y las guías están disponibles en internet en la página web señalada más arriba. El PRIOAM se incluye en el plan de formación de los médicos internos residentes por la Comisión Local de Docencia.

E. Retroalimentación de la información. Los resultados se presentan y discuten con las diferentes unidades participantes, durante el espacio dedicado a las sesiones clínicas de cada unidad.

7.2.2.4. Evaluación y análisis del programa. La evaluación es clave para conocer si se han alcanzado o no los objetivos y dirigir las acciones a realizar. Los indicadores que se evalúan son los siguientes:

A. Mortalidad de los pacientes con bacteriemias.

B. Morbilidad. Estancia media de los pacientes con bacteriemia. Incidencia de diarrea asociada a *C. difficile*.

C. Resistencias bacterianas. Densidad de incidencia de infecciones por bacterias resistentes: *S. aureus* MR; *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y EPC; *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE.

D. Uso de antimicrobianos en DDD/100 estancias día. Global y por familias de antibacterianos y de antifúngicos.

E. Costes económicos. Gasto directo en antimicrobianos.

F. La evaluación de estos indicadores se realiza de forma global y estratificada por unidades, con una frecuencia trimestral y anual comparando los resultados con los del año previo, en el formato de series temporales trimestrales.

7.2.2.5. Comunicación de los resultados a las unidades clínicas y a la Dirección Médica, y publicación de los conocimientos generados.

### 7.3. Programa de bacteriemias.

El programa de bacteriemias está integrado en las actividades del PRIOAM. Dicho programa se realiza, desde el año 2003 entre los servicios de Microbiología y de Enfermedades Infecciosas. Los objetivos de este programa son: a) establecer el diagnóstico rápido de la bacteriemia, y de la etiología y sensibilidad a antimicrobianos de la bacteria u hongo causante de la misma, b) trasladar precozmente esta información a los facultativos responsables de la asistencia del paciente, y c) hacerlo por un experto en Enfermedades Infecciosas para conseguir el diagnóstico y el tratamiento óptimos.

A continuación, describiré la composición del equipo y funcionamiento del programa de bacteriemias.

7.3.1. Equipo del programa de bacteriemias: microbiólogos, farmacéuticos y clínicos expertos en enfermedades infecciosas.

### 7.3.2. Funcionamiento del programa en el día a día.

- Reunión presencial diaria, en días laborables, a las 12 a.m., en la que se informan todos los hemocultivos positivos de nueva aparición, resultados microbiológicos pendientes de etiología y perfil de sensibilidades a antimicrobianos de los mismos.
- Información telefónica por el microbiólogo a través del busca de enfermedades infecciosas a partir de las 13.00 h. y hasta las 20.00 h. los días laborables de los resultados que se producen durante ese período.
- Información telefónica por el microbiólogo al facultativo de guardia responsable de la unidad donde se encuentra ingresado el paciente con el hemocultivo positivo, durante las horas de guardia en los días laborables, 20.00 h a 8.00 h, y en los días festivos.
- Intervención clínica del experto en enfermedades infecciosas con la información microbiológica recibida. Un médico del servicio de enfermedades infecciosas informa del resultado del hemocultivo al médico responsable y junto con la información clínica que éste aporta y en su caso la exploración del paciente, realiza sus recomendaciones diagnósticas y terapéuticas.
- Seguimiento de los pacientes por los clínicos expertos en enfermedades infecciosas. El clínico experto en enfermedades infecciosas realiza el seguimiento clínico del paciente con bacteriemia, siempre de acuerdo con el médico responsable del paciente, recomendando el tratamiento a seguir cuando los datos de sensibilidades están disponibles, la necesidad de modificaciones en función de la evolución clínica del paciente, y la duración del tratamiento. Así como sobre las pruebas diagnósticas indicadas para

evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento. Toda esta información es recogida en la historia clínica del paciente.

7.4. Procedimiento normalizado de trabajo para la extracción, transporte y procesamiento de los hemocultivos.

7.4.1. Extracción de hemocultivos en los pacientes con sospecha clínica de bacteriemia por parte del personal de enfermería.

7.4.2. Transporte de los hemocultivos al laboratorio de Microbiología. Cada hemocultivo (dos frascos) con la sangre inoculada debe ser debidamente identificado y enviado al laboratorio de Microbiología. Cuando la recepción es en horario de día (de 8h hasta las 21h) inmediatamente se introducen en el sistema de hemocultivos; si las muestras se reciben en horario de noche (de 21h hasta las 8h) se almacenan hasta el día siguiente.

7.4.3. Procesamiento de las muestras en el Laboratorio de Microbiología. Se utiliza como sistema de hemocultivos el sistema BACTEC FX (Becton Dickinson, USA). La identificación y sensibilidad a los antimicrobianos se realiza mediante el uso combinado de los paneles MicroScan y espectrometría de masas (MALDI-TOF MS Bruker Daltonik GmbH, Leipzig, Alemania). La categorización clínica se basó en criterios de EUCAST. La detección de microorganismos BLEE se realizó mediante el método de doble disco en placas de agar Mueller-Hinton<sup>148</sup>.



## 7.5. Otras definiciones.

7.5.1. Criterios de sepsis. Los criterios utilizados en nuestro estudio son los que estaban vigentes cuando se diseñó y realizó el trabajo de campo y son los siguientes:

7.5.1.1. Sepsis. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica desencadenado por una infección<sup>10</sup>.

7.5.1.2. Sepsis grave. Sepsis que conlleva disfunción orgánica, hipoperfusión que puede producir acidosis láctica, oliguria o alteración del nivel de consciencia, o hipotensión resoluble con líquidos (presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg, o una reducción mayor de 40 mm Hg de la cifra basal)<sup>10</sup>.

7.5.1.3. Shock séptico. Se considera shock séptico cuando la hipotensión no responde al uso adecuado de fluidos y precisa de drogas vasoactivas para mantener la presión arterial, junto con alteraciones de la perfusión<sup>10</sup>.

Los nuevos criterios de sepsis, que han sido publicados recientemente<sup>12</sup>, están recogidos en la introducción de esta tesis.

7.5.2. Foco de riesgo de peor pronóstico. Se consideró foco de riesgo de peor pronóstico cuando el origen de la bacteriemia era pulmonar, intra-abdominal o desconocido<sup>15-17,20-22</sup>.

7.5.3. Microorganismos multirresistentes. La definición de multirresistencia se realizó siguiendo al ECDC y los CDC en 2008<sup>149</sup>. Se consideró que existía

multirresistencia cuando el microorganismo no era sensible a un agente o más de tres o más categorías de antimicrobianos. Las categorías de antimicrobianos fueron descritas previamente, y la resistencia a un solo agente de cada categoría se propuso como indicador crudo de resistencia antimicrobiana a toda la categoría. Todos los *S. aureus* MR se consideraron multirresistentes ya que la resistencia a oxacilina predice la no susceptibilidad a todas las categorías de betalactámicos con la excepción de las cefalosporinas anti-*S.aureus* MR. Se incluyeron *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Candida* spp, *S. aureus* MR, *Enterobacteriaceae* y *Enterococcus* spp. que cumplieran dicho criterio<sup>149,150</sup>.

7.5.4. Tratamiento inicial integral apropiado. Definimos este indicador compuesto por cinco variables, todas dicotómicas, y se consideró que el tratamiento inicial integral era apropiado cuando las cinco variables lo eran. Las cinco variables son las siguientes:

7.5.4.1. Recogida de muestras apropiada. Cuando se realizó la toma de cultivos en función de la sospecha clínica del origen de la bacteriemia. Así, por ejemplo, el urocultivo en caso de sospecha de infección de foco urinario como origen de la bacteriemia; o hemocultivos diferenciales a través del catéter y de sangre periférica en caso de sospecha de foco de infección de catéter vascular.

7.5.4.2. Erradicación del foco de infección de origen de la bacteriemia cuando esté indicado. Se consideró apropiado cuando se realizó drenaje de los

abscesos, colecistectomía, retirada del catéter vascular u otro tipo de intervención indicada para control del foco de infección.

#### 7.5.4.3. Tratamiento antibiótico empírico adecuado según las guías clínicas.

Se consideró adecuado si el antimicrobiano indicado en el momento de la sospecha de la bacteriemia se ajustaba a las recomendaciones de tratamiento empírico de las guías clínicas del hospital<sup>89</sup>. En caso de no iniciarse tratamiento antimicrobiano empírico se consideró apropiado cuando no existían datos de gravedad ni foco de origen de riesgo. En las guías del PRIOAM las recomendaciones del tratamiento empírico están basadas en datos microbiológicos locales, que se actualizan anualmente y que están accesibles en la misma página web<sup>89</sup>. En el primer período de estudio, las guías estaban accesibles solo en la intranet del hospital. En el segundo período, actualizadas a fecha de 2014, estaban accesibles en internet <http://activos-salud.com/prioam/>.

#### 7.5.4.4. Dosis y vía de administración adecuadas. Si la dosis del antimicrobiano y vía de administración son las más adecuadas según las características del paciente, el foco de origen de la bacteriemia y las complicaciones asociadas.

#### 7.5.4.5. Precocidad de inicio del tratamiento empírico. Se consideró apropiada cuando el tratamiento se instauró en las primeras seis horas

que siguieron al diagnóstico de bacteriemia, y en los primeros 60 minutos en los casos de shock séptico<sup>10,11,20</sup>.

7.5.5. Adecuación del tratamiento antimicrobiano al diagnóstico microbiológico, incluido el antibiograma. Se consideró adecuado cuando se indicó el mejor tratamiento posible conforme a los resultados del antibiograma.

7.5.6. Modificación del tratamiento empírico. Se consideró que existía modificación a cualquier cambio realizado sobre el tratamiento empírico.

7.5.7. Tratamiento dirigido apropiado. Se consideró apropiado cuando el antimicrobiano era activo frente al microorganismo aislado en el hemocultivo y ajustado a las recomendaciones de tratamiento dirigido de las guías clínicas del hospital<sup>89</sup>.

7.5.8. Precocidad del tratamiento dirigido apropiada. Se consideró apropiada cuando el tratamiento dirigido se prescribió en las primeras 24 horas tras el diagnóstico microbiológico.

## **8. Variables y protocolo de recogida de datos.**

### **8.1. Variables recogidas.**

Se ha diseñado un protocolo de recogida de datos que incluye las variables a continuación especificadas con sus correspondientes categorías. Este protocolo ha sido cumplimentado por la investigadora, a partir de la información consignada en la historia clínica y en el laboratorio de Microbiología.

8.1.1. Fecha de ingreso y fecha de alta hospitalarias (dd/mm/aaaa).

8.1.2. Unidad Clínica de ingreso:

- Medicina Interna.
- Enfermedades Infecciosas.
- Otras unidades Clínicas Médicas.
- Unidades Clínicas Quirúrgicas.
- Unidad de Cuidados Intensivos.

8.1.3. Fecha de la bacteriemia (dd/mm/aaaa).

8.1.4. Variables relacionadas con la bacteriemia:

8.1.4.1. Etiología. Se han recogido todos los microorganismos aislados en sangre excepto las bacteriemias causadas por estafilococos coagulasa negativa. Las bacterias incluidas son: *S. aureus* sensible a meticilina (MS) y resistente a meticilina (MR), *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, otros cocos Gram positivos, Enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp), Bacilos Gram negativos no fermentadores (BGNNF) (*Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp, *Stenotrophomonas maltophilia*) y *Candida* spp.

8.1.4.2. Foco de origen de infección de la bacteriemia:

- a. Catéter intravascular.
- b. Infección pulmonar.
- c. Infección urinaria.

- d. Infección intra-abdominal.
- e. Infección de piel y partes blandas.
- f. Endocarditis infecciosa.
- g. Origen desconocido.
- h. Otras.

8.1.4.3. Tipo de adquisición de la bacteriemia:

- a. Nosocomial.
- b. Asociada a cuidados sanitarios.
- c. Comunitaria.

8.1.4.4. Gravedad de la infección:

- a. Sepsis.
- b. Sepsis grave.
- c. Shock séptico.

8.1.5. Variables relacionadas con el tratamiento antimicrobiano empírico:

Fecha de inicio del tratamiento antimicrobiano empírico (dd/mm/aaaa).

8.1.5.2. Tipo de tratamiento empírico con las siguientes categorías:

- a. Betalactámicos:
  - Penicilinas.
  - Amoxicilina-clavulánico.
  - Piperacilina-tazobactam.
  - Cefalosporinas.

- Carbapenemas.
- b. Glucopéptidos.
- c. Quinolonas.
- d. Aminoglucósidos.
- e. Tigeciclina.
- f. Daptomicina.
- g. Metronidazol.
- h. Linezolid.

8.1.5.3. Tratamiento inicial integral apropiado (si/no).

- a. Recogida de muestras apropiada (si/no).
- b. Erradicación de foco primario si era posible (si/no).
- c. Tratamiento antimicrobiano empírico apropiado (si/no).
- d. Dosis y vía de administración adecuadas (si/no).
- e. Precocidad en la instauración del tratamiento apropiada (si/no).

8.1.6. Variables relacionadas con el tratamiento antimicrobiano dirigido:

8.1.6.1. Fecha de inicio de tratamiento dirigido apropiado (dd/mm/aaaa).

8.1.6.2. Tiempo en días desde la extracción del hemocultivo hasta el inicio del tratamiento antimicrobiano apropiado.

8.1.6.3. Dosis del antimicrobiano y vía de administración del tratamiento dirigido apropiadas (si/no).

8.1.6.4. Modificación del tratamiento empírico cuando está indicado (si/no).

8.1.6.5. Reducción de espectro (si/no).

8.1.6.6. Ampliación de espectro (si/no).

8.1.6.7. Modificación de la combinación (si/no).

8.1.6.8. Modificación de la dosificación (si/no).

8.1.6.9. Modificación de la vía de administración (si/no).

8.1.6.10. Duración del tratamiento antimicrobiano en días.

8.1.6.11. Tratamiento secuencial (paso a vía oral) (si/no).

8.1.6.12. Duración del tratamiento por vía intravenosa en días.

8.1.6.13. Duración del tratamiento por vía oral en días.

8.1.6.14. Duración del tratamiento por vía intramuscular en días.

Se diseñó una hoja de recogida de datos (anexo I) que incluyó 84 variables por cada episodio de bacteriemia, con sus correspondientes categorías previamente definidas, y que fue cumplimentada retrospectivamente por la doctorando a partir de la información recogida en la historia clínica de papel y digital, y de los datos del laboratorio de Microbiología.



## **9. Análisis estadístico.**

Se realizó un análisis descriptivo de las variables en cada uno de los periodos de estudio, seguido de un análisis univariante comparándolos.

### **9.1. Análisis descriptivo.**

Las variables continuas están expresadas como mediana y rango, como medidas de tendencia central y dispersión. El análisis descriptivo de las variables cualitativas se efectuó mediante la distribución de frecuencias expresadas como porcentaje.

### **9.2. Análisis univariante.**

La comparación estadística de las variables cualitativas se realizó mediante la prueba de la Chi cuadrado con la corrección de Yates. Se utilizó la prueba exacta de Fisher cuando alguna de las frecuencias esperadas era inferior a cinco.

La normalidad de las muestras se analizó mediante el Test de Kolmogorov Smirnov y el test de Shapiro-Wilks.

Cuando se trató de comparar variables continuas se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney.

La significación estadística se definió como un valor de  $p < 0,05$ .

### **9.3. Programa estadístico.**

El protocolo de recogida de datos y el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (versión 15, SPSS, Chicago, IL, EEUU).

## **10. Anexos.**

### **10.1. Hoja de recogida de datos.**

10.2. Cuestionario de trabajo del PRIOAM.

ANEXO I. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

<b>Nombre</b> <b>NHC</b> <b>Fecha de ingreso</b>
--

DATOS DEL INGRESO HOSPITALARIO.

Fecha de ingreso (dd/mm/aa): \_\_\_\_\_ Fecha de alta (dd/mm/aa): \_\_\_\_\_

Unidad Clínica de ingreso:

- 7.4.1. Medicina interna (MI):
- 7.4.2. Enfermedades infecciosas (EI):
- 7.4.3. Otras unidades clínicas médicas:
- 7.4.4. Unidades clínicas quirúrgicas:
- 7.4.5. UCI:

DATOS DEL EPISODIO DE BACTERIEMIA.

Fecha de bacteriemia (dd/mm/aa): \_\_\_\_\_

Tipo de adquisición de la bacteriemia:

- 1. Nosocomial:
- 2. Comunitaria:
- 3. Asociada a cuidados sanitarios:

Foco de origen de infección la bacteriemia:

- 1. Catéter intravascular:
- 2. Infección pulmonar:
- 3. Infección urinaria:
- 4. Infección intra-abdominal:
- 5. Infección de piel y partes blandas:

6. Endocarditis infecciosa:
7. Infección de origen desconocido:
8. Otras:

Gravedad de la infección:

1. Sepsis:
2. Sepsis grave:
3. Shock séptico:

Etiología de la bacteriemia (microorganismo responsable):

1. *S. aureus* sensible a meticilina (MS):
2. *S. aureus* resistente a meticilina (MR):
3. *C. difficile*:
4. *E. faecalis* y cocos Gram positivos:
5. *E. faecium*:
6. Enterobacterias:
7. BGNNF:
8. *Candida* spp:
9. Polimicrobiana:

Microorganismo específico: \_\_\_\_\_

Microorganismo multirresistente:  Sí  No

Microorganismo BLEE:  Sí  No

DATOS DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO.

¿Se realiza tratamiento antimicrobiano empírico?:  Sí  No

Fecha de inicio del tratamiento antimicrobiano empírico (dd/mm/aa): \_\_\_\_\_

Tratamiento antimicrobiano empírico:

1. Betalactámicos:
  - 1.1. Penicilinas:
  - 1.2. Amoxicilina-clavulánico:
  - 1.3. Piperacilina-tazobactam:
  - 1.4. Cefalosporinas:
  - 1.5. Carbapenemas:

2. Glucopéptidos:

3. Quinolonas:

4. Aminoglucósidos:

5. Tigeciclina:

6. Daptomicina:

7. Metronidazol:

8. Linezolid:

Tratamiento antimicrobiano empírico específico: \_\_\_\_\_

Tratamiento antimicrobiano empírico combinado:  Sí  No

Tratamiento antimicrobiano empírico específico 2º fármaco: \_\_\_\_\_

Tratamiento antimicrobiano empírico específico 3º fármaco: \_\_\_\_\_

Tratamiento inicial integral apropiado:

1. Recogida de muestras apropiada:  Sí  No
2. Erradicación de foco primario si era posible:  Sí  No
3. Tratamiento antimicrobiano empírico adecuado:  Sí  No
4. Dosis y posología adecuadas:  Sí  No
5. Precocidad de instauración del tratamiento apropiada:  Sí  No

Fecha de informa de la bacteriemia (dd/mm/aa): \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DIRIGIDO

Fecha de inicio del tratamiento antimicrobiano apropiado (dd/mm/aa): \_\_\_\_\_

Tratamiento antimicrobiano dirigido:

1. Betalactámicos:

1.1. Penicilinas:

1.2. Amoxicilina-clavulánico:

1.3. Piperacilina-tazobactam:

1.4. Cefalosporinas:

1.5. Carbapenemas:

2. Glucopéptidos:

3. Quinolonas:

4. Aminoglucósidos:

5. Tigeciclina:

6. Daptomicina:

7. Metronidazol:

8. Linezolid:

Tratamiento antimicrobiano dirigido específico: \_\_\_\_\_

Tratamiento antimicrobiano dirigido combinado:  Sí  No

Tratamiento antimicrobiano dirigido específico 2º fármaco: \_\_\_\_\_

Días hasta el inicio del tratamiento antimicrobiano apropiado: \_\_\_\_\_

Tratamiento antimicrobiano dirigido apropiado:  Sí  No

Precocidad de inicio del tratamiento antimicrobiano dirigido apropiada:  Sí  No

Tratamiento antimicrobiano dirigido activo frente al microorganismo responsable:

Sí  No

Dosis del antimicrobiano y vía de administración apropiadas:  Sí  No

Modificación del tratamiento empírico:  Sí  No

Adecuación del tratamiento antimicrobiano cuando se recibe el estudio de sensibilidades:

Sí  No

1. Modificación del antibiótico:  Sí  No

1.1. Reducción de espectro:  Sí  No

1.2. Ampliación de espectro:  Sí  No

1.3. Modificación de la combinación:  Sí  No

2. Modificación de la dosificación:  Sí  No

3. Modificación de la vía de administración:  Sí  No

Duración del tratamiento antimicrobiano apropiada:  Sí  No

Duración del tratamiento antimicrobiano (días): \_\_\_\_\_

1. Tratamiento vía intravenosa (i.v) en días: \_\_\_\_\_

2. Tratamiento vía oral (v.o) en días: \_\_\_\_\_

3. Tratamiento vía intramuscular (i.m) en días: \_\_\_\_\_

Tratamiento secuencial (paso a vía oral):  Sí  No

Fecha: Hospital: NHC:

Unidad de gestión: Cama:

Episodio:

Asesor: Asesorado: MIR

Diagnóstico sindrómico de la infección:

Diagnóstico etiológico confirmado (si lo hay):

Tratamiento antimicrobiano/s prescrito/s:

**Tratamiento antimicrobiano empírico.**

2. ¿Está indicado el tratamiento antimicrobiano empírico?  Sí  No

3. ¿La precocidad de indicación es apropiada?  Sí  No

(Tiempo en horas desde el diagnóstico hasta la indicación del tratamiento empírico  $\leq 6$  horas desde el diagnóstico,  $\leq 1$  hora en sepsis grave o shock séptico)

2. ¿La toma de muestras para el diagnóstico microbiológico estaba indicada en este paciente y si lo estaba se realizó correctamente?

No estaba indicada:

No se realizó.

Si estaba indicada:

Sí, se realizó y se hizo correctamente.

No se realizó, o se realizó de forma incorrecta

3. ¿El antimicrobiano/s elegido es apropiado?  Sí  No

4. ¿La dosis es apropiada?  Sí  No

5. ¿La vía de administración es la apropiada?  Sí  No

6. ¿Si estaban indicadas otras medidas terapéuticas de la infección, se han realizado correctamente?  Sí  No

No estaban indicadas y no se realizaron



Si estaban indicadas y se realizaron correctamente

Si estaban indicadas y no se realizaron correctamente

7. ¿La duración del tratamiento realizado y/o previsto es apropiada?  Sí  No

### **Tratamiento antimicrobiano dirigido**

1. ¿Está indicado el tratamiento antimicrobiano?  Sí  No

2. ¿La precocidad de la indicación es apropiada? (tiempo en horas desde el diagnóstico microbiológico hasta la indicación del tratamiento “dirigido”  $\leq 24$  horas)

Sí  No

3. ¿La interpretación de los resultados de las pruebas microbiológicas es apropiada?

Sí  No

4. ¿El antimicrobiano/s elegido es apropiado?  Sí  No

5. ¿El antimicrobiano/s elegido es el más apropiado?  Sí  No

6. ¿La dosis es apropiada?  Sí  No

7. ¿La vía de administración es la apropiada?  Sí  No

8. ¿Si estaban indicadas otras medidas terapéuticas de la infección, se han realizado correctamente?

No estaban indicadas y no se realizaron

Si estaban indicadas y se realizaron correctamente

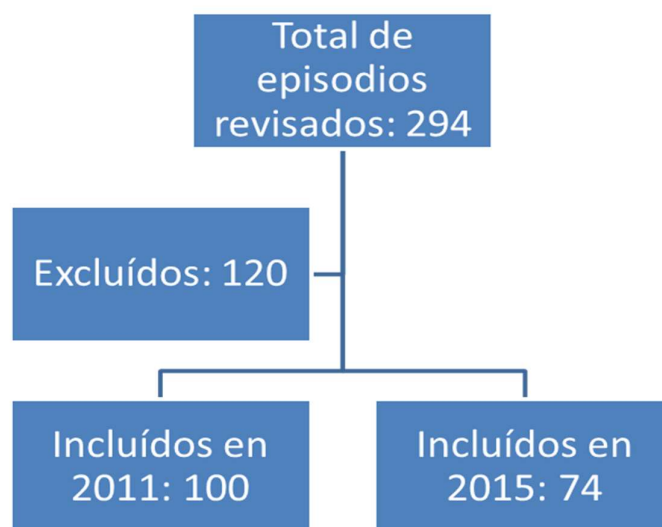
Si estaban indicadas y no se realizaron correctamente

9. ¿La duración del tratamiento realizado y previsto es apropiada?

## **VI. RESULTADOS**

### **1. Análisis descriptivo de la muestra.**

Durante el periodo de estudio se evaluaron un total de 294 episodios de bacteriemia, de los que 174 (59,2%) se incluyeron en el estudio y 120 (40,8%) se excluyeron. De los casos incluidos, 100 correspondieron al primer periodo de 2011 y 74 al segundo periodo, año 2015, como se representa en el diagrama de flujo.



Las características generales de la muestra se detallan en la tabla 6.

Tabla 6. Características generales de los 174 episodios de bacteriemia.

	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
<b>Adquisición de la Bacteriemia</b>		
Nosocomial	81	46,6
ACS	48	27,6
Comunitaria	45	25,9
<b>Presentación clínica</b>		
Sepsis	128	73,6
Sepsis grave	43	24,7
Shock séptico	3	1,7
<b>Foco de Bacteriemia</b>		
CIV	60	34,5
Intra-abdominal	39	22,4

ITU	38	21,8
Pulmonar	9	5,2
IPPBB	8	4,6
EI	2	1,1
Origen desconocido	14	8
Otros*	4	2,3
Microorganismo responsable		
Cocos Gram +	53	30,5
Bacilos Gram +	1	0,6
Bacilos Gram –	101	58
Levaduras	10	5,7
Anaerobios	7	4
PLM	2	1,1
Multirresistentes	17	9,8
Mortalidad	18	10,3
<b>Total</b>	<b>174</b>	<b>100</b>

ACS: Asociada a cuidados sanitarios; CIV: Catéter intravascular; ITU: Infección del tracto urinario; IPPBB: Infección de piel y partes blandas; EI: Endocarditis infecciosa; Pulmonar: Infección pulmonar; PLM: Polimicrobiana.

Hubo dos episodios de bacteriemia polimicrobiana.

\*Los otros focos de infección fueron: dos episodios de foco otorrinolaringólogo, una espondilodiscitis y una osteomielitis.

Los motivos de exclusión y frecuencias se detallan en las tablas 7 y 8.

Tabla 7. Causas de exclusión de los episodios de bacteriemia en el primer periodo.

Causas de exclusión	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Paciente < de 16 años	10	14,7
Tratamiento ambulatorio/no ingreso	20	29,4
Estancia en UCI a la extracción del HC.	17	25
Falta de datos en la historia clínica	21	30,9
<b>Total</b>	<b>68</b>	<b>100</b>

HC: Hemocultivos. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 8. Causas de exclusión de los episodios de bacteriemia en el segundo periodo.

Causas de exclusión	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Paciente < de 16 años	12	23,1
Tratamiento ambulatorio/no ingreso	16	30,8
Ingreso en UCI tras extracción del HC.	19	36,5
Falta de datos en la historia clínica	5	9,6
<b>Total</b>	<b>52</b>	<b>100</b>

## 2. Características de las bacteriemias del primer periodo, de septiembre a octubre de 2011.

Durante este periodo se incluyeron 100 episodios de bacteriemia y las principales características de los mismos fueron las siguientes.

### 2.1. Tipo de adquisición.

La adquisición de la bacteriemia fue principalmente nosocomial, en 55 casos (55%), seguida de las asociadas a cuidados sanitarios en 25 (25%) y comunitarias en 20 (20%) de los casos.

La mediana de días desde el ingreso hasta la aparición de bacteriemia nosocomial fue de 13 días (3-105).

### 2.2. Unidad de gestión clínica al ingreso.

La Unidad de gestión clínica (UGC) al ingreso más frecuente fue Medicina Interna con 23 casos (23%) seguida de Nefrología con 14 casos (14%) y

Enfermedades Infecciosas con 13 (13%). El resto se detallan por orden de frecuencia en la tabla 9.

Tabla 9. Unidad de gestión clínica al ingreso en el primer periodo.

UGC	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Medicina Interna	23	23
Nefrología	14	14
Enfermedades Infecciosas	13	13
Digestivo	12	12
Oncología	10	10
Hematología	8	8
Urología	4	4
Cardiología	3	3
Neurología	3	3
Cirugía general	2	2
Cirugía Maxilofacial	2	2
Neurocirugía	2	2
Cirugía cardíaca	1	1
Cuidados Paliativos	1	1
Ginecología	1	1
Neumología	1	1
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

UGC: Unidad de gestión clínica de ingreso.

### 2.3. Gravedad de la infección.

La presentación clínica de la mayoría de los episodios fue sepsis en 73 de los episodios (73%), seguida de sepsis grave en 25 (25%) y shock séptico en dos casos (2%).

### 2.4. Foco de origen.

El origen más frecuente de la bacteriemia fue el catéter intravascular, en 31 de los casos (31%), seguido de la infección intra-abdominal en 24 (24%) y de la infección urinaria en 21 (21%). La frecuencia de los diferentes focos de bacteriemia se muestra en la tabla 10.

Tabla 10. Distribución y frecuencia del foco de la bacteriemia en el primer período.

Foco de origen de bacteriemia	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
CIV	31	31
Intra-abdominal	24	24
Colangitis	17	17
Colecistitis aguda	5	5
GEA	1	1
Pancreatitis aguda	1	1
ITU	21	21
Pulmonar	6	6
IPPBB	5	5
EI	2	2
Otros focos	3	3
Osteomielitis	1	1

ORL	2	2
Origen desconocido	8	8
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

CIV: Catéter intravascular; Intra-abdominal: infección intra-abdominal; ITU: infección de tracto urinario; Pulmonar: infección pulmonar; IPPBB: infección de piel y partes blandas; EI: Endocarditis Infecciosa; ORL: infección de origen otorrinolaringólogo.

Cuarenta episodios (34%) tenían un foco de origen de la bacteriemia potencialmente erradicable. De ellos, 27 de origen en el catéter intravascular (67,5%), 12 de origen intra-abdominal (30%) con cinco colangitis por obstrucción de prótesis biliar (12,5%), cinco colecistitis agudas (12,5%), una colangitis con litiasis biliar no expulsada (2,5%), una pancreatitis enfisematosa complicada con absceso (2,5%), y un absceso perianal con indicación de drenaje quirúrgico (2,5%).

En cuanto a la clasificación del foco de origen de la bacteriemia en función del pronóstico del mismo, 31 episodios (31%) tenían un foco de riesgo de peor pronóstico, pulmonar, intra-abdominal y desconocido.

## 2.5. Etiología.

El agente causal más habitual fue *E. coli* con 21 episodios (21%), seguido de *K. pneumoniae* con 15 (15%), de *S. aureus* con 14 (14%) y *E. faecalis* en nueve casos (9%). Hubo una bacteriemia polimicrobiana, por *Klebsiella oxytoca* y *E. coli*. Veinte de los episodios (20%) fueron causados por microorganismos multirresistentes. El total de microorganismos aislados se detalla en las siguientes tablas (11 y 12).



Tabla 11. Etiología de las bacteriemias en el primer periodo.

Microorganismo	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
<b>Bacilos Gram negativos</b>	59	59
<i>E. coli</i>	21	21
<i>E. coli BLEE</i>	4	4
<i>K. pneumoniae</i>	15	15
<i>K. pneumoniae BLEE</i>	3	3
<i>K. oxytoca</i>	3	3
<i>P. aeruginosa</i>	6	6
<i>Proteus mirabilis</i>	6	6
<i>Citrobacter freundii</i>	2	2
<i>Serratia marcescens</i>	1	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1
<i>Providencia rettgeri</i>	1	1
<i>Morganella morganii</i>	1	1
<i>Vibrio fluvialis</i>	1	1
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	1
<b>Cocos Gram positivos</b>	28	28
<i>S. aureus</i>	14	14
<i>S. aureus MR</i>	4	4
<i>E. faecalis</i>	9	9
<i>E. faecium</i>	1	1
<i>Streptococcus milleri</i>	2	2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1
<i>Abiotrophia</i> spp.	1	1
<b>Anaerobios</b>	6	6
<i>Bacteroides fragilis</i>	3	3
<i>Bacteroides vulgatus</i>	1	1
<i>Clostridium ramosum</i>	1	1
<i>Peptostreptococcus</i> <i>assaccharolyticus</i>	1	1
<b>Hongos</b>	6	6
<i>C. albicans</i>	3	3
<i>C. glabrata</i>	2	2

<i>C. parapsilosis</i>	1	1
<b>Polimicrobiana</b>	1	1
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido; MR: *S.aureus* Meticilina resistente.

Tabla 12. Microorganismos multirresistentes en el primer periodo.

Multirresistentes	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
<i>S. aureus</i> MR	4	20
<i>E. coli</i> BLEE	4	20
<i>K. pneumoniae</i> BLEE	3	15
<i>P. aeruginosa</i> MR	1	5
<i>M. morgani</i> MR	1	5
<i>S. marcescens</i> MR	1	5
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>100</b>

MR: Meticilina resistente. BLEE: Betalactamasas de espectro extendido.

## 2.6. Tratamiento de la infección.

### 2.6.1. Tratamiento antimicrobiano empírico.

En los 100 episodios (100%) se realizó tratamiento antimicrobiano empírico (TAE). En 40 (40%) éste fue combinado con dos o más fármacos (TAE combinado). Las diferentes combinaciones se detallan en la tabla 19.

Los fármacos más utilizados fueron los betalactámicos en 81 (81%) de los casos, seguido de los glucopéptidos en 25 (25%) de los casos, y de los aminoglucósidos en 23 (23%) episodios. La distribución de los fármacos utilizados en el TAE se detalla en las tablas de la 13 a la 19. La suma total de tratamientos fue de 147 porque en 40 de los episodios se utilizaron dos o más fármacos. Los porcentajes de la tabla hacen referencia a la proporción de cada fármaco en el total de tratamientos.

Tabla 13. Distribución de los antimicrobianos utilizados en el TAE agrupados por familias en el primer periodo.

Antimicrobianos	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Betalactámicos	81	55,1
Glucopéptidos	25	17
Aminoglucósidos	23	15,6
Quinolonas	13	8,8
Azoles	3	0,7
Otros*	2	2,7
<b>Total</b>	<b>147**</b>	<b>100</b>

\*Otros: fosfomicina y metronidazol.

\*\*En 40 casos (40%) el TAE fue con dos o más fármacos. TAE: tratamiento antimicrobiano empírico.

Tabla 14. Distribución de los betalactámicos en el primer periodo.

Betalactámicos	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Inhibidores betalactamasas	36	44,4
Piperacilina-tazobactam	24	29,6
Amoxicilina-clavulánico	12	14,8
Cefalosporinas	23	28,4
Carbapenemas	15	18,5
Cloxacilina	4	4,9
Monobactamas	2	2,5
Ampicilina	1	1,1
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>100</b>

Tabla 15. Distribución de las cefalosporinas en el primer periodo.

Cefalosporinas	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Ceftriaxona	15	65,2
Cefepima	5	21,7
Ceftazidima	1	4,3
Cefazolina	1	4,3
Cefuroxima	1	4,3
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100</b>

Tabla 16. Distribución de las carbapenemas en el primer periodo.

Carbapenemas	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Imipenem	10	66,7
Ertapenem	3	20
Meropenem	2	13,3
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100</b>

Tabla 17. Distribución de los aminoglucósidos en el primer periodo.

Aminoglucósidos	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Amikacina	12	52,2
Gentamicina	10	43,5
Tobramicina	1	4,3
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100</b>

Tabla 18. Distribución de los glucopéptidos en el primer periodo.

Glucopéptidos	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Vancomicina	19	76
Teicoplanina	6	24
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100</b>

Tabla 19. Distribución del TAE combinado en el primer periodo.

TAE	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Piperacilina-tazobactam + aminoglucósidos	7	17,5
Glucopéptidos + aminoglucósidos	6	15
Cefalosporinas + glucopéptidos	5	12,5
Cefalosporinas + aminoglucósidos	3	7,5
Carbapenemas + glucopéptidos	4	10
Piperacilina-tazobactam + glucopéptidos	2	5
Cefalosporinas + quinolonas	1	2,5
TAE combinado con 3 fármacos*	7	17,5
Otros**	5	12,5
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

TAE: tratamiento antimicrobiano empírico.

\*: Piperacilina-tazobactam + aminoglucósido + fluconazol; Piperacilina-tazobactam + carbapenema + aminoglucósido; cefalosporina + aminoglucósido + glucopéptido; quinolona + aminoglucósido + glucopéptido; ampicilina + cloxacilina + aminoglucósido.

\*\* : Quinolona + aztreonam; cloxacilina + glucopéptido; cefalosporina + metronidazol; glucopéptido + fluconazol.

### 2.6.2. Tratamiento inicial integral apropiado.

Siguiendo la definición de tratamiento inicial integral apropiado, la evaluación del tratamiento inicial se consideró apropiada en 26 de los casos (26%). El resultado estratificado de cada uno de los cinco ítems de esta variable se detalla en la tabla 20.

Tabla 20. Tratamiento inicial integral apropiado en el primer periodo.

Variable	n apropiado/ N Total	Apropiado (%)
Toma de las muestras para el diagnóstico microbiológico del origen de la bacteriemia	93/100	93
TAE elegido	41/100	41
Dosificación y vía de administración del TAE	99/100	99
Precocidad en el inicio del antimicrobiano	78/100	78
Erradicación de foco	34/40	85
<b>Tratamiento inicial integral apropiado</b>	<b>26/100</b>	<b>26</b>

TAE: Tratamiento antimicrobiano empírico.

### 2.6.3. Tratamiento antimicrobiano dirigido.

La mediana de días desde la extracción del hemocultivo hasta el informe con el diagnóstico microbiológico, incluido el estudio de sensibilidades, fue de dos días (rango: 0-4). Un total de 79 episodios de bacteriemia (79%) recibieron tratamiento dirigido apropiado según las recomendaciones de las guías de antimicrobianos del hospital, siendo activo frente al microorganismo causal en el total de los casos. En los 21 (21%), restantes el tratamiento no fue apropiado. En 20 casos (20%) el tratamiento fue combinado; las diferentes combinaciones se detallan en la tabla 30. Las características del tratamiento dirigido se detallan en la tabla 21. La distribución de

los fármacos utilizados en el tratamiento dirigido se detalla en las tablas de la 24 a la 29.

Tabla 21. Características del tratamiento dirigido en el primer periodo.

Variable	n apropiado/ N Total	Apropiado (%)
Tratamiento dirigido apropiado	79/100	79
Precocidad de inicio	71/100	71
Dosis del antimicrobiano	100/100	100
Vía de administración	100/100	100
Duración del tratamiento*	81/100	81

\* De los 19 episodios de bacteriemia en los que la duración del tratamiento fue inapropiada, en 13 lo fue por exceso y en 6 por defecto.

La mediana de días hasta el inicio del tratamiento antimicrobiano apropiado fue de un día (rango 0-6). La mediana de duración del tiempo de administración del tratamiento antimicrobiano fue de 15 días (rango 4-90). En 30 episodios se realizó tratamiento secuencial a vía oral y en 15 a vía intramuscular. Según la vía de administración, la mediana de días de tratamiento intravenoso fue de 12 días (rango 2-42), de tratamiento oral de cero días (rango 0-58) y la de tratamiento intramuscular cero días (rango 0-21). Los dos episodios con 4 días de duración del tratamiento, fueron una bacteriemia por *S. aureus* MS relacionada con catéter intravascular en un paciente oncológico, en el que se procedió a sedación paliativa al cuarto día de tratamiento antimicrobiano de la bacteriemia, por lo que se suspendió el mismo, y una bacteriemia polimicrobiana, por *E. coli* y *K. oxytoca*, asociada al catéter intravascular que se retiró. El episodio con 90 días de tratamiento fue para tratar bacteriemia por *P.*

*asaccharolyticus* complicada con un pseudoaneurisma femoral derecho post-punción en un paciente portador de desfibrilador automático implantable.

La mediana de días de ingreso desde la extracción de los hemocultivos hasta el alta o fallecimiento del paciente por bacteriemia fue de 13 días (rango 2-104).

El TAE se modificó en 80 de los 100 episodios. En 72 de ellos (90%) dicha modificación se realizó para adecuar el tratamiento al antibiograma. Las diferentes modificaciones del TAE se resumen en la tabla 22. En 20 episodios no se modificó el TAE, en 11 casos (55%) no estaba indicado hacerlo, y en nueve de ellos (45%) no se realizó a pesar de estar indicado.

Tabla 22. Modificación del TAE en el primer periodo.

Variable	n/N	Porcentaje (%)
Reducción de espectro	50/80	62,5
Ampliación de espectro	23/80	28,7
Modificación de la dosis	2/80	2,4
Modificación vía administración	1/80	1,2
<b>Total</b>	<b>76*</b>	<b>100</b>

\*En 30 episodios de bacteriemia se realizaron varias modificaciones.

La etiología de las bacteriemias en las que se utilizó un tratamiento de mayor espectro se detalla en la tabla 23.

Tabla 23. Etiología de las bacteriemias en las que se amplió el espectro antimicrobiano tras los resultados del hemocultivo, en el primer periodo.

Microorganismo	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
<i>K. pneumoniae</i>	3	13
<i>S. aureus</i> MR	3	13



<i>E. coli</i>	2	8,7
<i>E. faecalis</i>	2	8,7
<i>K. pneumoniae</i> BLEE	2	8,7
<i>S. aureus</i> MS	2	8,7
<i>P. mirabilis</i>	2	8,7
<i>E. coli</i> BLEE	1	4,3
<i>A. xylosoxidans</i>	1	4,3
<i>B. fragilis</i>	1	4,3
<i>C. freundii</i>	1	4,3
<i>C. glabrata</i>	1	4,3
<i>E. faecium</i>	1	4,3
<i>P. aeruginosa</i>	1	4,3
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100</b>

MR: resistente a meticilina; BLEE: betalactamasa de espectro extendido; MS: sensible a meticilina.

Tabla 24. Antimicrobianos utilizados en el tratamiento dirigido agrupados por familias, en el primer periodo.

Antimicrobianos	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Betalactámicos	80	66,7
Glucopéptidos	11	9,2
Aminoglucósidos	10	8,3
Quinolonas	10	8,3
Azoles	5	4,2
Lipopéptido*	2	1,7
Equinocandina**	1	0,8
Nitroimidazol***	1	0,8

Total	<b>120****</b>	<b>100</b>
-------	----------------	------------

\*Daptomicina. \*\*Caspofungina. \*\*\* Metronidazol. \*\*\*\*En 20 episodios de bacteriemia el tratamiento dirigido fue combinado.

Tabla 25. Distribución de los betalactámicos en el primer periodo.

Betalactámicos	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Inhibidores de betalactamasas	27	33,7
Piperacilina-tazobactam	15	18,75
Amoxicilina-clavulánico	12	15
Cefalosporinas	27	33,7
Carbapenemas	17	21,3
Cloxacilina	6	7,5
Ampicilina	3	3,8
<b>Total</b>	<b>80</b>	<b>100</b>

Tabla 26. Distribución de las cefalosporinas en el primer periodo.

Cefalosporinas	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Ceftriaxona	23	85,2
Ceftazidima	2	8,7
Cefazolina	2	8,7
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>100</b>

Tabla 27. Distribución de las carbapenemas en el primer periodo.

Carbapenemas	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Imipenem	12	70,6
Meropenem	4	23,5

Ertapenem	1	5,9
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

Tabla 28. Distribución de los aminoglucósidos en el primer periodo.

Aminoglucósidos	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Amikacina	5	50
Gentamicina	5	50
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100</b>

Tabla 29. Distribución de los glucopéptidos en el primer periodo.

Glucopéptidos	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Vancomicina	11	100
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100</b>

Tabla 30. Tratamiento antimicrobiano dirigido combinado en el primer periodo.

Dirigido combinado	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Betalactámico + aminoglucósidos	8	40
Betalactámico + glucopéptidos	6	30
Glucopéptidos + aminoglucósidos	2	10
Piperacilina-tazobactam + quinolonas	2	10
Ceftriaxona + metronidazol	1	5
Ceftriaxona + ampicilina	1	5
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

## 2.7. Mortalidad.

Durante el primer periodo fallecieron nueve pacientes (9%). Las principales características de los nueve pacientes se detallan en la tabla 31.

Tabla 31. Características de las bacteriemias de los pacientes que fallecieron en el primer periodo.

VARIABLES	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Tipo de adquisición		
Nosocomial	5	55,6
Comunitaria	3	33,3
ACS	1	11,1
Gravedad de la infección		
Sepsis	4	44,4
Sepsis grave	4	44,4
Shock séptico	1	11,1
Foco de origen		
CIV	2	22,2
Intra-abdominal	2	22,2
Pulmonar	2	22,2
ITU	1	11,1
IPPBB	1	11,1
ORL	1	11,1
Etiología		
<i>S. aureus</i> MS	2	22,2
<i>P. aeruginosa</i>	2	22,2
<i>S. pyogenes</i>	1	11,1
<i>B. fragilis</i>	1	11,1
<i>C. freundii</i>	1	11,1
<i>C. ramosum</i>	1	11,1
<i>E. coli</i> + <i>K. oxytoca</i>	1	11,1
TAE empírico apropiado	3	33,3
Tratamiento inicial integral apropiado	2	22,2

Tratamiento antimicrobiano dirigido apropiado	4	44,4
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100</b>

ACS: Asociada a cuidados sanitarios; CIV: Catéter intravascular; I.Pulmonar: Infección pulmonar; ITU: Infección del tracto urinario; IPPBB: Infección de piel y partes blandas; ORL: Infección otorrinolaringológica; *S. aureus* MS: *S. aureus* meticilina sensible.

### 3. Características de la bacteriemia del segundo periodo, de septiembre a octubre de 2015.

Durante este periodo de estudio se incluyeron 74 episodios de bacteriemia. A continuación, se exponen las principales características de los mismos.

#### 3.1. Tipo de adquisición.

La mayoría de las bacteriemias fueron nosocomiales, en 26 casos (35,1%), seguidas de las comunitarias con 25 casos (33,8%) y de las asociadas a cuidados sanitarios en 23 (31,1%).

La mediana de días desde el ingreso a la aparición de bacteriemia nosocomial fue de diez días y medio (1-112).

#### 3.2. Unidad de gestión clínica al ingreso.

La UGC al ingreso más frecuente fue Medicina Interna con 16 casos (21,6%), seguido de Enfermedades Infecciosas con 12 casos (16,2%) y Hematología con 10 casos (13,5%). El resto de UGC por orden de frecuencia se detalla en la tabla 32.

La mediana de días de hospitalización fue de 16,5 días (rango 1-127), incluyendo el ingreso completo de cada paciente.

Tabla 32. Unidad de gestión clínica al ingreso en el segundo periodo.

UGC	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Medicina Interna	16	21,6
Enfermedades Infecciosas	12	16,2
Hematología	11	14,9
Nefrología	9	12,2
Digestivo	7	9,5
Cirugía CV	4	5,4
Urología	3	4,1
Cardiología	2	2,7
Oncología	2	2,7
Cirugía general	2	2,7
Cuidados paliativos	2	2,7
Neurocirugía	2	2,7
Neumología	1	1,4
Traumatología	1	1,4
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>100</b>

UGC: Unidad de gestión clínica al ingreso; CV: Cardiovascular.

### 3.3. Gravedad de la infección.

La forma de presentación fue como sepsis en 55 de los episodios (74,3%), sepsis grave en 18 (24,3%) y shock séptico en uno (1,4%).

### 3.4. Foco de origen.

El origen más frecuente fue el catéter intravascular, en 29 de los casos (39,2%), seguido de las infecciones del tracto urinario en 17 (23%) y de la infección intra-

abdominal en 15 (20,3%). La frecuencia de los diferentes focos de bacteriemia se muestra en la tabla 33.

Tabla 33. Distribución y frecuencia del foco de la bacteriemia en el segundo período.

Foco de origen de bacteriemia	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
CIV	29	39,6
ITU	17	23
Intra-abdominal	15	20,3
Colangitis	11	14,9
Pancreatitis aguda	2	2,7
Peritonitis secundaria	2	2,7
Pulmonar	3	4,1
IPPBB	3	4,1
Origen desconocido	6	8,1
Otros	1	1,4
Espondilodiscitis	1	1,4
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>100</b>

CIV: Catéter intravascular; ITU: Infección de tracto urinario; Intra-abdominal: Infección intra-abdominal; Pulmonar: Infección pulmonar; IPPBB: Infección de piel y partes blandas.

En 26 episodios (35,1%) tenían un foco de origen de la bacteriemia potencialmente erradicable, 22 de origen en el catéter intravascular (84,6%), dos de origen intra-abdominal (7,7%), una peritonitis secundaria (3,8%) por dehiscencia de suturas que hubo que reintervenir, y una colangitis por obstrucción de prótesis biliar (3,8%), un absceso perianal (3,8%) y una espondilodiscitis (3,8%) secundaria a

laminectomía. En total 24 (32,4%) tenían un foco de riesgo de peor pronóstico, pulmonar, intra-abdominal y desconocido.

### 3.5. Etiología.

La etiología más común fue *E. coli* con 26 casos (35,1%), seguida de *S. aureus* MS con 23 casos (31,1%) y *K. pneumoniae* con 13 (17,6%). Hubo una bacteriemia polimicrobiana, por *S. aureus* MS y *Staphylococcus* coagulasa negativo. A pesar de no haber incluido los *Staphylococcus* coagulasa negativo en el estudio, este episodio se conservó por ser una bacteriemia polimicrobiana. Del total de microorganismos aislados, siete (9,6%) fueron multirresistentes.

Los microorganismos aislados se detallan en las siguientes tablas (34 y 35).

Tabla 34. Etiología de las bacteriemias en el segundo periodo.

Microorganismo	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
<b>Bacilos Gram negativos</b>	42	56,8
<i>E. coli</i>	26	35,1
<i>E. coli BLEE</i>	3	4,1
<i>K. pneumoniae</i>	13	17,6
<i>P. aeruginosa</i>	3	4,1
<b>Cocos Gram positivos</b>	27	36,5
<i>S. aureus</i> MS	23	31,1
<i>E. faecalis</i>	2	2,7
<i>E. faecium</i>	2	2,7
<b>Hongos</b>	4	5,4
<i>C. albicans</i>	2	2,7
<i>C. glabrata</i>	1	1,4
<i>C. parapsilosis</i>	1	1,4
<b>Polimicrobiana</b>	1	1,4
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>100</b>



BLEE: Betalactamasas de espectro extendido; MS: *S. aureus* sensible a meticilina.

Tabla 35. Microorganismos multirresistentes en el segundo periodo.

Multirresistentes	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
<i>E. coli</i> BLEE	3	100
Total	<b>3</b>	<b>100</b>

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido.

### 3.6. Tratamiento de la infección.

#### 3.6.1. Tratamiento antimicrobiano empírico.

Recibieron TAE 64 episodios (86,5%) de los 74 con episodios de bacteriemia.

En diez episodios no se indicó TAE. En siete pacientes la bacteriemia era secundaria a catéter intravascular y solo tenían signos de sepsis, por lo que se retiró el catéter y se demoró el inicio del antimicrobiano hasta la llegada del resultado de los cultivos. Igual sucedió en una paciente con bacteriemia secundaria a infección de la herida quirúrgica y ausencia de signos de gravedad. En dos pacientes con clínica de bacteriemia asociada a catéter no se inició el tratamiento antimicrobiano a pesar de tener datos de sepsis grave.

En 23 casos (35,9%) el tratamiento fue combinado con dos o más fármacos (TAE combinado). Las diferentes combinaciones se detallan en la tabla 42.

El fármaco más utilizado fue la ceftriaxona en 23 (26,1%) de los casos, seguido de piperacilina-tazobactam en 17 de los episodios (19,3%), y de vancomicina en 15 (17%). La distribución de los fármacos utilizados en el TAE se detalla en las tablas 36-41.

Tabla 36. Distribución de los antimicrobianos utilizados en el TAE agrupados por familias, en el segundo periodo.

Antimicrobianos	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Betalactámicos	56	63,63
Glucopéptidos	19	21,59
Aminoglucósidos	6	6,81
Quinolonas	3	3,40
Nitroimidazol*	1	1,13
Azoles	3	3,40
<b>Total</b>	<b>88**</b>	<b>100</b>

\*Metronidazol. \*\*En 23 casos (35,9%) el TAE fue con dos o más fármacos.

Tabla 37. Distribución de los betalactámicos en el segundo periodo.

Betalactámicos	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Cefalosporinas	24	42,8
Inhibidores de betalactamasas	20	35,7
Piperacilina-tazobactam	17	30,3
Amoxicilina-clavulánico	3	5,4
Carbapenemas	7	12,5
Cloxacilina	5	8,9
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>100</b>

Tabla 38. Distribución de las cefalosporinas en el segundo periodo.

Cefalosporinas	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Ceftriaxona	23	95,8
Cefepima	1	4,2

Total	<b>24</b>	<b>100</b>
-------	-----------	------------

Tabla 39. Distribución de las carbapenemas en el segundo periodo.

Carbapenemas	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Meropenem	6	85,7
Ertapenem	1	14,3
Total	<b>7</b>	<b>100</b>

Tabla 40. Distribución de los aminoglucósidos en el segundo periodo.

Aminoglucósidos	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Amikacina	5	83,3
Gentamicina	1	16,4
Total	<b>6</b>	<b>100</b>

Tabla 41. Distribución de los glucopéptidos en el segundo periodo.

Glucopéptidos	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Vancomicina	15	78,9
Teicoplanina	4	21,1
Total	<b>19</b>	<b>100</b>

Tabla 42. TAE combinado en el segundo periodo.

TAE combinado	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Piperacilina-tazobactam + aminoglucósidos	5	21,7
Glucopéptidos + aminoglucósidos	1	4,3

Cefalosporinas + glucopéptidos	4	17,4
Cefalosporinas + aminoglucósidos	1	4,3
Cloxacilina + glucopéptidos	4	17,4
Carbapenemas + glucopéptidos	2	8,7
Piperacilina-tazobactam + glucopéptidos	2	8,7
Piperacilina-tazobactam + quinolonas	1	4,3
Ceftriaxona + metronidazol	1	4,3
Carbapenemas + aminoglucósidos	1	4,3
Carbapenemas+ glucopéptido+ fluconazol	1	4,3
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100</b>

### 3.6.2. Tratamiento inicial integral apropiado.

Siguiendo la definición de tratamiento inicial integral apropiado, la evaluación del tratamiento inicial integral, incluido el tratamiento empírico, fue apropiada en 42 de los casos (56,8%). El resultado estratificado de cada uno de los cinco ítems de esta variable se detalla en la tabla 43.

Tabla 43. Tratamiento inicial integral apropiado en el segundo periodo.

Variable	n apropiado/ N Total	Apropiado (%)
Toma de las muestras para el diagnóstico microbiológico del origen de la bacteriemia	72/74	97,3
TAE elegido	50/74	67,6
Dosificación y vía de administración del TAE	72/74	97,3
Precocidad en el inicio del antimicrobiano	68/74	89,2

Erradicación de foco	19/26	73,1
<b>Total</b>	<b>42/74</b>	<b>56,8</b>

TAE: Tratamiento antimicrobiano empírico.

### 3.6.3. Tratamiento antimicrobiano dirigido.

Un total de 68 episodios de bacteriemia (91,9%) recibieron tratamiento dirigido adecuado según las recomendaciones de las guías de antimicrobianos del hospital. En los seis casos restantes (8,1%) el tratamiento no fue apropiado. En seis de los episodios (8,1%) el tratamiento fue combinado; las diferentes combinaciones se detallan en la tabla 52. El tratamiento dirigido fue activo frente al microorganismo responsable de la bacteriemia en 73 de los casos (98,6%). Las características del tratamiento dirigido se detallan en la tabla 44.

Tabla 44. Características del tratamiento dirigido en el segundo periodo.

Variable	n apropiado/ N Total	Apropiado (%)
Precocidad de inicio	69/73	94,5
Dosis del antimicrobiano	73/74	98,6
Vía de administración	73/74	98,6
Duración del tratamiento*	64/74	86,5

\* De los 10 episodios de bacteriemia en los que la duración del tratamiento fue inapropiada, en 4 lo fue por exceso y en 6 por defecto.

La mediana de días hasta el inicio del tratamiento antimicrobiano apropiado fue de cero días (rango 0-5). La duración mediana del tiempo de administración del tratamiento antimicrobiano fue de 14 días (rango 3-59). En 29 episodios se realizó tratamiento secuencial a vía oral y en uno a vía intramuscular. Según la vía de administración diez días para la vía intravenosa (rango 0-40) y cero días para la vía

oral (rango 0-44). En el paciente en el que se realizó tratamiento secuencial a vía intramuscular la duración del mismo fue de 9 días. El episodio con tres días de tratamiento fue un paciente oncológico con bacteriemia por *K. pneumoniae* que falleció a los tres días por su patología de base.

La mediana de días de ingreso desde la extracción de los hemocultivos hasta el alta o fallecimiento del paciente por bacteriemia fue de 11 días (rango 1-70).

En 52 episodios (70,3%) se cambió el tratamiento antimicrobiano empírico. En 50 de los episodios (96,2%) para adecuar el tratamiento al diagnóstico microbiológico, antibiograma incluido. En 21 (28,4%) de los casos el TAE era adecuado y no hubo que modificarlo, y en un caso (1,3%) no se modificó a pesar de estar indicado. Las diferentes modificaciones del TAE se resumen en la siguiente tabla 45.

Tabla 45. Modificación del TAE en el segundo periodo.

	n/N	Porcentaje (%)
Reducción de espectro	42/52	80,8
Ampliación de espectro	5/52	9,6
Modificación de la vía de administración	5/52	9,6
<b>Total</b>	<b>76*</b>	<b>100</b>

\*En 24 episodios se realizaron varias modificaciones.

Se realizó ampliación de espectro en dos episodios de *E. coli* BLEE y una bacteriemia por *E. faecium*. Las otras dos bacteriemias por *E. coli* el motivo de ampliar el espectro antimicrobiano fue por empeoramiento clínico y un caso por fracaso multiorgánico a pesar del tratamiento ajustado a antibiograma, y el otro caso fue un paciente con peritonitis secundaria a perforación por enfermedad de Crohn que

en las primeras horas de ingreso evolucionó mal, con necesidad de aminas, por lo que se amplió espectro antimicrobiano, aunque tras varios días de tratamiento se pudo volver a simplificar el mismo.

Se realizó tratamiento secuencial con cambio de vía intravenosa a oral en 30 de los casos (40,5%).

Los fármacos utilizados en el tratamiento dirigido se detallan en las tablas 46-52. En 6 episodios el tratamiento fue combinado, siendo la asociación más frecuente un betalactámico con un gluco péptido en cuatro de ellos. Las diferentes combinaciones se detallan en la tabla 53.

Tabla 46. Antimicrobianos utilizados en el tratamiento dirigido agrupados por familias en el segundo periodo.

Antimicrobianos	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Betalactámicos	59	73,7
Quinolonas	9	11,3
Gluco péptidos	7	8,7
Equinocandinas*	3	3,7
Azoles	1	1,3
Rifamicina**	1	1,3
<b>Total</b>	<b>80***</b>	<b>100</b>

\* Anidulafungina y Micafungina. \*\* Rifampicina. \*\*\* 6 episodios recibieron tratamiento dirigido combinado.

Tabla 47. Distribución de los betalactámicos en el segundo periodo.

Betalactámicos	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Cefalosporinas	29	49,2
Inhibidores de betalactamasas	12	20,3

Piperacilina-tazobactam	7	11,8
Amoxicilina-clavulánico	5	8,5
Cloxacilina	9	15,2
Carbapenemas	8	13,6
Ampicilina	1	1,7
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>100</b>

Tabla 48. Distribución de las cefalosporinas en el segundo periodo.

Cefalosporinas	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Ceftriaxona	16	55,2
Cefazolina	11	37,9
Ceftazidima	2	6,9
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>100</b>

Tabla 49. Distribución de las carbapenemas en el segundo periodo.

Carbapenemas	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Meropenem	5	62,5
Ertapenem	3	37,5
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100</b>

Tabla 50. Distribución de los glucopéptidos en el segundo periodo.

Glucopéptidos	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Vancomicina	7	100
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>100</b>



Tabla 51. Distribución de las quinolonas en el segundo periodo.

Quinolonas	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Ciprofloxacino	8	88,9
Levofloxacino	1	11,1
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100</b>

Tabla 52. Otros antimicrobianos en el segundo periodo.

	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Anidulafungina	2	40
Micafungina	1	20
Fluconazol	1	20
Rifampicina	1	20
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>100</b>

Tabla 53. Tratamiento antimicrobiano dirigido combinado en el segundo periodo.

	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Cefazolina + vancomicina	1	16,7
Cloxacilina + vancomicina	1	16,7
Piperacilina-tazobactam+ vancomicina	2	33,3
Cloxacilina + rifampicina	1	16,7
Cloxacilina + meropenem	1	16,7
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100</b>

### 3.7. Mortalidad.

Durante el segundo periodo fallecieron 9 pacientes. Las características de estos pacientes se detallan en la tabla 54.

Tabla 54. Características de las bacteriemias de los pacientes que fallecieron en el segundo periodo.

VARIABLES	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Tipo de adquisición		
Nosocomial	3	33,3
ACS	3	33,3
Comunitaria	3	33,3
Gravedad de la infección		
Sepsis	7	77,7
Sepsis grave	2	22,2
Foco de origen		
Intra-abdominal	3	33,3
CIV	2	22,2
Pulmonar	1	11,1
ITU	1	11,1
IPPBB	1	11,1
Origen desconocido	1	11,1
Etiología		
<i>K. pneumoniae</i>	4	44,4
<i>E. coli</i>	3	33,3
<i>E. coli</i> BLEE	1	11,1
<i>P. aeruginosa</i>	1	11,1
<i>E. faecium</i>	1	11,1
<i>S. aureus</i> MS	1	11,1
TAE apropiado	5	55,5
Tratamiento inicial integral apropiado	5	55,5

Tratamiento antimicrobiano dirigido apropiado	1	11,1
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100</b>

ACS: Asociada a cuidados sanitarios; CIV: Catéter intravascular; Pulmonar: Infección pulmonar; ITU: Infección del tracto urinario; IPPBB: Infección de piel y partes blandas; *S. aureus* MS: *S. aureus* sensible a meticilina; BLEE: Betalactamasa de espectro extendido. TAE: Tratamiento antimicrobiano empírico.

## **VII. DISCUSIÓN**

## 1. Características de la población a estudio.

Las características de las bacteriemias pueden variar en función de la población de estudio elegida como hemos documentado ampliamente en la introducción. En nuestro caso, se han recogido todas las bacteriemias de pacientes mayores de 16 años, que ingresaron en un servicio médico o quirúrgico, excluyéndose los casos que ingresaron en la UCI y las bacteriemias por *Staphylococcus coagulasa* negativos.

La forma de adquisición más frecuente de la muestra es la adquisición nosocomial con 81 (46,6%) de los episodios, seguida de las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios con 48 (27,6%) episodios y las comunitarias con 45 (25,9%). La forma de presentación más frecuente es la sepsis, con 128 casos (73,6%), a continuación la sepsis grave con 43 (24,7%) y tres casos de shock séptico (1,7%). Esto último probablemente sea secundario a que se excluyeron todos los casos que ingresaron en la UCI por la bacteriemia, que eran los casos más graves. El lugar de ingreso más frecuente es una unidad médica, en el 89% de los casos. Un estudio reciente describe características epidemiológicas similares a las de nuestra muestra<sup>151</sup>.

En concordancia con otras series publicadas<sup>7,152</sup>, el foco de origen más habitual es el catéter vascular, en 60 de los episodios (34,5%); el resto de focos por orden de frecuencia son las infecciones intra-abdominales con 39 casos (22,4%), las infecciones del tracto urinario con 38 (21,8%), las infecciones pulmonares con nueve (5,2%), las infecciones de piel y partes blandas con ocho (4,6%), endocarditis infecciosa en dos casos (1,1%), dos focos otorrinolaringológicos (1,1%), una osteomielitis (0,57%) y una espondilodiscitis (0,57%). El foco es desconocido en 14 episodios (8%).

El microorganismo responsable de la bacteriemia es un bacilo Gram negativo en más de la mitad de la muestra, con 101 casos (58%), de los cuales 47 son por *E. coli*,

cocos Gram positivo en 53 (30,5%), de los cuales 37 *S. aureus*. Estos datos concuerdan también con otros estudios previos<sup>7</sup>.

## **2. Impacto del PROAM en el manejo de las bacteriemias en el HUVR.**

El manejo del tratamiento de las bacteriemias es complejo. En los últimos años la dificultad ha aumentado por el incremento de las resistencias a los antimicrobianos disponibles y la falta de alternativas terapéuticas en un futuro inmediato. Este problema, de importante calibre, lleva tiempo preocupando a diferentes sociedades científicas de todo el mundo (IDSA, SEIMC, ESCMID, ISC), por lo que han redactado varias guías clínicas dirigidas a establecer medidas que mejoren el uso racional de los antimicrobianos para impedir la progresión de microorganismos multirresistentes<sup>39,63,64,133</sup>. Hace varios años que se realizan estudios enfocados a valorar el manejo de las bacteriemias y las posibles medidas de mejora ante el elevado porcentaje de tratamiento inapropiado<sup>153-155</sup>. En los últimos tiempos estos estudios se han diseñado para valorar los resultados de los PROA en diferentes unidades hospitalarias, en Unidades de Cuidados Intensivos<sup>65,156-163</sup>, o en salas médicas y quirúrgicas<sup>139,151,164-171</sup>; para estudiar el efecto de este tipo de programas en el manejo de infecciones determinadas, como neumonías<sup>172-174</sup>, bacteriemias<sup>98,120,126-128,130,151</sup>; y programas destinados a la optimización de fármacos específicos<sup>175-179</sup>. Pero existe poca información sobre la implantación de un PROA en todo el hospital, dirigido a todo tipo de infecciones y que abarque todos los antimicrobianos hospitalarios. Entre otros motivos por la dificultad para evaluar su impacto. Una revisión sistemática sobre los PROA hospitalarios revela que hasta el 80% de los estudios publicados carecen de un mínimo de calidad metodológica necesario para proporcionar conclusiones interpretables y reproducibles<sup>74</sup>; otra revisión que analiza los distintos modelos de

PROA y sus beneficios, describe 145 estudios con calidad de evidencia baja y gran heterogeneidad entre ellos, lo que dificulta obtener conclusiones de peso<sup>180</sup>.

En nuestro estudio se analiza el manejo de la prescripción con antimicrobianos al inicio de la implantación del PRIOAM, considerándolo como la situación basal, y se compara con el mismo análisis cuatro años después de dicha implantación. Las variables objetivo recogidas están relacionadas con el manejo de los antimicrobianos, ya que la finalidad del estudio ha sido analizar el impacto clínico y el grado de aceptación de las recomendaciones de las guías de PRIOAM establecidas por los médicos prescriptores del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Por ello se ha analizado la mortalidad en los primeros 28 días tras la bacteriemia.

Al analizar las dos cohortes de pacientes con bacteriemias encontramos dos muestras homogéneas entre sí en la forma de presentación clínica y en el foco de origen. Sin embargo existen diferencias en el tipo de bacteriemia y en la etiología al comparar ambos periodos de estudio, con una disminución significativa de las bacteriemias nosocomiales y de los microorganismos multirresistentes en el segundo periodo. Estudios previos, en los que se incluían como resultados las infecciones por microorganismos resistentes, han demostrado esta asociación<sup>125,170,175,181</sup>. En el metaanálisis realizado por la Cochrane en 2013 ya se describe que las intervenciones destinadas a disminuir la prescripción excesiva de antimicrobianos se asocian con una disminución de las infecciones por *C. difficile*, bacilos gram negativos resistentes a cefalosporinas, *S. aureus* MR y *E. faecalis* resistente a vancomicina<sup>74</sup>.

De forma generalizada los indicadores considerados de calidad en el manejo de los pacientes con bacteriemia han mejorado durante el segundo período de estudio. Con respecto al tratamiento inicial, se ha recogido el antibiótico empírico utilizado según sospecha clínica y el manejo inicial integral de la bacteriemia. En el segundo

periodo de estudio, el antimicrobiano utilizado es apropiado con más frecuencia (67,6% vs 41%;  $p=0,01$ ). En estudios previos se han descrito tasas de tratamiento empírico inapropiado de entre el 20% al 64% de los tratamientos instaurados en el hospital<sup>41,57-61</sup>, aumentando el riesgo de iniciar un tratamiento empírico inadecuado en los pacientes con infecciones por bacterias multirresistentes<sup>6,45-47,182</sup>. Los antimicrobianos empíricos utilizados presentan un descenso en el segundo periodo en la prescripción de quinolonas y aminoglucósidos, así como de tratamientos combinados con asociaciones con aminoglucósidos. El manejo global de la bacteriemia también es más adecuado en el segundo periodo, con mayor porcentaje de tratamiento inicial integral apropiado (56,8% vs 26%;  $p=0,001$ ). En el análisis publicado en 2014, en el que se realizaba una evaluación del PRIOAM al año del inicio desde su implantación, ya se recogían resultados favorables con una mejoría en la adecuación del tratamiento empírico progresiva, con un 55,1% de tratamiento inapropiado en el primer trimestre desde el inicio del programa al 33,3% en el cuarto trimestre (OR 0,64 [IC95% 0,52-0,78])<sup>139</sup>. También encontramos resultados similares en otros estudios en los que se analiza el grado de adecuación del tratamiento empírico tras la instauración de algún tipo de intervención de un PROA<sup>66,173-175,177</sup>.

Con respecto al tratamiento antimicrobiano dirigido también encontramos cambios. En el segundo periodo el tratamiento dirigido apropiado se instaura con mayor precocidad (94,5% vs 71%;  $p<0,001$ ), y es apropiado con más frecuencia (79% vs 91,9%;  $p=0,02$ ). En primer análisis del PRIOAM que hemos comentado con anterioridad, la tasa de tratamientos inapropiados se redujo del 46,6% al 21,6% (OR 0,57 [IC95% 0,42-0,76]), y disminuyó el consumo de antibióticos, con un ahorro calculado de 1.012.560 euros al final del año, y estos cambios se produjeron de forma rápida, entre el primer y el último trimestre de 2011<sup>139</sup>. En la revisión bibliográfica



encontramos estudios con resultados similares aunque, a diferencia del nuestro, no son trabajos centrados en pacientes con bacteriemia. Estudios que han demostrado que este tipo de programas acorta el tiempo hasta el inicio del tratamiento adecuado<sup>146,166,183</sup>. Estudios que recogen tasas de adecuación de tratamiento mayores tras la implementación de PROA en sus centros<sup>173,177,179,184</sup>.

También encontramos modificaciones en el tipo de antimicrobianos utilizados. En el segundo periodo hay un menor uso de betalactámicos de mayor espectro (27% vs 44%;  $p=0,02$ ), de aminoglucósidos (0 vs 10%;  $p=0,003$ ), y un menor porcentaje de tratamientos combinados (8,1% vs 20%;  $p=0,03$ ). Cosgrove *et al* también analizan el impacto de un PROA en las prescripciones de los antibióticos de amplio espectro, y describen un descenso en los hospitales en los que se implanta el programa (RR 0,93 [IC95% 0,88-0,97];  $p=0,002$  en el hospital B y RR 0,83 [IC95% 0,79-0,88];  $p<0,001$  en el hospital D)<sup>185</sup>. El análisis del desarrollo de un PROA en un hospital de segundo nivel alemán muestra reducciones del consumo total de antimicrobianos del 11% ( $p=0,014$ ), del 33% de las cefalosporinas ( $p=0,001$ ), del 30% de las quinolonas ( $p<0,001$ ), sin aumento secundario de las prescripciones de carbapenemas ni glucopéptidos y sin modificaciones en la duración de los ingresos ni en la mortalidad intrahospitalaria<sup>178</sup>. En un estudio realizado en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (España), el tratamiento inadecuado con linezolid se redujo del 64,4% al 39,9% ( $p<0,001$ ) tras el periodo de intervención<sup>175</sup>. En dos estudios realizados en UCIs médicas, la instauración de un PROA también supuso el descenso de antibióticos de amplio espectro (644 DOT por 1.000 pacientes/día vs 503 DOT por 1000 pacientes/día;  $p<0,0001$ )<sup>163</sup> y específicamente de betalactámicos de mayor espectro ( $p<0,01$ )<sup>162</sup>.

Aunque el beneficio económico no está descrito como uno de los principales objetivos de este tipo de programas, se ha encontrado una relación coste-efectiva en muchos estudios. Un estudio español recientemente publicado concluye que la aplicación de este tipo de programas reduce el consumo de antimicrobianos con beneficio económico, disminuye la resistencias a antimicrobianos con un ahorro directo e indirecto por año de vida ganado, con lo cual supone una probabilidad de más del 90% de que un PROA sería rentable a un nivel de 8.000 euros por año de vida ganado<sup>186</sup>. Marta Riu *et al* demuestran que un programa para reducir las bacteriemias nosocomiales supone un beneficio económico, ya que las bacteriemia supone un incremento del coste medio por episodio de 14.735 euros, de 11.916 en el modelo ajustado<sup>187</sup>. Cheng *et al* presentan un estudio en un hospital universitario de tercer nivel, en el que se recoge una mejoría del manejo de antimicrobianos de amplio espectro con un descenso de 73,06 DDD por 1000 pacientes/día a 64,01 DDD por 1.000 pacientes/día<sup>165</sup>. Otro estudio realizado tras la implementación de un PROA en un hospital de tercer nivel describe disminución de los costes (un 37% en el primer año,  $p < 0,001$ ; un 15,6% en el segundo año;  $p = 0,022$ )<sup>167</sup>. En una revisión sistemática de estudios con diferentes modelos de PROA se describe una reducción de costes en trece de los catorce PROA multidisciplinares analizados<sup>188</sup>.

La duración de los tratamientos con antimicrobianos es otro de los pilares de los programas de optimización. Es un hecho conocido que pautas cortas de antibióticos consiguen la resolución del proceso infeccioso reduciendo el riesgo de efectos adversos farmacológicos indeseables, selección de cepas resistentes y optimizando los costes del tratamiento y hospitalización<sup>177,189-191</sup>. En nuestro estudio, la mediana de días de tratamiento antimicrobiano no muestra diferencias significativas entre ambos periodos, con 15 días en 2011 y 14 en 2015, aunque el rango es mayor en 2011

(2-90 días vs 3-59 días). No hay diferencias significativas en el tiempo que pasa hasta el inicio del tratamiento apropiado (1 días (0-6) vs 0 días (0-5);  $p=0,08$ ) pero si se informan con mayor rapidez los resultados de los hemocultivos en el segundo periodo (1 día (0-5) vs 2 días (0-4);  $p<0,001$ ).

Con respecto a la estancia hospitalaria, en nuestro estudio la mediana de duración muestra una tendencia a disminuir en 2015 (13 días vs 11 días;  $p=ns$ ).

### **3. Evaluación de la calidad del tratamiento empírico según el foco de sospecha.**

En el análisis para valorar el manejo de las bacteriemias según el foco inicial de sospecha encontramos algunas diferencias entre ambos periodos. En el segundo periodo el tratamiento inicial integral fue adecuado en una proporción mayor de pacientes en las bacteriemias relacionadas con catéter vascular (19,4% vs 41,4%;  $p=0,06$ ), secundarias a infecciones intra-abdominales (41,7% vs 73,3%;  $p=0,054$ ), y en las bacteriemias asociadas a infecciones urinarias (23,8% vs 76,5%;  $p=0,001$ ).

#### **3.1. Infecciones relacionadas con catéteres vasculares.**

Las infecciones asociadas a catéteres vasculares son las más frecuentes, en el total de la muestra, y en ambos periodos por separado. El tratamiento antimicrobiano empírico del primer periodo es adecuado en el 32,3% de los episodios, y en el segundo periodo en el 55,2%, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa. En la literatura encontramos muchos estudios que demuestran el efecto beneficioso de diferentes intervenciones coordinadas para mejorar la elección del tratamiento empírico en la bacteriemia asociada a catéteres vasculares, con una mejora del pronóstico asociada. Aunque estas intervenciones no conformen en un PROA establecido, si utilizan medidas que forman parte de este tipo de programas<sup>27,43,81</sup>.

El manejo inicial de estas bacteriemias no presenta diferencias entre los dos periodos. La recogida adecuada de muestras de cultivo se realiza en 55 de los casos (91,7%), y la retirada del catéter, cuando está indicado, en 39 (79,6%). Muchos de los estudios que analizan el manejo de las bacteriemias asociadas a catéteres vasculares están realizados en centros que tienen además de un PROA establecido, un programa de asesoría para las bacteriemias, con seguimiento por expertos en enfermedades infecciosas de estos pacientes, por lo que los resultados son secundarios a la suma de ambos programas. En un estudio se analizó dicha asociación en las bacteriemias por *S. aureus*, en su mayoría asociadas a catéter vascular. El objetivo principal fue medir el grado de adhesión a las guías clínicas para el manejo de la bacteriemia por *S. aureus* de la IDSA, y como objetivos secundarios el grado de adhesión a cada una de las recomendaciones de forma individual. Los resultados mostraron que la cohorte en la que se realizaba asesoría el seguimiento de las guías era mayor (78% vs 46%;  $p < 0,001$ ), con mayor porcentaje de ecocardiografía (91% vs 67%;  $p < 0,001$ ) y de hemocultivos de control a las 72 horas (92% vs 64%;  $p < 0,001$ ). La mortalidad intrahospitalaria fue menor en ese grupo (5% vs 23%;  $p = 0,001$ ). No se recogieron diferencias en el tratamiento antimicrobiano empírico ni en la simplificación del mismo, lo que se relacionó con la existencia de un PROA bien establecido<sup>192</sup>.

### 3.2. Infecciones intra-abdominales.

Las bacteriemias secundarias a infecciones intra-abdominales suponen un importante porcentaje de casos, siendo el segundo foco de origen de la muestra. El tratamiento antimicrobiano empírico no muestra diferencias significativas entre ambos periodos (62,5% vs 86,7%;  $p = 0,10$ ), aunque la muestra total es pequeña, 39 casos. En la revisión bibliográfica no hemos encontrado ninguna referencia al impacto

de un PROA sobre el tratamiento empírico en este tipo de bacteriemias específicamente.

### 3.3. Infecciones del tracto urinario.

Las bacteriemias en pacientes con infección del tracto urinario son las terceras en frecuencia. En el segundo periodo el manejo de estas bacteriemias fue mejor, con tratamiento empírico adecuado en mayor porcentaje de episodios que en el primer periodo (82,4% vs 33,3%;  $p=0,003$  [RR 9,3; IC95% 1,9-43,6]). En un estudio realizado sobre la aplicación del PROA a los servicios de urgencias para mejorar el tratamiento antimicrobiano de las infecciones del tracto urinario no complicadas que se iban de alta, se demostró una mejor elección del tratamiento empírico tras la implementación de medidas educativas (diferencia del 38,2% [IC95% 33%-43%];  $p<0,001$ ), y una mejora en la prescripción general, incluyendo además del tipo de antimicrobiano, la dosis, la frecuencia, la duración y la indicación de una dosis parenteral en los casos de pielonefritis (diferencia del 17,7% [IC95% 14%-22%];  $p<0,001$ ). La tasa de nuevas consultas hospitalarias por la infección del tracto urinario no presentó cambios en el segundo periodo<sup>193</sup>.

### 3.4. Infecciones pulmonares.

El tratamiento antimicrobiano empírico de las bacteriemias secundarias a infecciones pulmonares no muestra diferencias entre ambos periodos (50% vs 66,7%;  $p=0,6$ ) aunque la muestra es muy pequeña. En Italia se realizó estudio para valorar la implementación de una guía para el manejo de neumonía comunitaria. El desarrollo del mismo incluyó la presentación formal a los servicios, sesiones formativas a los médicos prescriptores, hojas de prescripción estandarizadas y recordatorios

frecuentes a través de varios métodos. El estudio se centró en los casos complicados, clases IV y V de Fine, incluyendo episodios con bacteriemias asociada, y compararon la evolución de estos pacientes antes y después del programa. Entre los resultados destacaron un aumento del tratamiento empírico adecuado (44% vs 33%;  $p < 0,001$ ), beneficio especialmente evidente en los pacientes con Fine V ( $p = 0,036$ )<sup>173</sup>.

#### 4. Tratamiento dirigido según agente etiológico.

Al analizar el tratamiento dirigido en función de la etiología de las bacteriemias encontramos algunas diferencias.

El agente causal más frecuente fue una Enterobacteria, se recogieron 95 episodios en total. Durante el segundo periodo fue más frecuente el inicio del tratamiento apropiado de forma precoz (97,4% vs 69,6%;  $p = 0,001$  [RR 16,1; IC95% 2,04-127,3]), y la adecuación del tratamiento antimicrobiano dirigido a las guías locales (94,9% vs 78,6%;  $p = 0,027$  [RR 5,1; IC95% 1,1-23,9]).

Durante el periodo de estudio se recogieron 37 bacteriemias por *S. aureus*. En el segundo periodo no hubo ningún episodio por *S. aureus* resistente a meticilina. El tratamiento dirigido fue apropiado en un 80% en el primer periodo y en un 82,6% en el segundo (RR 0,8 [IC95% 0,1-5,6];  $p = 0,6$ ). El manejo de las bacteriemias por *S. aureus* ha sido ampliamente estudiado. Hay mucha literatura sobre los programas de bacteriemia, sobre todo enfocados a mejorar el tratamiento antimicrobiano y las recomendaciones en el manejo que están fuertemente establecidas en este tipo de casos. Estudios que demuestran que este tipo de programas acortan el diagnóstico, mejoran la curación, disminuyen las recaídas<sup>194</sup> y la mortalidad hospitalaria<sup>22,25,128,195</sup>. También encontramos algunos estudios que analizan el impacto de los PROA en las

bacteriemias por *S. aureus*, con mayores tasas de tratamiento antimicrobiano apropiado en los episodios con intervención del programa<sup>192,196</sup>.

Nuestra muestra tuvo 10 candidemias, seis en el primer periodo y cuatro en el segundo. El tratamiento dirigido fue apropiado en todas ellas. En un estudio que analizó la influencia de un PROA en el manejo de las candidemias se observó que el programa se asociaba a mejor evolución clínica al iniciar precozmente el tratamiento dirigido apropiado<sup>169</sup>. En nuestro caso el manejo ya era apropiado en el primer periodo de estudio.

Durante el periodo de estudio se recogieron diez bacteriemias por BGNNF. El análisis comparativo este grupo de bacteriemias que es reducido no demostró diferencias significativas. El antimicrobiano dirigido elegido fue apropiado en 9/10 y la duración del tratamiento en 7/10. En la literatura encontramos PROA con diferentes intervenciones enfocadas a mejorar el tratamiento dirigido de estas bacteriemias, sobre todo con la finalidad de establecer tratamientos alternativos eficaces, por la problemática de la susceptibilidad disminuida en estos microorganismos<sup>197-200</sup>.

## **5. Mortalidad.**

No encontramos diferencias de mortalidad entre los dos periodos, por lo que podríamos deducir que no existe evento adverso secundario a la implementación del programa, aunque el estudio no ha sido diseñado para mostrar igualdad o no inferioridad en la mortalidad.

El impacto de este tipo de programas en la mortalidad es un tema controvertido porque es difícil de valorar los PROA, por la multitud de intervenciones diferentes que pueden desarrollar, y no hay muchos estudios orientados a analizar resultados clínicos. Una revisión reciente de Akpan *et al.*<sup>201</sup> sobre la forma de medir el impacto

de los PROA, encontró que sólo unos pocos estudios incluían en sus análisis resultados clínicos de los pacientes. Los autores informaron que sólo 13 de los 63 estudios que cumplieron los criterios de inclusión aportaban datos sobre mortalidad, estancia media y reingresos tras el desarrollo del PROA. La revisión realizada por Okumura *et al.*<sup>202</sup> analizó seis estudios que medían la mortalidad, y en solo un estudio se demostró una reducción del riesgo absoluto de mortalidad a los 30 días. En un artículo recientemente publicado, con una revisión de estudios enfocados a valorar el impacto del tratamiento antimicrobiano apropiado o inapropiado con la mortalidad, como condición para medir el impacto de estos programas, resume asociaciones del antimicrobiano inapropiado con mayor mortalidad en las bacteriemias por microorganismos resistentes, con una relación exponencial en función del perfil de resistencia<sup>203</sup>. Otros estudios<sup>168,178</sup> orientados a demostrar no inferioridad, han presentado tasas de complicaciones como mortalidad, reingreso o mayor estancia hospitalaria similares tras la implementación de este tipo de programas, como en nuestro caso.

#### **6. Grado de aceptación del PROA por los médicos prescriptores.**

El grado de aceptación por lo médicos prescriptores de antimicrobianos no es una variable de nuestro estudio. Las recomendaciones establecidas se realizaron con miembros de todos los servicios, haciéndoles partícipes de la elaboración de las guías de tratamiento antimicrobiano, se expusieron y comentaron en sesiones clínicas educativas, y se realizaron consultas para corregir y reforzar todas las indicaciones. El grado de adhesión a las guías, demostrado de forma indirecta con los resultados comentados, puede extrapolarse a una buena aceptación por la comunidad médica del hospital. Los PROA pueden estar formados por diferentes tipos de intervenciones,



que deben adaptarse al entorno para el que se desarrolla el programa. Estas diferentes medidas tienen diferente impacto en los objetivos que se marca el programa, por lo que es importante realizar un análisis de cada programa de forma individualizada para valorar si se cumplen los objetivos planteados y si existen puntos de mejora<sup>204</sup>. En el PRIOAM la intervención educativa tiene un peso importante, y se ha visto en otros estudios que los resultados a largo plazo son mejores con este tipo de medidas en comparación con las medidas restrictivas<sup>171,205</sup>.

## **7. Limitaciones en el estudio.**

Presenta las siguientes limitaciones:

- Se trata de un estudio realizado en un solo hospital, por lo que sus resultados podrían no ser extrapolables a otros centros.
- Los datos se han recogido de forma retrospectiva.
- El tamaño muestral no ha sido suficiente para encontrar diferencias significativas en algunas variables estudiadas.
- El diseño del estudio tiene limitaciones intrínsecas, de los estudios cuasi-experimentales con diseño antes-después<sup>206,207</sup>.
- Y quizás el más importante sea que la comparación se ha realizado entre dos períodos de intervención, uno al inicio de la misma, en el cuarto trimestre y otro, cinco años más tarde. Considerando que el programa produjo resultados rápidamente, tanto en el consumo de antimicrobianos total como en el perfil de prescripción, al comparar el primer trimestre de 2011 con el cuarto<sup>139</sup>, es probable que las diferencias que demuestran una mejoría en los parámetros de calidad en el presente estudio estén atenuadas por esta circunstancia, y que de haberlo comparado con un período previo a la intervención hubiesen sido mayores.

Pero el diseño actual tiene también su fortaleza, al permitir comprobar que los beneficios del programa se incrementan con el tiempo.

## **VIII. CONCLUSIONES**

Los resultados de este estudio para conocer la influencia del mantenimiento y consolidación del PROA en los pacientes con bacteriemia, sugieren las siguientes conclusiones:

1. Las siguientes características en los pacientes con bacteriemias, permanecieron estables, no se modificaron al comparar ambos períodos:
  - a. La bacteriemia nosocomial fue el modo de adquisición más frecuente en ambos períodos de estudio.
  - b. El catéter vascular fue el origen más común de las bacteriemias en ambos períodos.
  - c. La sepsis fue la presentación clínica predominante.
2. Y la mortalidad no se modificó al comparar ambos periodos.
3. Por el contrario, durante el segundo período de estudio, con la consolidación del PRIOAM, se produjeron los siguientes cambios y mejoras en los pacientes con bacteriemia:
  - a. Las bacteriemias nosocomiales fueron menos frecuentes que en el primer período.
  - b. Las bacteriemias por *E. coli* fueron más frecuentes durante el segundo período, y por el contrario menos las producidas por *S. aureus*.
  - c. Las bacteriemias por bacterias multirresistentes, disminuyeron en comparación con el primer período.
  - d. Los siguientes indicadores de calidad, relacionados con el manejo de la bacteriemia, mejoraron con la consolidación del PRIOAM:
    - i. La elección adecuada del tratamiento antimicrobiano empírico fue mayor durante el segundo periodo.

- ii. El manejo inicial e integral, adecuado, de las bacteriemias, fue más frecuente durante el segundo periodo.
  - iii. El uso aminoglucósidos y quinolonas en el tratamiento empírico de los pacientes con bacteriemia se redujo.
  - iv. El tratamiento antimicrobiano empírico combinado fue menos frecuente en el segundo periodo.
  - v. La elección del tratamiento antimicrobiano dirigido adecuado, fue mejor en el segundo periodo.
  - vi. La precocidad del inicio del tratamiento dirigido adecuado también fue mejor durante el segundo período.
  - vii. La indicación de tratamientos con betalactámicos de amplio espectro, y de tratamientos combinados, en el tratamiento dirigido, se redujo.
  - viii. La calidad en el manejo de las bacteriemias por enterobacterias mejoró
4. Las anteriores conclusiones sugieren que el mantenimiento y consolidación de un PROA de hospital a lo largo del tiempo, mejora los indicadores de calidad asistencial en los pacientes con bacteriemia, incluido el uso de los antimicrobianos, y puede contribuir a reducir las resistencias bacterianas.

## **IX. BIBLIOGRAFÍA**

1. Rodríguez-Créixems M, Alcalá L, Muñoz P, Cercenado E, Vicente T, Bouza E. Bloodstream Infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985-2006. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Jul;87(4):234–49.
2. Rodríguez-Baño J, de Cueto M, Retamar P, Galvez-Acebal J. Current management of bloodstream infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(7):815–29.
3. Sabatier C, Peredo R, Vallés J. Bacteriemia en el paciente crítico. *Med Intensiva*. 2009;33(7):336–45.
4. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(2):111–30.
5. Rodríguez-Baño J, López-Prieto MD, Portillo MM, Retamar P, Natera C, Nuño E, et al. Epidemiology and clinical features of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial bloodstream infections in tertiary-care and community hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(9):1408–13.
6. Rodríguez-Baño J, Oliver A, Paño-Pardo JR, Pascual Á. Antimicrobial stewardship programs: A public health priority in Spain. The SEIMC-REIPI initiative. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;2931(Supl 4):1–2.
7. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Healthcare Associated Bloodstream Infections in Adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *ann intern med*. 2002;137(10):791–7.
8. Pujol M, Limón E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales.

Sistemas y programas de vigilancia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(2):108–13.

9. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, et al. Reappraisal of Community-Acquired Bacteremia: A Proposal of a New Classification for the Spectrum of Acquisition of Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2002;34(11):1431–9.

10. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*. 2008;34(1):17–60.

11. León Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, Artigas Raventós A, Borges Sa M, Candel González FJ, et al. Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias hospitalarios. *Med Intensiva*. 2007;31(7):375–87.

12. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):762–74.

13. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, Muller A, Vankerckhoven V, Weist K, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of health. *Euro Surveill*. 2012;17(46):pii=20316.

14. Cheong HS, Kang CI, Kwon KT, Heo ST, Wi YM, Kim ES, et al. Clinical significance of healthcare-associated infections in community-onset *Escherichia coli*



bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(6):1355–60.

15. Jover F, Cuadrado JM, Andreu L, Martínez S, Cañizares R, de la Tabla VO, et al. A comparative study of bacteremic and non-bacteremic pneumococcal pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2008;19(1):15–21.

16. Kang CI, Song JH, Kim SH, Chung DR, Peck KR, Thamlikitkul V, et al. Risk factors and pathogenic significance of bacteremic pneumonia in adult patients with community-acquired pneumococcal pneumonia. *J Infect.* 2013;66(1):34–40.

17. Chidiac C. Pneumococcal infections and adult with risk factors Infections à pneumocoque et populations adultes à risque C. *Med Mal Infect.* 2012;42(10):517–24.

18. Ferrer C, Almirante B. Infecciones relacionadas con el uso de los catéteres vasculares. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(2):115–24.

19. León C, Ariza J. Guías para el tratamiento de las infecciones relacionadas con catéteres intravasculares de corta permanencia en adultos: conferencia de consenso SEIMC-SEMICYUC. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22(2):92–101.

20. Fariñas MC, Ballesteros MA, Miñambres E, G. S. Sepsis y shock séptico. *Med.* 2010;10(49):3282–92.

21. Muñoz-Gamito G, Calbo-Sebastián E, Riera-García M, Xercavins-Valls M, Rodríguez-Carballeira M, Garau-Aleman J. Bacteriemias en la población de mayores de 80 años. *Rev Clin Española.* 2012;212(6):273–80.

22. Ferrández O, Grau S, Saballs P, Luque S, Terradas R, Salas E. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas productoras de betalactamasas de

espectro extendido. Rev Clin Española. 2011;211(3):119–26.

23. Blanquer J, Solé-Violán J, Carvajal J, Lucena F. Infecciones comunitarias que requieren ingreso en UCI. Med Intensiva. 2010;34(6):388–96.

24. Gómez J, García-Vázquez E, Baños R, Canteras M, Ruiz J, Herrero JA, et al. Bacteriemias por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina: epidemiología y factores pronósticos. Estudio prospectivo 2000-2003. Rev Clínica Española. 2007;207(2):57–63.

25. García-Vázquez E, Gómez J, Baños R, Canteras M, Ruiz J, Baños V, et al. Estudio comparativo de pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina. Med Clin (Barc). 2007;128(18):681–6.

26. Javaloyas M, García-Somoza D, Gudiol F. Bacteriemia por *Escherichia coli*: análisis epidemiológico y de la sensibilidad a los antibióticos en un hospital comarcal. Med Clin (Barc). 2003;120(4):125–7.

27. Rodríguez-Hernández MJ, Ruiz-Pérez De Pipaon M, Márquez-Solero M, Martín-Rico P, Castón-Osorio JJ, Guerrero-Sánchez FM, et al. Candidemias: Análisis multicéntrico en 16 hospitales andaluces. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(5):328–33.

28. Martínez-Odrizola P, Muñoz-Sánchez J, Gutiérrez-Macías A, Arriola-Martínez P, Montero-Aparicio E, Ezpeleta-Baquedano C, et al. Análisis de 182 episodios de bacteriemia por enterococo: estudio de la epidemiología, microbiología y evolución clínica. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25(8):503–7.

29. Giménez DM, García EG, Gómez FJG, Sendín DS. Sepsis y shock séptico. Medicine (Baltimore). 2015;11(90):5365–70.

30. Gudiol F, Aguado JM, Pascual Á, Pujol M, Almirante B, Miró JM, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(2):105–15.
31. Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Domínguez MÁ, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(9):626–32.
32. Vallés J, Calbo E, Anoro E, Fontanals D, Xercavins M, Espejo E, et al. Bloodstream infections in adults: Importance of healthcare-associated infections. *J Infect*. 2008;56(1):27–34.
33. Alfandari S, Cabaret P, Nguyen S, Descamps D, Vachée A, Cattoen C, et al. Evaluating the management of 493 patients presenting with bacteremia in 23 northern French hospitals. *Med Mal Infect*. 2016;46(4):194–9.
34. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(1):15–21.
35. Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *QJM*. 1996;89(7):515–22.
36. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1589–96.

37. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(5):345–61.
38. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Jr. DK, Calandra TF, Edwards Jr. JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(5):503–35.
39. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp*. 2012;36(1):e1–33.e30.
40. Wang PH, Wang HC, Cheng SL, Chang HT, Laio CH. Selection of empirical antibiotics for health care-associated pneumonia via integration of pneumonia severity index and risk factors of drug-resistant pathogens. *J Formos Med Assoc*. 2016;115(5):356–63.
41. Abraham K, Dolman HS, Zimmerman LH, Faris J, Edelman DA, Baylor A, et al. Impact of inappropriate initial antibiotics in critically ill surgical patients with bacteremia. *Am J Surg*. 2016;211(3):593–8.
42. Calbo E, Álvarez-Rocha L, Gudiol F, Pasquau J. A review of the factors influencing antimicrobial prescribing. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(SUPPL. 4):12–5.
43. Suberviola Cañas B, Jáuregui R, Ballesteros MA, Leizaola O, González-Castro A,

Castellanos-Ortega A. Efectos del retraso y la inadecuación del tratamiento antibiotico en la supervivencia de los pacientes en shock septico. *Med Intensiva*. 2015;39(8):459–66.

44. Setia U, Gross PA. Bacteremia in a Community Hospital Spectrum and Mortality. *Arch Intem Med*. 1977;137(12):1698–701.

45. Campos J, Pérez-Vázquez M, Oteo J. Las estrategias internacionales y las campañas para promover el uso prudente de los antibioticos en los profesionales y los usuarios. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(SUPPL. 4):50–4.

46. Cobo Martínez F, Manchado Mañas P. Bacteriemia nosocomial: epidemiología y situación actual de resistencias a antimicrobianos. *Rev Clínica Española*. 2005;205(3):108–12.

47. Organización Mundial de la Salud (OMS). Resistencia a los antimicrobianos. Nota descriptiva N°194 (on line). Ginebra 2013 [Internet]. Vol. 2013. [Consultado en abril 2015] Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>.

48. Marchaim D, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, Maor Y, Rahav G, et al. National multicenter study of predictors and outcomes of bacteremia upon hospital admission caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(12):5099–104.

49. Carbapenemase-producing bacteria in Europe. 2013. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). [Internet]. 2012. [Consultado el 19 de Diciembre de 2016]. Available at: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-carbapenemase-producing-bacteria-europe.pdf>

50. Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, Oliver A, Hornero A, Ruiz-Garbajosa P, et al. La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en España: Documento de posicionamiento de los grupos de estudio GEIH y GEMARA de la SEIMC. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(10):666–70.
51. Petrosillo N, Giannella M, Lewis R, Viale P. Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(2):159–77.
52. Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(5):439–48.
53. MacKenzie FM, Monnet DL, Gould IM. Relationship between the number of different antibiotics used and the total use of antibiotics in European hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(3):657–60.
54. Health Protection Surveillance Centre. Consumption of antibiotics in public acute hospitals in Ireland. [Internet]. Data to end of second quarter of 2012. [Acceso el 17 de diciembre de 2016]. Disponible en: [www.hpsc.ie/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/EuropeanSurveillanceofAntimicrobialConsumptionESAC/SurveillanceReports/HospitalAntibioticUseReports/File,13678,en.pdf](http://www.hpsc.ie/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/EuropeanSurveillanceofAntimicrobialConsumptionESAC/SurveillanceReports/HospitalAntibioticUseReports/File,13678,en.pdf).
55. Rodríguez-Ganem O, Asbun-Bojalil y J. Vigilancia del consumo de antimicrobianos en hospitales de México: situación actual y guía práctica para su implementación. (Spanish). *Surveill Antimicrob drug use Mex Hosp Curr Situat Pract Guidel its implementation*. 2012;32(5):381–5.

56. Bitterman R, Hussein K, Leibovici L, Carmeli Y, Paul M. Systematic review of antibiotic consumption in acute care hospitals. *Clin Microbiol Infect.* 2015;22(6):561.e7-561.e19.
57. Maki DG, Schuna AA. A study of antimicrobial misuse in a university hospital. *Am J Med Sci.* 1978;275(3):271–82.
58. Dunagan WC, Woodward RS, Medoff G, Gray JL, Casabar E, Smith MD, et al. Antimicrobial misuse in patients with positive blood cultures. *Am J Med.* 1989;87(3):253–9.
59. Apisarnthanarak A, Danchaivijitr S, Khawcharoenporn T, Limsrivilai J, Warachan B, Bailey TC, et al. Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand. *Clin Infect Dis.* 2006;42(6):768–75.
60. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med.* 2003;163(8):972–8.
61. Goff DA, File TM. The Evolving Role of Antimicrobial Stewardship in Management of Multidrug Resistant Infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(2):539–51.
62. Magee G, Strauss ME, Thomas SM, Brown H, Baumer D, Broderick KC. Impact of *Clostridium difficile*-associated diarrhea on acute care length of stay, hospital costs, and readmission: A multicenter retrospective study of inpatients, 2009-2011. *Am J Infect Control.* 2015;43(11):1148–53.
63. Paño-Pardo JR, Padilla B, Romero-Gómez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A,

Mora-Rillo M, et al. Actividades de monitorización y mejora del uso de antibióticos en hospitales españoles: Resultado de una encuesta nacional. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(1):19–25.

64. Dellit TH, Owens RC, Mcgowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis Oxford Journals*. 2007;44(2):159–77.

65. Minton J, Clayton J, Sandoe J, Gann HM, Wilcox M. Improving early management of bloodstream infection: a quality improvement project. *BMJ (Clinical Res ed)*. 2008;336(7641):440–3.

66. Bouza E, Sousa D, Munoz P, Rodríguez-Creixems M, Fron C, Lechuz JG. Bloodstream infections: a trial of the impact of different methods of reporting positive blood culture results. *Clin Infect Dis*. 2004;39(8):1161–9.

67. Urbina Soto L, García Ávila S, Córdoba Alonso AI, Roiz Mesones MP, Arnaiz García AM, Valero Díaz de Lamadrid MC. Diarrea por *Clostridium difficile*: un problema en aumento. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(12):543–6.

68. Gao T, He B, Pan Y, Deng Q, Sun H, Liu X, et al. Association of *Clostridium difficile* infection in hospital mortality: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2015;43(12):1316–20.

69. Nagel JL, Kaye KS, LaPlante KL, Pogue JM. Antimicrobial Stewardship for the Infection Control Practitioner. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(3):771–84.

70. Littmann J, Buyx A, Cars O. Antibiotic resistance: An ethical challenge. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(4):359–61.



71. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Cisneros JM, Peña C, et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*. 2010;48(5):1726–31.
72. Zaragoza R, Ramirez P, Borges M, Pemán J. Puesta al día en la candidiasis invasora en el paciente crítico no neutropénico. *Rev Iberoam Micol*. 2016;33(3):145–51.
73. Guinea J, Zaragoza Ó, Escribano P, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Sánchez-Reus F, et al. Molecular identification and antifungal susceptibility of yeast isolates causing fungemia collected in a population-based study in Spain in 2010 and 2011. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(3):1529–37.
74. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 [Consultado marzo 2017]. Apr 30;(4):CD003543. doi: 10.1002/14651858.CD003543.pub3.
75. Almirante B, Campos J, Cantón R, Gudiol F, Pachón J, Pascual Á, et al. Prudent use of antimicrobials: Have we done the best we can? The SEIMC and REIPI statement. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(8):485–6.
76. Baquero F, Garau J. Prudent use of antimicrobial agents: Revisiting concepts and estimating perspectives in a global world. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(8):487–8.
77. Vila J, Rodríguez-Baño J, Gargallo-Viola D. Editorial: Prudent use of antibacterial agents: Are we entering in an era of infections with no effective antibacterial

agents? What can we do? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(9):577–9.

78. Torres C, Moreno MÁ, Zarazaga M. Prudent use of antimicrobial agents: Not just for humans. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(10):669–71.

79. Jensen A, Wachmann C, Espersen F, Scheibel J, Skimhoj P, Frimodt-moller N. Treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Arch Intem Med.* 2002;162:25–32.

80. Fowler VG, Justice A, Moore C, Benjamin DK, Woods CW, Campbell S, et al. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2005;40(5):695–703.

81. Rodríguez-Baño J, Pascual Á, Gálvez J, Muniain MÁ, Ríos M. J, Martínez-Martínez L, et al. Bacteriemias por *Acinetobacter baumannii*: características clínicas y pronósticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21(5):242–7.

82. Lagunes L, Rey-Perez A, Martin-Gomez MT, Vena A, de Egea V, Muñoz P, et al. Association between source control and mortality in 258 patients with intra-abdominal candidiasis: a retrospective multi-centric analysis comparing intensive care versus surgical wards in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;1–10.

83. Rivers E, Guyen B, Havstad. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368–77.

84. García-San Miguel L, Coboa J, Martínez J.A, Arnauc J.M, Murillas J, Peña C, et al. La intervención del tercer día: Análisis de los factores asociados al seguimiento de recomendaciones sobre la prescripción de antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(10):654–61.

85. Pollack LA, Van Santen KL, Weiner LM, Dudeck MA, Edwards JR, Srinivasan A. Antibiotic stewardship programs in U.S. acute care hospitals: Findings from the 2014 national healthcare safety network annual hospital survey. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):443–9.
86. Van Hees BC, de Ruiter E, Wiltink EH, de Jongh BM, Tersmette M. Optimizing use of ciprofloxacin: A prospective intervention study. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(1):210–3.
87. Broom A, Gibson AF, Broom J, Kirby E, Yarwood T, Post JJ. Optimizing antibiotic usage in hospitals: a qualitative study of the perspectives of hospital managers. *J Hosp Infect.* 2016;94(3):230–5.
88. Grau S, Marín M, Álvarez F, Company D, Gimeno-Bayón JL, Saballis P, et al. Antimicrobianos. In: *Farmacia Hospitalaria* [Internet]. 2002. [Consultado el 8 de Febrero de 2017]. p. 147–208. Available from: <http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/fichalibrolibre.php?id=4>.
89. Guías del PRIOAM para el Diagnóstico y Tratamiento de las principales Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen del Rocío Comisión de Infecciones y Antimicrobianos. [Internet]. 2014. [Consultado el 20 de Noviembre de 2016]. Available from: <http://activos-salud.com/prioam/>.
90. Mensa J, Gatell J.M, Garcia-Sanchez J.E, Letang E, Lopez-Suñe L, Marco F. Dosificación de antimicrobianos en situaciones especiales. En: *Guia De Terapeutica Antimicrobiana 2014*. 2014. p. 199–211.
91. Mensa J, Cobos-Trigueros N, Sterzik H. Agentes antiinfecciosos. *Medicine*

(Baltimore). 2010;10(49):3273–81.

92. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(2):116–29.

93. Guet-Revillet H, Tomini E, Emirian A, Join-Lambert O, Lécuyer H, Zahar J-R, et al. Piperacillin/tazobactam as an alternative antibiotic therapy to carbapenems in the treatment of urinary tract infections due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an in silico pharmacokinetic study. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49(1):62–6.

94. Pea F, Della Siega P, Cojutti P, Sartor A, Crapis M, Scarparo C, et al. Might real-time pharmacokinetic/pharmacodynamic optimisation of high-dose continuous-infusion meropenem improve clinical cure in infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*? *Int J Antimicrob Agents*. February 2017;(2):255–258.

95. Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A. Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(12):960–7.

96. Ohji G, Doi A, Yamamoto S, Iwata K. Is de-escalation of antimicrobials effective? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2016;49:71–9.

97. Garnacho-Montero J. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2014;40:32–40.

98. Escudero D, Blanco A, Quindós B. Terapia secuencial con medicamentos. Conversión de la vía intravenosa a la vía oral: ¿Una buena estrategia para disminuir la

bacteriemia relacionada con catéter? *Med Intensiva*. 2014;38(2):99–103.

99. Fernández JC, Elorza EN, San Juan R, Soriano F, Cerrato VR. Guías clínicas SEIMC 2006 Guía de recomendaciones en la Terapia Secuencial Antibiótica (TSA) [Internet]. 2006. [consultado Agost 2016]. Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/guia de recomendaciones en la terapia secuencial antibiotica \(tsa\). seimc 2006c.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/guia_de_recomendaciones_en_la_terapia_secuencial_antibiotica_(tsa).seimc_2006c.pdf).

100. Ramirez J, Cooper AC, Wiemken T, Gardiner D, Babinchak T. Switch therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: tigecycline vs. levofloxacin. *BMC Infect Dis*. 2012;12(1):159.

101. Carratala J, Garcia-Vidal C. Effect of a 3-Step Critical Pathway to Reduce Duration of Intravenous Antibiotic Therapy and Length of Stay in Community-Acquired Pneumonia. A Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med*. 2012;172(12):922–8.

102. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G, Busch W, Voulgarelis M, Antoniadou A, et al. Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(12):3264–71.

103. Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, Clark PI, Kelly V, Marshall E. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer*. 2003;89(1):43–9.

104. Amodio-Groton M, Madu A, Madu CN, Briceland LL, Seligman M, McMaster P,

et al. Sequential parenteral and oral ciprofloxacin regimen versus parenteral therapy for bacteremia: A pharmacoeconomic analysis. *Ann Pharmacother.* 1996;30(6):596–602.

105. Schrenzel J, Harbarth S, Schockmel G, Genne D, Bregenzer T, Flueckiger U, et al. A randomized clinical trial to compare fleroxacin-rifampicin with flucloxacillin or vancomycin for the treatment of staphylococcal infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004. [Consultado en Enero 2017];39(1537–6591 (Electronic)):1285–92. Available from: [c:%5CKarsten%5CPDFs%5CStaphylokokken-PDFs%5CStaph-2004%5CSchrenzel et al.-A randomized clinical trial to compare fleroxacin-rifampicin with flucloxacillin or vancomycin for the treatment of staphylococcal infection.pdf](#)

106. Buyle FM, Metz-Gercek S, Mechtler R, Kern W V., Robays H, Vogelaers D, et al. Prospective multicentre feasibility study of a quality of care indicator for intravenous to oral switch therapy with highly bioavailable antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(8):2043–6.

107. Rhew DC, Tu GS, Ofman J, Henning JM, Richards MS, Weingarten SR. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. 2001;161(161):722–7.

108. Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Company D, Díaz-Brito V, Morata L, de Diego IC, et al. Effectiveness of sequential intravenous-to-oral antibiotic switch therapy in hospitalized patients with gram-positive infection: the SEQUENCE cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016 Aug;35(8):1269-76.

109. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, Herr DL, Ruf BR, Ijzerman MM, et al. Complicated Skin and Skin-Structure Infections and Catheter-Related Bloodstream Infections: Noninferiority of Linezolid in a Phase 3 Study. *Clin Infect Dis.*

2009;48(2):203–12.

110. Kaasch AJ, Fätkenheuer G, Prinz-Langenohl R, Paulus U, Hellmich M, Weiß V, et al. Early oral switch therapy in low-risk *Staphylococcus aureus* bloodstream infection (SABATO): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16(1):450.

111. Blasco AC, Alfaro LA, Reinoso JC, Mestre MJG, Rodríguez-Gascón A. Análisis farmacocinético-farmacodinámico en Microbiología: Herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(1):48–57.

112. Soriano-García F. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(7):461–6.

113. Álvarez-Ierma F, Grau S, Marín-casino M, Olaechea P, Sánchez M. Monitorización de concentraciones plasmáticas de antibióticos en hospitales españoles. 2006;24(1):14–9.

114. Olaechea Astigarraga PM, Garnacho Montero J, Grau Cerrato S, Rodríguez Colomo O, Palomar Martínez M, Zaragoza Crespo R, et al. Resumen de las recomendaciones GEIPC-SEIMC y GTEI-SEMICYUC para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos Gram positivos en el paciente crítico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(7):446–66.

115. Fernández MM, Santos D, Sánchez A, Domínguez-Gil A, García MJ. Vancomycin Dosage Optimization in Patients with Malignant Haematological Disease by Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Analysis. 2009;48(4):273–80.

116. Álvarez R, Cortés LEL, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Vancomycin: Optimizing Its Clinical Use. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(5):2601–9.

117. Gholami K, Parsa S, Shalviri G, Sharifzadeh M AN. Anti-infectives-induced adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *Pharmacoepidemiol drug saf.* 2005;14:501–6.
118. Haran JP, Hayward G, Skinner S, Merritt C, Hoaglin DC, Hibberd PL, et al. Factors influencing the development of antibiotic associated diarrhea in ED patients discharged home: Risk of administering IV antibiotics. *Am J Emerg Med.* 2014;32(10):1195–9.
119. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(4):254–63.
120. Fluckiger U., Zimmerli W., Sax H.,Frei R. WA. Clinical impact of an infectious diseases service on the management of bloodstream infection.pdf. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:493–500.
121. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, Ellis MW, Starnes WF, Hasewinkle WC. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med.* 2004;164(15):1669–74.
122. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA.* 2003;290(19):2588–98.
123. Daneman N, Rishu AH, Xiong W, Bagshaw SM, Dodek P, Hall R, et al. Duration of Antimicrobial Treatment for Bacteremia in Canadian Critically Ill Patients. *Crit Care Med.* 2016;44(2):1–9.
124. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, Kahlmeter G, Kuylenstierna N,



Lannergard A, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: A randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9840):484–90.

125. Cobo J, Soler M, Martínez-Beltrán J, Pedraza L, Oliva J, Moreno S. Evaluación de un programa de asesoría en terapia antibiótica. *Rev Clínica Española*. 2002;202(2):78–83.

126. Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos a, et al. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis*. 1999;29(1):60-66-68.

127. Jenkins TC, Price CS, Sabel AL, Mehler PS, Burman WJ. Impact of Routine Infectious Diseases Service Consultation on the Evaluation, Management, and Outcomes of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008;46(46):1000–8.

128. Lahey T, Shah R, Gittzus J, Schwartzman J, Kirkland K. Infectious Diseases Consultation Lowers Mortality From *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(5):263–7.

129. Fluckiger U, Zimmerli W, Sax H, Frei R, Widmer AF. Clinical impact of an infectious disease service on the management of bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19(7):493–500.

130. 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*. 2013;57(9):1225–33.

131. Lipsitch M, Samore M. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(4):347–54.
132. Clatworthy AE, Pierson E, Hung DT. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nat Chem Biol.* 2007;3(9):541–8.
133. Levy Hara G, Kanj SS, Pagani L, Abbo L, Endimiani A, Wertheim HFL, et al. Ten key points for the appropriate use of antibiotics in hospitalised patients: a consensus from the Antimicrobial Stewardship and Resistance Working Groups of the International Society of Chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(3):239–46.
134. Cisneros JM, Ortiz-Leyva C, Lepe JA, Obando I, Conde M. Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la medicina hospitalaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(Supl 4):28–31.
135. Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Infect Control.* 2006;34(5 SUPPL.):55–63.
136. Dickstein Y, Nir-Paz R, Pulcini C, Cookson B, Beovic B, Tacconelli E, et al. Staffing for infectious diseases, clinical microbiology and infection control in hospitals in 2015: results of an ESCMID member survey. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(9):812.e9-812.e17.
137. Buyle FM, Metz-Gercek S, Mechtler R, Kern W V., Robays H, Vogelaers D, et al. Development and validation of potential structure indicators for evaluating antimicrobial stewardship programmes in European hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(9):1161–70.
138. Ugalde-Espiñeira J. Programa de optimización del uso de antimicrobianos

- (PROA). Experiencia en un hospital secundario. *Res Esp Quim.* 2016;29(4):183–9.
139. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro M V, Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(1):82–8.
140. Shafiq N, Praveen Kumar M, Gautam V, Negi H, Roat R, Malhotra S, et al. Antibiotic stewardship in a tertiary care hospital of a developing country: establishment of a system and its application in a unit-GASP Initiative. *Infection.* 2016;44(5):651–9.
141. Sing DYF, Boo YL, Mukhlis R, Chin PW, Hoo FK. Antimicrobial stewardship program in a Malaysian district hospital: First year experience. *Pakistan J Med Sci.* 2016;32(4):999–1004.
142. Chen IL, Lee CH, Su LH, Wang YCL, Liu JW. Effects of implementation of an online comprehensive antimicrobial-stewardship program in ICUs: A longitudinal study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;(2016):1–9.
143. J. Rodríguez-Baño, M. D. Navarro, L. Romero, M.A. Muniain, M. de Cueto, M. J. Ríos, J. R. Hernandez AP. Bacteremia Due to Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase–Producing *Escherichia coli* in the CTX-M Era : A New Clinical Challenge. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1407–14.
144. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachón J, Becerril B, Caballero FJ, Garcia Garmendia JL, et al. Bacteremia Due to *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Clinical Findings, and Prognostic Features. *Clin Infect Dis.* 1996;22(6):1026–32.
145. Álvarez-Lerma F, Calizaya M, Pavesi M, Valles J, Palomar M. Factores de riesgo y factores pronósticos de las bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes

ingresados en servicios de cuidados intensivos. *Med Clin (Barc)*. 2001;117(19):7251–726.

146. Cairns KA, Doyle JS, Trevillyan JM, Horne K, Stuart RL, Bushett N, et al. The impact of a multidisciplinary antimicrobial stewardship team on the timeliness of antimicrobial therapy in patients with positive blood cultures: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2016;(August):3276–83.

147. CDC - Center for Disease Control and Prevention. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central line-associated Bloodstream Infection). Publ on-line <http://www.cdc.gov/nhsn/> [Internet]. 2016 [Consultado en Diciembre de 2016];(January):1–32. Available from: Centers for Disease Control (CDC)/National Healthcare Safety Network (NHSN). Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central line-associated Bloodstream Infection.. Available at: <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscM>

148. Álvarez R, Viñas-Castillo L, Lepe-Jiménez JA, García-cabrera E, Cisneros-Herreros JM. Time to positivity of blood cultures in patients with Bloodstream Infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:2191–2195.

149. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268–81.

150. Rodríguez-Baño J, Pascual Á. Microorganismos multirresistentes, ¿adquisición nosocomial o comunitaria? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22(9):505–6.

151. Hernández M.E, Hernández A, Gómez J, Ruiz J, Canteras M, García E. Influencia en la evolución de los pacientes con bacteriemia/candidemia de la participación activa del especialista clínico en Patología Infecciosa. Estudio de una cohorte prospectiva. *Infectio* [Internet]. 2016 [Consultado Enero 2017]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2016.03.003>
152. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):309–17.
153. Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, Krause PJ, Martone WJ, Mc Gowan JE, et al. Quality standard for the treatment of bacteremia. *Clin Infect Dis*. 1994;18(3):428–30.
154. Gross PA, Saul ZK, Kuyumcu A. Applying a standard of care to the quality assessment of bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13(7):403–6.
155. Nathwani D, Davey P, France AJ, Phillips G, Orange G, Parratt D. Impact of an infection consultation service for bacteraemia on clinical management and use of resources. *Qjm*. 1996;89(10):789–97.
156. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: A systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(6):1223–30.
157. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2004;125:1791–9.
158. Singh N, Rogers P, Atwood C.W, Wagener M.M and Yu V.L. Short-course

Empiric Antibiotic Therapy for Patients with Pulmonary Infiltrates in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(2):505–11.

159. Meyer E, Schwab F, Pollitt A, Bettolo W, Schroeren-Boersch B, Trautmann M. Impact of a change in antibiotic prophylaxis on total antibiotic use in a surgical intensive care unit. *Infection.* 2010;38(1):19–24.

160. Price J, Ekleberry A., Grover A., Melendy S., Baddam K., McMahon J., Villalba M., Johnson M. ZMJ. Evaluation of clinical practice guidelines on outcome of infection in patients in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med.* 1999;27(10):2118–24.

161. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Bedos J-P, Lepape A. Strategies of initiation and streamlining of antibiotic therapy in 41 French intensive care units. *Crit Care.* 2011;15(1):R17.

162. Rimawi RH, Mazer M a, Siraj DS, Gooch M, Cook PP. Impact of regular collaboration between infectious diseases and critical care practitioners on antimicrobial utilization and patient outcome. *Critical Care Medicine.* 2013.41(9);2099-107.

163. Elligsen M, Walker SA, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A, Allen V DN. Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):354–61.

164. Lesprit P, Landelle C, Brun-Buisson C. Unsolicited post-prescription antibiotic review in surgical and medical wards: Factors associated with counselling and physicians' compliance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(2):227–35.

165. Cheng VC, To KK, Li IW, Tang BS, Chan JF, Kwan S, et al. Antimicrobial

stewardship program directed at broad-spectrum intravenous antibiotics prescription in a tertiary hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28(12):1447–56.

166. Sothoron C, Ferreira J, Guzman N, Aldridge P, McCarter YS, Jankowski CA. A stewardship approach to optimize antimicrobial therapy through use of a rapid microarray assay on blood cultures positive for gram-negative bacteria. *J Clin Microbiol.* 2015;53(11):3627–9.

167. Wu CT, Chen CL, Lee HY, Chang CJ, Liu PY, Li CY, et al. Decreased antimicrobial resistance and defined daily doses after implementation of a clinical culture-guided antimicrobial stewardship program in a local hospital. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48(2):S51–2.

168. Malani AN, Richards PG, Kapila S, Otto MH, Czerwinski J, Singal B. Clinical and economic outcomes from a community hospital’s antimicrobial stewardship program. *Am J Infect Control.* 2013;41(2):145–8.

169. Palmer HR, Weston J, Gentry L, Salazar M, Putney K, Frost C, et al. Improving patient care through implementation of an antimicrobial stewardship program. *Am J Heal Pharm.* 2011;68(22):2170–4.

170. Tedeschi S, Trapani F, Giannella M, Cristini F, Tumietto F, Bartoletti M, et al. An Antimicrobial Stewardship Program Based on Systematic Infectious Disease Consultation in a Rehabilitation Facility. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38(1):78–82.

171. Sartelli M, Labricciosa FM, Scoccia L, Bellesi J, Mazzocanti MR, Scaloni G, et al. Non-Restrictive Antimicrobial Stewardship Program in a General and Emergency

Surgery Unit. *Surg Infect (Larchmt)*. 2016;17(4):485–90.

172. Dean N.C, Bateman K.A, Donnelly S.M, Silver M.P, Snow G.L, Hale D. Improved Clinical Outcomes With Utilization of a Community. *Chest*. 2006;130(3):794–9.

173. Blasi F, Iori I, Bulfoni A, Corrao S, Costantino S, Legnani D. Can CAP guideline adherence improve patient outcome in internal medicine departments? *Eur Respir J*. 2008;32(4):902–10.

174. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín-Villasclaras JJ, Borderías L, et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: Predictors of adherence and outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(6):757–62.

175. García-Martínez L, Gracia-Ahulfinger I, Machuca I, Cantisán S, De La Fuente S, Natera C, et al. Impact of the PROVAUR stewardship programme on linezolid resistance in a tertiary university hospital: a before-and-after interventional study. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(9):2606–11.

176. Gil-Navarro MV, Muñoz-Corte, Herrero M, Santos MD. Actuación de un equipo multidisciplinario en el control de la prescripción de ertapenem. *Farm Hosp*. 2009;33(1):48–52.

177. Camins BC, King MD, Wells JB, Googe HL, Patel M, Kourbatova E V, et al. Impact of an antimicrobial utilization program on antimicrobial use at a large teaching hospital: a randomized controlled trial. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(10):931–8.

178. Borde JP, Litterst S, Ruhnke M, Feik R, Hübner J, DeWith K, et al. Implementing



an intensified antibiotic stewardship programme targeting cephalosporin and fluoroquinolone use in a 200-bed community hospital in Germany. *Infection*. 2015;43(1):45–50.

179. Lew KY, Ng TM, Tan M, Tan SH, Lew EL, Ling LM, et al. Safety and clinical outcomes of carbapenem de-escalation as part of an antimicrobial stewardship programme in an ESBL-endemic setting. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(4):1219–25.

180. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HW, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):847–56.

181. Mascarello M, Simonetti O, Knezevich A, Carniel LI, Monticelli J, Buseti M, et al. Correlation between antibiotic consumption and resistance of bloodstream bacteria in a University Hospital in North Eastern Italy, 2008–2014 [Internet]. *Infection*. 2017. [Consultado en Abril 2017]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s15010-017-0998-z>

182. Millan AB, Domínguez MÁ, Borraz C, González MP, Almirante B, Cercenado E, et al. Bacteriemias de presentación comunitaria y nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(6):336–41.

183. Niwa T, Watanabe T, Goto T, Ohta H, Nakayama A, Suzuki K, et al. Daily Review of Antimicrobial Use Facilitates the Early Optimization of Antimicrobial Therapy and Improves Clinical Outcomes of Patients with Bloodstream Infections. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(5):721–7.

184. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(9):699–706.
185. Cosgrove SE, Seo SK, Bolon MK, Sepkowitz KA, Climo MW, Diekema DJ, et al. Evaluation of Postprescription Review and Feedback as a Method of Promoting Rational Antimicrobial Use: A Multicenter Intervention. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(4):374–80.
186. Ruiz-Ramos J, Frasquet J, Romá E, Poveda-Andres JL, Salavert-Leti M, Castellanos A, et al. Cost-effectiveness analysis of implementing an antimicrobial stewardship program in critical care units. *J Med Econ* [Internet]. 2017. [Consultado en Abril 2017];1–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2017.1311903>
187. Riu M, Chiarello P, Terradas R, Sala M, Castells X, Knobel H, et al. Impacto económico de las bacteriemias nosocomiales. Comparación de tres metodologías de cálculo. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(10):620–5.
188. Paskovaty A, Pflomm JM, Myke N, Seo SK. A multidisciplinary approach to antimicrobial stewardship: Evolution into the 21st century. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25(1):1–10.
189. Hayashi Y, Paterson DL. Strategies for reduction in duration of antibiotic use in hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2011;52(10):1232–40.
190. Mandell L, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus

guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl 2(Suppl 2):S27-72.

191. Diaz Granados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: Impact on resistance and clinical outcomes. *Am J Infect Control.* 2012;40(6):526–9.

192. Buehrle K, Pisano J, Han Z, Pettit NN. Guideline compliance and clinical outcomes among patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia with infectious diseases consultation in addition to antimicrobial stewardship-directed review. *Am J Infect Control* [Internet]. 2017. [Consultado Abril 2017];6–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28431847> <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196655317301517>

193. Percival KM, Valenti KM, Schmittling SE, Strader BD, Lopez RR, Bergman SJ. Impact of an antimicrobial stewardship intervention on urinary tract infection treatment in the ED. *Am J Emerg Med.* 2015;33(9):1129–33.

194. Fowler VG, Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis.* 1998;27(3):478–86.

195. Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, de With K, Theilacker C, Wagner D HJ. Mortality of *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Infectious Diseases Specialists consultation: a study of 521 patients in Germany. *J Infect.* 2009;59:232–9.

196. Klemm S, Cook M, Brummitt C, Ravenna V. Management of *Staphylococcus*

- aureus* bacteremia through pharmacist prospective evaluation. Crit Care Med. 2014;
197. Pogue JM, Neelakanta A, Mynatt RP, Sharma S, Lephart P, Kaye KS. Carbapenem-resistance in Gram negative bacilli and intravenous minocycline: An antimicrobial stewardship approach at the detroit medical center. Clin Infect Dis. 2014;59(Suppl 6):S388–93.
198. Chen IL, Lee CH, Su LH, Tang YF, Chang SJ LJ. Antibiotic consumption and healthcare-associated infections caused by multidrug-resistant Gram negative bacilli at a large medical center in Taiwan from 2002 to 2009: implicating the importance of antibiotic stewardship. PLoS One. 2013;e65621.
199. Vora NM, Kubin CJ, Furuya EY. Appropriateness of gram-negative agent use at a Tertiary Care Hospital in the setting of significant antimicrobial resistance. Open Forum Infect Dis. 2015;2(1):ofv009.
200. Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishihara M, Wada Y, Takahashi Y, et al. Impact of a hospital-wide programme of heterogeneous antibiotic use on the development of antibiotic-resistant Gram negative bacteria. J Hosp Infect. 2010;75(1):28–32.
201. Akpan M, Ahmad R, Shebl N, Ashiru-Oredope D. A Review of Quality Measures for Assessing the Impact of Antimicrobial Stewardship Programs in Hospitals. Antibiotics. 2016;5(1):5.
202. Okumura LM, da Silva MMG, Veroneze I. Effects of a bundled Antimicrobial Stewardship Program on mortality: A cohort study. Brazilian J Infect Dis. 2015;19(3):246–52.
203. Coulter S, Roberts JA, Hajkovicz K, Halton K. The Use of Bloodstream Infection

Mortality to Measure the Impact of Antimicrobial Stewardship Interventions: Assessing the Evidence. *Infect Dis Rep.* 2017;9.

204. Lai CC, Shi ZY, Chen YH, Wang F Der. Effects of various antimicrobial stewardship programs on antimicrobial usage and resistance among common Gram negative bacilli causing health care-associated infections: A multicenter comparison. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;49(1):74–82.

205. Buyle FM, Wallaert M, Beck N, Boelens J, Callens S, Claeys G, et al. Implementation of a multidisciplinary infectious diseases team in a tertiary hospital within an antimicrobial stewardship program. *Acta Clin Belg.* 2014;69(5):320–6.

206. Eliopoulos GM, Harris AD, Bradham DD, Baumgarten M, Zuckerman IH, Fink JC, et al. The Use and Interpretation of Quasi-Experimental Studies in Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2004;38(11):1586–91.

207. 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(7):901–7.