



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **Departamento Medicina Interna**

**USO DE ANTIBIOTICOS EN EL HOPITAL CLÍNICO  
UNIVERITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA 2012:  
ESTUDIO DESCRIPTIVO, PATRONES DE CAMBIO (1978  
,1982 ,2012) E INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO  
ANTIBIÓTICO PROTOCOLIZADO EN LA EVOLUCIÓN  
DE LO PACIENTES CON INFECCIONES.**

**Dña. Cristina Bonillo García**

**2014**

## INDICE

<b>Agradecimientos .....</b>	<b>pág.3</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>pág.5</b>
<b>1.1. Antibióticos disponibles en nuestro país y evolución del uso .....</b>	<b>pág.8</b>
<b>1.2. Consumo de antimicrobianos en los hospitales.....</b>	<b>pág.10</b>
<b>1.3. Calidad del uso de antimicrobianos en los hospitales .....</b>	<b>pág.11</b>
<b>1.4. Duración del tratamiento antimicrobiano.....</b>	<b>pág.12</b>
<b>1.5. Consecuencias del uso inapropiado de antimicrobianos.....</b>	<b>pág.13</b>
<b>1.6. Razones del uso inapropiado de antimicrobianos en el hospital.....</b>	<b>pág.14</b>
<b>1.7. La resistencia antimicrobiana .....</b>	<b>pág.15</b>
<b>1.8. Control del uso adecuado de antibióticos .....</b>	<b>pág.20</b>
<b>1.9. Importancia de la atención farmacéutica.....</b>	<b>pág.24</b>
<b>1.10. Programas de optimización del uso de antibióticos.....</b>	<b>pág.25</b>
<b>1.10.1. Definición. Necesidades, requerimientos y herramientas para el                 desarrollo de PROA .....</b>	<b>pág.25</b>
<b>1.10.2. Aspectos organizativos Comisión de Infecciones .....</b>	<b>pág.25</b>
<b>1.10.3. Recursos técnicos y humanos.....</b>	<b>pág.30</b>
<b>1.10.4. Objetivos de los PROA .....</b>	<b>pág.31</b>
<b>1.10.5. Indicadores de funcionamiento de los PROA. ....</b>	<b>pág.34</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>pág.35</b>
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>pág.37</b>
<b>3.1. Estudio del uso de antibióticos .....</b>	<b>pág.38</b>
<b>3.1.1. Estudio de pacientes.....</b>	<b>pág.39</b>
<b>3.1.2. Estudio de la infección .....</b>	<b>pág.39</b>
<b>3.1.3. Estudio del tratamiento antibiótico .....</b>	<b>pág.40</b>
<b>3.1.4. Evolución y seguimiento .....</b>	<b>pág.41</b>
<b>3.1.5. Análisis estadístico .....</b>	<b>pág.41</b>
<b>3.1.6. Protocolos de tratamiento antibiótico utilizados.....</b>	<b>pág.42</b>
<b>3.2. Patrones de cambio del uso de antibióticos .....</b>	<b>pág.61</b>
<b>3.3. Encuestas a médicos prescriptores.....</b>	<b>pág.61</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>pág.69</b>
<b>4.1. Revisión de historias clínicas .....</b>	<b>pág.70</b>
<b>4.1.1. Características Generales.....</b>	<b>pág.71</b>
<b>4.1.2. Antecedentes infecciosos y microbiológicos.....</b>	<b>pág.75</b>

4.1.3. Características clínicas y microbiológicas .....	pág.76
4.1.4. Estudio del tratamiento antibiótico .....	pág.79
4.1.5. Evolución clínica .....	pág.84
4.1.6. Estudio comparativo entre servicios médicos y quirúrgicos.....	pág.85
4.1.7. Análisis estadístico de la evolución clínica en relación con el uso adecuado de antibióticos.....	pág.102
4.2. Patrones de cambio.....	pág.107
4.3. Resultados de las encuestas.....	pág.110
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>pág.117</b>
5.1. Uso de antibióticos en un hospital clínico universitario.....	pág.118
5.1.1. Introducción .....	pág.118
5.1.2. Resultados .....	pág.120
5.1.3. Discusión .....	pág.122
5.2. Patrones de cambio.....	pág.139
5.2.1. Resultados .....	pág.139
5.2.2. Discusión .....	pág.140
5.3. Encuestas a médicos prescriptores.....	pág.144
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>pág.147</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>pág.151</b>

## Agradecimientos:

Con estas líneas quiero expresar mi más sincera gratitud a todas aquellas personas que de una forma u otra, han contribuido a la realización de esta Tesis Doctoral. En particular a:

Profesor Dr. Joaquín Gómez Gómez, por haberme dado la oportunidad de realizar, bajo su dirección, esta Tesis Doctoral, por sus conocimientos, su experiencia y su motivación, así como por el trato recibido, tanto personal como profesional.

Dra. Elisa García Vázquez por su paciencia, por su esfuerzo y dedicación a este trabajo.

Profesor Dr. Manuel Canteras Jordana, por su ayuda y facilidades prestadas en la realización de esta Tesis.

Profesor. Dr. Sergio Erill, por su colaboración en este proyecto, sin la cual no hubiera sido posible la realización de esta Tesis Doctoral.

Dra. Victoria García Zafra por su apoyo durante todo este tiempo, por su cariño y por su amistad.

Mis compañeros del Servicio de Farmacia, por su ayuda y por hacer cada día de trabajo más agradable.

Mis padres, por trasmitirme la fuerza y el ánimo para terminar esta Tesis, por su cariño y por la confianza depositada en mí.

Adrián, por estar siempre ahí, por ayudarme en los momentos difíciles, por ser como es.



# **1. Introducción**

## 1. INTRODUCCIÓN

El descubrimiento e introducción de los antimicrobianos en la práctica clínica supuso uno de los mayores avances de la Medicina tanto por sus efectos directos en el curación de infecciones, como indirectos, permitiendo el desarrollo de procedimientos terapéuticos asociados a una alta probabilidad de aparición de infecciones graves, como los trasplantes, la ventilación mecánica, etc.<sup>1,2</sup>.

El término antibiótico fue inmortalizado por Waksman al definirlo como una sustancia obtenida de microorganismos que puede inhibir o matar a otros microorganismos. Actualmente se considera antibiótico a todas las sustancias con actividad antimicrobiana, excepto los antisépticos y desinfectantes<sup>3</sup>.

La expresión más llamativa del efecto positivo de los antimicrobianos se observa en los pacientes con infecciones graves (sepsis grave y shock séptico) en los que la utilización precoz de antibióticos adecuados se asocia a un beneficio muy marcado en términos de curación y reducción de la mortalidad<sup>4,5</sup>.

Sin embargo, algunos estudios demuestran que la calidad del uso no es óptima, hasta el 50% de las prescripciones son innecesarias o inapropiadas<sup>6,7</sup> y que hasta el 29% de las prescripciones de antibióticos de amplio espectro no están justificadas<sup>8</sup>.

El uso inadecuado de antimicrobianos tiene consecuencias a tres niveles: para el propio paciente, en el ecosistema favoreciendo la selección de cepas resistentes y a nivel económico <sup>9</sup>.

La mayor parte de las prescripciones inadecuadas lo son por un uso excesivo y en este aspecto se centran los programas de mejora. Pero no hay que olvidar que una parte del uso inapropiado lo es por su uso insuficiente, con graves consecuencias para el paciente. Las consecuencias del uso inapropiado son muy graves, incrementa la mortalidad y la morbilidad de los pacientes y las resistencias microbianas. La razón fundamental del uso inapropiado es el conocimiento insuficiente de la compleja información acerca del diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

Las causas y las consecuencias del uso inapropiado de antimicrobianos tienen en el hospital su peor escenario posible. Es por ello que en el hospital se producen, como en ningún otro lugar, la principal consecuencia adversa del uso inapropiado de antimicrobianos: la muerte de pacientes con infecciones por bacterias multirresistentes adquiridas en el hospital que no reciben tratamiento antimicrobiano apropiado.



### **1.1. Antibióticos disponibles en nuestro país y evolución del uso**

En el año 2000 se disponía en el mercado español de 82 principios activos pertenecientes al grupo de antimicrobianos de uso sistémico. En el año 2008 descendió a 70 principios activos, lo que supone una disminución de la oferta de un 14,6% <sup>10</sup>. La disminución afecta principalmente a las tetraciclinas. El único subgrupo que aumenta la oferta es el de las cefalosporinas, con la introducción del cefamandol y el cefditoreno.

El número de presentaciones ha aumentado de 1.010 en el año 2000 a 1.315 en 2008. La oferta en cada subgrupo terapéutico no ha sido homogénea. Se ha producido un aumento de las presentaciones de penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, quinolonas, en tanto que disminuyen las presentaciones de tetraciclinas, anfenicoles, sulfonamidas y aminoglucósidos.

En el año 2000, las presentaciones de especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) representaban el 11% de la oferta de antibióticos. En el año 2008 las EFG contribuyen en un 43%, concentrándose fundamentalmente en 6 subgrupos: penicilinas de amplio espectro, penicilinas con inhibidor de  $\beta$ -lactamasa, cefalosporinas de segunda generación, cefalosporinas de tercera generación, macrólidos, y quinolonas.

En el subgrupo de penicilinas, se produce un acentuado incremento en la oferta de penicilinas con inhibidor de  $\beta$ -lactamasa (amoxicilina

con ácido clavulánico, fundamentalmente). Se ha duplicado el número de presentaciones en el año 2008, habiendo superado las 195 presentaciones de penicilinas de amplio espectro.

La oferta de cefalosporinas muestra un ligero aumento. Se aprecia un descenso de la oferta de cefalosporinas de primera generación y un aumento de las de segunda y tercera generación.

El uso de antibióticos se ha mantenido estable, pero con un cierto repunte en los últimos años, debido seguramente al incremento en el uso de presentaciones de amoxicilina-clavulánico con mayor concentración de principio activo en el año 2008, esto tiene un impacto importante en el uso expresado con DHD e indica que el incremento observado se debe a un aumento en la dosis empleada por paciente y no a un aumento de la población expuesta <sup>11</sup>.

El consumo de cefalosporinas disminuye debido, fundamentalmente, al menor uso de cefalosporinas de segunda generación. El grupo de cefalosporinas de tercera generación, aparentemente, no ha sufrido variaciones relevantes. No obstante, se aprecia una disminución progresiva de la utilización de cefixima, siendo ésta más marcada a partir del año 2003, que se ve compensada por el notable incremento del uso de cefditoreno desde su introducción en el año 2004. El uso de macrólidos ha disminuido un 60% debido en buena medida al descenso de la claritromicina, el único macrólido cuyo consumo se mantiene es la azitromicina.

El uso de fluoroquinolonas ha aumentado. El consumo de ciprofloxacino se mantiene constante y representa aproximadamente el 50% del subgrupo. El discreto incremento del uso de fluoroquinolonas se debe a una tendencia ascendente en el uso de levofloxacino, sobre todo a partir del año 2003, y también al incremento del uso de moxifloxacino. El uso de norfloxacino y ofloxacino desciende más de un 50%.

En España, el uso de antibióticos de amplio espectro, especialmente amoxicilina-clavulánico, es elevado en comparación con otros países de la UE.

## **1.2. Consumo de antimicrobianos en los hospitales**

La cantidad de antimicrobianos que se administran en un hospital es muy elevada. Aproximadamente, el 60% de los pacientes hospitalizados recibe al menos 1 dosis de antimicrobiano durante su ingreso<sup>12</sup>.

El estudio realizado por la REIPI (Red Española de Patología infecciosa) indican que en el año 2008 el consumo global de antibacterianos en 5 grandes hospitales españoles fue de 83,5 dosis diarias definidas (DDD)/100 estancias, y estratificando por áreas alcanzó las 182,8 DDD/100 estancias en las UCI y las 77 DDD/100 estancias en las áreas no UCI.

Aplicando estos datos a un centro de 1.000 camas con un índice de ocupación del 80%, diariamente se administran en ese centro 668 DDD de antibacterianos. Esta cifra expresa en qué medida el tratamiento antimicrobiano en el hospital es una competencia médica transversal que realizan decenas, centenas, de médicos pertenecientes a servicios y unidades asistenciales muy diferentes <sup>13</sup>.

### **1.3. Calidad del uso de antimicrobianos en los hospitales**

La calidad de la administración de antimicrobianos en los hospitales no es óptima. Aproximadamente, el 50% de los antimicrobianos indicados en el hospital son innecesarios o inapropiados <sup>14</sup>.

El tratamiento antimicrobiano empírico es una de las principales causas de uso injustificado de antimicrobianos en el hospital y, en parte, se debe a su conocida eficacia terapéutica, que se inició hace más de 40 años reduciendo la mortalidad de los pacientes con neutropenia febril posquimioterapia y, posteriormente, de los pacientes con infecciones graves. El gran éxito del tratamiento antimicrobiano empírico ha “popularizado” su uso, y su indicación se ha generalizado tanto que con frecuencia la primera pregunta que un MIR realiza ante un paciente con fiebre es “¿qué antimicrobiano le pongo?” y no “¿cuál es el diagnóstico más probable?”, y basándose en ello, “¿está indicado el tratamiento antimicrobiano empírico?”.

La disponibilidad de cultivos en los hospitales ocasiona, paradójicamente, indicaciones inapropiadas de antimicrobianos. Así sucede cuando se interpretan los resultados de los cultivos sin tener en cuenta el cuadro clínico y se prescriben tratamientos para microorganismos colonizantes o contaminantes. Ejemplos comunes son el tratamiento de pacientes con cultivos positivos de orina y/o de secreciones respiratorias, más aún en pacientes sondados o intubados, en ausencia de síntomas y de signos de infección, o el tratamiento de la seudobacteriemia por *Staphylococcus* coagulasa negativos.

#### **1.4. Duración del tratamiento antimicrobiano**

La duración excesiva del tratamiento antimicrobiano obedece a 2 razones principales: la primera objetiva, la falta de evidencias de la duración óptima del tratamiento antimicrobiano en muchos síndromes; la segunda filosófica y válida para el uso de los antimicrobianos en general, y que se refleja en el lenguaje coloquial de la práctica diaria: “los antimicrobianos son fármacos buenos, ante la duda mejor tratar”, “vamos a cubrir...” o “por si acaso le dejo unos días más de tratamiento”. Frente a estas máximas carentes de fundamento, la evaluación detenida y frecuente del paciente, característica de la atención al paciente hospitalizado, es una herramienta extraordinaria para individualizar apropiadamente la indicación y la duración del tratamiento y evitar la indicación del “miedo”.

La profilaxis perioperatoria es también una causa común de uso inapropiado de antimicrobianos, bien porque no se administran en el momento adecuado, o bien porque se prolongan de forma innecesaria<sup>15</sup>.

### **1.5. Consecuencias del uso inapropiado de antimicrobianos**

Las consecuencias del tratamiento antimicrobiano inapropiado son muy graves, incrementa la mortalidad y la morbilidad, produce reacciones adversas y aumenta la estancia hospitalaria, las infecciones secundarias, los microorganismos resistentes y el gasto sanitario. La mortalidad, el mal uso de antimicrobianos y las resistencias microbianas están estrechamente relacionados. En pacientes con infecciones graves, el tratamiento antimicrobiano inapropiado es un factor independiente de mal pronóstico, bien porque no es activo frente al microorganismo responsable, bien porque siendo activo se administra tarde<sup>16</sup>.

El uso inapropiado de antimicrobianos acelera el desarrollo de resistencias, y las infecciones por bacterias resistentes son a su vez un factor independiente de mal pronóstico<sup>17</sup>. En los últimos años, el desarrollo de resistencias ha sido tan rápido que muchos hospitales se han quedado sin antimicrobianos de eficacia contrastada para el tratamiento de infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa*,

*Acinetobacter baumannii* y enterobacterias productoras de carbapenemasas<sup>18</sup>.

## **1.6. Razones del uso inapropiado de antimicrobianos en el hospital.**

La razón fundamental del uso inapropiado de antimicrobianos en los hospitales es el conocimiento insuficiente de la cada vez más ingente y compleja información acerca del diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades infecciosas. La información y los avances generados en las últimas 2 décadas sobre el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas han sido extraordinarios, ninguna otra área del conocimiento médico ha crecido tanto. En consecuencia, la especialidad de enfermedades infecciosas se ha convertido en una especialidad médica con reconocimiento generalizado, con contadas excepciones como sucede con nuestro país<sup>19</sup>. No es de extrañar, por lo tanto, que especialistas médicos y quirúrgicos de disciplinas distintas a las enfermedades infecciosas, en las que el núcleo de la formación continuada no son las infecciones, tengan dificultades para integrar adecuadamente tal magnitud de conocimientos. Este contexto favorece el marketing comercial centrado en el empirismo terapéutico y dirigido a la promoción de los antimicrobianos más recientes.

## **1.7. La resistencia antimicrobiana**

La resistencia a los antimicrobianos es un problema multifactorial, con implicaciones microbiológicas (a nivel básico y en su vertiente clínica), terapéuticas, epidemiológicas y de salud pública. Por desgracia, las poblaciones microbianas contienen de forma natural individuos resistentes, circunstancia que es independiente de que se usen o no antimicrobianos <sup>20,21</sup>. En términos generales, los antimicrobianos actúan seleccionando esas poblaciones naturales, o los microorganismos que mediante ciertos eventos genéticos hayan adquirido genes que causan resistencia a dichos agentes. En este sentido, la selección y la diseminación de microorganismos resistentes es una consecuencia, casi ineludible, del empleo de los antimicrobianos.

La resistencia a los antimicrobianos se reconoció al poco tiempo de que estos fármacos comenzasen a emplearse clínicamente. El desarrollo de decenas de nuevos compuestos y sus posteriores modificaciones desde 1950 hasta la década de los años ochenta hizo pensar, falsamente, que el tratamiento de las principales enfermedades infecciosas bacterianas había quedado resuelto. Desde entonces, el incremento de cepas resistentes y de los problemas clínicos causados por éstas ha sido creciente.

La relación entre uso de antimicrobianos y aparición de resistencias se sustenta en varios hechos. Los datos de tendencia histórica de variaciones de la concentración mínima inhibitoria (CMI) a lo largo



del tiempo indican que, en general, los valores de CMI90 (que inhiben al 90% de una especie o grupo bacteriano) son mayores en la actualidad que en el momento en que se descubrió el compuesto considerado<sup>22</sup>.

El patrón de uso de antimicrobianos en un determinado entorno se relaciona habitualmente con el de las resistencias existente en éste (un buen ejemplo es el medio hospitalario y, en su situación extrema, las unidades de cuidados intensivos). En un sentido más restrictivo, los pacientes de quienes se obtienen cepas resistentes han recibido más antimicrobianos que aquellos de los que se obtienen cepas más sensibles.

La secuenciación de los genomas de decenas de bacterias ha contribuido a aclarar el origen de la resistencia natural en diferentes especies<sup>23</sup>, demostrado la presencia de genes de resistencia o la ausencia de genes que codificarían las dianas para algunos antimicrobianos.

No se conoce con precisión cuál es el papel real de estos genes intrínsecos, pues algunos de ellos podrían estar relacionados con procesos metabólicos, de expulsión de sustancias nocivas o de señalización, y sólo indirectamente con la resistencia. Cuando la expresión de los mecanismos naturales de resistencia permite al microorganismo sobrevivir en presencia de concentraciones de antimicrobiano que se pueden alcanzar in vivo, el hecho alcanzará importancia clínica. Incluso si la resistencia natural no implicase esta

resistencia clínica, sí que podría favorecer la adquisición de nuevos mecanismos más eficaces, que una vez expresados conducirían a un problema clínico.

Con independencia de la resistencia natural expresada por un microorganismo concreto, éste podrá hacerse resistente cuando surjan mutaciones en algunos de sus propios genes o tras adquirir uno o más genes procedentes de otra bacteria resistente. Hablamos en este caso de resistencia adquirida, que supone probablemente la de mayor importancia clínica. Hay numerosos estudios, publicados sobre todo durante las 2 últimas décadas, que indican que la resistencia observada en infinidad de microorganismos clínicamente relevantes es la consecuencia de la expresión simultánea, incluso coordinada, de múltiples mecanismos, tanto naturales como adquiridos <sup>24</sup>. La resistencia compromete gravemente la eficacia del tratamiento antimicrobiano. La mortalidad de los pacientes que reciben un tratamiento antibiótico adecuado suele ser similar en infecciones causadas por bacterias sensibles que en las causadas por cepas resistentes. Sin embargo, las opciones terapéuticas para bacterias resistentes son menores, y en ocasiones menos eficaces. Varios estudios han demostrado un aumento de la morbimortalidad de los pacientes con infecciones graves que reciben un tratamiento empírico inadecuado durante las primeras horas, y que el riesgo de esta situación aumenta de forma paralela con las tasas de resistencia del entorno sanitario considerado <sup>25,26</sup>. Las infecciones por cepas resistentes suelen aparecer en pacientes más graves. Además, la

demostración de una cepa resistente disminuye considerablemente las opciones para un tratamiento dirigido correcto, obligando al uso de antimicrobianos con mayor espectro o actividad intrínseca, que podrían haberse reservado para una menor proporción de casos. Las infecciones por cepas resistentes también se asocian a una mayor estancia hospitalaria.

Todo ello contribuye también a que la resistencia incida negativamente en el coste de los servicios sanitarios <sup>27</sup>.

Actualmente, se conoce la existencia de mecanismos de transferencia de resistencia entre bacterias que están dando a lugar a bacterias multirresistentes frente a las cuales disponemos de pocas alternativas terapéuticas. A ello se suma el hecho de que la industria farmacéutica apenas invierte en el desarrollo de nuevos antibacterianos al no ser un mercado rentable. Ante el aumento de bacterias multirresistentes y la disminución de alternativas terapéuticas, la Unión Europea ha establecido como prioridad incentivar el desarrollo de nuevos antibióticos <sup>28</sup>.

La aparición de resistencias es un fenómeno complejo en el que intervienen varios factores no todos bien conocidos <sup>29,30</sup>.

Podemos concluir que:

- Los cambios en el uso de antimicrobianos van paralelos a los cambios en la prevalencia de resistencias.

- Las resistencias son más frecuentes en microorganismos nosocomiales que en infecciones adquiridas en la comunidad.
- En los brotes nosocomiales de gérmenes resistentes, los pacientes afectados han recibido más antibióticos que pacientes controles no infectados.
- Las áreas del hospital con la tasa más altas de resistencia, son aquellas con la tasa más alta de uso de antimicrobianos.
- Cuanto más tiempo de exposición a antimicrobianos más probabilidad de colonizarse con gérmenes resistentes.

El imparable aumento y la diseminación de microorganismos resistentes implican la necesidad de desarrollar a corto y medio plazo nuevos antimicrobianos que puedan ser usados en un entorno de multirresistencia creciente.

Todas estas circunstancias exigen la aplicación de medidas de uso racional de antimicrobianos y de control de infección que contribuyan a frenar la expansión de cepas resistentes, tanto en el hospital como en el medio extrahospitalario.

En los últimos años, no obstante, se han intensificado las campañas y los mensajes que llaman a un uso más prudente y racional<sup>31,32</sup>. La monitorización del uso de antibióticos es un instrumento fundamental

para conocer si se producen o no cambios en la tendencia de uso y, de este modo, orientar más adecuadamente los esfuerzos.

Esto ha llevado a que diversos organismos profesionales y sociedades científicas hayan publicado recomendaciones para la prevención y disminución de la resistencia antimicrobiana en los hospitales en las que se hace hincapié en la necesidad de mejorar el uso de antimicrobianos en los hospitales <sup>33</sup>. Así, en la mayoría de los hospitales se dispone de una política de antibióticos y de comisiones de Infección Hospitalaria, considerándose estas estrategias como elementos imprescindibles para el correcto funcionamiento de cualquier hospital.

### **1.8. Control del uso adecuado de antibióticos**

Se ha comprobado que la utilización de antimicrobianos en el medio hospitalario es mejorable en el 30-50% de los casos <sup>34,35</sup>. Son muchas las razones que influyen en esta cifra tan elevada. En primer lugar, la presencia de microorganismos resistentes y su variabilidad entre hospitales e incluso dentro de las diferentes áreas de un mismo hospital hace necesario un buen conocimiento de la epidemiología microbiológica local. En segundo lugar, la selección óptima del antimicrobiano y su posología en los diferentes síndromes infecciosos requieren también una formación específica y actualizada. En tercer lugar, la actitud individual del clínico hacia el uso de estos fármacos

frecuentemente se basa en una sensación de seguridad que condiciona una excesiva y evitable presión antibiótica, traducida en prolongaciones innecesarias de los tratamientos o espectros de cobertura redundantes o desproporcionados <sup>36</sup>. Finalmente existen barreras en las propias instituciones sanitarias que dificultan la utilización óptima de los antimicrobianos en los hospitales, como las limitaciones prácticas para un rápido y correcto procesamiento de las muestras microbiológicas o los retrasos entre la prescripción y la administración de los antimicrobianos <sup>3</sup>.

Es importante resaltar que el uso apropiado de antimicrobianos no sólo es necesario en aras de un beneficio ecológico (prolongación de la vida útil de los antibióticos) sino que, fundamentalmente, contribuye a mejorar el pronóstico de los pacientes que los necesitan. Además, la optimización de los tratamientos antibióticos debe minimizar la probabilidad de aparición de eventos adversos relacionados con su uso. Son uno de los medicamentos más utilizados en el hospital (entre el 25 y el 41% de los pacientes hospitalizados son tratados con antibióticos y aproximadamente el 60% de los pacientes recibe al menos una dosis durante su ingreso) y, aunque generalmente son seguros, no están exentos de efectos adversos potencialmente graves.

Se ha observado que los efectos relacionados con los antibióticos suponen el 20% de las visitas a los servicios de Urgencias hospitalarias por toxicidades farmacológicas, doblando la frecuencia

de visitas asociadas a otros medicamentos tradicionalmente considerados de “alto riesgo” como los anticoagulantes orales, la insulina o la digoxina <sup>38</sup>.

Por último y desde una perspectiva institucional no se debe olvidar que en algunos países desarrollados los antibióticos suponen un porcentaje importante del gasto farmacéutico hospitalario <sup>39</sup> y que el uso no óptimo de los antibióticos se asocia además con costes indirectos, como la prolongación de la estancia hospitalaria.

Ante esta situación es de gran interés mejorar la utilización de los antibióticos mediante la estructuración de las bases del uso razonado, estableciendo protocolos consensuados y la puesta en funcionamiento de medidas de control para su cumplimiento, lo que conducirá a una auténtica racionalización de la terapéutica antimicrobiana, que constituye el objetivo fundamental, el avance de mayor significación y el futuro de la antibioticoterapia.

El primer criterio a tener en cuenta para el uso de los antibióticos se basa en una selección crítica desde el punto de vista microbiológico y farmacológico, considerando gravedad inicial del paciente.

Ello se complementa con una estricta normativa cuando se decide emplear un determinado antibiótico en el medio hospitalario, estos condicionantes permiten no solo efectuar un control de la actividad de los antibióticos respecto a la población microbiana prevalente en el hospital, sino también calcular los costes de su utilización y proceder a

las correspondientes modificaciones en su empleo según el criterio más adecuado.

Uno de los motivos que ha llevado a la puesta en práctica de tales disposiciones ha sido la aparición de cepas microbianas extraordinariamente resistentes a la mayoría de los antibióticos usuales y que han surgido como consecuencia directa del uso indiscriminado de antibióticos en el medio intrahospitalario. Así mismo, el importante coste que supone el consumo de antibióticos dentro del presupuesto hospitalario ha contribuido a la implantación de reglamentaciones de este tipo.

Para efectuar de modo correcto este control resulta imprescindible disponer de diversos datos referentes a los antibióticos y que están relacionados con:

- número y tipo de procesos infecciosos asistidos en el hospital
- consumo específico de algunas áreas especializadas
- consumo global de antibióticos
- sensibilidad aislada de los microorganismos a los antibióticos.

En el estudio de los procesos infecciosos hay que distinguir entre aquellos que se han adquirido fuera del centro médico y aquellos adquiridos dentro del hospital. La diferencia etiológica entre ambos, no sólo posee una importante influencia global sobre el consumo de



antibióticos, sino que representa un factor decisivo desde el punto de vista clínico y pronóstico.

### **1.9. Importancia de la Atención farmacéutica**

En los últimos 10 años se han realizado numerosos estudios que han constatado la importancia de aplicar procedimientos de atención farmacéutica en el seguimiento del paciente, tanto a nivel hospitalario como en la farmacia comunitaria <sup>40</sup>. Una revisión sistemática valoró la evidencia disponible acerca de las intervenciones de los farmacéuticos clínicos, identificando la terapéutica antimicrobiana como una de ellas <sup>41</sup>.

En el estudio llevado a cabo por Bantar C y col. para evaluar el impacto de un programa sistemático de intervención farmacéutica Se demuestra que se trata de una estrategia costo-efectiva para optimizar la prescripción de antibióticos.

Wickens y col. demuestran en un estudio multicéntrico llevado a cabo en Inglaterra, que la colaboración entre los departamentos de enfermedades infecciosas, microbiología y Farmacia Hospitalaria, puede reducir costes asociados a antibióticos, y que se necesitan más estudios para establecer el impacto clínico de las intervenciones farmacéuticas <sup>42</sup>.

## **1.10. Programas de optimización del uso de antibióticos (PROA).**

### **1.10.1. Definición. Necesidades, requerimientos y herramientas para el desarrollo de PROA.**

Los PROA han sido definidos como la expresión de un esfuerzo mantenido de una institución sanitaria por optimizar el uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados con la intención de:

- a) mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones
- b) minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos (incluyendo aquí la aparición y diseminación de resistencias)
- c) garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces <sup>29</sup>.

Por tanto, son programas de mejora de calidad. Para su éxito, es imprescindible que los PROA se constituyan como programas institucionales en los hospitales y que sean liderados por los profesionales con el mayor reconocimiento científico-técnico en el uso de antimicrobianos y en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas <sup>12, 43,44</sup>.

### **1.10.2. Aspectos organizativos Comisión de Infecciones**

La Comisión de Infecciones y Política de Antibióticos tiene la competencia de dirigir la política de antimicrobianos del centro, por lo que constituye el marco de referencia natural para el diseño e

instauración de un PROA. Pero las actividades de campo del PROA no pueden ser llevadas a cabo por la Comisión, sino que esta necesita crear un grupo operativo al que, bajo su tutela, encomiende el diseño, desarrollo, implantación, seguimiento y evaluación de un programa global de optimización de antimicrobianos. Los PROA deben igualmente contar con el impulso y el apoyo de la Comisión de Calidad del hospital, que deben considerarlos como programas estratégicos para toda el área hospitalaria.

Equipo de antibióticos.

La creación de un equipo de profesionales encargado de llevar a cabo las tareas del PROA es una estrategia fundamental para el éxito del programa, y así lo recomienda la IDSA junto con otras sociedades científicas, basándose en los numerosos trabajos científicos que muestran la utilidad de esta estrategia <sup>45, 46,47</sup>.

Los criterios básicos para la composición de este equipo según estas recomendaciones son los siguientes:

- a) debe ser multidisciplinario y un número de miembros reducido
- b) el núcleo imprescindible debe estar formado por un infectólogo o clínico experto en enfermedades infecciosas, un farmacéutico clínico experto en antimicrobianos, y un microbiólogo experto en resistencia en antimicrobianos.
- c) cada centro considerará añadir los profesionales de las disciplinas que estime necesarios, considerando que el criterio

de selección necesario debe ser el liderazgo profesional en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas  
48,49 .

Dada la importancia estratégica de las unidades de cuidados intensivos (UCI) en el consumo de antimicrobianos, debe considerarse siempre la inclusión de un especialista en medicina intensiva en el equipo. Este equipo debe trabajar de manera coordinada con el equipo multidisciplinario de control de infecciones, por lo que debe valorarse la inclusión de un especialista en medicina preventiva. Las tareas de coordinación del equipo las realizará idealmente el clínico experto en enfermedades infecciosas. Sería de interés el diseño de mapas de competencias para los profesionales que puedan integrarse en el equipo de antibióticos, que permita la elección de sus miembros y su desarrollo profesional en estas tareas, así como la potencial acreditación profesional de los integrantes del equipo.

Las funciones de este equipo son las siguientes:

- a) *Diseño del PROA*. Adaptado a las características de su hospital mediante la selección de las estrategias que mejor se ajusten a la situación del centro, a su contexto cultural y organizativo, y a los recursos técnicos y humanos disponibles y alcanzables.
- b) *Institucionalización del programa*. El equipo debe presentar el programa a la Comisión de Infecciones para su aprobación, tras lo cual realizarían las gestiones necesarias para que sea

conocido y aprobado por las diferentes estructuras de gobierno del hospital: Junta Facultativa y Dirección Médica.

El objetivo es conseguir el máximo reconocimiento institucional y que el programa se incluya dentro de los objetivos estratégicos del centro e, idealmente, que el cumplimiento del mismo esté sujeto a incentivos. Un aspecto que puede contribuir a la institucionalización del programa es su certificación/acreditación en calidad. Este carácter institucional es básico para facilitar la aceptación del programa por todos los profesionales y para conseguir los recursos necesarios ya que normaliza las actividades del equipo responsable del mismo, al considerarlas tan importantes como cualquier actividad asistencial.

a) *Difusión del programa a todos los profesionales del centro.*

Para conseguir la aceptación del programa es imprescindible explicarlo previamente a los prescriptores, incluyendo residentes, y mantener un *feedback* periódico. Los mensajes clave son:

1. El problema: «utilizamos mal los antimicrobianos»
2. La causa: «el conocimiento insuficiente de las enfermedades infecciosas por la desproporción entre el volumen de conocimientos acumulado, las dificultades crecientes y el escaso tiempo disponible para la formación continuada en enfermedades infecciosas en la mayoría de las especialidades»

3. Las consecuencias: «el aumento de la mortalidad-morbilidad de las infecciones graves; el incremento de las resistencias; y la reducción de los antimicrobianos disponibles»
4. La mejor solución posible: «un programa global para la optimización del uso de los antimicrobianos», resaltando que se trata de un programa profesional para mejorar la calidad asistencial, alejado de las medidas de control del gasto, y de cuyos resultados se informará puntualmente <sup>50,51</sup>. El programa debe ser presentado a los servicios en sus sesiones formativas. Otra medida de difusión complementaria es la comunicación a través de la Intranet u otras herramientas similares del centro.

d) *Seguimiento y evaluación del programa*. Los miembros del equipo deben realizar las tareas de campo del programa, por lo que deben realizar una parte de su tarea asistencial ligada al mismo.

El funcionamiento del equipo de antibióticos debe normalizarse y especificarse. Así, debe mantener un contacto frecuente, con reuniones formales de periodicidad semanal, quincenal o mensual en función de las necesidades cuyo contenido debe quedar documentado y debe ser comunicado a la Dirección del hospital así como a la comisión de infecciones y/o de política antibiótica. Asimismo se deben distribuir explícitamente a cada miembro del equipo las tareas y objetivos a realizar.

### **1.10.3. Recursos técnicos y humanos**

El PROA necesita recursos humanos y materiales, y corresponde a los servicios directamente implicados y a Dirección Médica proporcionarlos. Debe realizarse un análisis detallado de la necesidad de recursos humanos en función de la inversión de tiempo y esfuerzo y los resultados esperables. En el caso de que hagan falta más recursos, se planteará la posibilidad de redistribuir las tareas de los servicios y unidades implicados en el equipo de antibióticos en función de una diferente priorización de sus actividades, y/o la necesidad de que se aporten nuevos recursos por parte de la dirección del centro. Respecto a los recursos materiales, el equipo debe contar con un lugar adecuado para realizar sus reuniones y con los recursos técnicos necesarios para analizar la información y proporcionar la formación acordada (ordenadores, programas informáticos, proyectores, acceso a bibliografía actualizada, representación en la página web institucional, etc.). El hospital debe proveer el acceso de PROA a datos hospitalarios básicos necesarios para el cálculo de los distintos indicadores de proceso o de resultado (estancias, ingresos, mortalidad por GRD, etc.). Los recursos técnicos necesarios o aconsejables para llevar a cabo el programa desde los ámbitos de microbiología y farmacia <sup>52</sup> se muestran en el listado de recomendaciones.

#### **1.10.4. Objetivos de los PROA**

Los objetivos genéricos de los PROA en los hospitales consisten en:

- 1) mejorar los resultados clínicos;
- 2) reducir los efectos adversos relacionados con la utilización de antibióticos, incluyendo la resistencia.
- 3) garantizar una terapia coste-efectiva.

Estos objetivos deben figurar en el PROA del centro, que además debe añadir objetivos específicos en cada uno de ellos. El orden de los elementos enumerados es intencionado. Puede parecer sorprendente priorizar los resultados clínicos cuando los antimicrobianos resultan tan eficaces. Sin embargo, es bien conocido que el tratamiento antimicrobiano inadecuado es causa de mortalidad en pacientes con sepsis y la frecuencia con que esto ocurre es sorprendentemente elevada. Aunque los resultados clínicos dependen en parte del huésped, del microorganismo y de la gravedad del proceso, numerosas variables entre las que destacan la propia metodología diagnóstica, el momento de inicio del tratamiento, la correcta elección del agente, su dosificación y duración, la instauración de medidas adyuvantes y el conocimiento de las interacciones farmacológicas tienen un impacto definitivo en el pronóstico. Si a esto se añade el elevado número de antimicrobianos disponibles, la necesidad de manejar información microbiológica (no siempre fácil de interpretar) y la creciente dificultad clínica en la evaluación de los pacientes, es fácil de entender



la complejidad de la toma de decisiones en este área. Todo lo anterior se traduce en frecuentes tratamientos inapropiados, subóptimos o, directamente, no indicados <sup>53</sup>. Se comprende entonces que la disponibilidad de equipos multidisciplinares que establezcan estrategias encaminadas a la mejora no solo de la prescripción de los antibióticos sino, más concretamente, del manejo de las infecciones en el hospital, pueda generar beneficios directos para los pacientes.

Por otro lado, una prescripción de mayor calidad tendrá como consecuencias seguras la reducción de los efectos adversos y de las interacciones clínicamente significativas. Habitualmente, también la mejora de los resultados indirectos <sup>54</sup>. La inclusión de estrategias de reducción de costes a igualdad de resultados clínicos es un aspecto institucionalmente relevante de los PROA. Los programas de optimización de uso de antimicrobianos han demostrado de forma consistente ahorros anuales en consumo de antibióticos que, dependiendo de la magnitud del programa, pueden llegar a superar los 600.000 euros. Por tanto, se puede afirmar que este tipo de programas ahorran más recursos que los que consumen, es decir, que su propio funcionamiento permite retornar, habitualmente con creces, la inversión inicial necesaria para su puesta en marcha y funcionamiento.

Como se discutirá, las evidencias respecto de la reducción de las resistencias mediante los PROA no son sólidas. No obstante, los beneficios de estos programas justifican su puesta en marcha, incluso en el supuesto de que su influencia en el desarrollo de resistencias no pudiera demostrarse.

Los beneficios teóricos, y por tanto los objetivos de los PROA, no terminan aquí. La instauración de estos programas mejora la satisfacción de los profesionales y de los propios pacientes, ya que ambos se sienten más protegidos y mejor atendidos. Además, las actividades organizativas respaldadas por la dirección de la institución, cuando van encaminadas tan directamente a los resultados clínicos, son bien aceptadas por los profesionales. Por otra parte los PROA, al incluir siempre actividades y elementos educativos, contribuyen a la formación continuada y la formación de posgrado (especialistas en formación) y, por último, al utilizar datos centralizados, mejoran los sistemas de información y gestión del propio centro. Se trata, en definitiva, de programas de calidad <sup>55</sup>.

### **1.10.5. Indicadores de funcionamiento de los PROA.**

Cada una de las intervenciones realizadas en los PROA debe estar dirigida a la consecución de objetivos predeterminados. Como en cualquier programa de calidad, la verificación de la consecución de los objetivos reside en la medición de indicadores. Los objetivos y sus indicadores deben responder al acrónimo «SMART» (eSpecíficos, Medibles, reAlizables, Relevantes y precisos en el Tiempo).

En todo programa de calidad se distinguen, al menos, 2 tipos de indicadores: los de proceso y los de resultado.

Si, por ejemplo, se establece como uno de los objetivos del PROA «mejorar la atención a los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*», un indicador de proceso (cómo se están prescribiendo los antibióticos) podría consistir en medir el porcentaje de pacientes con dicha infección producida por cepas sensibles a meticilina que son tratados con cloxacilina o cefazolina y no con vancomicina. Por el contrario, un indicador de resultado (medida del efecto real de la intervención dirigida al objetivo) consistiría en medir la tasa de mortalidad y las complicaciones de la bacteriemia por *S. aureus*. Aunque los indicadores de resultado son, obviamente, los más relevantes, pueden estar influidos por otros factores externos al programa, de manera que los indicadores de proceso se encuentran más «ceranos» a los protagonistas de la intervención, nos informan más directamente sobre su funcionamiento y permiten comparaciones más precisas entre centros.

## **2. Objetivos**

## 2. OBJETIVOS

1. Estudiar descriptivamente el uso de antibióticos en el Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca (HCUVA) 2012.
2. Valorar la influencia de la protocolización del tratamiento antibiótico en la evolución del paciente con proceso infeccioso.
3. Analizar los patrones de cambio en el uso de antibióticos (1978-1982-2012)
4. Evaluar el conocimiento, las actitudes y las prácticas, sobre las bases del uso de antibióticos por parte de los médicos del HCUVA.

## **3. Materiales y Métodos**

### **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1. Estudio del uso de antibióticos**

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de todos los pacientes a los que durante el mes de abril de 2012 se les había pautado tratamiento antibiótico durante su ingreso en nuestro hospital, un centro de tercer nivel, universitario, que cuenta con 863 camas, de las que 629 corresponden al hospital general. Presta cobertura de asistencia especializada a la población adscrita al área I (que incluye unos 550000 habitantes) y es referencia regional para las especialidades de cirugía cardiovascular, torácica, maxilofacial, plástica y quemados, neurocirugía, oncología médica y radioterápica, hemodinámica, medicina nuclear y coordinación y actividad de trasplantes de órganos sólidos y hematopoyéticos.

Para ello se revisaron prospectivamente todas las prescripciones de antibióticos a través del sistema de prescripción electrónica en áreas médico-quirúrgicas del centro de estudio; se excluyeron los pacientes ingresados en la zona pediátrica, ginecología y UCI-reanimación por no contar con el programa de prescripción electrónica. Posteriormente y una vez finalizado el mes de abril se procedió a revisar de forma retrospectiva todas las historias clínicas de los pacientes que habían sido identificados en la primera fase del estudio. Se excluyeron los pacientes que recibían tratamiento antiviral y antifúngico. La recogida de datos se realizó según un protocolo preestablecido de estudio. Posteriormente Se evaluó el tratamiento antibiótico administrado a

cada paciente. El criterio de evaluación se ajustó a la sensibilidad del microorganismo aislado o de acuerdo con la epidemiología y topografía del proceso infeccioso en los casos no documentados, siguiendo los protocolos de tratamiento antibiótico consensuados realizados por la Comisión de Enfermedades Infecciosas y Política antibiótica del hospital (ver esquemas adjuntos), así como las directrices de la principal guía de tratamiento antibiótico nacional <sup>56</sup>.

### **3.1.1. Estudio de pacientes**

Se registró información sobre las características epidemiológicas de los pacientes, la distribución por Servicios, los antimicrobianos que recibían, clasificándolos por grupos terapéuticos, y el motivo de prescripción (profilaxis *versus* tratamiento empírico o dirigido). También se recogió información sobre la enfermedad de base del paciente, el pronóstico de la misma (criterios de McCabe y Jackson) <sup>57</sup> y gravedad clínica del paciente al debut del proceso infeccioso (Witson) <sup>58</sup>.

### **3.1.2. Estudio de la infección**

Se registró el tipo de infección que tenía cada paciente y el foco de la misma siguiendo los criterios de los CDC de Atlanta (EE.UU) <sup>59</sup>. El lugar de adquisición se clasificó siguiendo la regla de las 72 horas y se consideró infección nosocomial si aparecía en las 72 horas posteriores al ingreso o el paciente tenía antecedente de ingreso en el mes previo. El uso previo de esteroides se definió como la administración previa



de una dosis igual o superior al equivalente de 20 mg/día de prednisona durante 2 semanas en los 2 previos al episodio de infección.

### **3.1.3. Estudio del tratamiento antibiótico.**

El tratamiento empírico era el que se pautaba al debut del cuadro y el dirigido el que se instauraba a partir de la información microbiológica.

Se definió el uso de antibacterianos ajustado a protocolo cuando se había realizado la elección de antibióticos siguiendo las recomendaciones al uso y como clínicamente correcto cuando no solo era adecuada la elección del antibiótico sino que además se utilizaba a dosis e intervalos correctos, en duración correcta y haciendo una secuenciación adecuada (de vía parenteral a oral al tercer día de defervescencia de la clínica, siguiendo las recomendaciones al respecto de la IDSA y la SEIMC) <sup>60</sup>.

En los tratamientos dirigidos se valoró la sensibilidad del microorganismo aislado en caso de existir documentación microbiológica.

Los protocolos de tratamiento y profilaxis que se han utilizado como referencia para definir la adecuación del tratamiento empírico y dirigido y las profilaxis son las guías clínicas al respecto y las propias de nuestro centro hospitalario, que se habían consensuado en años

previos con los distintos Servicios aunque no se han hecho públicas hasta un año después.

### **3.1.4. Evolución y seguimiento**

La evolución de los pacientes abarca las situaciones de curación y fracaso, considerando como tal la persistencia microbiológica en los casos en que esta se documentó, el fracaso clínico, la recidiva y el *exitus vitae*, siguiendo a tal efecto los criterios de la literatura. El seguimiento de los pacientes se realizó hasta el alta hospitalaria.

### **3.1.5. Análisis Estadístico**

Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS 19.0. La relación o asociación entre variables cualitativas se ha efectuado mediante análisis de tablas de contingencia con el test de la  $X^2$  de Pearson complementado con un análisis de residuos con el objeto de determinar el sentido de la dependencia y con el test exacto de Fisher, en caso de variables cuantitativas se ha comparado medias con el test de la t de Student. Se estableció el nivel de significación estadística cuando  $p < 0,05$ . Se realizó un análisis bivariado para detectar los factores pronósticos asociados con no curación, y los mismos fueron

sometidos a un análisis multivariante por el método de la regresión logística.

### **3.1.6. Protocolos de Tratamiento antibiótico utilizados**

Estos son los protocolos de tratamiento y profilaxis que hemos utilizado y seguido para realizar este estudio, señalando las infecciones más frecuentes y su tratamiento. Como ya hemos mencionado antes, el criterio de evaluación para considerar correcto un tratamiento se ajustó a la sensibilidad del microorganismo aislado o de acuerdo con la epidemiología y topografía del proceso infeccioso en los casos no documentados, siguiendo las directrices o protocolos de política antibiótica llevadas a cabo por la Comisión de Enfermedades infecciosas y política Antibiótica del hospital universitario Virgen de la Arrixaca. 2010-2012, impresos en un libro de bolsillo en Octubre 2013.

#### **1. FLEMÓN DENTARIO O PERIODONTITIS:**

- Amoxicilina-clavulánico 2 g/12 h VO o si precisa ingreso 2 g IV de dosis de carga seguidos de 1 g/6h IV
- Si alergia a betalactámicos (o previamente ha tomado amoxiclavulánico): clindamicina 300 mg/8h VO (si precisa ingreso 600 mg/6h IV)

## 2. ABCESO RETROFARINGEO:

Siempre tratamiento intrahospitalario y valorar drenaje quirúrgico:

- Amoxicilina-clavulánico 2 g. IV dosis de carga seguidos de 1 g/6h IV
- Si alergia a betalactámicos (o previamente ha tomado amoxiclavulánico): clindamicina 600 mg/6h IV

## 3. INFECCIONES POSQUIRURGICAS DE CUELLO Y PARTES BLANDAS (CIRUGÍA ORL-MAXILOFACIAL):

- Piperacilina-tazobactam 4 g/6 h IV ó Ceftazidima 2 g IV de carga seguidos de 1g/6h+ Clindamicina 600 mg/6h IV.
- Si alergia a betalactámicos (o previamente ha tomado amoxiclavulánico): clindamicina 600 mg/6h IV + levofloxacino 500 mg/12-24 h (al menos en las primeras 48 h. administrar 750-1000 mg al día)
- En casos críticos o refractarios al tratamiento: Imipenem/meropenem 1 g/6h IV

#### 4. OTITIS Y SINUSITIS AGUDAS:

- Amoxicilina-clavulánico 2g/12 h VO o si precisa ingreso 2 g. IV de dosis de carga seguidos de 1 g/6h IV
- Si alergia a betalactámicos (o previamente ha tomado amoxiclavulánico): levofloxacino 500 mg/12h hasta mejora, después 1 comp/día VO
- En casos refractarios al tratamiento oral o si asocian gravedad clínica inicial:

ceftriaxona 2 g/día IV (en caso de alergia a betalactámicos levofloxacino 500mg/12 h IV, después 500 mg/día IV más clindamicina 600 mg/6h IV)

#### 5. MENINGITIS

##### **A) Paciente de cualquier edad sin inmunodepresión:**

- Cefotaxima 200 mg/kg/4h ó ceftriaxona 2g /12h

(En alérgicos a betalactámicos sustituir por linezolid + levofloxacino)

##### **B) Paciente inmunodeprimido**

- Meropenem 2g/8h + ampicilina 2g/4h IV

##### **C) Alérgicos a betalactámicos: aztreonam +/- cotrimoxazol) +/-**

**linezolid 600 mg/12h iv**

**D) Postneurocirugía o tras TCE o Derivación de LCR**

- Meropenem 2 gr bolo y posteriormente 2g/8h

**E) Alérgicos a betalactámicos: aztreonam + linezolid 600 mg/12h**

Duración del tratamiento: meningococo 7 días, el resto de 10 a 21 días.

## **6. INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS**

**A) Impétigo, forúnculo:**

- Clindamicina 300 mg/8 h oral. Mupirocina al 2% / 8 h.

**B) Foliculitis:**

- Mupirocina o ácido fusídico al 2% / 8 horas.

**C) Intértrigo:**

- Ketoconazol 2% o clotrimazol 1% /12 h.

**D) Hidrosadenitis, paroniquia, abscesos subcutáneos, bursitis**

- Amoxicilina-clavulánico 875/125 c/8 h. Clindamicina 300 mg /8 h o Levofloxacino 500mg/ día vo

**E) Herida por punción en la planta del pie:**

- Ciprofloxacino 750 mg/12 h oral + clindamicina 300 mg /8h si tratamiento ambulatorio.
- Ceftazidima 1 g/ 6 h iv + clindamicina 600 mg/6 h iv si precisa ingreso.

**F) Celulitis sin enfermedad subyacente:**

- Amoxicilina-clavulánico 2 g/12 h oral o Levofloxacino 500 mg vo/24 h + Clindamicina 300 mg /8 h oral

SI PRECISA INGRESO: Amoxi-clav 1 g/6h IV ó ceftriaxona 2 g/día IV (sustituir por levofloxacino 500 mg/día IV si alergia a betalactámicos) + clindamicina 600 mg/6h IV

**G) Celulitis con enfermedad subyacente o herida en contacto con agua (o infección leve-moderada de herida quirúrgica)**

- Ceftazidima 1 g iv/6 + clindamicina 600 mg iv/6 h
- Si alergia a  $\beta$ lactámicos: Linezolid 600 mg c/12 h + Aztreonam 1-2 g/8h.

**7. PIE DIABETICO****A) Celulitis No Complicada**

1) Sin antibióticos previos y sin antecedentes de contacto con agua salada o picaduras.

- Clindamicina 600mg/6h IV (si ingreso hospitalario) o Clindamicina 300mg/8h VO (si tratamiento ambulatorio)

## 2) Con antibióticos previos

- Clindamicina 600mg/6h iv + Levofloxacino 500mg/12h

## **B) Celulitis Complicada**

### 1. Gravedad moderada

- Clindamicina 600mg/6h iv + ceftazidima 1g/6iv

### 2. Situación de sepsis grave, con inestabilidad hemodinámica refractaria

- Daptomicina 10mg/kg/d/24h iv o Linezolid 600mg/12h iv + Imipenem o meropenem 1g/6h iv.

### Tratamiento dirigido:

- Si *SASM*: levofloxacino 500-750mg/d o trimetoprim 1 comp /8h
- Si *SARM*: linezolid 600mg/12h iv/vo
- Si *Enterobacterias no BLEE*: cefixima 400mg/12h o si sensible ciprofloxacino 750mg 1 comp/12h.
- Si *Enterobacterias BLEE*: ertapenem 1g iv/24h
- Si *P. aeruginosa*: si sensible ciprofloxacino 750/12h
- Si *Streptococo* o *Enterococo*: amoxicilina 1g/8 horas

Duración del Tratamiento antibiótico: 2-4 semanas según respuesta y presencia o no de complicaciones.



## 8. INFECCIONES DE PRÓTESIS ARTICULARES, OSTEOMIELITIS Y ARTRITIS SÉPTICAS

### A) Tratamiento empírico:

#### 1. Infección precoz leve-moderada:

- Clindamicina 300mg/8h o levofloxacino 500 mg cada 12 h + rifampicina 300mg/12h vo.

#### 2. Infección precoz o tardía moderada-grave:

- Teicoplanina 400mg/12h iv + ceftazidima 1 g iv/ 6h (+ rifampicina 300mg/12h vo).

En alérgicos a betalactámicos sustituir por aztreonam 2g/8h + ciprofloxacino 400mg/8h

#### 3. Infección precoz grave o refractaria:

- Linezolid 600mg/12h iv/vo + ceftazidima 1 g iv/6h + Rifampicina 600mg iv/24h y después 300mg vo/12h.

#### 4. Clínica de sepsis en relación con *S.epidermidis* o SARM:

- Daptomicina 10mg/k/d/iv/24h + gentamicina 3-5mg/kg/día + Rifampicina

### B) Tratamiento dirigido:

#### 1. Si aislamiento de *Staphylococcus aureus*:

- Si sensible a meticilina:
  - levofloxacino 500 mg/12 h iv/vo
  - trimetoprim 160 mg/8 h vo + rifampicina 300 mg /12 h vo.
- Si resistente a meticilina:
  - teicoplanina 400 mg iv/im/12 h
  - linezolid 600 mg/12 iv/vo (+ rifampicina 300 mg /12 h ).

- Si resistente a meticilina o trimetoprim:

- linezolid 600 mg /12 h vo + rifampicina 300 mg /12 h vo.

#### 2. Si aislamiento de *Staphylococcus epidermidis* meticilin-resistente :

- Igual que el tratamiento del las infecciones *S.aureus*

#### 3. Si aislamiento de BGN :

- Si sensible a ciprofloxacino :

- ciprofloxacino 750 mg/12 h + rifampicina 300 mg/8h .

- Si enterobacterias con R a cipro :

- ceftazidima 1 g iv/6 h + rifampicina 300 mg/8-12 h.

- Si alergia a  $\beta$ lactámicos:

-tigeciclina 50 mg iv/12 h (dosis de carga 100 mg) + rifampicina 300 mg/8-12 h.

#### 4. Si aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* MR :

- Colistina 1 mill U/6 h iv + rifampicina 300 mg /8 h oral (+ tigeciclina 50 mg iv/12 con dosis de carga de 100 mg si *A. baumannii* sensible)

Duración global entre 3-9 meses, según el tipo y la gravedad de la infección, enfermedad de base del paciente y respuesta al tratamiento antibiótico instaurado.

## 9. ARTRITIS INFECCIOSA :

### A) Si no se puede realizar tinción de Gram o esta es negativa:

- Cloxacilina 2g/4h IV + ceftriaxona 2g/dia IV
- En alérgicos a betalactámicos:
  - levofloxacino 500mg /12h+ gentamicina 3-5 mg/dia

### B) Si tinción de Gram muestra cocos gramnegativos:

- Ceftriaxona 2g/dia IV
- En alérgicos a betalactámicos: levofloxacino 500mg /12h vo +- azitromicina 500mg dia vo

### C) Si tinción de Gram muestra cocos grampositivos:

- Cloxacilina 2g/4h IV
- En alérgicos a betalactámicos:
  - levofloxacino 500mg /12h
  - linezolid 600 mg/12 h
  - vancomicina 1g/8h IV (si factores de riesgo para *SARM*).

## 10. NEUMONÍAS ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD Y NOSOCOMIALES

**A) Pacientes del grupo Fine I-II o CURB-65= 0-1**, en ausencia de derrame pleural, alcoholismo, problema social, diabetes mellitus o cualquier otra variable que a juicio del clínico haga necesario el ingreso del paciente:

- Moxifloxacino 400 mg/24 o levofloxacino 500 mg/12 h las primeras 48 horas, luego cada 24 h.
- Amoxicilina 1 g/8 h + azitromicina 500 mg/24 h (x 3 dosis)
- En alérgicos a betalactámicos y quinolonas,:
  - Telitromicina 800 mg/24 h

### **B) Pacientes del grupo Fine III2- IV-V o CURB-65= 2:**

- Ingreso hospitalario y tratamiento durante 7-10 días
- Levofloxacino 500 mg/12 h las primeras 48-72 horas, luego cada 24 h.
- Ceftriaxona 2 g/día IV + azitromicina 500 mg/24 h VO (x3 dosis)
- En alérgicos a betalactámicos y quinolonas:
  - Linezolid 60 mg /12 h VO/IV
- Broncoaspiración:
  - Ceftriaxona 2 g/día IV/24 h + levofloxacino 500 mg/24 h + clindamicina 600mg iv/ 6h.

### **C) Pacientes con factores de riesgo para infección por *Pseudomonas aeruginosa* o BGN resistente:**

#### 1) Leve/moderada

- Ceftazidima 1 g/6h IV (dosis de carga 2g)+ levofloxacino 500 mg/12 las primeras 48-72h, luego cada 24h VO

#### 2) Grave o toma previa de betalactámicos de amplio espectro\*

- Piperacilina-tazobactam 4 g/6h

- Imipenem 500 mg/6h o Meropenem 1 g/6h IV + levofloxacin 500 mg/12 las primeras 48-72h, luego cada 24h.
- En alérgicos sustituir por Aztreonam 1-2 g/6-8h iv

## 11. INFECCIONES INTESTINALES:

### A. Gastroenteritis aguda

#### 1. Gravedad leve o moderada con criterios de tratamiento antibiotico:

- Ciprofloxacino 500mg/12h vo o 400mg/12hiv.

#### 2. Gravedad severa-mala:

- Ceftriaxona 2g/24iv +- Metronidazol 1,5g/24h (si uso previo de betalactamicos, levofloxacin o clindamicina) +- azitromicina 500 mg iv 24h

#### 3. Gravedad mala-critica o pacientes con enfermedad de base de mal pronóstico:

- Imipenem 1/2g/6hiv +metronidazol 1,5g/24hiv

### B. Enterocolitis aguda asociada con antibióticos

(Sospecha de Clostridium difficile):

#### 1. Si gravedad moderada:

- Metronidazol 500mg/12h vo o vancomicina 250mg/6H vo

#### 2. Si gravedad severa, pacientes con enfermedad de base grave o recidivas:

- Fidaxomicina 100mg/12h vo

#### 3. Alta gravedad:

- Metronidazol 1,5g/24hiv + vancomicina 250mg/6h por sonda gástrica.

## 12. INFECCIONES INTRAABDOMINALES DE ORIGEN COMUNITARIO:

### A. En caso de gravedad leve/moderada

- Amoxicilina-clavulanico 2 g. IV de dosis de carga seguidos de 1 g/6h IV
- Ceftriaxona 2 g/día IV + Metronidazol 1500 mg/24h IV

### B. En casos graves

- Piper-tazobactam 4 g/6h IV
- Ertapenem 1g/día IV (siempre que no haya riesgo de *P. aeruginosa*)

### C. Si alergia a betalactámicos:

- Aztreonam 1g /6h IV + Metronidazol 1500mg /24h IV
- Tigeciclina 100 mg de carga y luego 50 mg/12 h IV

## 13. PERITONITIS O ABSCESOS INTRAABDOMINALES POSTOPERATORIOS, O EN PACIENTES HOSPITALIZADOS:

### A. En caso de gravedad moderada

- Piper-tazobactam 4 g/6h IV
- Ertapenem 1g/día IV (siempre que no haya riesgo de *P. aeruginosa*)

### B. En casos graves

- Imipenem o meropenem 1g/6h IV +/- linezolid 600 mg/12 h IV +/- fluconazol 300-400 mg/12 h IV

**C. Si alergia a betalactámicos:**

- Aztreonam 1g /6h IV + Metronidazol 1500mg /24h IV + Tigeciclina 100 mg de carga y luego 50 mg/12 h IV

**14. ENDOCARDITIS INFECCIOSA****A) EI sobre válvula nativa o sobre válvula protésica tardía**

- Ampicilina 2 g/4 h + cloxacilina 2 g/4h +/- genta 3-5 mg/kg/día en dosis única +/- vancomicina 15 mg/kg/8-12 h

**B) EI en pacientes ADVP:**

- cloxacilina 2 g/4h. +/- (genta 3-5 mg/kg/día en dosis única) +/- vancomicina 15 mg/kg/8-12 h

**C) En alérgicos a betalactámicos:**

- vancomicina 15 mg/kg/8-12 h +/- genta 3-5 mg/kg/día en dosis única
- daptomicina 8-10 mg/kg/día + (gentamicina 3-5 mg/kg/día en dosis única o fosfomicina 4 g/8h)

**E) EI sobre cable de MP o DAI:**

- Cloxacilina 2g/4h IV + vancomicina 15 mg/kg/8-12 h +/- (genta 5 mg/kg/día en dosis única)
- Daptomicina 8-10 mg/kg/día +/- (gentamicina 3-5 mg/kg/día en dosis única o fosfomicina 4 g/8h)

**15. ENFERMEDAD PÉLVICA INFLAMATORIA (EPI)****A) Casos leves en que el tratamiento puede realizarse de forma ambulatoria:**

- Cefixima o cefditoren 400 mg/día VO

- Ceftriaxona 250 mg IM (dosis única) + Doxiciclina 100 mg/12 h VO + Metronidazol 500 mg/12 h VO

**B) En caso de alergia a betalactámicos:**

- Moxifloxacino 400 mg/d VO

**C) Casos moderados-graves en que el tratamiento deba realizarse con hospitalización:**

- Amoxi-clavulanico 1g/6h IV (o ceftriaxona 2g /día IV + metronidazol 500 mg/8h IV) + doxiciclina 100 mg/12 h IV

- En caso de alergia a betalactámicos:

- levofloxacino 500 mg/día VO/IV + metronidazol 500 mg/8h IV +/- gentamicina 3-5 mg/kg/día en dosis única.

## 16. INFECCIONES URINARIAS DE VIAS BAJAS (CISTITIS)

**A) Pacientes sin enfermedad de base predisponente:**

- fosfomicina-trometanol 3gr./d (1-3 días)

**B) Pacientes con patología de base predisponente a cistitis:**

- fosfomicina+Trometanol 3gr/día. 2 días y después una dosis al 5º y 10º día.

**C) En caso de infecciones previas y/o consumo previo de antibióticos :**

- cefixima 400 mg/día +/- amoxicilina 1g/8h.

## 17. INFECCIONES URINARIAS DE VIAS ALTAS PIELONEFRITIS O PROSTATITIS

**A) Pielonefritis no complicadas**

- Cefixima 400 mg/12 h los primeros días después 400 mg/día



**B) Pielonefritis con criterio de ingreso sin sepsis grave ni riesgo de infección por microorganismos con multirresistencia:**

- Ceftriaxona 1-2 g/día IV

En caso de alergia a betalactámicos:

- gentamicina 3 mg/kg/día IV +/- ciprofloxacino 400 mg/12 h IV

**C) Pielonefritis con criterio de ingresos con sepsis grave o riesgo de infección por microorganismos con multirresistencia:**

- Piper-tazobactam 4 g/6h IV + Amikacina 1 g/día IV
- Ceftazidima 1g/6h + amikacina 1 g/día IV (+/- ampicilina 2 g /6h si riesgo de enterococo)
- Imipenem/meropenem 1 g/6h IV ( sepsis grave)

En caso de alergia a betalactámicos:

- gentamicina 3 mg/kg/día IV + fosfomicina 4 g/8h IV (+/- vancomicina 1 g/8-12 h si riesgo de Enterococcus o sepsis grave)

**18. SEPSIS SIN FOCO APARENTE EN PACIENTES INGRESADOS**

**A) Sepsis con situación de gravedad moderada:**

- Piper-tazo 4 g/6h +/- amika 1 g IV

**B) Sepsis con situación de alta gravedad:**

- Imipenem 500 mg/6 h o Meropenem 1 g/8h + amikacina 1 g IV.

- En pacientes con drum, vías centrales, drenajes ventrículo-peritoneales o flebitis y situación de sepsis grave añadir Vancomicina 1 g/12 h IV.

## 19. FIEBRE EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO

### A) Pacientes de bajo riesgo susceptibles de tratamiento ambulatorio:

- Amoxi/Clavulanico 2gr/12h vo + Ciprofloxacino 500mg/8h vo o Levofloxacino 500 mg/24h vo.

### B) Paciente de alto riesgo o de bajo riesgo no susceptibles de tratamiento ambulatorio:

- Piperacilina/Tazobactam 4gr iv/6 h.
- Imipenem 1gr iv/inicial y 1 ½ gr/6hiv o Meropenem 1 gr iv/8h.

### ASOCIAR:

Si gravedad clínica moderada o foco catéter:

- Vancomicina 1G/8-12HIV.

Si alta gravedad y sin foco pulmonar o SNC:

- Daptomicina 10mg/k/d.

En caso de foco pulmonar o SNC:

- Linezolid 600mg/8-12h.

Si sospecha de infección respiratoria,

- Levofloxacino 500 mg iv/12-24h.

Si la fiebre persiste > 4-7 días o se documenta infección fúngica:

- Micafungina 100mg iv/24h

En los casos de participación pulmonar, SNC, partes blandas o uso previo de antifúngicos

- Ambisome 5mg/k/d.

## 20. PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN CIRUGÍA: “KITS” DE ANTIBIÓTICOS

Las dosis son únicas excepto en caso de:

- Cirugía traumatológica (mantener hasta completar 3 dosis en 24 horas, una cada 8 horas)
- Cirugía cardiaca de recambio valvular, en cuyo caso se mantiene un mínimo de 24 horas y un máximo de 3 días (9 dosis, una dosis cada 8 h)
- Cirugía ORL oncológica, completar cada 6 horas durante 24 h. hasta completar 4 dosis

- Si la cirugía se prolonga más de 3-4 horas se debe repetir una dosis intraoperatoria, no siendo necesario con vancomicina, teicoplanina y gentamicina.

A) Kit nº 1: cirugía obstétrica y ginecológica, cirugía general y del aparato digestivo, cirugía ORL, cirugía urológica y neurocirugía con afectación de mucosa nasal u orofaríngea.

- Amoxicilina-clavulánico 2 g iv

B) Kit nº 2: cirugía cardiovascular, cirugía torácica, neurocirugía, cirugía traumatológica

- Cefuroxima 1,5g

C) Kit nº 3: trasplante de órganos

- Amoxicilina-clavulánico 2 g iv+ aztreonam 2 g iv

En pacientes alérgicos a penicilina/betalactámicos:

C) Kit nº A: cirugía obstétrica y ginecológica, cirugía general y del aparato digestivo (excepto colorrectal, apendicectomía y trauma abdominal), cirugía ORL, cirugía urológica y neurocirugía con afectación de mucosa nasal u orofaríngea.

- Clindamicina 600 mg iv + Gentamicina 2 mg/kg iv

D) Kit nº B: cirugía del aparato digestivo colorrectal, apendicectomía y trauma abdominal.

- Metronidazol 500 mg iv + Gentamicina 2 mg/kg iv

E) Kit nº C: cirugía cardiovascular, cirugía torácica, neurocirugía, sin afectación de mucosa nasal u orofaríngea.

- Teicoplanina 400 mg iv + Gentamicina 2 mg/kg iv

D) Kit nº D: cirugía ortopédica (recambio o reemplante de prótesis), recomendado también en caso de infección previa documentada por *SCNMR* o *SAMR*.

- Teicoplanina 400 mg iv + Gentamicina 2 mg/kg iv

### **3.2. Patrones de cambio del uso de antibióticos**

Se realizó un estudio comparativo con las cohortes correspondientes a estudios similares realizados por nuestro grupo de trabajo en los años 1978 y 1982. A este respecto, en 1978 no existía política de antibióticos definida en nuestro centro. En 1980 se puso en marcha una política de antibióticos cuya influencia evaluamos en 1982 y que consistió entre otros en el desarrollo de los primeros protocolos de tratamiento empírico en los principales procesos infecciosos. A partir de 1995 se establecieron protocolos consensuados más amplios y se han realizado actualizaciones periódicas por parte de la Comisión de Política Antimicrobiana y control de la infección nosocomial, habiendo sido realizada la última en 2012.

Para el estudio de los patrones de cambio de uso de antibióticos se realizó un análisis de tablas de contingencia con el test de la  $\chi^2$  de Pearson, comparando las prescripciones de antibióticos de 1978, 1982, y 2012.

### **3.3. Encuestas a médicos prescriptores**

Para obtener una idea más real de la utilización de antibióticos en el Hospital Virgen de la Arrixaca es necesario conocer el pensamiento de los facultativos respecto a la antibioticoterapia. Por eso decidimos realizar una encuesta entre la plantilla de médicos y residentes.

Hemos valorado la “autopercepción” de los médicos especialistas o

en periodo de formación (de áreas médicas y quirúrgicas) del HCUVA sobre sus prácticas de prescripción de antibióticos mediante una entrevista directa. El estudio se desarrolló durante los meses de abril-junio del 2012.

La encuesta era anónima, voluntaria constaba de 10 preguntas. Analiza el criterio personal de cada médico basándonos en las respuestas clínicas que se reseñan con distintas frecuencias: Nunca, Raras veces, A menudo, Siempre. Al final de cada pregunta había un espacio destinado a que los médicos prescriptores escribieran ahí sus comentarios a la pregunta formulada. Los cuestionarios fueron entregados personalmente a cada médico y recogidos de igual forma tras su respuesta.

Los resultados se han analizado mediante tablas de contingencia con el test de Pearson y el test exacto de Fisher, considerando la significación estadística cuando  $p < 0,05$ .

**ENCUESTA PARA EL MÉDICO PRESCRIPTOR**

Indique si Staff o Residente:                      Indique el servicio al que pertenece:

**1. ¿Está indicada la recogida de muestras para el diagnóstico etiológico?**

Nunca  
Raras veces  
A menudo  
Siempre

Comentario

**2. ¿Ajusta el tratamiento a los datos microbiológicos y evolución clínica usando el antimicrobiano de espectro más reducido y antiguo?**

Nunca  
Raras veces  
A menudo  
Siempre

Comentario

**3. ¿Elige el antibiótico según protocolo?**

Nunca  
Raras veces  
A menudo  
Siempre

Comentario

**4. ¿Utiliza la vía de administración recomendada para el antibiótico que se está utilizando?**

Nunca  
Raras veces  
A menudo  
Siempre

Comentario

**5. ¿Utiliza la dosis ajustada al paciente según su patología de base?**

Nunca  
Raras veces  
A menudo  
Siempre

Comentario



**6. ¿La duración del tratamiento corresponde con la recomendada?**

Nunca

Raras veces

A menudo

Siempre

Comentario

**7. ¿Ha utilizado alguna vez algún antibiótico sabiendo que están indicadas otras medidas terapéuticas?**

Nunca

Raras veces

A menudo

Comentario

**8. ¿Piensa en la aparición de resistencias antes de prescribir un antibiótico?**

Nunca

Raras veces

A menudo

Siempre

Comentario

**9. ¿Tiene en cuenta el coste del producto a la hora de prescribir un antibiótico?**

Nunca

Raras veces

A menudo

Siempre

Comentario

**10. ¿Prefiere el uso de combinaciones de antibióticos a la monoterapia?**

Nunca

Raras veces

A menudo

Siempre

Comentario

## **PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

A= N° HISTORIA

B=FARMACO 1º: 1= Amoxi/clav 2= Piper/tazo 3= Ceftriaxona 4= Cefuroxima  
5= Ceftazidima 6=Cefazolina 7= Cefotaxima 8= Cefixima 9=meropenem  
10=Imipenem 11= Ertapenem 12= Levofloxacino 13=Ciprofloxacino  
14=Tigeciclina 15= Cotrimoxazol 16= Clindamicina 17= vancomicina  
18=Teicoplanina 19= Azitromicina 20= Amikacina 21= Tobramicina 22=  
Gentamicina 23= Linezolid 24= Daptomicina 25= Rifampicina 26= Fosfomicina  
27= Metronidazol 28= Doxiciclina 29= Cloxacilina 30= Ampicilina 31=  
Aztreonam

C=FARMACO 2º: 1= Amoxi/clav 2= Piper/tazo 3= Ceftriaxona 4= Cefuroxima  
5= Ceftazidima 6=Cefazolina 7= Cefotaxima 8= Cefixima 9=meropenem  
10=Imipenem 11= Ertapenem 12= Levofloxacino 13=Ciprofloxacino  
14=Tigeciclina 15= Cotrimoxazol 16= Clindamicina 17= vancomicina  
18=Teicoplanina 19= Azitromicina 20= Amikacina 21= Tobramicina 22=  
Gentamicina 23= Linezolid 24= Daptomicina 25= Rifampicina 26= Fosfomicina  
27= Metronidazol 28= Doxiciclina 29= Cloxacilina 30= Ampicilina 31=  
Aztreonam

D=EDAD

E=SEXO: 1=V 2=M

F=SERVICIO:1=CCV 2=CG 3=CMF 4=CPL 5=CTO 6=NC 7=ORL 8=TRA  
9=URO 10=CAR 11=DIG 12=HEM 13=INF 14=MI 15=NEFRO 16=NML  
17=NRL 18=ONC 19=REUM 20= UCE 21=Otros

G=MANIPULACIÓN PREVIA: 1=SI 2=NO

H=ESTEROIDES PREVIOS: 1=SI 2=NO

I=CITOSTATICOS PREVIOS: 1=SI 2=NO

J=CIRUGIA PREVIA(<6sem): 1=SI 2=NO

K=INFECCIONES PREVIAS(<6sem): 1=Respiratoria vias bajas 2=Urinaria

3=Sepsis 4=herida quirurgic 5=piel y partes blandas 6=Intraabdominal 7= GEA  
8=Resp. Vias altas 9= Cavidad oral 10=Fiebre 11=Osteoarticular  
12=endocarditis 13= No infección

L=MICROORGANISMO PREVIO: 1=*S.pneumoniae* 2=*s.aureus*  
3=*P.aeruginosa* 4=*E.coli* 5= *Klebsiella* 6= *Enterococcus* 7=*Enterobacter*  
8=*Proteus* 9=*S.epidermidis* 10= *Citrobacter* 11=*Morganella* 12= Otros 13=  
Negativo 14= No cultivos 15= No infección

M=TRATAMIENTO PREVIO: 1=b-lactámicos 2=cefalosporinas  
3=Carbapenem 4=Quinolonas 5=Macrolidos 6=Otros 7=No informado 8=  
Ninguno

N=ENFERMEDAD DE BASE: 1=McCabe I 2=McCabe II 3=McCabeIII 4=  
ninguna

O=GRAVEDAD CLINICA INICIAL: 1=Crítica 2=Mala 3=Regular 4=Estable

P=INFECCIÓN ACTUAL: 1=Inf.Respiratoria vias bajas 2=Urinaria 3=Sepsis  
4=Inf.herida quirurgic 5=Piel y partes blandas 6=Intraabdominal 7= GEA  
8=Resp. Vias altas 9= Cavidad oral 10=Fiebre 11=Osteoarticular  
12=endocarditis 13= No infección

Q=ADQUISICIÓN: 1=comunitaria 2=Nosocomial 3= No adquisición

R=FOCO: 1=Urinario 2=Abdominal 3=Herida 4=Respiratorio 5= piel/partes  
blandas 6= Oral 7=otras 8= No filiado 9= No foco

S=NUMERO DE MICROORGANISMOS:

T=PRIMER MO ENCONTRADO: 1=*S.pneumoniae* 2=*s.aureus* 3=*P.aeruginosa*  
4=*E.coli* 5= *Klebsiella* 6= *Enterococcus* 7=*Enterobacter* 8=*Proteus*  
9=*S.epidermidis* 10= *Citrobacter* 11=*Morganella* 12= Otros 13= Negativo 14=  
No cultivos

U=SEGUNDO MO ENCONTRADO: 1=*S.pneumoniae* 2=*s.aureus*  
3=*P.aeruginosa* 4=*E.coli* 5= *Klebsiella* 6= *Enterococcus* 7=*Enterobacter*  
8=*Proteus* 9=*S.epidermidis* 10= *Citrobacter* 11=*Morganella* 12= Otros 13=  
Negativo 14= No cultivos

V=CULTIVO 1º MO ENCONTRADO: 1=Urocultivo 2=Hemocultivo 3=Esputo

4=Drenaje 5=herida 6=Copro 7=Otros 8=Ninguno (-) 9= No cultivos

W=CULTIVO 2º MO ENCONTRADO: 1=Urocultivo 2=Hemocultivo  
3=Esputo 4=Drenaje 5=herida 6=Copro 7=Otros 8=Ninguno (-) 9= No cultivos

X=COMPLICACIONES: 1=1 2= 2 3= 3 4=4 5=5 6=otras 7= no complicaciones

Y=PIURIA 1=SI 2=NO

Z=HEMATURIA. 1=SI 2=NO

AA=LEUCOCITOSIS: 1=SI 2=NO

AB=LEUCOPENIA: 1=SI 2=NO

AC=PCR

AD=TIPO DE TRATAMIENTO: 1=Empírico 2=Dirigido 3=Profiláctico

AE=VIA DE ADMINISTRACION: 1=IV 2=VO 3=IM

AF=TRATAMIENTO ADECUADO SEGUN PROTOCOLO: 1= SI 2=NO

AG=DOSIS: 1=Adecuada 2=No adecuada

AH=INTERVALO TTO: 1=adecuado 2= no adecuado

AI=DURACIÓN DEL TRATAMIENTO:

AJ=DURACIÓN ADECUADA: 1= SI 2= NO 3= Exitus

AK=EVOLUCIÓN: 1=Curación 2=Recidiva 3=Persistencia MO 4=Profilaxis  
5= No infección 6= Exitus

AL= USO ADECUADO DEL ANTIBIÓTICO: 1=SI 2= NO

AM= DURACIÓN DE LA ESTANCIA (días):

AN= GRUPO DE ESTANCIA: 1= hasta 10 días 2=11-14 días 3=14-21  
4=>21días



## **4. Resultados**

#### **4.1. Revisión de historias clínicas**

Durante el mes de abril del 2012 ingresaron en el Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca un total de 1245 pacientes en el pabellón general sin tener en cuenta la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). De estos, 602 pacientes recibieron tratamiento antibiótico (49,5%). A servicios médicos pertenecían 354 pacientes (58,8%) y 248 (41,2%) a servicios quirúrgicos. (Figura 4.1).

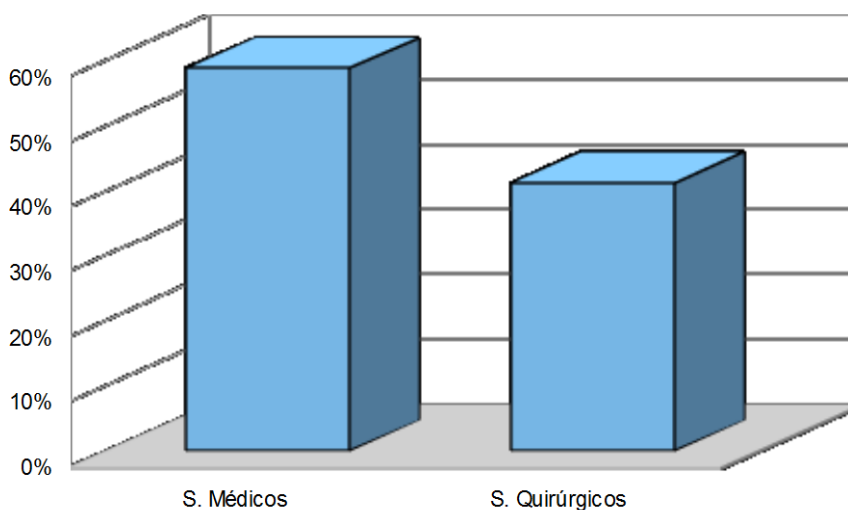


Figura 4.1. Distribución de servicios

### 4.1.1 Características Generales

Los pacientes estudiados tenían una **edad** media de 61,04 años, con un rango [11- 97]. En cuanto al **sexo**, 315 (52,3%) eran hombres y 287 (47,7%) mujeres.

La **enfermedad de base** la hemos clasificado en Mc Cabe I, II y III .Vemos que 42 pacientes (7%) eran Mc cabe I, 319 (53%) eran Mc Cabe II, 141 pacientes (40%) eran Mc Cabe III. (Figura 4.2).

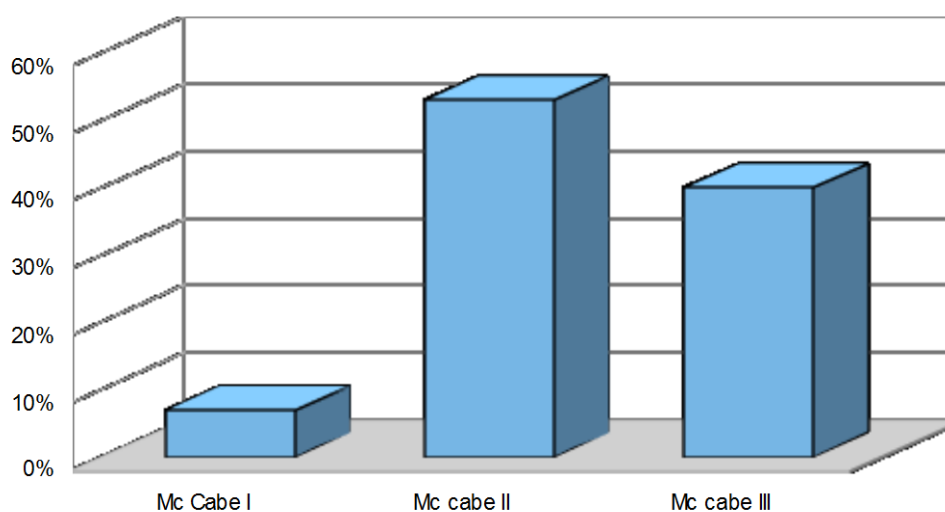


Figura 4.2. Distribución de pacientes según su patología de base



Según la **Gravedad Clínica Inicial (GCI)**, 8 pacientes (1,3%) tenían una GCI crítica, 56 pacientes (9,3%) tenían una GCI mala, 427 (70,9%) una GCI regular y 111 pacientes (18,5%) estaban estables en el momento del ingreso. (Figura 4.3).

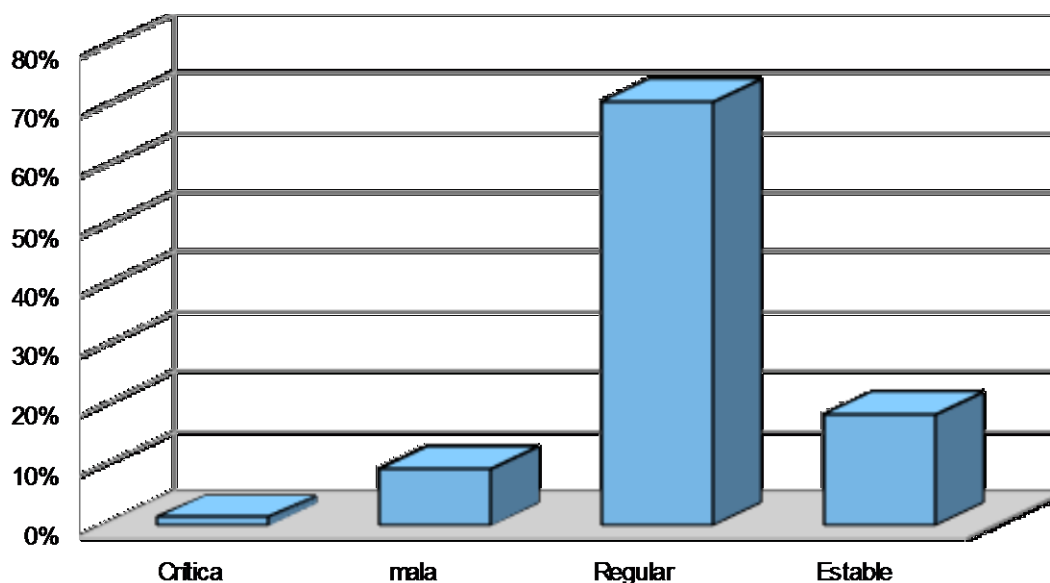


Figura 4.3. Distribución de pacientes según la gravedad crítica inicial.

**Analíticas:** unos 135 pacientes (22,4%) presentaban piuria y 144 pacientes (23,9%) hematuria. Respecto al recuento de leucocitos, 239 pacientes (39,7%) presentaban leucocitosis y 34 (5,6%) leucopenia. (Figura 4.4). A 354 pacientes (58,7%) se les solicitó la determinación de la PCR. De estos 48 tenían valores de PCR < 0,5 mg/dL, 191 pacientes valores < 10 mg/dL y 115 pacientes, valores de PCR > 10mg/dL. (Figura 5.5).

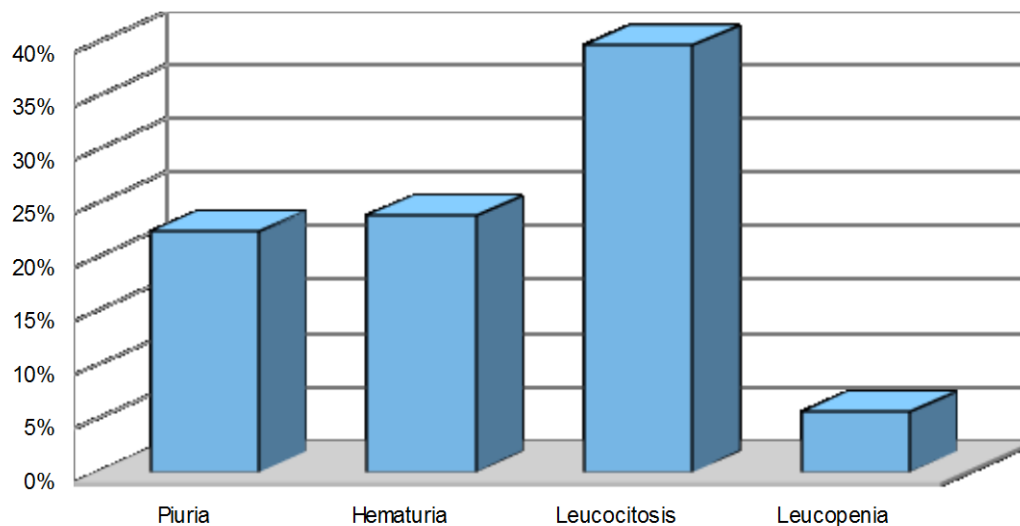


Figura 4.4. Datos analíticos al inicio del tratamiento antibiótico.

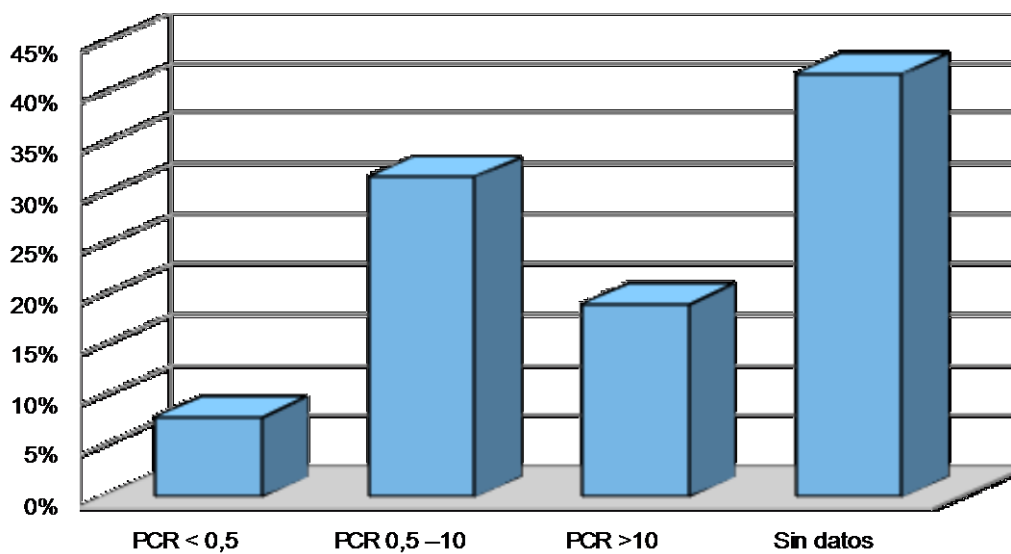


Figura 4.5. Valores de PCR al inicio del tratamiento.

En 42 pacientes (7%) había existido una manipulación anterior a la infección, 105 pacientes (17,4%) habían recibido tratamiento con esteroides y 50 pacientes (8,3%) tratamiento con citostáticos, por último a 43 pacientes (7,1%) habían sido sometidos a cirugía en un periodo inferior a 6 semanas antes de la infección. (Figura 4.6).

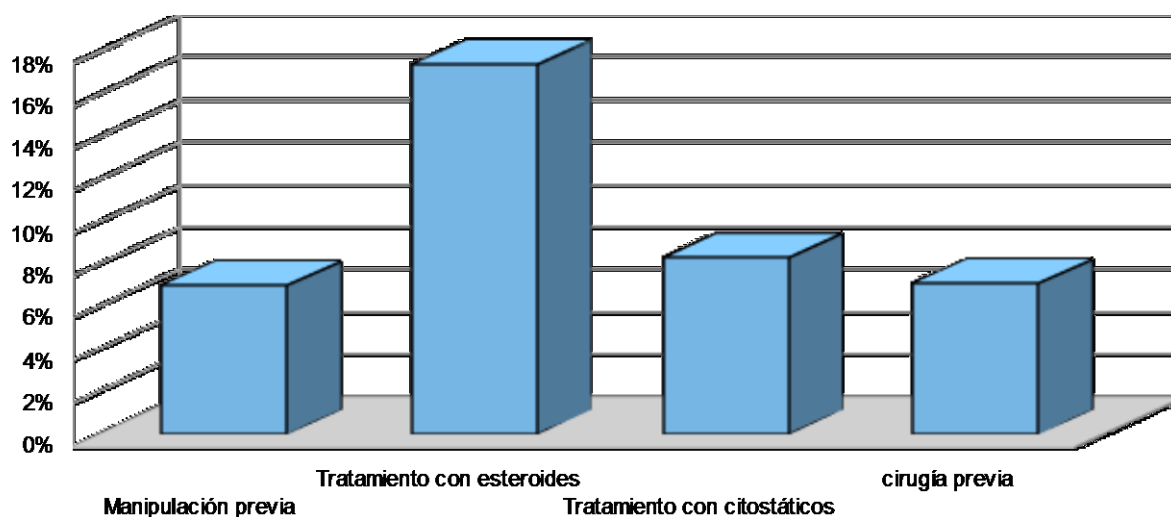


Figura 4.6. Antecedentes al tratamiento antibiótico.

#### **4.1.2. Antecedentes infecciosos y microbiológicos**

Al estudiar los **antecedentes infecciosos** de los pacientes en las 6 semanas previas al ingreso, vemos que 101 pacientes (16,7%) habían tenido algún tipo de infección en ese periodo. Las más frecuentes fueron la infección respiratoria de vías bajas en 57 pacientes (9,5%) y la infección urinaria en 21 pacientes (3,5%).

De estos, 34 pacientes (5,6%) tenían cultivos positivos, 22 pacientes (3,6%) cultivos negativos y al resto, 45 pacientes (7,5%) no se les habían realizado ningún cultivo.

El **microorganismo** más frecuente fue *E. coli*, 10 pacientes habían tenido infección previa por este microorganismo.

**Tratamiento previo:** los antibióticos más usados para entre los pacientes con infección previa fueron las quinolonas en 41 pacientes (6,8%), seguido de  $\beta$ -lactámicos en 22 pacientes (3,7%), 11 pacientes con cefalosporinas (1,8%), 6 pacientes con macrólidos ( 1%), 4 con carbapenem (0,7%) y el resto , 7 pacientes (1,2%) ,recibieron tratamiento antibiótico distinto a los señalados anteriormente.

### 4.1.3. Características clínicas y microbiológicas

En este apartado veremos las infecciones que presentaban los pacientes hospitalizados, así como el tipo de adquisición, el foco y los microorganismos encontrados.

**Tipo de infección:** En los 602 casos, la infección más frecuente fue la respiratoria de vías bajas, que apareció en 172 pacientes ( 28,6%), después la ITU en 61 pacientes ( 10%), sepsis en 34 (5,6%), Infección intraabdominal en 31 (5,2%), infección de piel y partes blandas en 29 pacientes ( 4,8%), fiebre en 20 ( 3,3%), gastroenteritis en 16 pacientes ( 2,7%), infección herida quirúrgica en 13 ( 2,2%), infección respiratoria de vías altas 12 ( 2%), infección de la cavidad oral 8 (1,3%), infección osteoarticular 5 ( 0,8%) y por ultimo un solo paciente (0,2%) con endocarditis. (Figura 4.7)

Doscientos pacientes (33.3%) no presentaban ningún tipo de infección, 178 eran tratamientos profilácticos (29,4%) y 22 (3,9%) no tenían síntomas de infección.

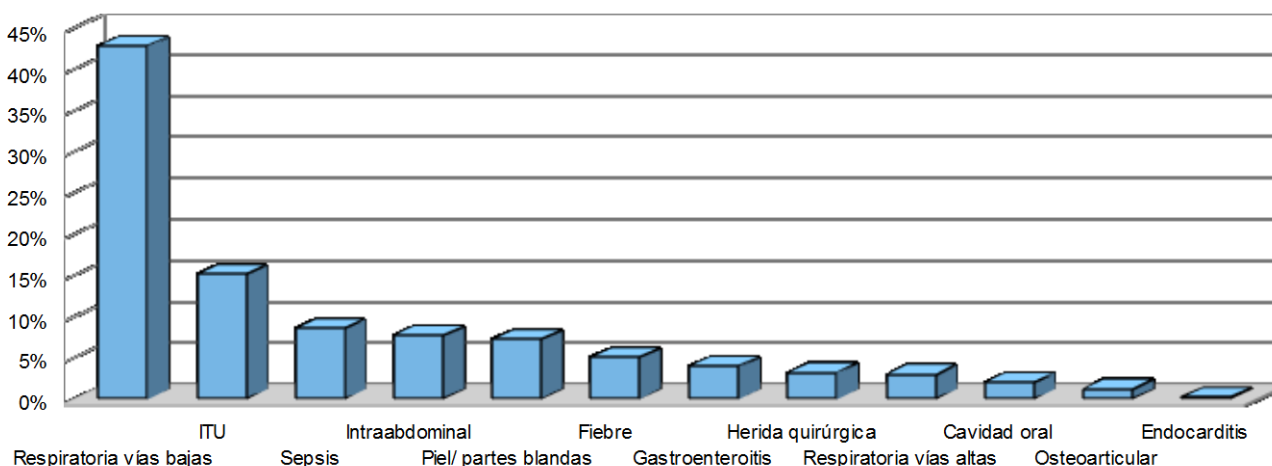


Figura 4.7. Tipo de infección

**Tipo de adquisición:** Del total de pacientes, 338 (56,1%) padecían una infección de origen comunitario y 64 (10,6%) infección nosocomial. El resto de pacientes 200 (33,3%) no tenían signos de infección. (Figura 4.8). Teniendo solo en cuenta a los pacientes con infección, las infecciones de origen comunitario representan un 84% y las nosocomiales un 16%.

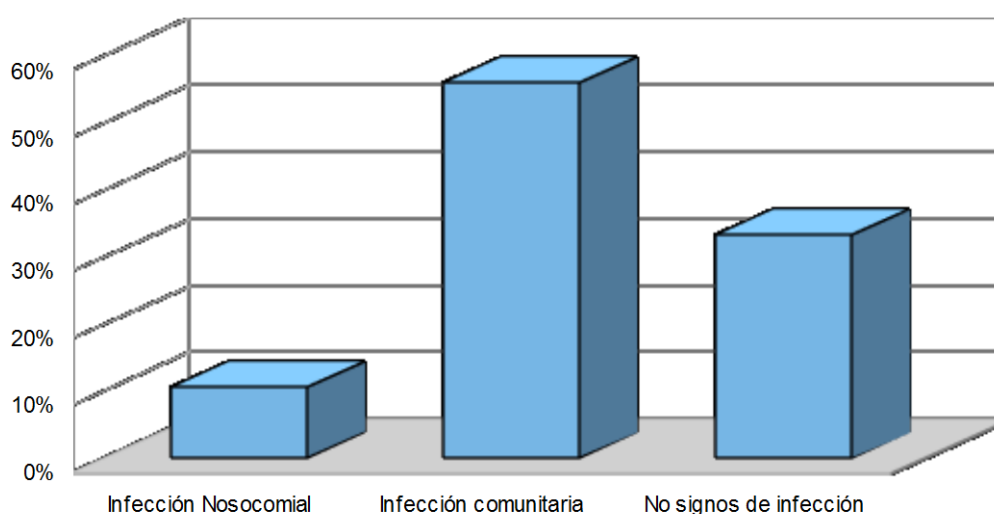


Figura 4.8. Tipo de infección según adquisición

### **Microorganismos documentados:**

De las 602 historias revisadas, a 284 pacientes (47,2%) se les tomaron cultivos. De los 285 pacientes, 109 (38,4%) tenían cultivos positivos para algún microorganismo y 175 pacientes (61,6%) con cultivos negativos. De los pacientes con cultivo positivo, en 86 casos (78,9%) se aisló un único microorganismo y en 23 casos (21,1%) más de uno.

De los 424 pacientes que recibían tratamiento terapéutico, a 272 pacientes (64,2%) se les tomó cultivos y a 152 no (35,8%). En el caso de los 178 pacientes que recibían tratamiento profiláctico, a 12 (6,7%) se les tomó cultivos.

Se encontraron 141 microorganismos (algunos pacientes tuvieron varios aislamientos microbiológicos), 42 en urocultivos (29,8%), 27 en cultivo de herida (19,2%), 20 (14,2 %) en hemocultivos, 19 (13,4%) en esputo, 19 (13,4%) en cultivos de drenajes, 6 (4,3%) en coprocultivos y 8 (5,7%) en cultivos de otros focos.

El microorganismo más encontrado fue *E.Coli*, aparecieron 34 cultivos positivos, seguido de *S.aureus*, *P. aeruginosa*, *klebsiella* y *Enterococcus* que crecieron en 11 cultivos cada uno. *Proteus* en 7 cultivos, *S. pneumoniae* y *Enterobacter* en 5 y *S. epidermidis* y *Citrobacter* en 4 cultivos. (Figura 4.9)

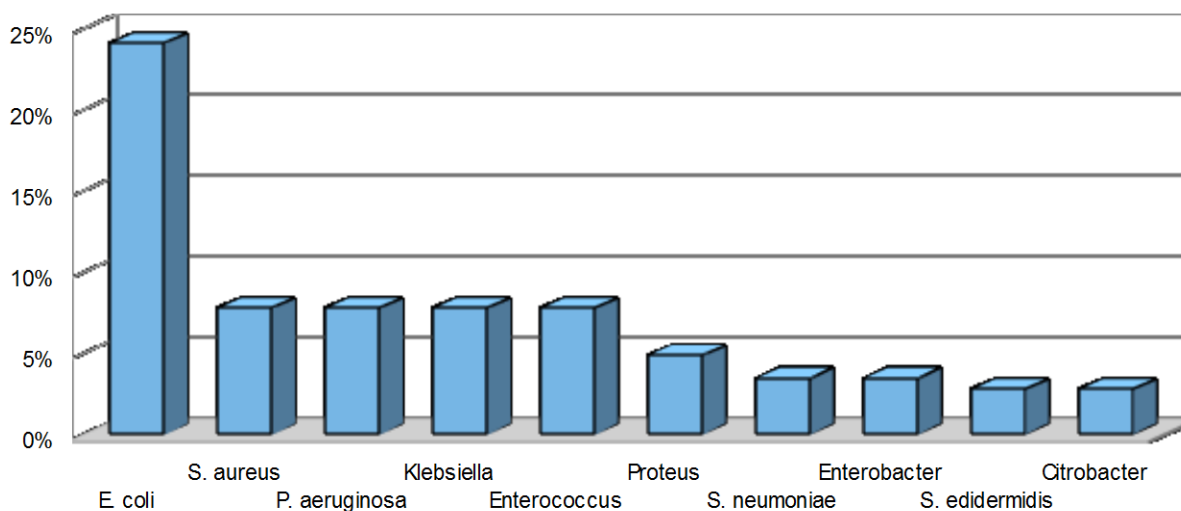


Figura 4.9. Microorganismos aislados tras cultivo.

#### 4.1.4. Estudio del tratamiento antibiótico

**Antibióticos:** Los antibióticos más utilizados fueron en primer lugar Amoxicilina/ clavulánico en 166 pacientes (22,8%), seguida de Ceftriaxona en 103 casos (14,2%), Levofloxacino en 99 pacientes (13,6%), Piperacilina/ tazobactam en 68 casos (9,4%) y Cefuroxioma en 64 (8,8 %). (Figura 4.10)

Si separamos los tratamientos de las profilaxis, vemos que en el caso de los tratamiento terapéuticos el antibiótico más prescrito es la ceftriaxona en 102 casos (18,9%), en segundo lugar el levofloxacino en 99 casos (18,3%), seguido de amoxicilina/ clavulánico en 70 casos (13%) y piperacilina/ tazobactam en 67 (12,4%).

En las profilaxis los antibióticos más prescritos son la amoxicilina / clavulánico en 96 casos (51,3%) y la Cefuroxima en 60 (32%).

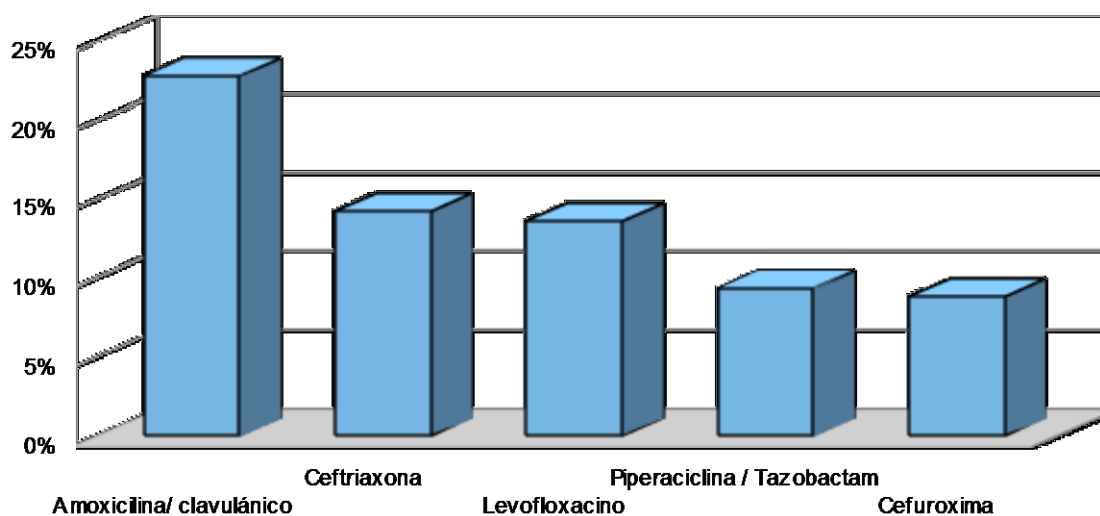


Figura 4.10. Antibióticos más utilizados.

En 477 pacientes (79,2%) se inició el tratamiento antibiótico con monoterapia y en 125 pacientes (20,8%) con combinaciones de antibióticos.



**Tipo de tratamiento:** De los tratamientos estudiados 342 (56,8%) eran tratamientos empíricos, 82 (13,6%) eran dirigidos y 178 (29,6%) eran tratamientos profilácticos. (Figura 4.11)

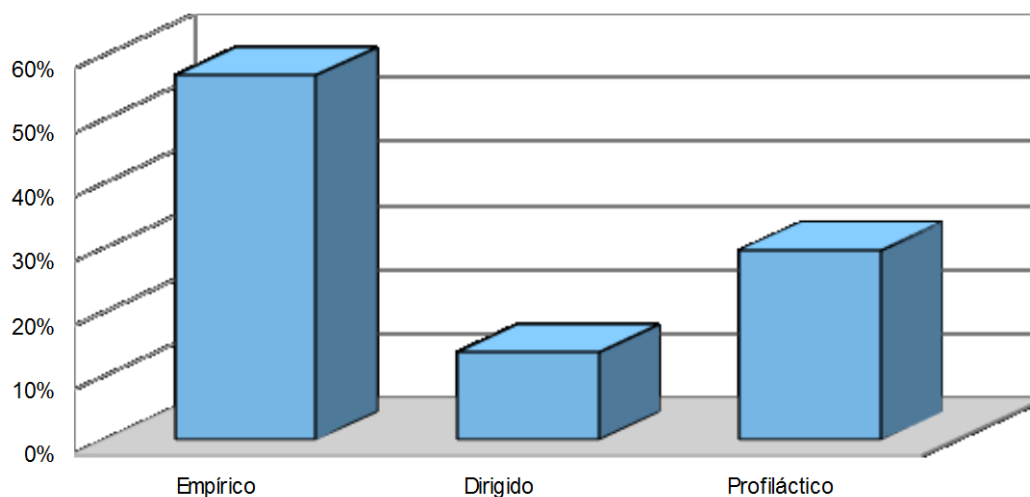


Figura 4.11. Tipo de tratamiento.

#### **Vía de administración:**

La vía de administración más utilizada para iniciar el tratamiento antibiótico fue la intravenosa, en 528 casos (87,8%) se prefirió esta vía. La vía oral se utilizó en 73 casos (12%) y la intramuscular sólo en 1 (0,2%). (Figura 4.12).

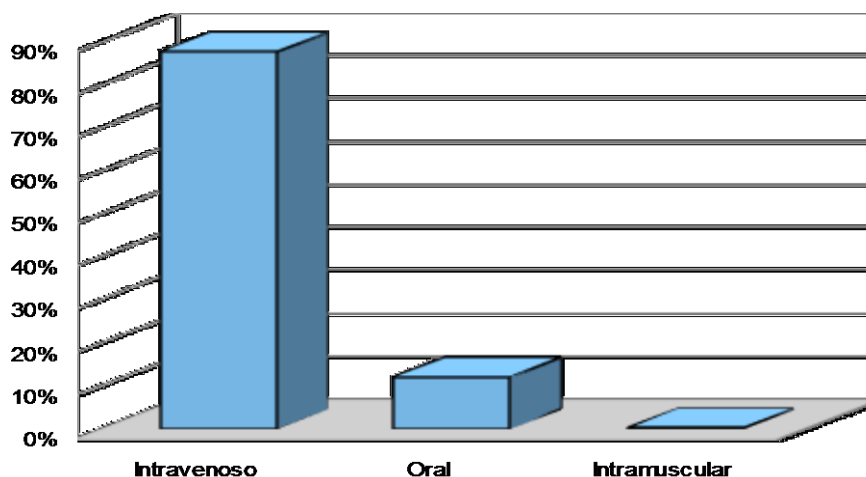


Figura 4.12. Vía de administración utilizada.

### **Pautas de administración**

Las dosis prescritas fueron las adecuadas y teniendo en cuenta la patología de base del paciente en 576 casos (95,7%) y 26 pacientes (4,3%) recibieron dosis inadecuadas.

El intervalo de tratamiento era adecuado en 581 tratamientos (96,5%) e inadecuado en 21 (3,5%).

De todas las historias revisadas, 26 pacientes (4,3%) no pudieron terminar el tratamiento antibiótico ya que fueron éxitos. En el resto, 420 casos (69,8%) la duración del tratamiento fue la adecuada, mientras que en 156 casos (25,9%) fue inadecuada. (Figura 4.13)

Si analizamos los tratamientos y la profilaxis por separado, vemos que en el grupo de tratamiento la duración fue adecuada en un 75,7% y en las profilaxis fue adecuada en un 67,4%.

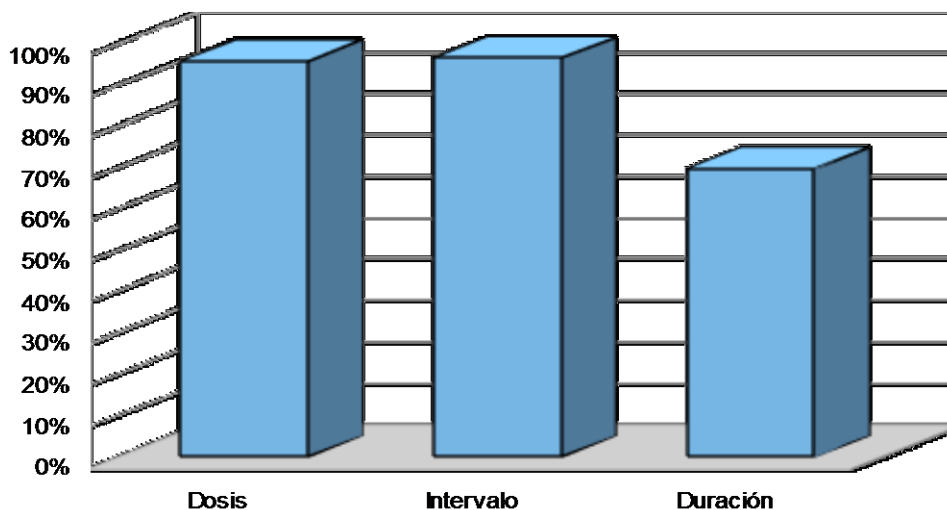


Figura 4.13. Pautas de administración adecuadas

### **Adecuación a protocolo**

En 460 pacientes (76,4%) el tratamiento fue el adecuado según protocolo y en 142 pacientes fue inadecuado (23,6%).

Si hacemos dos grupos, uno para tratamiento y otro para profilaxis, vemos que en el grupo de tratamiento (424 pacientes), los tratamientos se adecuan a protocolo en 292 casos (68,9%) y 132 (31,1%) no se adecuan.

En el grupo de profilaxis (178 pacientes), se adecuan a protocolo 168 casos (94,4%) y no se adecuan 10 casos (5,6%).

**Uso adecuado del antibiótico:** En los 602 casos estudiados, el uso del antibiótico es el adecuado en 343 pacientes (57%). (Figura 4.14)

Separando los tratamientos terapéuticos de los profilácticos, en los terapéuticos es uso es adecuado en 227 pacientes (53,5%) y en los profilácticos 116 (65,1%)

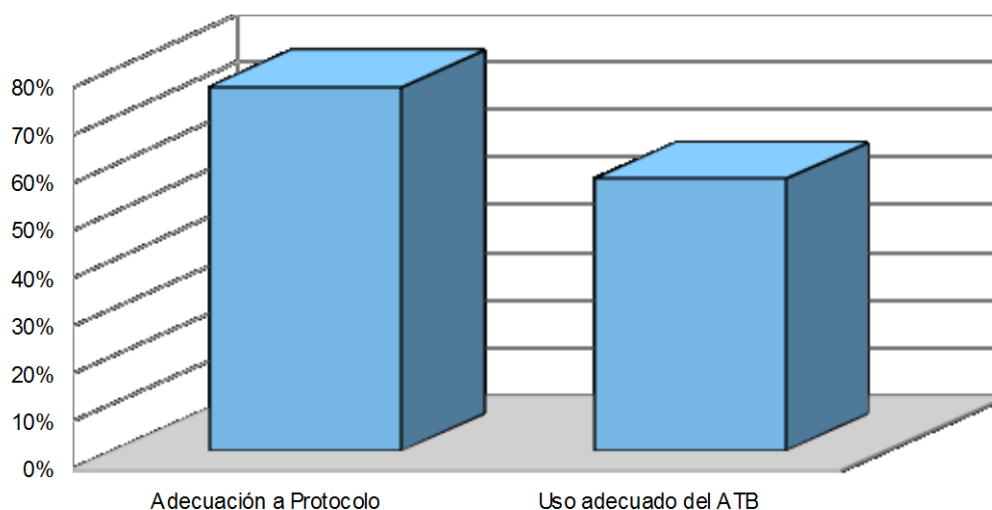


Figura 4.14. Adecuación a protocolo y uso de antibiótico adecuado

### Duración de la estancia

En 447 pacientes ( 74,3%) la estancia hospitalaria fue menor o igual a 10 días, en 64 pacientes ( 10,6%) la estancia fue mayor a 10 e inferior a 14 días, en 38 pacientes (6,3%) estuvo entre 14 y 21 días y por último en 53 pacientes (8,8%) la estancia fue mayor a 21 días. (Figura 4.15)

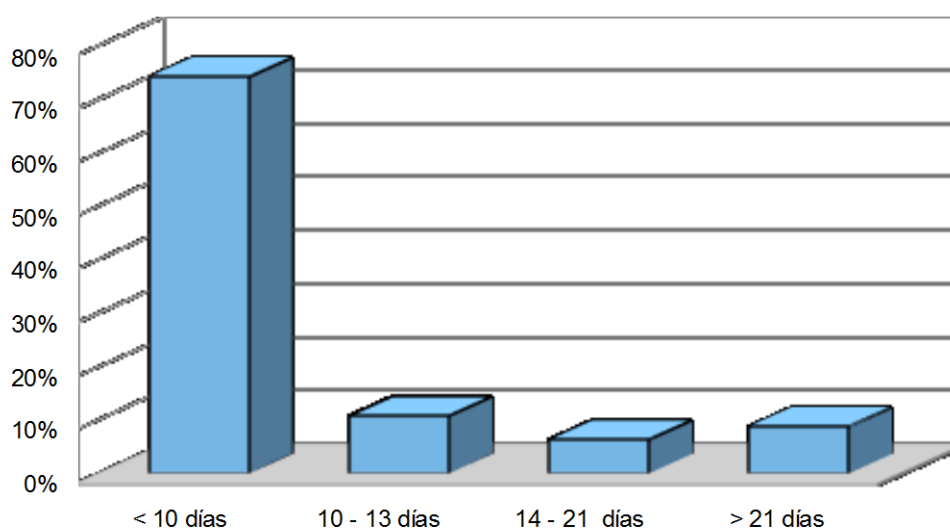


Figura.4.15. Duración de la estancia

#### **4.1.5. Evolución clínica**

Al estudiar la evolución, fueron excluidos 22 de los 424 pacientes con tratamiento terapéutico por no presentar infección y recibir antibiótico. De los 402 pacientes con infección documentada, vemos que 292 pacientes (72,6%), evolucionaron hacia la curación con el tratamiento prescrito inicialmente y no necesitaron cambiar de antibiótico.

En el resto de paciente (110) hubo fallo terapéutico: 49 casos de persistencia microbiológica (12,2%), 31 casos recidiva (7,7%), 30 éxitos (7,5%). (Figura 4.16)

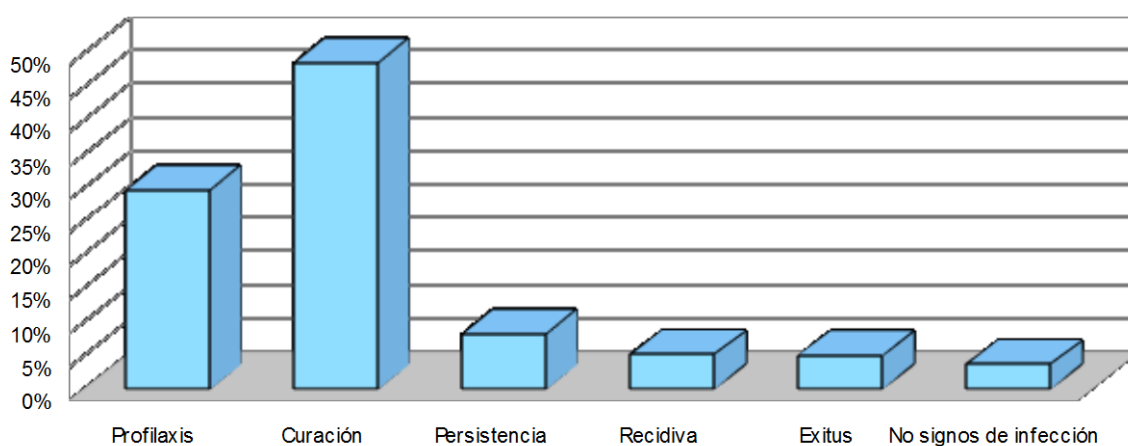


Figura 4.16. Evolución clínica de los pacientes con tratamiento antibiótico.

#### **4.1.6. Estudio comparativo entre servicios médicos y quirúrgicos**

##### **A) Tratamiento antibiótico**

De las 602 historias clínicas 354 (58,8%) pertenecían a servicios médicos y 248 (41,2%) a servicios quirúrgicos.

##### **Antibióticos utilizados:**

En los servicios médicos los antibióticos más prescritos fueron: Levofloxacino (21,2%), Ceftriaxona (20,1%), Amoxicilina/ clavulánico (11,9%), Piperaciclina/ tazobactam (11%) y Azitromicina (7,7%).

En los servicios quirúrgicos los más prescritos fueron: Amoxicilina/ clavulánico (40,9%), Cefuroxima (22,3%) y Piperaciclina/ tazobactam (6,6%).

##### **Tipo de tratamiento:**

En el grupo de servicios médicos, había 281 tratamientos empíricos (79,4%) y en el grupo quirúrgico 61 tratamientos (24,6%). Tratamientos dirigidos había 57 (16,1%) en los servicios médicos y 25 (10%) en los quirúrgicos. Tratamientos profilácticos, 16 (4,5%) en los médicos y 162 (65,3%) en los quirúrgicos.

##### **Vía de administración:**

En los servicios médicos, 285 pacientes (80,5%) recibieron el tratamiento antibiótico inicial por vía intravenosa, 68 (19,2%) por vía oral y 1 (0,3%) por vía intramuscular. En los servicios quirúrgicos, 243 (98 %) recibieron tratamiento vía intravenosa y 5 (2%) por vía oral.

**Pautas de administración:**

En el grupo médico las dosis fueron las adecuadas en 338 casos (95,5%) y en el quirúrgico en 238 (96%).

El intervalo de tratamiento era adecuado en 344 casos (97,2%) del grupo médico y en 237 (95,6%) en el quirúrgico.

La duración del tratamiento fue la correcta en 253 pacientes (71,5%) del grupo de servicios médicos, incorrecta en 78 (22%) y 23 pacientes (6,5%) no completó el tratamiento antibiótico por éxito. En el otro grupo la duración fue la adecuada en 169 pacientes (68,1%), no adecuada en 77 (31,1%) y 2 pacientes (0,8%) no completaron el tratamiento antibiótico por éxito.

**Adecuación a protocolo:**

Los tratamientos de los servicios médicos se adecuaron a protocolo en 248 casos (70%) y en los servicios quirúrgicos 212 (85,4%).

Si lo separamos según sean tratamientos profilácticos o no, en el grupo de servicios médicos la adecuación a protocolo es de un 69,2% para los tratamientos y un 87,5% en las profilaxis. En el grupo de servicios quirúrgicos la adecuación para tratamientos es del 67,4% y del 95% para las profilaxis. (Figura 4.17).

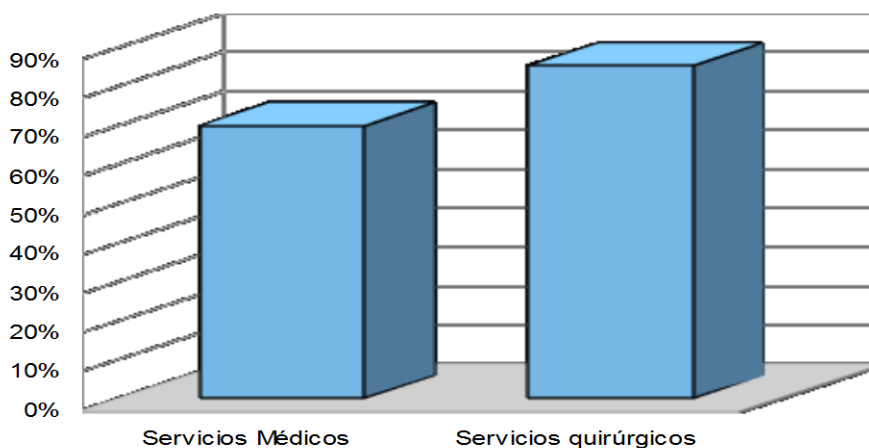


Figura 4.17. Adecuación a protocolo según servicios

### Uso adecuado del antibiótico:

En el caso de los servicios médicos el uso del antibiótico es adecuado en 198 pacientes (56%) de 354. En los servicios quirúrgicos el uso es adecuado en 145 (58,5%) de 248 pacientes. (Figura 4.18).

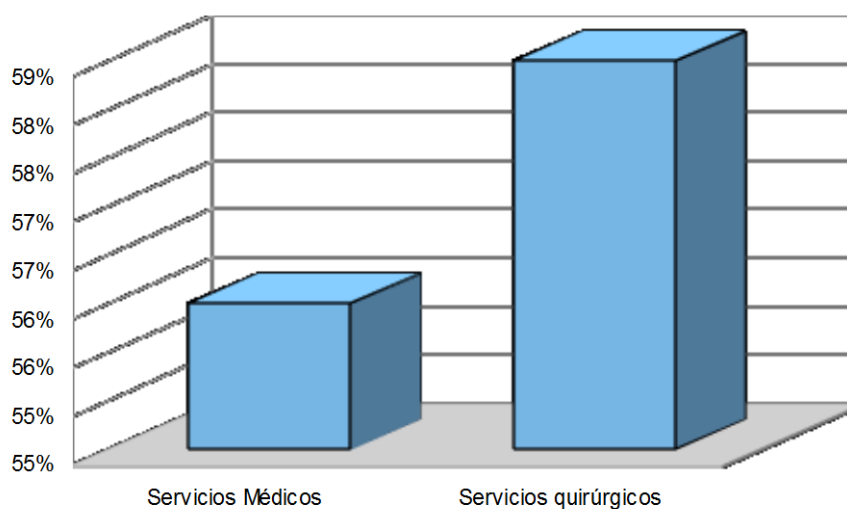


Figura 4.18. Uso adecuado de antibióticos según servicios



### **Duración de la estancia:**

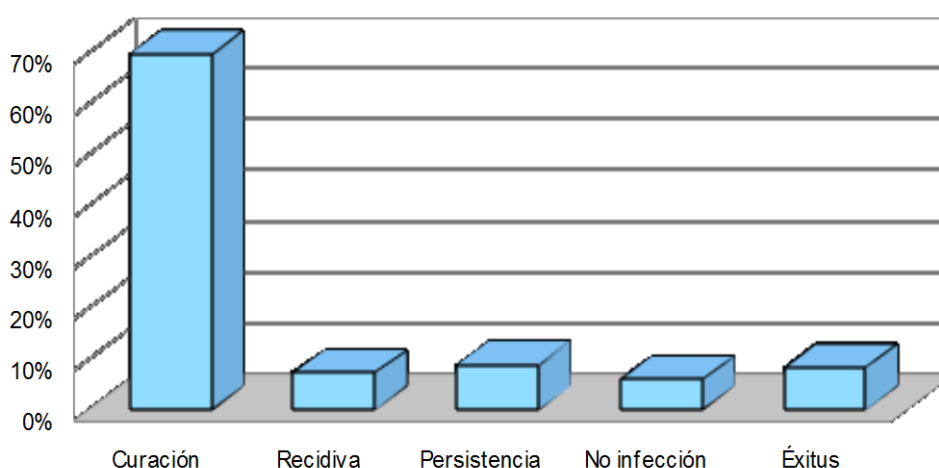
En el grupo médico, 253 pacientes (71,5%) tuvieron una estancia inferior a 11 días, 46 (13%) entre 11 y 14 días, 26 (7,3%) una estancia entre 15 y 21 días y 29 (8,2) una estancia superior a 21 días.

En el grupo quirúrgico, 194 pacientes (78,2%) tuvieron una estancia inferior a 11 días, 18 (7,3%) entre 11 y 14 días, 12 (4,8%) una estancia entre 15 y 21 días y 24 (9,7%) una estancia superior a 21 días.

### **B) Evolución clínica**

#### Servicios Médicos:

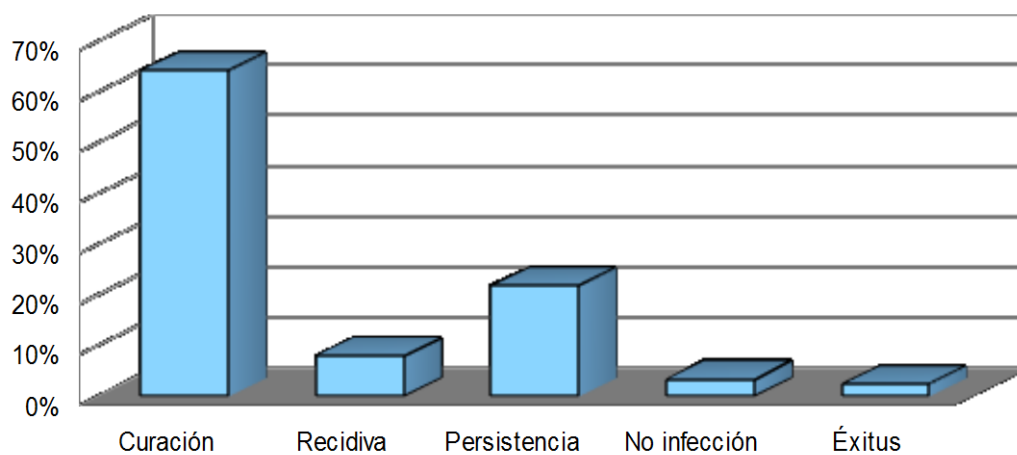
Sin tener en cuenta los tratamientos profilácticos, vemos que existe una tasa de curación del 69,8%, un 21,92% de no curación y un 8,28% de éxitus. (Figura 4.19)



4.19. Evolución en los servicios médicos.

## Servicios Quirúrgicos

Sin tener en cuenta los tratamientos profilácticos, vemos que existe una tasa de curación del 64,36%, un 33,24% de no curación y un 2,4% de éxitos. (Figura 4.20)



### 4.20. Evolución en Servicios quirúrgicos

## TABLAS DE RESULTADOS

### Fármaco prescrito

FARMACO	CASOS ( 729)	%
Amoxicilina/ clavulánico	166	22,8
Ceftriaxona	103	14,2
levofloxacino	99	13,6
Piperacilina/tazobactam	68	9,4
Cefuroxima	64	8,8
Azitromicina	36	4,8
Ciprofloxacino	35	4,7
Clindamicina	33	4,5
Meropenem	24	3,3
Ceftazidima	14	1,8
Metronidazol	11	1,4
Gentamicina	10	1,3
Vancomicina	9	1,1
Imipenem	6	0,8
Teicoplanina	6	0,8
Tobramicina	5	0,7
Linezolid	5	0,7
Rifampicina	5	0,7
Cefazolina	4	0,5
Fosfomicina	4	0,5
Cefotaxima	3	0,4
Ertapenem	3	0,4
Amikacina	3	0,4
Tigeciclina	2	0,3
Cotrimoxazol	2	0,3
Daptomicina	2	0,3
Doxiciclina	2	0,3
Ampicilina	2	0,3
Cefixima	1	0,3
Cloxacilina	1	0,3
Aztreonam	1	0,3

**Sexo del paciente**

<b>SEXO</b>	<b>CASOS ( 602)</b>	<b>%</b>
Mujeres	315	52,3
Varones	287	47,7

**Servicio al que pertenece el paciente**

<b>SERVICIO</b>	<b>CASOS ( 602)</b>	<b>%</b>
Medicina Interna	87	14,5
Cirugía general	78	13,0
Neumología	61	10,1
Infecciosas	50	8,3
Unidad Corta Estancia	46	7,6
Oncología	45	7,5
Cirugía cardiovascular	37	6,1
Urología	31	5,1
Traumatología	27	4,5
Cirugía Plástica y Quemados	19	3,2
Otorrinología	19	3,2
Digestivo	19	3,2
Cirugía maxilofacial	17	2,8
Neurocirugía	15	2,5
Hematología	14	2,3
Cardiología	9	1,5
Neurología	8	1,3
Reumatología	6	1,0
Cirugía Torácica	5	0,8
Nefrología	5	0,8
Otros	4	0,7

### Existencia de manipulación en los 6 meses anteriores

MANIPULACIÓN PREVIA	CASOS ( 602)	%
SI	42	7,0
NO	560	93,0

### Uso de esteroides en los 6 meses anteriores

ESTEROIDES PREVIOS	CASOS ( 602)	%
SI	105	17,4
NO	497	82,6

### Administración de citostáticos en los 6 meses anteriores

CITOSTÁTICOS PREVIOS	CASOS ( 602)	%
SI	50	8,3
NO	552	91,7

### Paciente sometido a intervención quirúrgica en los 6 meses previos

CIRUGÍA PREVIA	CASOS ( 602)	%
SI	43	7,1
NO	559	92,9

### Infecciones en los 6 meses anteriores

INFECCIÓN	CASOS (602)	%
Respiratoria vías bajas	57	9,5
Urinaria	21	3,5
Sepsis	2	0,3
herida quirúrgica	5	0,8
Piel y partes blandas	5	0,8
Intraabdominal	4	0,7
GEA	1	0,2
Respiratoria vías altas	3	0,5
Fiebre	2	0,3
No infección	502	83,4

### Cultivos positivos para algún microorganismo en los 6 meses previos

MICROORGANISMO	CASOS (602)	%
<i>S.pneumoniae</i>	1	0,2
<i>S. aureus</i>	3	0,5
<i>P. aeruginosa</i>	4	0,7
<i>E. coli</i>	10	1,7
<i>Klebsiella</i>	4	0,7
<i>Enterococcus</i>	1	0,2
<i>Enterobacter</i>	1	0,2
<i>Citrobacter</i>	1	0,2
<i>Morganella</i>	1	0,2
Otros	8	1,3
Negativos	22	3,7
No cultivos previos	44	7
No infección	502	83,4

### Tratamiento antibiótico previo

ANTIBIÓTICO	CASOS (602)	%
β-lactámicos	25	4,2
Cefalosporinas	13	2,2
Carbapenems	4	0,7
Quinolonas	46	7,6
Macrólidos	8	1,3
Otros	8	1,3
No informado	10	1,7
Ninguno	488	81,1

### Enfermedad de base según criterios McCabe

CLASIFICACIÓN	CASOS ( 602)	%
McCabe I	42	7
McCabe II	319	53
McCabe III	141	40

### Gravedad clínica inicial.

GRAVEDAD	CASOS ( 602)	%
Crítica	8	1,3
Mala	56	9,3
Regular	427	70,9
Estable	111	18,4

### Infección actual

TIPO DE INFECCIÓN	CASOS (602)	%
Respiratoria vías bajas	172	28,6
Urinaria	60	10
Sepsis	34	5,6
herida quirúrgica	13	2,2
Piel y partes blandas	30	5
Intraabdominal	31	5,1
GEA	16	2,7
Respiratoria vías altas	12	2
Cavidad oral	8	1,3
Fiebre	20	3,3
Osteoarticular	5	0,8
Endocarditis	1	0,2
No infección	200	33,2

### Tipo de infección según la adquisición

ADQUISICIÓN	CASOS (602)	%
Comunitaria	339	56,3
Nosocomial	64	10,6
No adquisición	199	33,1



### Foco infeccioso

<b>FOCO</b>	<b>CASOS ( 602)</b>	<b>%</b>
Urinario	77	12,8
Abdominal	54	9
Herida	16	2,7
Respiratorio	187	31,1
Piel y partes blandas	28	4,7
Oral	8	1,3
Otros	7	1,2
No filiado	25	4,2
No foco	200	33,2

### Número de pacientes con cultivos positivos, negativos y sin cultivos

<b>CULTIVOS</b>	<b>CASOS (602)</b>	<b>%</b>
Positivos	109	18,1
Negativos	175	29,1
No cultivos	318	52,8

### Microorganismos encontrados

MICROORGANISMO	CASOS (141)	%
<i>S.pneumoniae</i>	5	3,5
<i>S. aureus</i>	11	7,8
<i>P. aeruginosa</i>	11	7,8
<i>E. coli</i>	34	24,1
<i>Klebsiella</i>	11	7,8
<i>Enterococcus</i>	12	8,5
<i>Enterobacter</i>	5	3,5
<i>Proteus</i>	7	4,9
<i>S.epidermidis</i>	4	2,9
<i>Citrobacter</i>	4	2,9
<i>Morganella</i>	4	2,9
<i>Bacteroides</i>	4	2,9
Otros	29	20,5

### Tipo de cultivo donde se encontraron microorganismos

CULTIVOS	CASOS (141)	%
Urocultivo	42	29,8
Hemocultivo	20	14,2
Espuito	19	13,4
Drenaje	19	13,4
Herida	27	19,2
Coprocultivo	6	4,3
Otros	8	5,7

## Analítica

	CASOS (602)	%
<b>PIURIA</b>		
SI	135	22,4
NO	464	77,1
<b>HEMATURIA</b>		
SI	144	23,9
NO	457	75,9
<b>LEUCOCITOSIS</b>		
SI	239	39,7
NO	362	60,1
<b>LEUCOPENIA</b>		
SI	34	5,6
NO	567	94,2

PCR	CASOS ( 602)	%
Con datos de PCR	354	58,8
Sin datos	248	41,2

PCR	CASOS ( 354)	%
< 0,5	48	13,6
> 0,5 <10	191	53,9
> 10	115	32,5

### Tipo de tratamiento

TIPO DE TRATAMIENTO	CASOS (602)	%
Empírico	342	56,5
Dirigido	82	13,6
Profiláctico	178	29,9

### Vía de administración utilizada

VÍA ADMINISTRACIÓN	CASOS (602)	%
Intravenosa	528	87,7
Oral	73	12,1
Intramuscular	1	0,2

### Tratamiento antibiótico adecuado según protocolo

ADECUADO	CASOS (602)	%
SI	460	76,4
NO	142	23,6

### Uso clínico adecuado del antibiótico.

USO ADECUADO ANTIBIÓTICO	CASOS (602)	%
SI	342	57,0
NO	260	43,0

## Pautas de administración

<b>Dosis adecuada</b>	<b>CASOS (602)</b>	<b>%</b>
SI	576	95,7
NO	26	4,3
<b>Intervalo adecuada</b>	<b>CASOS (602)</b>	<b>%</b>
SI	581	96,5
NO	21	3,5
<b>Duración adecuada</b>	<b>CASOS (602)</b>	<b>%</b>
SI	415	68,9
NO	155	25,7
EXITUS	26	4,3

## Evolución clínica

<b>EVOLUCIÓN CLÍNICA</b>	<b>CASOS (602)</b>	<b>%</b>
Curación	292	48,5
Persistencia microbiológica	49	8,1
Recidivas	31	5,1
Exitus	30	5,0
No infección	22	3,7
Profilaxis	178	29,6

### Evolución clínica Servicios Médicos

<b>Evolución</b>	<b>Casos (356)</b>	<b>%</b>
Curación	236	66,7
Recidiva	24	6,8
Persistencia	30	8,5
Profilaxis	16	4,5
No infección	20	5,6
Éxito	28	7,9

### Evolución clínica Servicios Quirúrgicos

<b>Evolución</b>	<b>Casos (248)</b>	<b>%</b>
Curación	56	22,6
Recidiva	7	2,8
Persistencia	19	7,7
Profilaxis	161	64,9
No infección	3	1,2
Éxito	2	0,8

### Días de estancia hospitalaria

<b>DIAS DE ESTANCIA</b>	<b>CASOS (602)</b>	<b>%</b>
< 10 días	447	74,3
10 - 13 días	64	10,6
14 - 21 días	38	6,3
> 21 días	53	8,8

#### **4.1.7. Análisis estadístico de la evolución clínica en relación con el uso adecuado de antibióticos:**

En este apartado estudiaremos la relación entre la evolución que han presentado los pacientes y cada uno de los parámetros recogidos.

Se realizó un análisis bivariante y multivariante de las variables estudiadas de cada paciente.

##### **Análisis bivariante**

En el análisis bivariante los factores estadísticamente asociados a curación fueron: No tener ninguna enfermedad de base (  $p < 0,0005$ ), gravedad clínica inicial regular o estable (  $p < 0,0005$ ), el servicio de Infecciosas y la unidad de corta estancia (  $p < 0,0005$ ), el foco infeccioso respiratorio (  $p < 0,0005$ ), infección comunitaria (  $p < 0,0005$ ), elección de antibiótico según protocolo y uso adecuado del antibiótico (  $p < 0,0005$ ), duración adecuada del antibiótico (  $p < 0,0005$ ) y estancia hospitalaria menor a 10 días (  $p < 0,0005$ )

Los factores asociados estadísticamente a no curación fueron: enfermedad de base McCabe I (  $p < 0,0005$ ), el foco infeccioso urinario (  $p < 0,0005$ ), el haber sido sometido previamente a maniobras invasivas como foco posible de infección (  $p = 0,017$ ), el uso de corticoides previos (  $p < 0,0005$ ), infección respiratoria o urinaria

previa (  $p < 0,0005$ ), infección urinaria (  $p < 0.0005$ ), adquisición nosocomial (  $p < 0,0005$ ), urocultivos positivo para *E.coli* resistente (BLEE y/o resistente a ciprofloxacino) (  $p < 0.0005$ ), el tratamiento no ajustado a protocolo y el uso clínico del antibiótico inadecuado (  $p < 0,0005$ ), duración no adecuada del antibiótico (  $p < 0,0005$ ) y estancia hospitalaria mayor de 21 días (  $p < 0,0005$ )

Si tenemos en cuenta las variables cuantitativas, observamos que el mayor número de microorganismos se relaciona con no curación, al igual que el mayor número de días de estancia y la mayor duración del tratamiento con la curación.



## TABLAS DE RESULTADOS ESTUDIO BIVARIANTE

VARIABLE	CURACIÓ N N=292 n (%)	FRACASO N=110 n (%)	p
SEXO Hombre Mujer	155 (53) 137 (47)	61 (55) 49 (45)	ns
MANIPULACION PREVIA	23 (8)	18 (16)	<0,017
ESTEROIDES PREVIOS	50 (17)	33 (30)	< 0,0005
CITOSTÁTICOS PREVIOS	19 (6,5)	17 (15,4)	< 0,0005
CIRUGÍA PREVIA	24 (8)	12 (11)	ns
INFECCIÓN PREVIA (6 semanas antes)	56 (19)	37 (34)	< 0,0005
TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO PREVIO	65 (22)	42 (38)	ns
GRAVEDAD INICIAL Crítica Mala Regular Estable	2 (0,7) 25 (8,6) 254 (87) 11 (3,7)	5 (4,5) 25 (22,8) 75 (68,2) 5 (4,5)	< 0,0005
ENFERMEDAD DE BASE McCabe I McCabe II McCabe III Ninguna enfermedad de base	14 (4,8) 163 (55,8) 53 (18,2) 62 (21,2)	20 (18,2) 58 (52,7) 20 (18,2) 12 (10,9)	< 0,0005 ns ns < 0,0005
Sepsis	25 (8,6)	9 (8,2)	ns

<b>FOCO DE LA INFECCIÓN</b>			
Urinario	47 (16,1)	28 (25,5)	< 0,0005
Abdominal	40 (13,7)	11 (10)	ns
Herida	6 (2,1)	10 (9,1)	ns
Respiratorio	147 (50,4)	40 (36,4)	< 0,0005
Piel/partes blandas	22 (7,5)	5 (4,5)	ns
Oral	8 (2,7)	0 (0)	ns
Otros	4 (1,3)	3 (2,7)	ns
No filiado	18 (6,2)	13 (11,8)	ns
<b>ADQUISICIÓN</b>			
Comunitaria	259 (89)	79 (72)	< 0,0005
Nosocomial	33 (11)	31 (28)	
<b>MICROORGANISMO AISLADO</b>			
<i>S. pneumoniae</i>	5 (1,7)	0 (0)	ns
<i>S. aureus</i>	7 (2,4)	3 (2,7)	ns
<i>P. aeruginosa</i>	1 (0,3)	4 (3,6)	ns
<i>E. coli</i> BLEE o resistente a quinolona	12 (4,2)	16 (14,5)	< 0,0005
<i>Klebsiella</i> spp.	4 (1,3)	5 (4,5)	ns
<i>Enterococcus</i> spp.	3 (1,1)	6 (5,5)	ns
<i>Enterobacter</i> spp.	2 (0,7)	2 (1,8)	ns
<i>Proteus</i> spp.	6 (2,1)	1 (0,9)	ns
<i>S. epidermis</i>	1 (0,3)	2 (1,8)	ns
<i>Citrobacter</i> spp.	1 (0,3)	2 (1,8)	ns
<i>Morganella</i> spp.	1 (0,3)	2 (1,8)	ns
Otros	17 (5,8)	4 (3,6)	ns
Negativo	124 (42,5)	35 (31,9)	ns
No cultivos	108 (37)	28 (25,6)	ns
<b>BACTERIEMIA DOCUMENTADA</b>	11 (3,8)	6 (5,5)	ns
<b>AJUSTADO A PROTOCOLO (EMPÍRICO Y DEFINITIVO,)</b>	233 (80)	61 (55)	<0,0005
<b>USO CLÍNICO CORRECTO (EMPÍRICO Y DEFINITIVO)</b>	199 (68)	29 (26)	<0,0005

## Análisis Multivariante

En el análisis multivariante resultaron asociarse de forma estadísticamente significativa a una peor evolución (recidiva, no curación microbiológica o éxitus vitae): la gravedad clínica inicial crítica (OR 3,35; IC95% 1,602-7,009); el que el tratamiento empírico y/o dirigido no fuesen adecuados a protocolo (OR 5,68; IC95% 2,8981-11,217); y la infección por E. coli productor de BLEE y/o resistente a ciprofloxacino (OR 4,43; IC95% 1,492-13,184).

	<b>B</b>	<b>Sig.</b>	<b>OR</b>	<b>I.C. 95% para B</b>
Tratamiento no ajustado a protocolo	1,738	0,0005	5,68	2,881 - 11,217
Duración no adecuada	3,234	0,0005	25,38	13,099 - 49,192
Gravedad clínica inicial	1,209	0,001	3,35	1,602 - 7,009
Infección por E.coli	1,49	0,007	4,43	1,492 - 13,184

## **4.2. Patrones de cambio**

El uso de antibióticos fue significativamente menor entre 1978 (46,4%) y 1982 (32,9%)  $p < 0,00001$ , no encontrando diferencias entre 1978 (46,4%) y 2012 (49,5%). La adecuación fue similar en los dos primeros años de estudio, siendo significativamente mayor en 2012 (68,9%) comparándolo con 1978 (49,6%) y 1982 (53,2%)  $p < 0,0001$ . Las prescripciones de los Servicios Médicos aumentaron significativamente en 2012 (59,1%) en relación con 1978 (37,3%) y 1982 (46,8%)  $p < 0,0001$ . La monoterapia se utilizó significativamente más en 2012 (79,2%) en relación con 1978 (68%) y 1982, 64,8%  $p < 0,001$ . Las combinaciones de antibióticos se utilizaron de forma significativa más en 1978 35,1% que en 1982(31,9% y 2012 (20,7%)  $p < 0,001$

	1978		1982		2012	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
INGRESOS	1057		1194		1245	
PACIENTES CON ANTIBIOTICO	491	45,45	393	32,9	602	48,3
SERVICIOS MÉDICOS	183	37,27	184	46,8	356	59,1
SERVICIOS QUIRÚRGICOS	308	62,73	209	53,2	246	40,9
TTO SEGÚN PROTOCOLO	244	49,69	270	68,7	460	76,4
MONOTERAPIA	334	68,02	255	64,9	477	79,2
COMBINACIONES	157	31,98	138	35,1	125	20,8

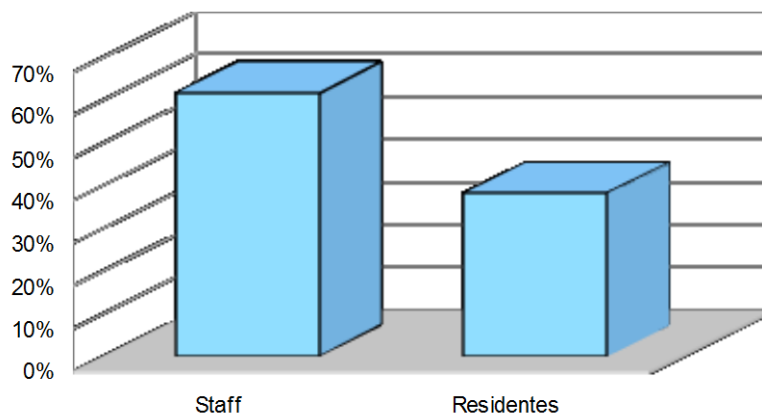
	1978		2012		A. ESTADÍSTICO	
	CASOS	%	CASOS	%	X <sup>2</sup>	p
<b>USO ANTIBIÓTICOS</b>						
Si	491	45,45	602	48,35	0,83	N.S
No	566	53,55	643	51,65		
<b>USO ADECUADO</b>						
SI	244	49,69	460	76,42	51,75	<0,00001
No	247	50,31	142	25,58		
<b>SERVICIOS</b>						
Médicos	183	37,27	356	59,13	70,62	<0,0001
Quirúrgicos	308	62,73	246	40,87		
<b>MONOTERAPIA</b>						
SI	334	68,02	477	79,23	12,3	<0,001
No	157	31,98	125	20,77		

	1978		1982		A. ESTADÍSTICO	
	CASOS	%	CASOS	%	X <sup>2</sup>	p
<b>USO ANTIBIÓTICOS</b>						
SI	491	45,45	393	32,91	43,1	<0,0001
No	566	53,55	801	67,09		
<b>USO ADECUADO</b>						
SI	244	49,69	270	68,71	0,07	N.S
No	247	50,31	123	31,29		
<b>SERVICIOS</b>						
Médicos	183	37,27	184	46,82	0,2	N.S
Quirúrgicos	308	62,73	209	53,18		
<b>MONOTERAPIA</b>						
SI	334	68,02	255	64,88	30,4	< 0,001
No	157	31,98	138	35,12		

	1982		2012		X <sup>2</sup>	p
	CASOS	%	CASOS	%		
<b>USO ANTIBIÓTICOS</b>						
Si	393	32,91	602	48,35	60,15	<0,0001
No	801	67,09	643	51,65		
<b>USO ADECUADO</b>						
SI	270	68,71	460	76,42	59,7	<0,0001
No	123	31,29	142	25,58		
<b>SERVICIOS</b>						
Médicos	184	46,82	356	59,13	61,45	<0,0001
Quirúrgicos	209	53,18	246	40,87		
<b>MONOTERAPIA</b>						
SI	255	64,88	477	79,23	95,1	<0,001
No	138	35,12	125	20,77		

### **4.3. Resultados de las encuestas**

Un total de 316 médicos fueron encuestados, 195 (61,7) pertenecían al staff y 121 (38,3) eran residentes. (Figura 4.3.1)

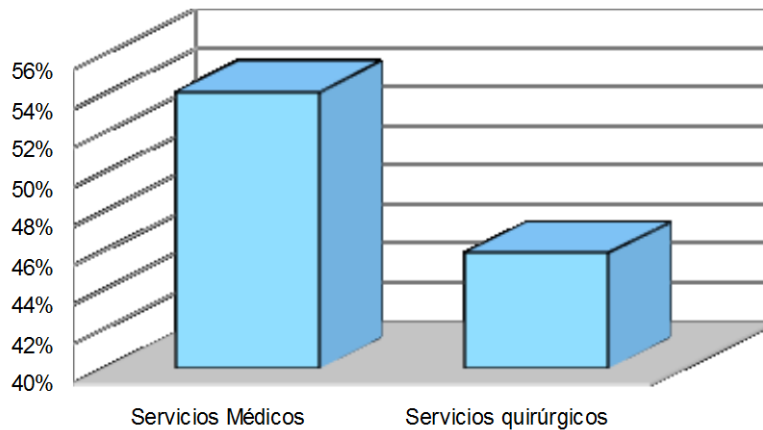


#### 4.3.1. Residentes y staff encuestados

A especialidades quirúrgicas pertenecían 145 médicos: Cirugía Maxilofacial (10), Oftalmología (7), Cirugía Cardiovascular (6), Urología (6), Traumatología (10), Ginecología (39), Cirugía Plástica Quemados (7), Cirugía general y aparato digestivo (31), Otorrino (11), Cirugía Torácica (4) y Anestesia y Reanimación (14).

A especialidades médicas pertenecían 171: Nefrología (12), Neumología (5), Pediatría (42), Neurología (11), Oncología (8),

Urgencias (10), Reumatología (4), Medicina Interna (22), Digestivo (11), Cardiología (12), Endocrino (11), Alergología (7), UCI (21). (Fig.4.3.2)



#### 4.3.2. Distribución por servicios médicos o quirúrgicos

Los resultados globales de la encuesta se recogen en las Tablas 1 y 2. Como puede apreciarse, el 59% de los encuestados señalaba que está siempre indicada la recogida de muestras microbiológicas para el diagnóstico etiológico. El 19,62% de los encuestados reconocía ajustar siempre el tratamiento antibiótico tras recibir los resultados microbiológicos dando prioridad al fármaco de espectro más reducido (“desescalamiento”). El 45% admitía hacer siempre la elección del antibiótico según protocolo (55% a menudo) y un 68%, 65% y 45%,



respectivamente, consideraban siempre la vía de administración más óptima para el antibiótico en cuestión, la dosis según el tipo de infección y características del paciente y la duración del tratamiento siguiendo las recomendaciones al respecto. El 31% afirmaban pensar siempre en la aparición de resistencias cuando prescriben antibióticos y el 10% en el coste del fármaco. El 60% raras veces prefería el uso de combinaciones de antibióticos frente a la monoterapia.

Como diferencias significativas entre los grupos de encuestados, encontramos que el uso de antibióticos según protocolo y el uso de la dosis ajustada al foco y las características del enfermo eran más frecuentemente tenidas en cuenta en los servicios médicos que en los quirúrgicos ( $p < 0,05$ ). Los residentes consideran utilizar la vía de administración idónea con más frecuencia que los especialistas ya formados ( $p < 0,05$ ) y los servicios quirúrgicos admiten utilizar con más frecuencia que las especialidades médicas el tratamiento antibiótico sabiendo que probablemente existían otras medidas terapéuticas ( $p < 0,05$ ) más idóneas al caso.

En las siguientes tablas quedan reseñadas las respuestas a las distintas preguntas del cuestionario.

Tabla 1. Resultado global de la encuesta

Preguntas	Nunca	Raras veces	A menudo	Siempre
1.- ¿Está indicada la recogida de muestras microbiológicas para el diagnóstico etiológico?	0,94%	3,80%	36,08%	59,18%
2.- ¿Ajusta el tratamiento antibiótico según los datos microbiológicos recibidos y la evolución clínica del paciente, usando otro antimicrobiano de espectro más reducido? (“desescalamiento”)	3,80%	22,78%	53,80%	19,62%
3.- ¿Elige el antibiótico según el protocolo de su centro?	0,32%	1,90%	55,70%	42,08%
4.- ¿Utiliza la vía de administración recomendada para el antibiótico que se está utilizando?	0%	1,90%	30,06%	68,04%
5.- ¿Utiliza la dosis ajustada del tratamiento antibiótico según tipo de infección, gravedad clínica y pronóstico de enfermedad de base?	0,31%	6,96%	27,53%	65,20%
6.- ¿La duración del tratamiento antibiótico se ajusta a la recomendada?	0%	4,75%	50%	45,25%
7.- ¿Ha utilizado alguna vez antibióticos sabiendo que están indicadas otras medidas terapéuticas?	14,24%	69,94%	15,82%	0%

8.- ¿Piensa en la aparición de resistencias bacterianas antes de prescribir un antibiótico?	1,90%	21,20%	45,88%	31,02%
9.- ¿Tiene en cuenta el coste del producto antes de prescribir un antibiótico?	9,18%	42,08%	38,92%	9,82%
10.- ¿Prefiere el uso de combinaciones de antibióticos a la monoterapia?	5,06%	60,47%	33,22%	1,25%

**Tabla 2. Resultados según pertenezcan a staff o residentes**

PREGUNTA	STAFF (n=195)	Residentes (n=121)	p	S. Médicos (n=171)	S. quirúrgicos (n=145)	p
<b>1ª pregunta</b>						
Nunca/Raras veces/A menudo	72	57	ns	70	59	ns
Siempre	123	64		101	86	
<b>2ª pregunta</b>						
Nunca/Raras veces/A menudo	150	104	ns	139	115	ns
Siempre	45	17		32	30	
<b>3ª pregunta</b>						
Nunca/Raras veces/A menudo	114	69	ns	111	72	p<0,05
Siempre	81	52		60	73	
<b>4ª pregunta</b>						
Nunca/Raras veces/A menudo	48	53	<0,05	62	39	ns
Siempre	147	68		109	106	
<b>5ª pregunta</b>						
Nunca/A veces/A menudo	69	41	ns	45	65	<0,05
Siempre	126	80		126	80	
<b>6ª pregunta</b>						
Nunca/Raras veces/A menudo	99	74	ns	92	81	ns
Siempre	96	47		79	64	
<b>7ª pregunta</b>						
Nunca/Raras veces/A menudo	166	100	ns	134	132	p<0,05
Siempre	29	21		37+	13	
<b>8ª pregunta</b>						
Nunca/Raras veces/A menudo	141	77	ns	118	101	ns
Siempre	54	44		54	44	
<b>9ª pregunta</b>						
Nunca/Raras veces/A menudo	174	111	ns	155	131	ns
Siempre	21	10		18	15	
<b>10ª pregunta</b>						
Nunca/A veces/A menudo	192	120	ns	170	142	ns
Siempre	3	1		1	3	



## **5. Discusión**

## **5.1. Uso de antibióticos en un hospital clínico universitario:**

### **Estudio descriptivo e influencia del tratamiento antibiótico protocolizado en la evolución de los pacientes hospitalizados con infecciones.**

#### **5.1.1. Introducción**

La antibioticoterapia es el apartado de la terapéutica médica que mayores problemas plantea. Sus principales causas son, el frecuente diagnóstico incorrecto de enfermedad infecciosa bacteriana, el limitado conocimiento de la epidemiología de las infecciones y de los patrones de sensibilidad de los microorganismos aislados con más frecuencia, así como la escasez de conocimientos sobre las propiedades farmacológicas de los antibióticos <sup>61</sup>. Todo ello se asocia con un aumento del consumo de antibióticos, que se traduce, en un mayor número de tratamientos inadecuados <sup>62</sup> con incremento de las resistencias bacterianas <sup>63,64</sup>. Asimismo, se ha encontrado una mayor aparición de efectos indeseables de los antibióticos <sup>65,66</sup> y emergencia de superinfecciones por microorganismos multirresistentes <sup>67, 68,69</sup>. De igual forma en los últimos años y con variaciones, según el tipo de hospital, se ha observado aumento de colitis por *Clostridium difficile* <sup>70,71</sup> y candidemias por *Candida no albicans* <sup>72</sup>. Todo ello se ha asociado con el consiguiente aumento de la morbilidad y mortalidad, alargamiento de las estancias hospitalarias, empeoramiento de la calidad de vida y aumento de los costos sanitarios <sup>73, 74, 75</sup>.

Esta problemática afecta al mundo entero y lógicamente hay que estructurar estrategias para su resolución <sup>76</sup>.

Entre 25%-60% de los pacientes hospitalizados reciben antibióticos sistémicos <sup>77</sup> y de ellos, en diversos estudios se observa que su uso es inadecuado sobre el 50' % 62. Durante muchos años se han puesto en marcha medidas o procedimientos para mejorar su adecuación; métodos restrictivos (formularios) y no restrictivos (rotaciones, diversificación, pero su respuesta y aceptación por parte de los médicos ha sido controvertida y además su influencia positiva ha cesado, después de retirar las medidas o la vigilancia activa, por parte del consultor de infecciones, que es el principal mecanismo corrector en diversos estudios no restrictivos <sup>78</sup>. Sin embargo, todos estos procedimientos pueden contravenir el sentido de la libertad de prescripción inicial por parte del médico en el tratamiento de sus pacientes.

En nuestro hospital hace unos años se establecieron unos protocolos diagnósticos y terapéuticos de la patología infecciosa que se desarrollaron en el Servicio de MI-Infecciosas, encontrando que su adecuado cumplimiento lo encontramos asociado significativamente con una mayor adecuación y eficacia que la observada por el servicio de M.Interna General, sin protocolos, sobre el mismo tipo de pacientes e infecciones <sup>79</sup>.

Por todo ello, realizamos a través de la Comisión de Infecciones y Política de Antibióticos, una actualización de los protocolos



antibióticos consensuados para todo el hospital, en reuniones periódicas con todos los servicios clínicos, para estudiar el patrón de uso de antibióticos en el HCUVA y evaluar la posible influencia del tratamiento antibiótico protocolizado, en la calidad de las prescripciones, mayor adecuación, sin vigilancia activa del consultor de infecciones, así como analizar su potencial eficacia en la evolución de los pacientes hospitalizados con infecciones.

### **5.1.2. Resumen resultados**

#### **Estudio Descriptivo**

De 1265 pacientes que ingresaron en la Residencia general de HCUVA en Abril del 2012, 602(49,5%), recibieron tratamiento antibiótico sistémico. De ellos 424(70,4%) fue en régimen terapéutico y 178(29,6%) profiláctico. Se recogieron muestras para cultivos en 284/602(47,2%), 272(64,2%) en régimen terapéutico y 12(6,7%) en régimen profiláctico. De 284 cultivos realizados, 109 (38,3%) fueron positivos y 175/284(61,7%) negativos. *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K.pneumoniae* y *E.cloacae* fueron los microorganismos aislados por orden de frecuencia. Los antibióticos más usados fueron: ceftriaxona y levofloxacino como tratamiento y amoxicilina+clavulanico y cefuroxima como profilaxis.

El tratamiento antibiótico era empírico en 342/602(56,8%), dirigido en 82(13,6%) y profilaxis quirúrgica en 178(26,6%). La

elección del tratamiento empírico y dirigido se ajustaba a protocolo en 292/424(68,9%) y 132(31,1%) era inadecuada. En profilaxis fue adecuado en 168/178(94,4%) y no adecuado en 10(5,6%). Monoterapia se utilizó en 477(79,2%) y combinaciones de antibióticos en 125(20,8%).

El uso clínico del antibiótico se encontró adecuado en 343/602(57%), siendo 227/424 (53,3%) en tratamiento y 116/178 (65,1%) en profilaxis.

De los 424 que reciben tratamiento antibiótico terapéutico, 402 tenían criterios de infección y de ellos 292/402(72,13% evolucionaron bien hacia la curación, tras tratamiento empírico ajustado a protocolo. No curación la encontramos en 110(27,36%); persistencia microbiológica en 49(12,8%); recidivas en 31(7,71%) y éxitos 30(7,46%).

### **Influencia del Tratamiento Antibiótico Protocolizado**

En el análisis bivalente hemos encontrado como factores pronóstico asociados a peor evolución: Enfermedad de base rápidamente fatal, foco urinario, manipulación previa, infección previa, uso previo de corticoides, adquisición nosocomial, urocultivo positivo para E. coli multiresistente (BLEE o R a ciprofloxacino), tratamiento empírico no adecuado ni ajustado a protocolo, uso

inadecuado del antibiótico, duración no apropiada del tratamiento antibiótico y estancia hospitalaria > 21 días. ( $p < 0,0005$ ).

En el análisis multivariante encontramos como factores independientes asociados significativamente a peor evolución: Gravedad Clínica Inicial Crítica OR 3,35 (IC95 1.602-7.009); Tratamiento empírico y dirigido no adecuado a protocolo OR 5,68 (IC95 2.8981-11.217); Infección por *E.coli* multiresistente con BLEE y/o R a ciprofloxacino OR 4,43 (IC95 1.492-13.184); Duración no adecuada del tratamiento antibiótico OR 25,38 (IC95 13.009- 49.192).

Como factores protectores de peor evolución tenemos: Tratamiento antibiótico empírico ajustado a protocolo y duración adecuada del tratamiento antibiótico.

### **5.1.3. Discusión**

Nuestros resultados ponen de manifiesto que en el uso global de antibióticos ( 49,5%) en los pacientes hospitalizados en el HCUVA, encontramos que, el tratamiento empírico y dirigido no adecuado o ajustado a protocolo OR 5,68 IC95(2,881-11,217), duración no apropiada del tratamiento antibiótico OR 25,38 IC95(13,099-49,192), gravedad clínica inicial crítica OR 3,35 IC95( 1,602-57,009) e infección por *E. coli* con BLEE y/o resistente a ciprofloxacino OR 4,43 IC95(1,4902-13,184), se asociaron de forma significativa como factores independientes con la peor evolución, explicando el 88,2%

de los casos de curación y 73,1% de los no curados. Como factores independientes protectores de peor evolución (persistencias microbiológicas, recidivas y mortalidad), encontramos, el tratamiento empírico adecuado ajustado a protocolo y duración adecuada del tratamiento antibiótico.

El uso global de antibióticos en pacientes hospitalizados, 49,5% (602/1245), es superior a lo detectado en los hospitales primarios de Europa en 2012 (36,2%)<sup>80</sup> y ligeramente superior a lo encontrado en el EPINE de 2011(42,5%)<sup>81</sup> y en los hospitales terciarios del EPINE 2012 (45,6%)<sup>82</sup>. Estas diferencias pueden estar relacionadas, en primer lugar a la participación en el EPINE de 2011 de un mayor número de hospitales menores de 500 camas con una menor incidencia de infecciones graves y en segundo lugar a una mayor complejidad de los pacientes ingresados en nuestro hospital. De hecho, en nuestro centro (HCUVA), existe un desarrollo avanzado del programa de trasplantes (órgano sólido y hematopoyéticos), junto con un mayor número de pacientes con tratamiento inmunosupresor, unidades de Neurología y Reumatología con pacientes en tratamientos biológicos y unidades quirúrgicas de cirugía neoplásica de alto riesgo. En este sentido, el porcentaje de pacientes con tratamiento antibiótico (no profilaxis) es equivalente al de otros centros.

En la actualidad el uso de antibióticos en el hospital puede medirse por diversos parámetros que precisan de unos estudios más profundos para conseguir su mayor fiabilidad y calidad.

Uno de los parámetros más usados en su medida es Dosis/definida/día (D/D/D), dividiéndolo por el número de días de tratamiento y expresándolo por cada 1000 pacientes/día <sup>83</sup>. Así en un estudio multicéntrico en 530 hospitales en Francia, encontraron unos niveles de uso que oscilaban entre 60 D/D/D por cada 1000 pacientes/día en los hospitales primarios o psiquiátricos y 633 D/D/D por cada 1000 pacientes día en los hospitales universitarios <sup>84</sup>. De igual forma, Polk et.al. <sup>85</sup>, en EE.UU en un análisis sobre 50 hospitales universitarios el uso de antibacterianos oscilo entre 600 días de tratamiento (DOT) por cada 1000 pacientes/día y 110 DOT/1000 PD. Sin embargo, estas valoraciones tienen varias limitaciones, como el cambio de formulario, según el tipo de hospital y que estas medidas no se ajustaron a la gravedad del paciente (Case/Mix) según los diferentes grupos.

Por este motivo, se introdujo en 2006 por Kuster et.al. <sup>86</sup> en Suiza, el estudio del uso de antibióticos en 12 hospitales de agudos, correlacionándolos con case/Mix index (CMI) a partir de los grupos de diagnóstico relacionado (GRD), de esta forma pudo observarse que la utilización de antibióticos en Suiza era muy distinta a la de EEUU, Inglaterra o España. Esta variabilidad la encontró Amadeo B. et al <sup>87</sup> en los hospitales de Francia, siendo explicada por Rogues et.al. <sup>88</sup> en un 84% de los casos, en un estudio en los Hospitales de Burdeos, tomando como medida las D/D/D/1000 paciente/día evaluando los servicios médicos, quirúrgicos y de UCI como variables predictoras. Todo ello traduce la necesidad de medir de

forma multivectorial, el uso de antibióticos en los hospitales, teniendo en cuenta todos los apartados expuestos, pero especialmente la gravedad clínica, pronóstico de la enfermedad de base, junto con otros parámetros como Dosis total del antibiótico recibida (DOT) por alta hospitalaria, proporción de pacientes que reciben monoterapia frente a los que reciben combinaciones de antibióticos. Estos marcadores de uso de antibióticos son de gran importancia para poder mejorar la adecuación de su uso a través de los PROA. Lord Kelvin dice: Si Ud. No puede medir, Ud. No puede mejorar <sup>83</sup>.

Las peticiones de estudios microbiológicos figuran como procedimientos básicos en la valoración diagnóstica de la patología infecciosa y su evaluación terapéutica más precisa. Sin embargo, al igual que en un estudio europeo multicéntrico (ESAC), cuyo índice de solicitud de cultivos era inferior al 50% <sup>89</sup>, en nuestro análisis, se recogieron cultivos globalmente en 284/602 (47,2%) pacientes, aunque el porcentaje ascendía al 64% si se consideraba el subgrupo de pacientes que recibían antibióticos no con fines profilácticos si no terapéuticos, lo cual es una valoración más correcta, ya que la indicación de recogida de muestras para cultivo es excepcional en los casos de profilaxis bacteriana. Aún así, este bajo porcentaje de peticiones de cultivos se asocia con una limitada educación en el apartado de la patología infecciosa y terapéutica antimicrobiana, como se comenta y valora en diversos estudios de la literatura tanto clásicos como más recientes <sup>90, 91,92</sup>. Esta baja prevalencia en la petición de muestras para cultivo determina que un elevado porcentaje de los

tratamientos prescritos en nuestro estudio sean empíricos (57%). Si además añadimos que muchos de los pacientes de nuestros hospitales son mayores o con un cierto grado de inmunodepresión y que en muchas ocasiones esto hace que presenten poca o nula hipertermia, por lo que no se toman muestras para cultivo y se inician tratamientos empíricos que difícilmente pasan a ser dirigidos en función de los datos microbiológicos, es fácil comprender la importancia de unos protocolos adecuados a cada centro y que permita a los clínicos una correcta elección de tratamiento antibiótico inicial.

Por otra parte en cuanto al tipo de antibiótico utilizado con más frecuencia nuestros resultados son similares a lo encontrado en el EPINE 2012 en el que se detectará un mayor uso de amoxicilina+clavulánico, levofloxacino, ceftriaxona, ciprofloxacino y cefazolina, mientras que en nuestro hospital amoxicilina + clavulánico y cefuroxima fueron los más usados en profilaxis antibiótica ( de acuerdo con los protocolos en vigor en nuestro centro) y ceftriaxona y levofloxacino en tratamiento terapéutico, lo cual , en un mes como abril, ya de menor prevalencia de infección respiratoria resulta quizá cuestionable.

Por otra parte el tratamiento más realizado fue el empírico en 342/602 (56,8%) ligeramente superior a lo descrito en el EPINE de los años 90 que era del 50% <sup>93</sup>. Estas diferencias pueden estar asociadas a tres factores:

a.- Mayor uso de antibióticos en el hospital por la mayor frecuencia de pacientes con edad > 70 años, con presencia de diversas infecciones graves no bien valoradas conduciendo a un mayor porcentaje de uso inadecuado de antibióticos, que puede llegar al 60% en sepsis, motivando prolongaciones de estancia y mayor mortalidad<sup>94</sup>.

b.- Mayor gravedad de los pacientes ingresados en hospitales terciarios con una tasa elevada de microorganismos multiresistentes (*S.aureus* RM y/o CMI >1 a vancomicina, *A. baumannii* y *P. aeruginosa* resistente a carbapenem, *K.pneumoniae* con BLEE, así como un aumento de las resistencias bacterianas de los patógenos más habituales en la comunidad y hospital, *E. coli* con BLEE, que puede encontrarse en algunos centros hasta 24%<sup>95</sup>.

c.- Existencia en nuestro centro de protocolos de tratamiento antibiótico consensuados<sup>96</sup>, de acuerdo con el tipo y gravedad de la infección, pronóstico de la enfermedad de base, epidemiología de la infección y antecedentes de uso previo de antibióticos en las seis semanas anteriores. De esta forma es posible favorecer la mayor adecuación en el tratamiento empírico y su precocidad, asociado probablemente a la existencia de un programa de optimización del uso de antibióticos (PROA)<sup>97</sup> sin procedimientos activos de vigilancia.

En relación con la adecuación de antibióticos a protocolo y su influencia en la evolución de los pacientes con infecciones graves, en diversos estudios se ha demostrado que el tratamiento inadecuado en



sepsis, se asocia con una peor evolución y mayor mortalidad<sup>98, 99,100</sup>. Sin embargo, este ha sido un aspecto fruto de controversia y en muchos estudios no se identifica como tal, dándole más peso a la hora de determinar el pronóstico a la mayor o menor gravedad clínica inicial o el peor pronóstico de su enfermedad de base. En nuestra cohorte ambos factores tenían influencia aunque el peso del primero parece ser mayor. En nuestra opinión, el hecho de que un tratamiento no ajustado a los protocolos se asociase a una mala evolución incide en la necesidad de que los centros cuenten con protocolos ajustados a su idiosincrasia.

En nuestro análisis, el tratamiento empírico o dirigido elegido se ajustó a protocolo consensuado en 292/424(68,9%) y no se ajustó de forma adecuada en 132(31,1%). En profilaxis quirúrgica la elección del antibiótico se ajustó a protocolo en 168/178(94,4%). Estos resultados traducen el buen índice de cumplimiento de los protocolos, por parte de los facultativos en posible relación con su mayor participación activa en la elaboración de los mismos, así como por la buena inter-relación con el Servicio de MI-Infecciosas de nuestro hospital, sin requerir su participación activa en la instauración del tratamiento empírico inicial. Asimismo ha podido influir la labor educativa, la realización periódica de cursos de avances en patología infecciosa y antibioticoterapia dentro de un programa de formación médica continuada en nuestro hospital<sup>101</sup>. En estudios anteriores, encontramos que la participación activa del consultor de infecciones

lograba una mayor adecuación del tratamiento antibiótico, que la información microbiológica de forma aislada <sup>102</sup>. Por otra parte la interpretación de la información microbiológica debe ser realizada por el especialista clínico en infecciosas, al encontrar en un reciente estudio una mayor implementación tras su participación a diferencia si la realizaba un internista no especialista en infecciosas <sup>103</sup>.

Es de destacar en nuestra serie el alto grado de adecuación de los tratamientos profilácticos, de acuerdo con un proyecto previo de nuestro grupo de trabajo en el que se mejoró el circuito de prescripción y dispensación de estos fármacos, siendo en nuestro centro, al igual que en otros, el problema de estas pautas la duración (profilaxis prolongadas en el tiempo en lugar de solo en el momento de la cirugía)

El grado de adecuaciones en el tratamiento empírico es también aceptable aunque no excelente en nuestro centro (70%), e interesantemente algo menor en los tratamientos dirigidos (67%). Estos resultados probablemente traducen un relativamente buen índice de cumplimiento de los protocolos. Hoy en día se intenta conseguir una optimización de las prescripciones antibióticas y en este sentido son varios los grupos y proyectos centrados en su consecución. Es lo que ha dado en llamarse en nuestro país Programas de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA).

Estos PROAS , han sido diseñados a partir de las directrices de la IDSA <sup>12</sup> y de la SEIMC <sup>104</sup> y su objetivo fundamental es mejorar el

uso de antibióticos en los hospitales de España dada su inadecuación del 50% encontrada en el Eurobarometro <sup>105</sup> y la alta tasa de resistencias bacterianas de los principales microorganismos patógenos, que es similar a las naciones del sureste de Europa, que tienen un consumo de antibióticos semejante, pero algo inferior, a lo encontrado en los hospitales de España <sup>106</sup>. Otros objetivos es disminuir los efectos indeseables de los antibióticos, especialmente la disminución de colitis por *Clostridium difficile* que motiva numerosos ingresos <sup>66, 70, 71</sup>.

Desgraciadamente en España solo el 40% de los hospitales encuestados tienen actividades para optimizar el uso de antibióticos, encontrando grandes diferencias entre las diferentes áreas geográficas y tipos de hospital <sup>107</sup>. Uno de los principales problemas de estos PROA, es unificar los criterios de evaluación, para definir y clasificar el uso adecuado de antibióticos <sup>77</sup>.

Así, la clasificación de Kunin et al. <sup>108</sup> adaptada por Apisarnthanarak et.al. <sup>35</sup> señalan varias categorías del uso de antibióticos:

1.- Prescripción adecuada por clínica. 2.- Prescripción probablemente adecuada por alta gravedad del proceso infeccioso del paciente. 3.- Prescripción adecuada pero optimizable por ser más ventajoso el uso de antibióticos de espectro más reducido. 4.- Uso apropiado pero con modificación de dosis y duración del tratamiento antibiótico. 5.- Uso no apropiado y administración injustificada. En la

actualidad, los criterios para evaluar el uso adecuado de antibióticos, incluyen: indicación de tratamiento, elección del tratamiento antibiótico de acuerdo con protocolos locales, tiempo de inicio del tratamiento, dosis, vía de administración, intervalos de aplicación, tiempo de aplicación del tratamiento secuencial iv/oral y duración del tratamiento antibiótico según las principales guías y ajustándose a los protocolos locales<sup>12, 77,104</sup>. Estos criterios han sido los seguidos en nuestro estudio, señalando que el tratamiento empírico se inicia dentro de las primeras 4 horas del ingreso del paciente en el hospital y que tras evolución favorable, entre 3-5 días se realiza tratamiento secuencial, pasando de la vía venosa a la oral, en los casos de prescripción de antibióticos con elevada biodisponibilidad (fluorquinolonas, linezolid, Amoxicilina+clavulanico).

Cuando analizamos el porcentaje de uso del antibiótico correcto de acuerdo a los parámetros farmacológicos (vía, dosis, intervalo y duración), encontramos que solo fue apropiado en 343/602 (57%), correspondiendo a 227/424 (53,5%) y 116/178 (65,1%). Es decir más del 35% del uso de los antibióticos fue inadecuado en algunos de sus parámetros farmacológicos y de duración de tratamiento, poniendo de manifiesto la auténtica necesidad de estructurar programas de implementación del uso de antibióticos, con la participación activa del Servicio de MI-Infecciosas y Microbiología con el apoyo logístico de Farmacia Hospitalaria, mediante la puesta en marcha de procedimientos conjuntos entre servicios, con seguimiento y controles periódicos, para una mejor y mayor adecuación del uso

farmacoterapéutico de los antibióticos. Todo ello tiene que acompañarse de programas educacionales y de enseñanza a lo largo de los estudios de Medicina en nuestras Facultades de España y de todo el mundo, ya que estos resultados cambian poco de unas a otras latitudes, aunque la estructuración de las bases está más conseguida en EE.UU. que en Europa <sup>109, 110</sup>.

En este sentido, Cobo Reinoso et.al <sup>111</sup> y López- Medrano et. al. <sup>112</sup> en los primeros estudios realizados en España, han evaluado programas de optimización del uso de antibióticos en hospitales, mediante procedimientos intervencionistas. En ellos, ha estudiado costo del tratamiento antibiótico, mortalidad, readmisiones tras infecciones e incidencia de *SARM* y *C. difficile* durante dicho periodo de estudio comparándolo con el mismo periodo en el año anterior. Estos autores concluyen que las sugerencias escritas del especialista clínica en infecciosas, fue bien aceptada, asociándose con un menor uso de antibióticos, disminución del costo cambiando el tratamiento de amplio espectro por otro de espectro más limitado y sencillo sin impacto negativo en la evolución de los pacientes. En el estudio de Lopez-Medrano, de las 524 recomendaciones del especialista fueron aceptadas el 80%, disminuyendo el consumo de antibióticos, pero no influyó de forma significativa en la mayor estancia hospitalaria y mortalidad, si bien se observó una reducción de la incidencia de algunas infecciones nosocomiales.

Arco et.al.<sup>113</sup> realiza 236 intervenciones dentro de un programa multidisciplinario, evaluando la adecuación del tratamiento empírico, posibilidad de tratamiento secuencial, dosis, duración del tratamiento, evolución de la sensibilidad antimicrobiana de los principales microorganismos, así como una análisis costo/eficacia. Sus resultados muestran que este PROA, puede prevenir el incremento de resistencias bacterianas y reducir los costos del tratamiento antimicrobiano.

Cisneros et.al.<sup>114</sup>, encuentra que la implementación basada en un programa educacional de asesoramiento por especialistas del uso de antibióticos, mejora su prescripción, reduciendo su consumo, siendo aceptado por el 97%. Todos estos estudios utilizan procedimientos de participación activa del especialista clínico en Infecciosas y aunque muestran una mejora de la calidad de las prescripciones, no influyen significativamente en su mayor eficacia ni en disminuir su morbilidad y mortalidad.

En nuestro análisis sobre la influencia de la protocolización del tratamiento antibiótico, encontramos que el tratamiento empírico y dirigido ajustado a protocolo adecuado, se asocia de forma estadísticamente significativa, como factor independiente, con un mayor porcentaje de curaciones OR 5,68 IC95(2,881-11,217) a diferencia del no ajustado a protocolo adecuado. Así de 424 tratamientos terapéuticos, 402 tenían infección cumpliendo los criterios de diagnóstico aceptados. De ellos 292/402(72,3%) evolucionaron hacia la curación, mientras que 110(27,7%) no

evolucionaron hacia la curación: 49(12,8%) tenían persistencia microbiológica precisando cambio del tratamiento antibiótico. 31(7,7%) presentaron recidivas de la infección y 30(7,4%) fueron éxitos.

Estos resultados sin la participación activa del consultor de infecciones, traducen la gran importancia del consenso en la protocolización del uso de antibióticos en el hospital. Este consenso debe obtenerse a través de la Comisión de Infecciones y Política de Antibióticos, bajo la dirección del Servicio Clínico de Infecciosas en estrecha colaboración con Microbiología y Farmacia hospitalaria y especialmente con la participación activa de representantes de todos los servicios clínicos mediante reuniones periódicas. En nuestro hospital se vienen realizando desde el año 1995, con una participación cada vez más creciente de los representantes de cada servicio clínico, traduciéndose estos protocolos actualizados durante reuniones entre 2010 y 2012 en un librito de Protocolos Consensuados de Tratamiento Antibiótico, que tras estos resultados se ha impreso en 2013.

Nuestros resultados, sin procedimientos activos de consultoría o sugerencias clínicas, son semejantes a los obtenidos por Fariñas et.al.<sup>115</sup>, en un estudio prospectivo y randomizado sobre pacientes hospitalizados que recibían tratamiento antibiótico intravenoso. De un total de 1173 pacientes incluidos, 571 recibieron recomendaciones escritas en la historia clínica por los especialistas clínicos en infecciosa. En este grupo, observaron una evolución más favorable y

un acortamiento de las estancias de forma estadísticamente significativa en comparación con el grupo sin intervención del especialista. El grado de adherencia total y parcial asciende a 59,5% y no adherencia 40,5%. En nuestra experiencia histórica<sup>102</sup> en 1995 con la participación activa del consultor de infecciones, encontramos unos resultados superponibles a los del estudio señalado. Por ello comenzamos a realizar protocolos de tratamiento antibiótico consensuado, encontrando en nuestro primer estudio en 1996, una disminución del consumo de antibióticos de amplio espectro, mayor adecuación, mayor eficacia y menores costos, así como una tendencia a disminuir el desarrollo de resistencias bacterianas<sup>116,117</sup>. Finalmente, recientemente hemos estudiado la influencia de los protocolos consensuados en el diagnóstico y tratamiento de la patología infecciosa. Se han evaluado las posibles diferencias entre el cumplimiento de esta metodología protocolizada realizada en un Servicio Clínico de Infecciosas en comparación con la metodología no protocolizada realizada en un Servicio de Medicina Interna, frente a los principales GRD en patología Infecciosa: sepsis, neumonías, celulitis y pielonefritis. Encontramos de forma significativa que el adecuado cumplimiento del protocolo diagnóstico y terapéutico en estos procesos se asoció con una disminución de la mortalidad en sepsis y neumonías y un acortamiento global de todas las estancias hospitalarias<sup>79</sup>. Estos resultados son semejantes a los obtenidos en EE.UU, donde encontraron que la intervención de los especialistas clínicos en infecciosas, se asociaba significativamente con una mejor



evolución de los pacientes con infecciones y disminución de los costos<sup>118</sup>. Estas consultas con el especialista, aunque no son necesarias en el manejo de rutina de diversas infecciones de la comunidad, hoy día, constituyen un eslabón de gran importancia en el hospital, especialmente en el manejo de infecciones graves<sup>119</sup>. Todo ello justifica de forma definitiva la necesidad de disponer de un Servicio Clínico especializado en Infecciosas, ante las enormes necesidades que se presentan, cada vez con más frecuencia, en los grandes hospitales y las demandas sociales de los pacientes con infecciones graves, que solicitan ser valorados por auténticos especialistas clínicos en infecciosas en todos los hospitales, realizando de forma significativa el papel del consultor de infecciones en todos ellos.

Por último, es muy importante señalar, que junto con el tratamiento empírico y dirigido no ajustado a protocolo OR 5,68 IC)%( 2,881.11,217) y la duración no adecuada del tratamiento antibiótico OR 25,38 IC95( 13,099-49,192), hemos encontrado otros factores que influyen de forma independiente en su peor evolución. Estos factores (gravedad clínica y presencia de resistencias bacterianas en patógenos comunes), ponen de manifiesto la trascendencia de un mejor conocimiento de estos factores, que permita mejorar el uso de antibióticos y disminuir las resistencias bacterianas<sup>76</sup>. El conocimiento de los facultativos es muy limitado, precisando de seminarios en cada uno de los servicios más afectados, estableciendo ajustes en la política de antibióticos<sup>90, 91,92</sup>.

Así, nuestros resultados muestran que la gravedad clínica inicial crítica OR 3,35 IC95 1,602-7,009) y la presencia de infección por *E. coli* con BLEE o R a ciprofloxacino se asocian significativamente con una peor evolución OR 4,43 IC95 (1,492-13,184). Esto se produce, dado que las resistencias condicionan el inadecuado uso empírico de antibióticos, al no conocer bien sus factores predictivos, que se han incorporado en nuestros protocolos a través del epígrafe “Si uso previo de antibióticos”<sup>120</sup>. Esto incide en que en muchos de estos enfermos el tratamiento empírico inicial pueda ser inadecuado y que sea necesario adecuar los protocolos a este creciente perfil de resistencias en los hospitales.

Como en el primer estudio español del uso de antibióticos en el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo de Barcelona<sup>60</sup>, la duración del tratamiento vuelve a ser un factor fundamental en la mejor evolución de los pacientes, teniendo que realizar estrategias terapéuticas adecuadas en cada paciente, de acuerdo con su enfermedad de base, tipo de infección y gravedad clínica inicial, antecedentes de infecciones y uso previo de antibióticos. De esta forma ajustando la duración más adecuada a cada paciente, podemos disminuir las recidivas y mortalidad. Por todo ello, el mejor conocimiento de las bases para optimizar el uso de antibióticos en la clínica hospitalaria (valorar la gravedad clínica inicial y el uso previo de antibióticos como factores predictivos de infecciones resistentes), posibilitan una mejor elección en el tratamiento empírico inicial y un mejor y mayor cumplimiento de los protocolos consensuados. Nuestra experiencia se

apoya en todos estos apartados, es decir según escalones terapéuticos, siguiendo las directrices del uso racional y responsable de antibióticos, ajustado al denominado “common sense”, como guía fundamental del tratamiento antibiótico<sup>121,122,123,124</sup>.

En resumen, podemos concluir indicando que la protocolización consensuada del tratamiento antibiótico en el hospital terciario, realizados con la participación activa de todos los servicios clínicos del hospital, a través de la comisión de infecciones y política de antibióticos y bajo la dirección del servicio clínico de infecciosas en estrecha colaboración con microbiología y farmacia, la encontramos asociada con una mayor calidad de las prescripciones del tratamiento antibiótico (optimización), junto con una mayor eficacia y mejor evolución de los pacientes con infecciones graves, disminuyendo las persistencias microbiológicas, recidivas y mortalidad. Finalmente, para mantener la eficacia de la protocolización consensuada durante largo tiempo, se precisa de una colaboración activa del consultor de infecciones en todos los servicios hospitalarios, controles periódicos de Farmacia señalando por servicios del mayor uso de antibióticos de amplio espectro, notificación cada 6 meses, por parte de Microbiología, de los patrones de sensibilidad o resistencias de los patógenos aislados, así como un mejor control de la infección nosocomial, complementándose, con la realización anual de un programa de formación médica continuada en Patología Infecciosa y Antibioticoterapia, como venimos haciendo desde hace años en nuestro centro con la participación de los principales especialistas y

expertos nacionales de cada tema()). Es decir se requiere el funcionamiento integrado de un programa multidisciplinario en todos los hospitales, para concienciar a todos los facultativos, que el objetivo fundamental es conseguir un mejor uso de los antibióticos para el mayor beneficio de los pacientes y del sistema sanitario.

## **5.2. Uso de antibióticos en un hospital universitario: Patrones de cambio 1978-1982-2012.**

### **5.2.1. Resumen Resultados**

El uso de antibióticos fue significativamente menor entre 1978 (46,4%) y 1982(32,9%)  $p < 0,00001$ , no encontrando diferencias entre 1978(46,4%) y 2012(49,5%). La adecuación fue similar en los dos primeros años de estudio, siendo significativamente mayor en 2012, 68,9% comparándolo con 1978 49,6% y 1982 53,2%  $p < 0,0001$ . Las prescripciones de los Servicios Médicos aumentaron significativamente en 2012, 59,1% en relación con 1978, 37,3% y 1982 46,8%  $p < 0,0001$ . La monoterapia se utilizó significativamente más en 2012, 79,2% en relación con 1978, 68% y 1982, 64,8%  $p < 0,001$ . Las combinaciones de antibióticos se utilizaron de forma significativa más en 1978 35,1% que en 1982(31,9% y 2012 (20,7%)  $p < 0,001$

### **5.2.2. Discusión**

La instauración de una política de antibióticos la encontramos asociada significativamente con una disminución del uso entre 1978(46,4%) y 1982(32,9%)  $\chi^2=43,1$   $p<0,0001(a)$ , incrementándose de nuevo en 2012(49,6%). La protocolización consensuada del tratamiento antibiótico se asoció a una mayor adecuación en 2012 (68,9%), estadísticamente significativa frente al 49,6% y 53,2% de 1978 y 1982 respectivamente.  $X^2= 51,72$   $X^2= 59,7$   $p<0,00001$ , en probable relación con el mayor y mejor cumplimiento de los protocolos consensuados de tratamiento antibiótico en nuestro hospital.

En los primeros estudios nacionales de uso de antibióticos en hospitales (1978- 1986), entre 32%- 46% de los pacientes hospitalizados recibían antibióticos sistémicos, con una inadecuación entre 36% en régimen terapéutico y 75% en profilaxis quirúrgica<sup>125, 126, 127,128</sup>. Esta inadecuación podía estar relacionada, a tres causas fundamentales:

- 1.- diagnóstico incorrecto de enfermedad infecciosa bacteriana.
- 2.- limitado conocimiento de la epidemiología de las infecciones y de los microorganismos causantes de las mismas con más frecuencia.
- 3.- escasez de conocimientos farmacológicos de los facultativos hospitalarios.

Por todo ello era necesario una actualización de las bases o principios del uso racional de antibióticos <sup>129</sup>, para poder obtener un mejor conocimiento de los factores que influyen en su utilización, posibilitando de esta forma una optimización de la terapéutica antimicrobiana. De esta forma se estableció en nuestro hospital una política de antibióticos, que en 1982 encontramos asociada significativamente con una disminución del consumo de antimicrobianos, con una menor inadecuación, en comparación con los obtenidos en 1978 sin política de antibióticos <sup>130</sup>. Estos hallazgos, pueden estar en probable relación, con la colaboración del consultor de infecciones, al crear una concienciación de la gran importancia que tiene el uso racional de antibióticos, traducándose en una disminución del uso de antibióticos en paciente sin clara evidencia de infección bacteriana.

Ante estos resultados, a partir de 1995 hemos realizado protocolos de tratamiento antibiótico consensuado, con actualizaciones periódicas, la última en 2012, complementándolos con cursos educacionales sobre los avances en patología infecciosa y antibioticoterapia dentro de un programa de formación clínica dirigida a residente y facultativos del hospital, cuya formación en estos temas era limitada en un estudio histórico <sup>131</sup>.

En 2012, evaluamos la influencia de los protocolos de tratamiento antibiótico consensuados, encontrando en el mes de Abril, al igual que los otros estudios en 1978 y 1982, una verdadera optimización del uso

de antibióticos, con una adecuación significativamente mayor 68,9% que la encontrada en los análisis anteriores 49,6% en 1978 y 53,2% en 1982 respectivamente. Estos resultados pueden estar asociados a un mayor y mejor cumplimiento de los protocolos de antibióticos, sin participación activa del consultor de infecciones en la elección del tratamiento empírico inicial, al tener los facultativos de todos los servicios clínicos del hospital, una mayor participación en la elaboración de los protocolos, mayor concienciación sobre el uso racional de antibióticos y tener a su disposición para consulta, un servicio clínico de Infecciosas, en estrecha relación con Microbiología y Farmacia.

En estudios realizados en otros centros, existía la participación activa del especialista clínico en infecciosas, bien ajustando el tratamiento antibiótico de amplio espectro por uno de menor espectro y eficacia semejante o escribiendo en la historia clínica las recomendaciones de tratamiento más adecuado o con la instauración de un programa educacional, lográndose, una disminución de su consumo y una mejora de su adecuación <sup>132,133</sup>.

En la actualidad en nuestra opinión, para lograr una verdadera optimización de la terapéutica antimicrobiana, hay que tener en cuenta factores multidireccionales:

- 1.- Mejorar conocimiento de las bases de uso racional y adecuado de antibióticos mediante programas educacionales con presencia directa y personal de los expertos o especialistas nacionales en cada tema y

con participación del especialista y colaboradores de cada área u hospital.

2.- Actualización periódica de los protocolos consensuados de tratamiento antibiótico, con la participación de todos los servicios y bajo la dirección de la comisión de infecciones y política de antibióticos.

3.- Un mejor control de la infección nosocomial, que es un apartado de gran impacto en la mejora del uso de antibióticos con disminución de las resistencias bacterianas, efectos colaterales propios de diversos grupos de antibióticos y evitar la superinfecciones en especial la colitis por *Clostridium difficile*, que es cada vez más frecuente en nuestros hospitales.

4.- Fomentar la formación de especialistas clínicos de Infecciosas, en colaboración muy estrecha con Microbiología y Farmacia, mediante la creación de Servicios o Unidades Clínicas de Infecciosas en los Hospitales Terciarios y de consultores en otros centros hospitalarios, así como en Atención Primaria.

Resumen: La instauración de una política de antibióticos seguida de una estructuración de protocolos consensuados de tratamiento antibiótico influye significativamente en la optimización del uso de antibióticos en medio hospitalario.



### **5.3. Encuestas a médicos prescriptores**

Las respuestas obtenidas en esta encuesta sobre los conocimientos o principios básicos del tratamiento antibiótico ponen de manifiesto el aparentemente limitado conocimiento de los facultativos médicos hospitalario (y residentes) sobre estos aspectos generales.

En la encuesta llama la atención que tan solo el 31% piense siempre en las resistencias antes de iniciar el tratamiento antibiótico y que un porcentaje muy reducido (19,6%) admitan llevar siempre a cabo alguna pauta de “desescalamiento”. Esto da pie a pensar que en nuestra institución cualquier programa dirigido a optimizar la prescripción antibiótica debe hacer hincapié en este último aspecto<sup>104, 134</sup>. Sin embargo prácticamente la totalidad de los encuestados, excepto un 2%, refería guiarse en su prescripción siempre o a menudo por los protocolos diseñados por los especialistas en patología infecciosa del centro en consenso con el resto de especialidades médicas.

Al evaluar los datos de la encuesta, si bien no hemos detectado diferencias estadísticamente significativas entre residentes y médicos ya formados, los datos apuntan siempre a una “autopercepción” menos positiva sobre sus prácticas prescriptoras en el caso de los médicos en formación. Es posible que esta autovaloración más crítica deba interpretarse en el contexto del dato descrito por otros autores según el cual hasta un 70% de los residentes reconocen tener una limitada

formación médica en enfermedades infecciosas.<sup>91</sup> Se trata este punto de un aspecto crítico, y algunos autores han señalado<sup>76,104,135</sup> que para que exista una mejor formación en patología infecciosa y se optimice el uso de antibióticos tiene que existir una mayor exigencia por parte de las instituciones sanitarias y direcciones de hospitales, estableciendo, a través de un programa multidisciplinario, la estrategias más apropiadas según tipo de hospital, hábitos terapéuticos, epidemiología del área y problemas estructurales propios. Trabajos recientes hablan a favor de que la labor formativa en estos aspectos y en la necesidad de programas de optimización de prescripción antibiótica debe hacerse extensiva a los estudiantes de medicina.<sup>135</sup>

Nuestro grupo de trabajo ha estudiado durante más de 30 años la influencia de las diversas medidas, métodos y programas dirigidos a optimizar el uso de antibióticos: política de antibióticos<sup>76,101</sup>, medidas restrictivas por parte la Farmacia hospitalaria<sup>136</sup>, influencia del Servicio de Microbiología y del Consultor de Infecciosas<sup>101, 136,79</sup> protocolización razonada y consensuada,<sup>117</sup> etc. En todos los estudios los resultados de las intervenciones fueron positivos, especialmente los referidos a la participación activa del consultor de infecciones, amparada siempre en el consenso y la labor multidisciplinar, junto a los especialistas de Farmacia Hospitalaria y Microbiología. La encuesta presentada avala la necesidad de puesta en marcha de un proyecto PROA en nuestro centro, estructurado y multidisciplinar, con

una actividad de consultoría y asesoría por parte del equipo de trabajo necesariamente ha de ser mantenida en el tiempo.<sup>104</sup>

## **6. Conclusiones**

## 6. Conclusiones

1. De 1265 pacientes ingresados en el HCUVA, 602 (49%) recibieron tratamiento antibiótico, 70,4% en régimen terapéutico. Se recogieron muestras para cultivo en un 41,2% de los casos, siendo *E.coli*, *S. aerius* y *P. aeruginosa* los microorganismos encontrados con mayor frecuencia. Los antibióticos más usados fueron ceftriaxona y levofloxacino en los tratamientos terapéuticos y amoxicilina/ clavulánico en los profilácticos. La elección del antibiótico según protocolo fue adecuada en un 68,9% con una curación del 72,13%.
2. Como factores independientes asociados a peor evolución en el análisis multivariante encontramos, el tratamiento empírico y dirigido no adecuado a protocolo; infección por *E.coli* multiresistente con BLEE y/o R a ciprofloxacino; duración no adecuada del tratamiento antibiótico y la gravedad clínica inicial crítica
3. Como patrones de cambio en 2012 encontramos que el uso de antibióticos se asoció de forma significativa, con mayor adecuación, incremento de las prescripciones en los Servicios Médicos y aumento de la monoterapia como principal régimen

terapéutico en comparación a los estudios de 1978 y 1982. No encontramos diferencias de su consumo entre 1978 y 2012.

4. Las respuestas obtenidas en esta encuesta sobre los conocimientos o principios básicos del tratamiento antibiótico ponen de manifiesto el aparentemente limitado conocimiento de los facultativos médicos hospitalario (y residentes) sobre estos aspectos generales.



## BIBLIOGRAFIA

1. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th Century. *JAMA*. 1999; 281:61-6.
2. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher, HW, Scheldet M et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:155-64.
3. Fernández Roblas F, Soriano F. Concepto, historia, clasificación y aplicaciones de los antibióticos. En: García Sánchez JE, López R, Prieto J. (Eds) *Microbianos en Medicina*. Proust Science, Barcelona 1999;9-18
4. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraseet VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999; 115:462-74.
5. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light BE, Parrillo JE, Sharmaet S. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34:1589-96.
6. Pestotnik SL. Expert clinical decision support systems to enhance antimicrobial stewardship programs: insights from the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy* 2005 Aug; 25(8):1116-25.
7. López-Medrano F, San JR, Serrano O, Chaves F, Lumbreras C, Lizasoain M, et al. [Impact of a non-compulsory antibiotic control program



- (PACTA): cost reductions and decreases in some nosocomial infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005 Apr; 23(4):186-90.
8. Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis* 2006 Jan 15; 42 Suppl 2:S90-S95.
  9. Owens RC, Jr., Fraser GL, Stogsdill P. Antimicrobial stewardship programs as a means to optimize antimicrobial use. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2004 Jul; 24(7):896-908.
  10. Lázaro Bengoa E, Madurga Sanz M, Abajo Iglesias FJ. Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985-2000. *Med Clin (Barc)*. 2002; 118:561-8.
  11. Lázaro-Bengoa E, Iglesias FJ, López-Navas A, Fernández-Cortizo MJ. Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo en la Unión Europea. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 Nov; 28 Suppl 4:10-6.
  12. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:159-77.
  13. Cisneros JM, Ortiz-Leyba C, Lepe JA, Obando I, Conde M, Cayuela A, Gil MV. Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la medicina hospitalaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28 Suppl 4: 28-31.

14. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med.* 2003; 163:972-8.
15. Bratzler DW, Houck PM, Richards C, Steele L, Dellinger EP, Fry DE, et al. Use of antimicrobial prophylaxis for major surgery: baseline results from the National Surgical Infection Prevention Project. *Arch Surg.* 2005; 140:174-82.
16. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001; 345:1368-77.
17. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis.* 2006; 42 Suppl 2:82-9.
18. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG; Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2006; 42:657-68.
19. Cooke FJ, Choubina P, Holmes AH. Postgraduate training in infectious diseases: investigating the current status in the international community. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5:440-9.
20. Allen HK, Donato J, Wang HH, Cloud-Hansen KA, Davies J, Handelsman J. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nat Rev Microbiol.* 2010; 4:251-9.

21. Cantón R. Antibiotic resistance genes from the environment: a perspective through newly identified antibiotic resistance mechanisms in the clinical setting. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15 Suppl 1:20-5.
22. Martínez-Martínez L, Calvo J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2010;28(Supl.4): 4-9.
23. Biswas S, Raoult D, Rolain JM. A bioinformatic approach to understanding antibiotic resistance in intracellular bacteria through whole genome analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 32:207-20.
24. Livermore DM. Introduction: the challenge of multiresistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 29 Suppl 3:S1-7.
25. Peralta G, Sánchez MB, Garrido JC, De Benito I, Cano ME, Martínez-Martínez L, et al. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60:855-63.
26. Evans HL, Lefrak SN, Lyman J, Smith RL, Chong TW, McElearney ST, et al. Cost of Gram-negative resistance. *Crit Care Med.* 2007; 35:89-95.
27. Rubio-Terrés C, Garau J, Grau S, Martínez-Martínez L; on behalf of the Cast of Resistance Study group. Cost of bacteraemia caused by methicillin-resistant vs. methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in Spain: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16:722-8.
28. Access to effective antibiotics a prerequisite for modern health care. Disponible en: <http://www.sweden.gov.se/content/1/c6/12/98/23/46d853b7.pdf>

29. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev* 2005 Oct; 18(4):638-56.
30. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Jr., Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997 Sep; 25(3):584-99.
31. Campaña 2007. Uso responsable de los antibióticos. Ministerio de Sanidad y Política Social, España. Disponible en: <http://www.antibioticos.msc.es/home.html>
32. Huttner B, Goosen H. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10:17-31.
33. Lawton RM, Fridkin SK, Gaynes RP, McGowan JE, Jr. Practices to improve antimicrobial use at 47 US hospitals: the status of the 1997 SHEA/IDSA position paper recommendations. *Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Diseases Society of America. Infect Control Hosp Epidemiol* 2000 Apr; 21(4):256-9.
34. Scheckler WE, Bennett JV. Antibiotic usage in seven community hospitals. *JAMA*. 1970; 213:264-7.
35. Apisarnthanarak A, Danchaivijitr S, Khawcharoenporn T, Limsrivilai L, Warachan B, Bailey TC, et al. Effectiveness of Education and an Antibiotic-Control Program in a Tertiary Care Hospital in Thailand. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:768-75.

36. Powers JH. Risk perception and inappropriate antimicrobial use: yes, it can hurt. *Clin Infect Dis.* 2009; 48:1350---3.
37. Hulscher MEJL, Grol RPTM, van der Meer JWM. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10:167---75.
38. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis.* 2008; 47:735-43.
39. John JF, Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis.* 1997; 24:471–85.
40. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saúl M, Salamone F, Oliva ME A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis.* 2003 Jul 15; 37(2):180-6. Epub 2003 Jul 9.
41. Hand K. Antibiotic pharmacists in the ascendancy. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60 Suppl 1:i73-6.
42. Wickens HJ, Jacklin A Impact of the Hospital Pharmacy Initiative for promoting prudent use of antibiotics in hospitals in England. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Dec;58(6):1230-7
43. MacKenzie FM, Struelens MJ, Towner KJ, Gould IM. Report of the Consensus Conference on Antibiotic Resistance; Prevention and Control (ARPAC). *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11:937---54.

44. Patel D, Lawson W, Guglielmo BJ. Antimicrobial stewardship programs: interventions and associated outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008; 6:209-22.
45. Marwick C, Watts E, Evans J, Davey P. Quality of care in sepsis management: development and testing of measures for improvement. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60:694-7.
46. Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Med.* 2006; 119 Suppl 1:S53-61.
47. Sourdeau L, Struelens MJ, Peetermans WE, Costers M, Suetens C, Hospital Care Working Group of Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). Implementation of antibiotic management teams in Belgian hospitals. *Acta Clin Belg.* 2006; 61:58---63.
48. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential drug events. Implications for prevention. *JAMA.* 1995; 274:29-34.
49. Nolan TW. System changes to improve patient safety. *Br MedJ.* 2000; 320:771-3.
50. Kollef MH. Broad-spectrum antimicrobials and the treatment of serious bacterial infection: getting it right up front. *Clin Infect Dis.* 2008; 47 Suppl 1:S3-13.
51. Deresinski S. Principles of antibiotic therapy in severe infections: optimizing the therapeutic approach by use of laboratory and clinical data. *Clin Infect Dis.* 2007; 45:S177-83.
52. Delgado Sánchez O, Bautista Paloma J, Sora Ortega M, Moranta Ribas F. Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la farmacia

- comunitaria y hospitalaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 28(s4):36-9.
53. Isturiz RE. Optimizing antimicrobial prescribing. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 36 Suppl 3:S19-22.
54. Rattanaumpawan P, Sutha P, Thamlikitkul V. Effectiveness of drug use evaluation and antibiotic authorization on patients' clinical outcomes, antibiotic consumption, and antibiotic expenditures. *Am J Infect Control.* 2010; 38:38-43.
55. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Q.* 1966 ;4:155-64.
56. Mensa J et al. Guía terapéutica antimicrobiana. Anteres; 2012
57. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteriemia. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962; 110: 845-55.
58. Winston, D.J., Murphy, W., Young, L.S. y cols. Piperacillin therapy for serious bacterial infections. *Am J Med* 1980; 69: 255-261.
59. The CDC Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1993; 21:160-2.
60. Rodríguez Baño J, De Cueto M, Retamar P, Gálvez-Acebal J. Current management of bloodstream infections. *Exper Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 815-829
61. Gómez J. Bases conceptuales y patrón de utilización de los antibióticos en el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo durante el año 1972. Universidad Autónoma de Barcelona. Junio 1976.

62. Cisneros JM. Poor Antimicrobial Training of Clinical in Spain. *Enf Inf Microbiol Clin* 2013; 31: 197-198.
63. Cantón R, Horcajada JP, Oliver A, Ruiz Garbajosa P, Vila J. Inappropriate use of antibiotics in hospitals: the complex relationship between antibiotic use and antimicrobial resistance. *Enf Inf Microbiol Clin* 2013; 31(Supl 4): 3-11.
64. Maortua H, Canut A, Ibañez B, Martínez D, De Domingo M<sup>a</sup>J, Labora A. Relación entre la resistencia bacteriana intrahospitalaria y el consumo de antimicrobianos durante un periodo de 13 años. *Enf Inf Microbiol Clin* 2009; 27: 441-448.
65. Powers IH. Risk perception and inappropriate antimicrobial use: yes, it can hurt. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1350-1353.
66. Otero MJ, Alonso P, Maderuelo JA, Garrido B, Dominguez A, Sánchez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 81-87.
67. Grau S, Bou G, Fondevilla E, Nicolas J, Rodríguez-Maresca M y Martínez-Martínez L. How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. *Enf Inf Microbiol Clin* 2013; 31(Supl-4): 16-24
68. Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roubelaky M, Christidou A, Gikas A. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum-β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case-control study. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1383-1391.



69. Oteo J, Bautista V, Lara N, Cuevas O, Arroyo M, Fernández S, Lázaro E, DeAbajo FJ, Campos J. Parallel increase in community use of fosfomicin and resistance to fosfomicin in extended-spectrum B-lactamase(ESBL) producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2459-2463.
70. Gudiol F. Uso prudente de antibióticos y propuesta de mejora en los centros sociosanitarios. *Enf Inf Microbiol Clin* 2010;28(Supl-4): 32-35.
71. Carey-Ann D, Carroli KC. Diagnosis of *Clostridium difficile* Infection: an ongoing conundrum for Clinical and for Clinical Laboratories. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 604-630.
72. J. Gómez, E. García Vazquez, C. Espinosa, J. Ruiz, M. Canteras, A. Hernández Torres, V. Baños, JA. Herrero y M. Valdés. Nosocomial candidemia at a general hospital: The change of epidemiological and clinical characteristics. A comparative study of 2 cohorts (1993-1998 versus 2002-2003). *Rev Iberoam Micol* 2009; 26: 184-188.
73. Peña C, Suarez C, Gozalo M, Murillas J, Almirante B, Poimar V, Aguilar M et.al. Prospective Multicenter Study of the Impact of Carbapenem Resistance on Mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Antimicrob Ag Chemother* 2012; 56: 1265-1272.
74. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L., Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empirical antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Ag Chemother* 2010; 54: 4851-4863.
75. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraseer VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462-474.

76. Gómez J, Bonillo C, Ruiz J. Bases para optimizar el uso de antibióticos en la clínica práctica. En( Gómez J, Gobernado M. Eds). Enfoque Clínico de los Grandes Síndromes Infecciosos. Madrid. Ergón ed. 5ª Edición 2013: 689-702.
77. Retamar P, Martín M<sup>a</sup>L, Molina J, Del Arco A. Evaluating the quality of antimicrobial prescribing: Is standardisation possible? *Enf Inf Microbiol Clin* 2013; 31(Supl-4): 25-30.
78. Pujol M, Delago O, Puigventos F, Corzo JE, Cercenado E. Evolution of new antimicrobials for the hospital formulary. Policies restricting antibiotics use in hospitals. *Enf Inf Microbiol Clin* 2013; 31(Supl-4): 45-50.
79. Gómez J, García Vázquez E, Puertas JA, Ródenas J, Herrero JA, Albaladejo C, Canteras M, Alcaraz M. Valoración ClínicoEconómica de un Servicio de Medicina Interna-Infecciosas en un hospital general universitario (2005-06). *Enf Inf Microbiol Clin* 2009; 27: 70-74.
80. The European Centre for Disease prevention and control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. 2012. Se encuentra en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/pages/home.aspx>.
81. EPINE 2011. Estudio de la Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Acceso 17/4/2013. Se encuentra en: <http://www.sempsph.com>.
82. Vaqué J. y Grupo de Trabajo EPINE. Resultados del estudio de la Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE-EPPS 2012), en el contexto del. European Prevalence Survey of Healthcare-

Associated Infections and Antimicrobial Use (EPPS). Versión 1.1, 19 Junio 2013.

83. Ibrahim OM, Polk RE. Benchmarking antimicrobial drugs use in hospital. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10:445-457.
84. Dumartin C, L'Heriteau F, Pefau M, Bertrand X, Jarno P, Boussot S, Angora P, Lacave L, Saby K, Savey A, Nguyen F, Carbonne A, Rogues AM. Antibiotics use in 530 French Hospitals: Results from a surveillance network at hospital and Ward levels in 2007. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2028-2036.
85. Polk RE, Johmann SF, Medvedev S, Ibrahim OM. Benchmarking risk-adjusted adult antibacterial drug use in 70 US academic medical center hospitals. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 1100-1110
86. Kuster SP, Ruef F, Bollinger AK et al. Correlation between case mix index and antibiotics use in hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 837-842. .
87. Amadeo B, Dumartin C, Robinson P. et al. Easily available adjustment criteria for the comparison of antibiotic consumption in a hospital setting: experience in France. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 735-741.
88. Rogues AM, Placet-Thomazeau B et al. Use of antibiotics in hospital in Routh-western France. *J Hosp Infect* 2004; 58: 182-192.
89. Zarb P, Goossen H, European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): value of a point-prevalence survey of antimicrobial use across Europe. *Drugs* 2011; 71: 745-755.

90. Gómez J, Erill S. Image of Systemic Antimicrobial Agents as Perceived by Physician in a 900 bed hospital. *Europ J Clin Pharmacol* 1979; 15: 127-132.
91. Navarro-San Francisco C, Del Toro M<sup>a</sup>D, Cobo J, De Gea-García JH, Vañó-Galvan S, Moreno-Ramos F, Rodríguez->Baño J, Paño-Pardo JR. Knowledge and perceptions of junior and senior Spanish resident doctors about antibiotic use and resistance: Results of a multicenter survey. *Enf Inf Microbiol Clin* 2013; 31: 199-204.
92. Gómez J, Bonillo C, García-Vázquez E, Hernández A, Autovaloración sobre la prescripción de antibióticos en un hospital Universitario. *Enf Inf Microbiol Clin* En prensa 2014.
93. Parra A, Gómez J. Patrones de cambio en el uso de antibióticos en hospitales: bases y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 25-29.
94. Harbarth S, Nobre V, Pittet D. Does antibiotic selection impact patient outcome? *Clin Infect Dis* 2007; 44: 87-93.
95. García A, García-Vázquez E, Gómez J, Canteras M, Hernández Torres A, Ruiz Gómez J. Bacteriemia por *E. coli*: factores predictivos de presencia de BLEE e influencia de la resistencia en la mortalidad de los pacientes. *Med Clin (Barc)* 2011; 136: 56-60.
96. Gómez J. Bases, significación actual y funciones de los comités de infecciones y de antibioticoterapia en los hospitales generales. *Med Clin (Barc)* 1987; 88: 693-695.
97. Gómez J, Parra A, La optimización de la terapéutica antimicrobiana: una aproximación multivectorial. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 786-789.

98. Ibrahim WEH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patients outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118: 146-155.
99. Kimn SH, Park WB, Lee CS, Kang CI, Kim HB et.al. Outcome of inappropriate empirical antibiotic therapy in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Analytical strategy using propensity scores. *Clin Microbiol Inf* 2006; 12: 13-21.
100. Rodríguez Baño J, De Cueto M, Retamar P, Gálvez-Acebal J. Current management of bloodstream infections. *Exper Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 815-829.
101. Gómez J. La política de antibióticos en los hospitales de España: papel del consultor de infecciones para su optimación. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 300-301.
102. Gomez J, Conde Cavero S, Hernández Cardona JL, Ruiz Gómez J, Nuñez ML, Canteras M, Valdes M. The influence of the opinion of an infectious disease consultant on the appropriateness of antibiotic treatment in a general hospital. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 309-314
103. García Vazquez E, Moral escudero E, Hernández Torres A, Canteras M, Gómez J, Ruiz Gómez J. What is the impact of a rapid diagnostic E-test in the treatment of patients with Gram-negative bacteraemia. *Scand J Infect Dis* 2013; 45: 623-628.
104. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez Roicha L, Asensio A, Calbo A, Cercenado E. et.al. Programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: Documento de Consenso GEIH, SEIMC, SEFH, SEMPSPH. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: e1-23.

105. Directorate-General for health and Consumers and Directorate General Communication (“ Reserach and Political Análisis” Unit). Antimicrobial Resistance. Eurobarometer 72.5. 2010. Se encuentra en: [http://ec.europa.eu/health/antimicrobial\\_resistance/docs/ebs\\_338\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/docs/ebs_338_en.pdf).
106. European Centre for Disease Prevention and Control . Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance. Surveillance Network (EARS-Net), 2011. Se encuentra en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011.pdf>.
107. Paño-Pardo JR, Padilla B, Romero-Lopez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Mora-Rillo M, Horcajada JP, Arribas JR, Rodriguez-Baño J. Actividades de Monitorización y mejora del uso de Antibióticos en los hospitales españoles: resultados de una encuesta nacional. *Enf Inf Microbiol Clin* 2011; 29: 19-25.
108. Kunin CM, Tupsai T, Craig WA. Use of antibiotics. A brief exposition of the problem and some tentative solutions- *Ann Intern Med* 1973; 79: 555-562.
109. Jacob JT, Gaynes RP. Emergind trends in antibiotic use in US hospital: quality, quantification and stewardship. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 893-902.
110. Cisneros JM, Cobo J, San Juan R, Montejo M, Fariñas M<sup>a</sup>C. Education on antibiotic use. Eductaion systems and activities that work. *Enf Inf Microb Clin* 2013; 31(Supl-4): 31-37.

- 111.Cobo Reinoso J, Oliva Dominguez J, Soler Vigil M, Martinez-Beltran J, Pedraza Cezon L, Moreno Guillen S. Evaluación de un programa de asesoría en terapia antibiótica. *Rev Clin Esp* 2002; 202: 178-183.
- 112.López Medrano F, San Juan R, Serrano O, Chaves F, Lumbreras C, Lizasoain M, Herreros de Tejada A, Aguado JM<sup>a</sup>. PACTA: Efecto de un programa no impositivo de control y asesoramiento del tratamiento antibiótico sobre la disminución de costes y el descenso de ciertas infecciones nosocomiales. *Enfd Inf Microbiol Clin* 2005; 23: 186-190.
- 113.Del Arco A, Tortajada B, De la Torre J, Olalla J, Padra JL, Montiel N et.al. Results of a counselling program in antibiotic treatment in a secondary hospital. *Rev Esp Quimioterap* 2011; 24: 96-98.
- 114.Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jimenez-Parrilla F, Cordero E, et.al. for the PRIOAM team. Global impact of an educational antimicrobial stewardship program on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect* 2013. Feb 27-doi: 10.0000/1469-0691.12191 .(Epub ahead of print).
- 115.Fariñas M<sup>a</sup>C, Saravia G, Calvo-Montes J, Benito N, Martinez-Garde JJ, Fariñas Alvarez C, Aguilar L, Agüero R, Amado JA, Martinez-Martinez L, Gómez-Fleitas M. Adherence to recommendations by infectious disease consultants and its influence on outcomes of intravenous antibiotics-treated hospitalized patients. *BMC Infect Dis* 2012; 12:292.
- 116.Gómez Vargas J, Gómez J, Ruiz Gómez J, Sánchez M<sup>a</sup>E, San Miguel T, Canteras M, Valdes M. Influencia de la protocolización razonada y consensuada en el uso de antibióticos en un hospital general. *Rev Esp Quimioterap* 2002; 15: 233-240

117. Gómez J, Hernández Cardona JL, E. Simarro, Ruiz Gómez J, Gómez Vargas J, San Miguel M<sup>a</sup>T, Valdes M, Canteras M. Influencia de la protocolización consensuada en el consumo de antibióticos y resistencias bacterianas en un hospital general. Estudio prospectivo 1995-2000. Rev Esp Quimioterap 2003;M 16: 289-.294
118. Schmith S, MacQuillen DP, Nahass R, Martinelli L, Rubin M, Schwebke, Petrak R. et.al. Infectious Diseases Specialty Intervention Is Associated Withg Decreased Mortality and Lower Healthcare Costs. Clin Infect Dis Nov 11, 20913.
119. Bouza E. Infectious Diseases: A Friend in Need. Clin Infect Dis 2014; 58: 29-31.
120. Gómez J, Gobernado M, García Vazquez E. Tratamiento Etiológico y Medidas Complementarias de los Grandes Síndromes Infecciosos. En(Gómez J, Gobernado M. Eds) Enfoque Clínico de los Grandes Síndromes Infecciosos. Madrid. Ergon Ed. 5<sup>a</sup> Edición 2013: 739-760.
121. Kunin CM. The responsibility of the Infectious Disease Community for the optimal use of Antimicrobial Agents. J Infect Dis 1985; 151: 388-398
122. Kunin CM, Chambers S. The responsibility of the Infectious Disease Community for the optimal use of Antibiotics : Views of the Membership of the Infectious Disease Society of America. Rev Infect Dis 1985; 7: 547-559.
123. Neu HC. General Concept son the Chemotherapy of Infectious Diseases. Mewd Clin of North Am 1987; 71: 1051-1064.



124. Gómez J, Ruiz J, Herrero F, Molina M, Baños V, Valdes M. Elección razonada del uso de antibióticos en la práctica clínica. *Enf Inf Microbiol Clin* 1993; 11:214-220.
125. Escolar A, Gómez J, Andreo J, García Stany J, Espi J, Amoros T. Utilización de antibióticos en un hospital general. *Med Clin (Barc)* 1980; 75: 296-300.
126. Bouza E, Cosin J y Grupo Cooperativo para el estudio de la infección. Estudio de prevalencia de infección hospitalaria y consumo de antimicrobianos. *Med Clin (Barc)* 1986; 86: 7-9.
127. Martínez-Luengas F, León M, Sánchez A. Auditoria del consumo de antimicrobianos en un hospital general. *Rev Clin Esp* 1987;180: 283-284.
128. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Planificación Sanitaria. Encuesta epidemiológica de prevalencia en un punto de la infección hospitalaria y su uso clínico de antimicrobianos en España. Análisis descriptivo de los resultados. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo 1986.
129. Weinstein AJ. "Common sense" (Clinical judgment) in the diagnosis and antibiotic therapy of etiologically undefined infections. In (Kagan) *Antimicrobial Therapy*. Philadelphia. Saunders Company. Third Edition. 1980: 193-200.
130. Gómez J, Amoros T, Ferreiro S, García A, Aleman A, Campillo V. Patrones de cambio en el uso de antibióticos en un hospital general. Estudio comparativo (1978-1982). Tras una política de antibióticos. *Med Clin (Barc)* 1984; 83: 232-235.

131. Gómez J, Erill S. Actitud del médico frente a las asociaciones de antibióticos. Estudio en un ambiente hospitalario. *Med Clin (Barc)* 1979; 73: 15-18.
132. Mateo M, Bartolome M, Faure J et.al. Estudio del consumo de antimicrobianos y de prevalencia de infección en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 207-212.
133. Moreno S. Métodos de control del uso de antibióticos en un hospital general ( Tesis Doctoral). Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. 1990.
134. Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotic. *Clin Infect Dis* 2013;56:1445-1450
135. Abbo LM, Cosgrove SE, Pottinger PS, Pereyra M, Sinkowitz-Cochran R, Srinivasan A, et al. Medical Students' Perceptions and Knowledge about Antimicrobial Stewardship. How are we Educating our Future Prescribers? *Clin Infect Dis*. cit370 first published online May 31, 2013 doi:10.1093/cid/cit370
136. Gómez J, Conde Cavero SJ, Hernández Cardona JL, Nuñez ML, Ruiz Gómez J, Canteras M et al. The influence of the opinion of an infectious disease consultant on the appropriateness of antibiotic treatment in a general hospital. *J Antimicrob Chemother* 1996;38: 309-314