



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología

TESIS DOCTORAL

**INTERVENCIÓN DEL FARMACÉUTICO CLÍNICO PARA OPTIMIZAR
EL USO DE ANTIMICROBIANOS EN HOSPITALES DE PEQUEÑO-
MEDIANO TAMAÑO Y SU IMPACTO ECONÓMICO**

Pedro Mas Morey

Directora de tesis: Dra. Marta Valle Cano

Programa de Doctorado en Farmacología

Julio de 2018

TESIS DOCTORAL

**INTERVENCIÓN DEL FARMACÉUTICO CLÍNICO PARA OPTIMIZAR EL USO DE
ANTIMICROBIANOS EN HOSPITALES DE PEQUEÑO-MEDIANO TAMAÑO Y SU IMPACTO
ECONÓMICO**

**Memoria presentada para optar por el Grado de Doctor en Farmacología
Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología
Universitat Autònoma de Barcelona**

Doctorando: Pedro Mas Morey

Directora: Dra. Marta Valle Cano

**Barcelona
Julio de 2018**

La Dra. Marta Valle Cano, Profesora Asociada del Departament de Farmacologia de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona y Responsable del Grupo Investigador de Modelado y Simulación Farmacocinética/Farmacodinámica del Institut de Investigació Biomèdica de l'Hospital de Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

Certifica:

Que el trabajo científico y la memoria de la tesis doctoral con el título: **“Intervención del fármaco clínico para optimizar el uso de antimicrobianos en hospitales de pequeño-mediano tamaño y su impacto económico”** ha sido realizada por **Pedro Mas Morey** bajo su supervisión y la misma reúne los requisitos para ser defendida delante de un tribunal y optar por el grado de Doctor en Farmacología.

Y para que así conste a los efectos oportunos, queda constancia del presente documento firmado en Barcelona, 04 de Julio de 2018.

Dra. Marta Valle Cano

Als meus pares,

a n'Àgueda

i a n'en Guillem

Agradecimientos

En primer lugar me gustaría agradecer el apoyo de mi familia. A mis padres que me han apoyado en todo lo que he hecho y siempre me han animado a seguir aprendiendo y creciendo como persona. La fuerza de voluntad tan necesaria para terminar una tesis, y muchas otras cosas, se la debo a ellos. A Àgueda, por haberme animado siempre a continuar con la tesis y sobretodo a mi pequeño Guillem que con tan solo unos meses ya se ha convertido en un pilar esencial de mi vida, a él le dedico especialmente este trabajo.

Agradecer a Marta, directora de tesis, toda la ayuda brindada a lo largo de este tiempo. Por, a pesar de la distancia, haberse implicado tanto y facilitado el desarrollo de esta tesis. Por haber contribuido con innumerables recomendaciones en la elaboración de los artículos que componen esta tesis y por haber prestado tanta atención en la elaboración de todo el manuscrito.

A los profesionales del Hospital QuirónSalud Palmaplanas que de una forma u otra han participado en el desarrollo de este trabajo. A Dico y Manuel Jesus por facilitarme los datos administrativos imprescindibles para calcular las DDDs y a todo el equipo médico del hospital, que siempre ha acogido las intervenciones farmacéuticas con tanto gusto.

A Alfonso, por el gran trabajo continuo que seguimos realizando día a día con el objetivo de promover el uso racional de los antimicrobianos y lograr una mejor calidad asistencial para los pacientes ingresados en el hospital.

Por último, a la Fundación de Ciencias Farmacéuticas de les Illes Balears, por haber premiado el artículo original de esta tesis con el primer premio a la mejor publicación científica del año 2017.

Palma, junio de 2018.

ÍNDICE

1. RESUMEN	10
2. INTRODUCCIÓN	14
2.1 Uso inapropiado de los antibióticos.....	15
2.2 Resistencias a antibióticos. Consecuencias.....	16
2.3 Microorganismos resistentes y <i>Clostridium difficile</i>	18
2.3.1 <i>Staphylococcus aureus</i> metilicín-resistente (MRSA)	19
2.3.2 Bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs)	20
2.3.3 Microorganismos carbapenem-resistentes	21
2.3.4 <i>Acinetobacter baumannii</i> multiresistente.....	23
2.3.5 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multiresistente	24
2.3.6 <i>Enterococcus</i> spp. vancomicina-resistente (EVR).....	25
2.3.7 <i>Staphylococcus</i> spp. y <i>Enterococcus</i> spp. linezolid-resistente	26
2.3.8 <i>Clostridium difficile</i>	27
2.4 Uso de antibióticos y resistencias en hospitales de pequeño-mediano tamaño.....	28
2.5 Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA)	30
2.5.1 Definición, objetivos e implantación.....	30
2.5.2 Principales estrategias utilizadas por los PROA	34
2.5.3 Eficacia y seguridad de los PROA.....	38
2.5.4 Situación de los PROA en EEUU, Europa y España	39
2.6 Rol del farmacéutico clínico en los PROA.....	43
2.7 Intervenciones de los PROA	45
2.7.1 Optimización de dosis	45
2.7.2 Desescalaje terapéutico	46
2.7.3 Terapia secuencial.....	47

2.7.4 Interrupción de tratamiento debido a duración excesiva.....	49
2.7.5 Selección de antimicrobiano	50
2.7.6 Otras intervenciones	51
3. HIPÓTESIS.....	52
4. OBJETIVOS.....	54
5. ARTÍCULO DE REVISIÓN SISTEMÁTICA.....	57
6. ARTÍCULO ORIGINAL.....	60
7. DISCUSIÓN	63
8. CONCLUSIONES.....	73
9. BIBLIOGRAFÍA	77

1. RESUMEN

El aumento de las resistencias a los antimicrobianos actualmente disponibles unido a la falta de comercialización de nuevos fármacos supone que las instituciones sanitarias recurran a desarrollar programas para hacer frente a las infecciones causadas por dichos microorganismos. Estos programas, conocidos como Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA) son ampliamente implantados en hospitales de gran tamaño pero su implantación en hospitales de pequeño-mediano tamaño (< 500 camas) es poco frecuente y sus resultados desconocidos. El objetivo de la presente Tesis Doctoral es evaluar las intervenciones propuestas por un PROA en el que participa un farmacéutico clínico o bien de protocolos de actuación similares, en hospitales de pequeño-mediano tamaño, para optimizar el uso de los antimicrobianos y su impacto económico. Para ello se realizó una revisión sistemática de la bibliografía existente y un estudio experimental. La revisión sistemática incluyó artículos publicados en PubMed y Cochrane Library referentes a hospitales con menos de 500 camas que describieran los resultados microbiológicos, clínicos y/o económicos asociados a la implantación de un PROA con participación activa de un farmacéutico clínico. Para realizar el estudio experimental se partió de las intervenciones farmacéuticas propuestas durante un periodo de dos años (octubre 2012 – octubre 2014) en un hospital de pequeño tamaño sin PROA. Los pacientes externos y aquellos ingresados en UCI o urgencias fueron excluidos del estudio. Las intervenciones del estudio experimental se centraron en: asegurar la selección, indicación y dosis apropiada de antimicrobiano; evitar eventos adversos, alergias, intolerancias o interacciones farmacológicas; promocionar la terapia secuencial y el desescalaje terapéutico; y evitar la duración excesiva de tratamiento antimicrobiano. Durante el periodo experimental los carbapenems y linezolid se considerados antibióticos de “especial vigilancia” para garantizar un uso racional de éstos y utilizarlos como último recurso terapéutico, mientras que amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam y vancomicina se consideraron fármacos de elección. El uso de los antimicrobianos y los costes asociados se comparó con los dos años previos al periodo de intervención del farmacéutico clínico.

La revisión sistemática incluyó 28 estudios procedentes de 26 hospitales, la mayoría de Estados Unidos o Canadá. Igual que en el estudio experimental, la mayor parte de estos estudios comparó los resultados obtenidos tras la implantación del PROA con aquellos que se obtuvieron previamente a la implantación del programa. De forma general, estos estudios no determinaron grandes cambios en los parámetros microbiológicos o clínicos pero si hallaron importantes ahorros económicos asociados a un menor uso de antimicrobianos o a la utilización de otros más baratos tras la implantación del PROA. En cuanto al estudio experimental, se realizaron un total de 386 intervenciones farmacéuticas en 303 pacientes con una aceptación por parte del personal médico del 83,4%. Prácticamente el 60% de las intervenciones farmacéuticas estaban destinadas al ajuste de dosis de antimicrobiano siendo las más frecuentes aquellas centradas en los pacientes con insuficiencia renal. En relación al uso de antimicrobianos, respecto a los dos años previos a la intervención se detectó un descenso significativo en el uso de los antibióticos de “especial vigilancia” (de 39,9 a 28 DDD/1000 pacientes-día) y un aumento en el consumo de piperacilina-tazobactam (de 13,2 a 17,2 DDD/1000 pacientes-día) y de las cefalosporinas (de 123,5 a 149,1 DDD/1000 pacientes-día). El ahorro total obtenido durante los dos años de intervención fue de 32003 €.

De la presente Tesis Doctoral se concluye que en hospitales de pequeño-mediano tamaño, tanto la implantación de PROA en el que participa un farmacéutico clínico como la realización de intervenciones farmacéuticas similares, contribuyen a optimizar el tratamiento antimicrobiano y a disminuir el coste asociado al uso de antimicrobianos. Si bien, con la evidencia actualmente disponible no se puede afirmar que dichas intervenciones tengan un claro beneficio en las variables clínicas o microbiológicas.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Uso inapropiado de los antibióticos

Desde su aparición, los antibióticos han sido fármacos esenciales para salvar la vida de los pacientes con infecciones bacterianas, pero a diferencia de otros fármacos, la utilidad de los antibióticos se ve amenazada por la aparición y diseminación de resistencias bacterianas. Se define resistencia clínica a los antibióticos como el nivel de actividad de un determinado antibiótico asociado a una alta probabilidad de fallo terapéutico¹.

El uso inapropiado de antibióticos, tanto en humanos como en veterinaria, puede favorecer la proliferación de microorganismos resistentes y *Clostridium Difficile*^{2,3} lo que puede causar aumento de la mortalidad, de la morbilidad y estancias hospitalarias más prolongadas⁴⁻⁶. Se considera uso inapropiado de antibióticos cualquier situación en la que el antibiótico seleccionado para tratar un proceso infeccioso no sea manejado de una manera óptima, es decir, cualquier situación en la que se produzca un uso excesivo del antibiótico, un mal uso de éste, una infrautilización y/o un abuso del mismo⁶⁻⁸. Se considera que hay "uso excesivo del antibiótico" cuando se prescriben antibióticos para tratar infecciones víricas o procesos no infecciosos, para tratar infecciones menores que no requieren antibióticos, tratar colonizaciones bacterianas, tratamientos antibióticos excesivamente largos o cuando se emplean dosis excesivamente elevadas. Por "mal uso de antibióticos" se entiende la utilización de antibióticos de amplio espectro efectivos para tratar bacterias multiresistentes en pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad, no desescalar los antibióticos de amplio espectro cuando ya se dispone de los resultados de los cultivos microbiológicos o no ajustar el tratamiento antibiótico cuando ya se dispone de cultivos microbiológicos y el microorganismo es resistente al tratamiento inicial. La "infrautilización de un antibiótico" engloba aquellas situaciones en las que se utilizan dosis excesivamente bajas de antibióticos, situaciones en las que se produce una discontinuación excesivamente pronta de antibióticos, situaciones en las que se retrasa el inicio de tratamiento en una sepsis grave y aquellas en las que no se prescribe

un tratamiento antibiótico con un adecuado espectro de actividad cuando se quiere tratar una infección que ponga en peligro la vida del paciente. Finalmente, el "abuso de antibióticos" hace referencia a la prescripción de antibióticos por incentivos económicos o prescribir determinados antibióticos por la presión que pueda ejercer la industria farmacéutica.

En medicina humana, se ha señalado el uso inapropiado de los antibióticos como la principal causa de las resistencias bacterianas^{7,9} lo que resulta especialmente preocupante ya que hasta el 50% de las prescripciones antimicrobianas, tanto en América como en Europa, se consideran incorrectas¹⁰. Por ello el desarrollo, distribución y adherencia a guías de práctica clínica se considera fundamental para prevenir la emergencia de resistencias y asegurar el uso racional de los antibióticos^{11,12}. No obstante, diversos estudios con hospitales procedentes de Europa han mostrado que entre el 37,2% y 50% de las prescripciones hospitalarias de antibióticos no cumplen con las guías clínicas locales¹¹⁻¹³.

2.2 Resistencias a antibióticos. Consecuencias

Las resistencias a antibióticos son una de las grandes preocupaciones en Sanidad debido a su elevada y creciente prevalencia. Desafortunadamente, nos encontramos en un contexto clínico en el que estas elevadas tasas de bacterias resistentes pueden llevar a los médicos prescriptores a utilizar más frecuentemente antibióticos de amplio espectro para cubrir empíricamente estos patógenos, lo que a su vez contribuye a generar más resistencias⁵. En Europa, existen diferencias tanto en el consumo de antibióticos como en la incidencia de resistencias entre los distintos países, considerándose que el consumo de antibióticos es alto en países del sur de Europa, moderado en países del este y bajo en los países nórdicos. Es precisamente en los países con menor consumo de antibiótico donde se han descrito tasas de

resistencia antibiótica más bajas y por el contrario las tasas de resistencia antibiótica más altas se han descrito en los países del sur donde existe un mayor consumo de antibióticos¹⁴.

Además del uso inapropiado de antibióticos, señalado como la principal causa de la emergencia y desarrollo de resistencias, se suma el problema del dramático descenso en la comercialización de nuevos fármacos antibióticos para hacer frente a las resistencias bacterianas. Hasta la década de 1980, el aumento de bacterias resistentes, sobretodo en hospitales o centros de pacientes crónicos, se controló con el descubrimiento y comercialización de nuevos fármacos. Desde esa década los laboratorios han reducido de forma importante la inversión en el desarrollo de nuevos medicamentos antibióticos dada la situación de crisis económica actual y la existencia de otras líneas de investigación que pueden ser mucho más rentables¹⁵, por lo que nos encontramos en una situación donde muchos antibióticos no se pueden usar porque se han desarrollado resistencias, y hay una carencia de nuevos antibióticos que permitan tratar estos organismos resistentes¹⁰.

Las consecuencias de las resistencias pueden ser tan graves que en el año 2013 se estimó que en EEUU se producirían más de dos millones de enfermedades y alrededor de 20000 muertes atribuibles a las resistencias antimicrobianas, destacando el entorno hospitalario como el lugar donde más muertes se producen¹⁶. En Europa, en el año 2007 se estimó que las bacteriemias por bacterias multiresistentes causaron más de 8000 muertes y unos costes de hasta 62 millones de euros⁸ y posteriormente se atribuyeron hasta 25000 muertes anuales por infecciones de cualquier causa directamente relacionadas con microorganismos resistentes^{17,18}.

Las infecciones por microorganismos resistentes suponen un aumento considerable y evitable del gasto sanitario, ya que requirieren tratamientos más caros y prolongados, estancias hospitalarias más largas y mayor consumo de recursos humanos y hospitalarios. Se estima que el coste económico asociado a estas resistencias en EEUU pueda llegar a los 20 billones

americanos de dólares en gasto sanitario directo a los que habría que añadir hasta 35 billones americanos de dólares anuales por pérdida de productividad¹⁶. En Europa, según datos del año 2009, los costes sanitarios asociados a las resistencias y aquellos por pérdida de productividad podrían suponer aproximadamente 1,5 billones europeos de euros¹⁸. Además, los autores sugieren que con el incremento en la incidencia de microorganismos resistentes estos costes serían actualmente mucho más elevados¹⁸.

Desde un punto de vista individual, la ocurrencia de sufrir una infección por un microorganismo resistente se estima que en EEUU puede suponer un gasto de aproximadamente 20000 dólares por paciente infectado, después de ajustar por distintos factores como gravedad de la enfermedad, estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), procedimientos quirúrgicos y otras infecciones concurrentes adquiridas en el entorno sanitario. Además de un mayor gasto económico estas infecciones duplican la probabilidad de muerte incluso después de ajustar por los factores anteriormente mencionados¹⁹.

2.3 Microorganismos resistentes y *Clostridium difficile*

Entre los principales microorganismos resistentes encontramos los siguientes: *Staphylococcus aureus* metiliclin-resistente, *Klebsiella* spp. y *Escherichia coli* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido, *Enterobacteriaceae* spp. carbapenem-resistente y *Acinetobacter baumannii* multiresistente². Otros microorganismos que se deben tener en cuenta son *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente, *Enterococcus* spp. vancomicina-resistente y *Staphylococcus* spp. o *Enterococcus* spp. linezolid-resistente. A pesar de no ser considerado un microorganismo especialmente problemático, en nuestro entorno directo (países del sur de Europa) destaca también la incidencia de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina donde los ratios de resistencia pueden llegar a ser superiores al 30%²⁰.

Además de la emergencia y desarrollo de los microorganismos resistentes anteriormente comentados, otra de las consecuencias asociadas al uso inapropiado de antibióticos es la infección por *Clostridium difficile* que se ha asociado con alta morbilidad, mortalidad y aumento de los costes sanitarios²¹.

2.3.1 *Staphylococcus aureus* metilicín-resistente (MRSA)

En los hospitales la incidencia de MRSA se ha asociado a la sobreutilización de determinados antibióticos entre los que destacan las fluoroquinolonas, las cefalosporinas de tercera generación, los macrólidos y amoxicilina-clavulánico; por lo que se ha señalado el uso racional de estos antibióticos como uno de los factores determinantes para frenar la proliferación de esta bacteria²².

La infección por MRSA puede conllevar graves consecuencias como la neumonía asociada a la ventilación mecánica, la infección crónica de la herida infectada y bacteriemia que en los casos más graves puede llevar a la muerte²³. De hecho, en EEUU ocurren hasta 80461 casos anuales de infecciones invasivas por MRSA de las cuales 11285 terminan en muerte¹⁶. En Europa, la prevalencia de MRSA es más alta en países del sur respecto a países del norte, con tasas bajas de un 5% en países como Suecia, Noruega o Finlandia o más elevadas, de hasta un 25-50% en España, Italia o Grecia¹⁸. A pesar de que las causas de estas diferencias todavía no están claramente definidas, parecen existir diversas razones, entre las que encontramos: diferencias en implantación de estrategias de prevención y control de la infección, tipo de hospital, personal sanitario disponible, consumo de antibióticos e implantación de programas de optimización de antimicrobianos²³.

Las opciones terapéuticas para tratar los MRSA incluyen el tratamiento con vancomicina, clindamicina, gentamicina, cotrimoxazol, tetraciclinas, linezolid, daptomicina o ceftarolina. Linezolid es recomendado por la “Infectious Diseases Society of America” para el tratamiento de infecciones graves por MRSA, ya que hasta un 99,8% de las cepas de MRSA son sensibles a este fármaco²⁴. El uso racional de linezolid para seguir tratando las infecciones por estos microorganismos resistentes resulta, por tanto, incuestionable.

2.3.2 Bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs)

Igual que ocurre con MRSA, la incidencia de las BLEEs se ha asociado a una sobreutilización de determinados antibióticos entre los que se incluyen además de las cefalosporinas de tercera generación, las fluoroquinolonas en el entorno hospitalario y amoxicilina-clavulánico en la comunidad²⁵. Las intervenciones enfocadas a restringir el uso de estos fármacos pueden ser de gran utilidad para revertir esta asociación como muestra el hecho de que la política de restricción de fluoroquinolonas, tanto en el entorno hospitalario como en la comunidad, se haya relacionado con una mayor sensibilidad de microorganismos BLEE a ciprofloxacino y con una menor incidencia de estas bacterias²⁵.

El mecanismo por el que actúan estas BLEEs es a través de la producción de beta-lactamasas, que son enzimas que hidrolizan el anillo beta-lactámico de ciertos antibióticos (entre los que se incluyen cefalosporinas de tercera y cuarta generación y aztreonam), anulando por lo tanto su efecto terapéutico. Fundamentalmente las producen *Enterobacteriaceae* spp. (sobre todo *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, y *Escherichia coli*), aunque también *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Su prevalencia es especialmente relevante en cepas que provienen de UCI²⁶. De hecho, además de la sobreutilización de ciertos antibióticos, otros factores que aumentan el riesgo de producción de BLEEs son una estancia hospitalaria

prolongada, ingreso en UCI, existencia de ingresos previos, inserción de catéteres y sondas permanentes o ciertas enfermedades de base graves^{25,27}.

En Europa, las tasas más altas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEEs se han visto en Italia y países del este como Rumanía y Bulgaria con tasas de resistencia que oscilan entre el 25 y 50% para *Escherichia coli* y superiores al 50% para *Klebsiella pneumoniae*, mientras que España se mantiene con unas tasas de resistencia para ambos microorganismos de entre el 10 y 25%¹⁸. Las infecciones producidas por estas bacterias se han asociado con un aumento de morbilidad, mortalidad y costes²⁸ y se estima que en EEUU de 140000 infecciones anuales producidas por *Enterobacteriaceae* spp., un 18,5% son atribuibles a cepas BLEEs, causando 1700 muertes¹⁶.

Los carbapenems son fármacos con gran actividad *in vitro* contra cepas productoras de BLEEs, siendo por lo tanto los fármacos de elección²⁶. Otros fármacos con cierta actividad frente a estas bacterias son fosfomicina, tigeciclina, y nitrofurantoina²⁹. Interesantemente y para favorecer el uso racional de los carbapenems, algunas combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas como son piperacilina-tazobactam o amoxicilina-clavulánico podrían ser alternativas efectivas a carbapenems para el tratamiento de las bacteriemias causadas por *Escherichia coli* productoras de BLEEs³⁰, a pesar de que en principio estas combinaciones no se consideraron efectivas para el abordaje terapéutico de las BLEEs²⁷.

2.3.3 Microorganismos carbapenem-resistentes

La incidencia de BLEEs ha aumentado la utilización de carbapenems al ser éstos considerados fármacos de elección, lo que ha favorecido la aparición de cepas carbapenem-resistentes. Además, igual que ocurre con otras bacterias resistentes, la sobreutilización de otros antibióticos, especialmente fluoroquinolonas y cefalosporinas, también ha contribuido a la

proliferación de microorganismos carbapenem-resistentes³¹⁻³⁴. Son muchos los lugares del mundo endémicos para bacterias con genes codificadores de carbapenemasas, situación que hace patente la necesidad de racionalizar urgentemente estos medicamentos³⁵. De hecho, existe una asociación entre la restricción del uso de carbapenems y la menor incidencia de patógenos carbapenem-resistentes^{36,37}.

Afortunadamente en Europa la prevalencia de *Escherichia coli* carbapenem-resistente se mantiene relativamente baja y solo Grecia y Rumanía presentan tasas de resistencia por encima del 1%. Más preocupante resultan las tasas de *Klebsiella pneumoniae* carbapenem-resistente que pueden llegar hasta al 34% y 62% en países como Italia y Grecia respectivamente. La situación también puede ser preocupante en España ya que se ha detectado un incremento significativo de esta bacteria en los últimos años¹⁸. Entre los factores de riesgo que se asocian a la infección por *Klebsiella pneumoniae* carbapenem-resistente se encuentran: enfermedades críticas, múltiples comorbilidades, estancias hospitalarias prolongadas, múltiples dispositivos médicos invasivos, peor estado funcional, ventilación mecánica y recibir tratamiento con determinados antibióticos (carbapenems, cefalosporinas, fluoroquinolonas y vancomicina)³⁸.

La presencia de las mencionadas enterobacterias carbapenem-resistentes se ha asociado a un aumento de morbilidad, mortalidad y a estancias hospitalarias más prolongadas^{39,40} y se estima que en EEUU se producen más de 9000 infecciones cada año por estos microorganismos provocando 610 muertes¹⁶.

Ya en el año 2011 se señalaron a las enterobacterias carbapenem-resistentes como una de las grandes amenazas a nivel mundial dada las escasas opciones terapéuticas disponibles para tratarlas⁴¹. Entre los pocos antibióticos útiles para el manejo de estas infecciones se encuentran colistina, tigeciclina, fosfomicina, gentamicina o amikacina¹⁸, aunque se han descrito ya algunos casos de enterobacterias resistentes a todos los antibióticos disponibles²⁰.

2.3.4 *Acinetobacter baumannii* multiresistente

Se define multiresistencia cuando una cepa es resistente a tres o más clases de antibióticos (incluyendo carbapenems)⁴². El *Acinetobacter baumannii* multiresistente constituye una serie amenaza ya que puede hacerse resistente a prácticamente todos los antibióticos disponibles debido a su capacidad para impedir que los fármacos atraviesen su membrana externa. España, igual que otros países del sur y del este de Europa es uno de los países con tasas de resistencia más elevadas pudiendo llegar a ser de entre un 25 y 50% para las cepas *Acinetobacter* spp. resistentes a las fluoroquinolonas, aminoglucósidos y carbapenems¹⁸. En EEUU ocurren aproximadamente hasta 12000 infecciones hospitalarias al año asociadas a *Acinetobacter* spp., de las cuales 7300 son debidas a cepas multiresistentes, provocando 500 muertes¹⁶.

Los factores de riesgo asociados a la aparición de esta bacteria incluyen el sobreuso de antibióticos, especialmente carbapenems, cefepime y combinaciones de penicilinas con inhibidores de beta-lactamasas, ingreso en la UCI, enfermedad de base grave, ventilación mecánica y procedimientos invasivos⁴²⁻⁴⁴.

La presencia de esta bacteria provoca estancias hospitalarias más prolongadas⁴² y el tratamiento antibiótico empírico inapropiado podría estar relacionado con una mayor mortalidad en la neumonía por *Acinetobacter baumannii*^{43,44}.

Colistina es el fármaco de elección para tratar estos microorganismos, siendo recomendable su asociación con otro fármaco (carbapenem, aminoglucósido, rifampicina) que mantenga cierta actividad terapéutica²⁹.

2.3.5 *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente

Pseudomonas aeruginosa multiresistente es una de las principales bacterias gram-negativas responsables de infecciones asociadas al entorno sanitario, incluyendo neumonía, infecciones del tracto urinario e infecciones del torrente sanguíneo. Se ha señalado a España como uno de los países donde en los últimos años ha habido incrementos importantes en las tasas de cepas resistentes a por lo menos tres de los siguientes grupos de antibióticos (multiresistencia): piperacilina-tazobactam, ceftazidima, fluoroquinolonas, aminoglucósidos y carbapenems. Igual que ocurre con otros países como Italia o Francia, estas tasas de resistencia oscilan entre un 10% y 25%¹⁸. Se estima que en EEUU *Pseudomonas aeruginosa* provoca 51000 infecciones anuales, de las cuales hasta 6700 serían causadas por cepas multiresistentes que resultan en 440 muertes¹⁶.

Los factores asociados a un mayor riesgo de adquirir *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente son el número de antibióticos recibidos y la exposición previa a piperacilina-tazobactam, carbapenems o fluoroquinolonas durante más de 24 horas. Aunque también se han descrito como factores de riesgo la hospitalización previa, estancias en residencias de ancianos o estancias de larga duración en centros de cuidados agudos⁴⁵.

Las consecuencias de adquirir una infección por una cepa multiresistente podrían ir desde costes significativamente más elevados para la institución sanitaria⁴⁶, hasta estancias hospitalarias más prolongadas y aumento de morbilidad y mortalidad⁴⁷.

Las escasas opciones terapéuticas para tratar las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente incluyen el uso de colistina o bien alguna de las nuevas combinaciones antibióticas recientemente aprobadas: ceftolozano-tazobactam o ceftazidima-avibactam^{29,48}.

2.3.6 *Enterococcus* spp. vancomicina-resistente (EVR)

Enterococcus faecium y *Enterococcus faecalis* representan hasta más del 85% de las infecciones por *Enterococcus* spp. en humanos. Son fundamentalmente infecciones del tracto urinario, intraabdominal, de piel y partes blandas, tracto biliar, endocarditis y bacteriemias. Dada su peligrosidad, hay que monitorizar cuidadosamente las cepas de *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente. Afortunadamente, España presenta unas tasas de resistencia bajas (por debajo del 5%), comparado con otros países como Irlanda (46%). No obstante, España es uno de los países donde ha habido un incremento significativo en la incidencia de estas cepas durante los últimos años¹⁸. En EEUU se estiman unos 20000 casos anuales de infecciones nosocomiales por *Enterococcus* spp. vancomicina-resistente que pueden suponer aproximadamente 1300 muertes¹⁶.

Estas cepas resistentes se han asociado a tasas de mortalidad y costes más elevados respecto a las infecciones causadas por cepas vancomicina-sensibles^{49,50}.

Algunos de los factores de riesgo para adquirir una infección por estos microorganismos resistentes son: inmunodepresión, estancia en la UCI, estancia hospitalaria prolongada, uso de antibióticos, exposición previa a vancomicina, procedimientos quirúrgicos y comorbilidades⁵¹. Además de vancomicina, el uso previo de ceftazidima podría incrementar el riesgo de sufrir una colonización por *Enterococcus* spp. vancomicina-resistente lo que a su vez supone un mayor riesgo de desarrollar infección por esta bacteria⁵².

En general, se considera que más del 95% de las cepas *Enterococcus* spp. vancomicina-resistente son sensibles al tratamiento con linezolid o daptomicina²⁰. Linezolid presenta una efectividad terapéutica óptima en estos pacientes, no obstante, la aparición de algunos eventos serios como mielosupresión ha limitado su uso en ciertos pacientes. Además, a pesar de que las cepas de *Enterococcus* spp. resistentes a linezolid son poco frecuentes, estas se han

asociado habitualmente al uso prolongado de linezolid^{53,54}. Del mismo modo, también se ha descrito la emergencia de cepas con susceptibilidad reducida a daptomicina, lo que sugiere la necesidad urgente de racionalizar el uso de ambos antibióticos⁵⁵.

2.3.7 *Staphylococcus* spp. y *Enterococcus* spp. linezolid-resistente

Como se ha comentado anteriormente, linezolid es un fármaco muy útil para tratar casos de infecciones graves por gérmenes gram-positivos resistentes, incluyendo MRSA y *Enterococcus* spp. vancomicina-resistente. Presenta además la importante ventaja de ser el único fármaco disponible que se puede administrar por vía oral para el tratamiento de estas infecciones, lo cual resulta ideal para el tratamiento de pacientes externos (no ingresados)⁵⁶. No obstante, y de manera preocupante, se está detectando un aumento importante de la incidencia de *Enterococcus* spp. linezolid-resistente en distintos países europeos como Polonia o Alemania⁵⁷, así como también van apareciendo casos de *Staphylococcus* spp. linezolid-resistente en otros países de Europa (España, Francia, Grecia y Finlandia) y EEUU^{56,58}. Afortunadamente hasta el momento se considera que la prevalencia de *Staphylococcus aureus* linezolid-resistente en Europa es muy baja (tasa de resistencia de 0,1%)¹⁸.

Dado que la resistencia a este antibiótico se ha relacionado directamente con su uso indiscriminado^{54,59}, resulta esencial el uso prudente del mismo mediante programas de optimización de antibióticos para preservar su efectividad terapéutica⁵⁸. Estos programas deberían ir acompañados de medidas estrictas de control higiénico y control infeccioso, especialmente en las UCI ya que se han descrito casos de infección por cepas resistentes en pacientes sin tratamiento previo a linezolid, lo que podría sugerir la transmisión de cepas resistentes entre pacientes⁵⁸.

El tratamiento de elección para tratar infecciones causadas por *Enterococcus* spp. linezolid-resistente es la daptomicina. Otras opciones terapéuticas consisten en el uso de ceftarolina, telavancina o tigeciclina⁶⁰. De manera similar, el abordaje terapéutico de las infecciones por *Staphylococcus* spp. linezolid-resistente incluye daptomicina, tigeciclina o vancomicina⁵⁶.

2.3.8 *Clostridium difficile*

Las infecciones por *Clostridium difficile* causan fundamentalmente trastornos gastrointestinales que pueden presentarse en forma de colonización asintomática, diarrea severa, colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico, perforación colónica, y muerte⁶¹. Se considera la principal causa de diarrea nosocomial. En Europa se calcula que el coste asociado a *Clostridium difficile* puede llegar a ser de 3000 millones de euros anuales⁶². En España, del mismo modo que ocurre en la mayoría de países de Europa, se ha detectado un importante incremento en la incidencia de este microorganismo en los últimos años⁶³. En EEUU se producen 250000 infecciones anuales que se traducen en 14000 muertes y supone más de 1 billón americano de dólares en costes médicos anuales¹⁶. De forma similar a lo que ocurre en Europa, se está produciendo un incremento en el número de muertes atribuibles a este microorganismo pasando de 3000 muertes por año en los años 1999-2000 a 14000 muertes por año en el periodo 2006-2007⁶¹.

La incidencia de estos microorganismos se ha relacionado con la hospitalización, las estancias hospitalarias prolongadas, la edad avanzada, la comorbilidad y la sobreutilización y mal uso de los antibióticos, aunque todavía hay controversia sobre la especificación de los antibióticos implicados. Así, Evans y cols. (2015) la relacionan con clindamicina, cefalosporinas y fluoroquinolonas⁶¹, mientras que Hensgens y cols. (2012) la relacionan con cefalosporinas de segunda y tercera generación así como carbapenems⁶⁴, y por último Pereira y cols. (2014)

sostienen que no es posible correlacionar el desarrollo de *Clostridium difficile* con determinadas familias farmacológicas aunque sí con el sobreuso de antibióticos²¹.

Los portadores asintomáticos de *Clostridium difficile* no requieren tratamiento y siempre que sea posible es recomendable suspender la administración de antibióticos. En caso de requerir tratamiento farmacológico este consiste en la administración de metronidazol y/o vancomicina⁶⁵.

2.4 Uso de antibióticos y resistencias en hospitales de pequeño-mediano tamaño

El número de hospitales de pequeño-mediano tamaño predomina con gran diferencia respecto a aquellos más grandes. En España en el año 2015 se contabilizaron un total de 787 hospitales en funcionamiento, de los cuales un 90% de ellos disponían de menos de 500 camas y más específicamente un 71,8% presentaban menos de 200 camas⁶⁶. De manera similar, según un informe del año 2012 en EEUU hasta un 72,4% de todos los hospitales disponían de menos de 200 camas (media de 160 camas por hospital)⁶⁷. Es más, hasta un 45% de todos los hospitales de EEUU tienen menos de 100 camas⁶⁸. Además, en el año 2013 el 94% de los hospitales comunitarios según la “American Hospital Association” tenían menos de 500 camas y éstos representaban el 78% de los hospitales de agudos que reportaron datos a “the National Healthcare Safety Network” en el año 2015⁶⁹.

Aunque existen muy pocos datos sobre el uso de antibióticos en hospitales comunitarios de pequeño tamaño, se considera que es igual o incluso superior al de hospitales de mayor tamaño⁶⁷. Estudios recientes han demostrado que los hospitales independientemente de su tamaño, sean grandes o pequeños, comparten la misma problemática en cuanto a la creciente

tasa de microorganismos resistentes y *Clostridium difficile*⁷⁰⁻⁷³. Por un lado, se ha visto que los ratios de bacteriemias por MRSA, neumonías por *Pseudomonas aeruginosa* ceftazidima-resistente, e infecciones del tracto urinario debidas a *Escherichia coli* ciprofloxacino-resistente aumentaron en el periodo 2000-2004 respecto al periodo 1990-1994 para cualquier tipo de hospital independientemente del número de camas, aunque los mayores incrementos en la tasa de estas bacterias resistentes están asociados a los hospitales con menos de 200 camas⁷⁰.

Además, las UCI de hospitales que reportan datos al “National Healthcare Safety Network” muestran proporciones comparables de infecciones asociadas a dispositivos por *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* multiresistentes independientemente de su tamaño⁷¹. De manera similar, la incidencia de *Acinetobacter baumannii* multiresistente puede ser incluso mayor en hospitales de pequeño tamaño al compararla con la de los grandes hospitales⁷¹.

Por otro lado, tener un menor número de camas y ser un hospital no pediátrico, serían factores asociados a una mayor incidencia de infección por *Clostridium difficile*⁷². Este hecho es especialmente relevante dado que, como se ha comentado anteriormente, *Clostridium difficile* se ha relacionado ampliamente con la sobreutilización de antibióticos y podría sugerir que en los hospitales de pequeño tamaño existe una mayor sobreutilización de antibióticos.

Por último, en pacientes críticos la incidencia de bacteriemia asociada a vía central por MRSA, *Klebsiella* spp. cefalosporina-resistente y *Klebsiella* spp. carbapenem-resistente es más elevada en hospitales pequeños (menos de 200 camas) y no universitarios que en hospitales de mayor número de camas. No obstante, debería tenerse en cuenta que los hospitales de mayor tamaño reportan más datos de pacientes pediátricos y que estos pacientes son menos propensos a presentar infecciones por este tipo de bacterias resistentes⁷³.

Se entiende por lo tanto, que el problema de las resistencias a antibióticos no solo afecta a los hospitales de pequeño-mediano tamaño sino que puede incluso presentar una incidencia mayor que en los hospitales de mayor tamaño. Además, dados los elevados ratios de consumo

antibiótico en hospitales comunitarios de pequeño tamaño y los patrones de prescripción similares a los de los hospitales mayores, la implantación de Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA) en este sector sanitario es fundamental, por lo que los profesionales implicados en el abordaje de las enfermedades infecciosas deberían establecer PROA efectivos en hospitales comunitarios de pequeño tamaño para mejorar la calidad asistencial de los pacientes y abordar la gran problemática de las resistencias a los antibióticos⁶⁷.

2.5 Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA)

2.5.1 Definición, objetivos e implantación

Se define los PROA o “Antimicrobial Stewardship Programmes” como la expresión de un esfuerzo mantenido de una institución sanitaria por optimizar el uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados con la intención de mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizar los efectos adversos asociados al uso de antimicrobianos (incluyendo la aparición y diseminación de resistencias) y garantizar el uso de tratamientos coste-efectivos⁷⁴.

Estos programas consisten en una serie de intervenciones con el objetivo de asegurar el uso prudente y juicioso de los antimicrobianos, previniendo su uso innecesario, y proveyendo y limitando el uso de los mismos a las situaciones donde realmente son necesarios. El objetivo final consiste en garantizar la efectividad terapéutica de los antimicrobianos y que sean útiles para las futuras generaciones¹⁰.

Los PROA, se deben centrar en todos los aspectos del uso antimicrobiano, no solo los consumos y costes. En este sentido se deben monitorizar todos los criterios de uso antibiótico desde la selección e indicación del fármaco a la duración del tratamiento, centrándose en

reducir 4 grandes medidas: uso antibiótico, parámetros clínicos, resistencias a antibióticos y costes⁵.

Recientemente, la “Antimicrobial Stewardship and Resistance Working Groups of the International Society of Chemotherapy” ha publicado los 10 puntos clave para asegurar el uso apropiado de antibióticos, que deberían tenerse en cuenta al desarrollar PROA⁷⁵:

- Obtener muestras microbiológicas apropiadas antes de la administración del antibiótico e interpretar cuidadosamente el resultado ya que si no hay signos clínicos de infección, la colonización raramente requiere tratamiento antibiótico.
- Evitar el uso de antibióticos para tratar la fiebre a menos que se tenga la certeza de que la fiebre proviene de infecciones bacterianas significativas.
- Cuando esté indicado el uso de antibióticos, empezar el tratamiento empírico una vez obtenidas las muestras para cultivo, considerando el lugar de infección, los factores de riesgo por si pudiera tratarse de una bacteria multiresistente, la microbiología del centro hospitalario y sus patrones de sensibilidad.
- Los antibióticos deben prescribirse a la dosis, vía de administración y duración de tratamiento adecuados y adaptados a la situación clínica y a las características individuales de cada paciente.
- Solamente utilizar combinaciones de antibióticos en los casos en los que existe una clara evidencia científica que sugiera beneficios clínicos.
- Se deben evitar antibióticos con alta probabilidad de favorecer resistencias o infecciones adquiridas en el hospital en la medida de lo posible. De hecho, estos antibióticos se deberían utilizar como último recurso terapéutico. En este punto es importante señalar que lo más recomendable es evitar el uso rutinario de un número reducido de antibióticos para el tratamiento de la mayoría de infecciones, destacando la importancia de las rotaciones antibióticas.

- Drenar el foco de infección rápidamente y retirar todos los dispositivos potencialmente infectados para controlar la fuente de infección.
- Intentar siempre realizar el desescalaje terapéutico en función de la situación clínica del paciente y los resultados de los cultivos microbiológicos, así como favorecer la terapia secuencial cuando sea posible (pasar a vía oral lo más pronto posible).
- Parar el tratamiento antibiótico tan pronto como sea evidente que es improbable que exista infección bacteriana significativa.
- No trabajar solo, es preferible formar equipos de trabajo multidisciplinares con médicos especialistas en enfermedades infecciosas, microbiólogos clínicos, farmacéuticos hospitalarios, especialistas en control de la infección o epidemiólogos y cumplir con las políticas antibióticas del hospital y sus guías clínicas.

En relación a éste último punto, las guías publicadas por la “Infectious Diseases Society of America” y la “Society for Healthcare Epidemiology of America” señalan que en los PROA deberían participar equipos multidisciplinares donde los principales miembros serían un médico especialista en enfermedades infecciosas y un farmacéutico clínico con formación en enfermedades infecciosas. Además, sería muy recomendable la inclusión de un microbiólogo clínico, un profesional de las tecnologías de la información, un especialista en control de la infección y un epidemiólogo⁷⁶.

Al implantar el programa, se pueden centrar las intervenciones del PROA por paciente, por antimicrobiano o por servicio. Si el programa se enfoca a la detección de pacientes potencialmente intervenibles, idealmente, las actividades llevadas a cabo deben intentar optimizar el tratamiento antimicrobiano del mayor número posible de pacientes con infecciones del centro hospitalario. Esto requiere un importante proceso de evaluación e intervención que no siempre es posible aplicar en todas las prescripciones antimicrobianas. En hospitales de pequeño tamaño donde tanto los recursos humanos como materiales son

limitados, se deberían priorizar pacientes agudos o pacientes que pertenecen a servicios con mayor incidencia de resistencias antimicrobianas (UCI, oncología, unidad de trasplantes)⁷⁷.

Por otro lado, cuando el programa se enfoca a la detección de antimicrobianos, idealmente debería perseguirse racionalizar el uso general de todos los antimicrobianos, no obstante en función de las características del hospital, los PROA podrán ir dirigidos a racionalizar el uso de algunos antibióticos concretos. Estos podrían seleccionarse en función de si son más caros, tienen un espectro más amplio, son más tóxicos, su sobreuso se asocia más frecuentemente al desarrollo de *Clostridium difficile* o de si las resistencias que generen pueden ser más problemáticas que con otros antibióticos. De esta forma, los PROA podrían conseguir reducciones en estos antibióticos concretos aunque podrían no reducir el uso general o innecesario de antimicrobianos⁷⁸.

Cuando los PROA van dirigidos a reducir el uso de determinados antibióticos, se ha postulado que el objetivo inicial debería ser reducir el uso innecesario de los antibióticos de amplio espectro. Éstos están claramente indicados en algunas situaciones como resistencias o fallo clínico pero la evidencia muestra que se están mal utilizando en pacientes ingresados donde el uso de antibióticos de espectro más dirigido sería seguro y fiable¹⁰. Además, racionalizar el uso de los antibióticos de amplio espectro tiene dos ventajas. Por un lado, estos son efectivos frente a un gran número de bacterias y microorganismos multiresistentes por lo que deben ser reservados para cuando son realmente necesarios (infecciones de origen desconocido en las que la vida del paciente corra peligro o bien infecciones por bacterias multiresistentes conocidas) y así evitar el desarrollo de bacterias resistentes a estos fármacos. Por otro lado, los antibióticos de amplio espectro causan la destrucción masiva de la flora comensal, comprometiendo así la función inmune del paciente y haciendo que el paciente sea más susceptible a bacterias oportunistas como *Clostridium difficile* o MRSA⁸. No obstante, las intervenciones dirigidas al control de antibióticos concretos tienen algunas desventajas como

el hecho de que centrarse únicamente en reducir el uso de determinados antibióticos de amplio espectro podría suponer la pérdida de oportunidades de reducir la incidencia de *Clostridium difficile*. Si el uso de los antibióticos de bajo coste, ampliamente utilizados es ignorado, el impacto del programa sobre esta bacteria será mínimo. Los hospitales que deseen reducir la incidencia de *Clostridium difficile* deberían centrarse en pacientes que reciben antibióticos innecesariamente o reducir el uso general de todos los antibióticos frecuentemente prescritos⁷⁹.

Se debe tener en cuenta que centrar el programa en la reducción de determinados antibióticos podría dar lugar al incremento paralelo en el uso de otros lo cual podría facilitar el desarrollo de otras bacterias resistentes, un fenómeno que ha sido ampliamente descrito como “squeezing the balloon”⁸⁰.

Por último, en cuanto a la implantación del programa por servicios, las circunstancias propias de cada hospital como son la disponibilidad de recursos económicos y humanos, pueden favorecer que el programa se implante inicialmente en determinados servicios como UCI, cirugía general o urgencias para después ir adaptando el programa al resto de unidades del hospital⁸¹⁻⁸³. Será especialmente interesante valorar la implantación del programa en servicios donde existe un mayor consumo de fármacos antimicrobianos o unidades donde hayan aparecido recientemente brotes de bacterias resistentes⁷⁷.

2.5.2 Principales estrategias utilizadas por los PROA

Una vez el hospital ha decidido implantar este tipo de programas, para poder cumplir con los objetivos definidos por los PROA existen fundamentalmente dos grandes estrategias:

i) “Preauthorization and formulary restriction” donde las intervenciones van enfocadas a restringir el uso de antimicrobianos, incluso antes de la primera dosis, en función de una serie

de criterios que pueden estar orientados al paciente (alergias, insuficiencia renal o hepática, antibióticos previamente tomados) u orientados al antimicrobiano (características farmacológicas, duración máxima de tratamiento y combinaciones terapéuticas)⁸⁴.

Las principales ventajas de esta estrategia son las siguientes⁸⁵: garantizan que los pacientes que necesitan antimicrobianos reciban el fármaco más apropiado, especialmente cuando los pacientes son particularmente vulnerables a las secuelas negativas de las infecciones; aumentan la probabilidad de obtener muestras apropiadas para ser enviadas al laboratorio de microbiología, antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano; y evitan la exposición del paciente a los antimicrobianos cuando no es necesario un tratamiento anti-infeccioso.

No obstante, esta estrategia también tiene algunas desventajas como centrar los esfuerzos únicamente en un número reducido de fármacos, permitiendo a los médicos prescriptores el uso libre de los antimicrobianos no restringidos, y tener mínimo impacto en las decisiones del médico prescriptor en cuanto a desescalaje terapéutico, fin de tratamiento o duración de tratamiento recomendada, cuando ya se tienen más datos clínicos. A nivel económico, destaca que esta estrategia requiere el consumo de importantes recursos humanos ya que siempre debe haber algún facultativo del equipo localizable para atender las peticiones de los médicos prescriptores a tiempo real⁸⁵.

ii) “Prospective audit and feedback” donde los miembros del PROA interaccionan directamente con los médicos prescriptores para garantizar el tratamiento antimicrobiano óptimo para cada paciente, después de la primera prescripción y dispensación del fármaco⁸⁴. Preferiblemente, la valoración inicial por parte de los miembros del PROA debe ocurrir en las primeras 24 horas desde el inicio del tratamiento. En esta primera valoración, se deberían tener en cuenta el lugar de infección y bacteria causante/sospechosa de infección, factores propios del paciente (edad, función renal y hepática, comorbilidades, antecedentes clínicos, otros tratamientos concomitantes para evitar que se produzcan interacciones farmacológicas), antimicrobianos

incluidos en la guía farmacoterapéutica del hospital, coste de estos fármacos, incidencia de microorganismos resistentes en el propio hospital y experiencia clínica⁷⁷.

Tras la valoración de estos factores el equipo multidisciplinar decidirá si el tratamiento inicial del paciente es aceptable o si se decide hacer una recomendación de cambio al médico prescriptor. En ambas situaciones, se podrá dejar constancia en la historia clínica del paciente y en caso de considerar necesario realizar algún cambio se le comunicará al médico prescriptor de forma verbal, bien en persona o por teléfono⁷⁷. En general, se considera que la efectividad de estas intervenciones puede ser mayor cuando se hace más de una vez y se realizan tanto en forma verbal como escrita⁸⁶.

La siguiente valoración se debería realizar una vez que estén disponibles los resultados de los cultivos microbiológicos, normalmente entre 18 y 48 horas tras el envío de muestras adecuadas al laboratorio. El objetivo de esta nueva valoración será optimizar el tratamiento en relación al fármaco que se utilizó inicialmente. Es decir, se recomendará realizar el desescalaje terapéutico, utilizar fármacos menos caros y/o menos tóxicos y promocionar, si es posible, el cambio a vía oral en los pacientes que iniciaron tratamiento parenteral. Se realizará una última valoración cuando la duración del tratamiento antimicrobiano exceda el periodo de tiempo recomendable según las guías de práctica clínica y protocolos terapéuticos del propio hospital⁷⁷.

La principal ventaja de esta estrategia es que permite una mayor flexibilidad en cuanto al momento del día en que la revisión del tratamiento y el “feedback” al médico prescriptor ocurren. Además, con esta estrategia se permite realizar más intervenciones basadas en la evidencia, ya que se disponen de datos clínicos y microbiológicos que van apareciendo desde el inicio del tratamiento⁸⁵.

La principal desventaja del “prospective audit and feedback” con respecto a la estrategia restrictiva es que se requerirá mucho más tiempo para plantear la intervención, ya que los

miembros del PROA dispondrán de una mayor cantidad de información clínica. Además, generalmente los miembros de los PROA que siguen las estrategias de “prospective audit and feedback” no tienen autoridad para discontinuar o modificar tratamientos sino que esta estrategia se basa en recomendaciones que se dan al médico prescriptor. Y como última desventaja mencionar que los tratamientos empíricos innecesarios no se pueden interrumpir automáticamente de inicio con esta estrategia⁸⁵.

Algunos autores sostienen que la estrategia de “preauthorization and formulary restriction” podría dar resultados inmediatos para los hospitales en forma de descenso de consumo antibiótico y ganancias económicas asociadas⁸⁷, mientras que la estrategia de “prospective audit and feedback” podría estar asociada a una menor duración media de tratamientos antibióticos inapropiados así como a una menor estancia hospitalaria⁸⁸. Aunque según Tamma y cols. (2017), idealmente, los PROA deberían incorporar una combinación de ambas estrategias, priorizando la estrategia basada en “prospective audit and feedback” cuando se carezca de recursos⁸⁵. Una revisión sistemática reciente de la Cochrane señala que son necesarios ensayos clínicos donde se comparen ambas estrategias para determinar qué tipo de intervención es más útil⁸⁹.

Además de estas dos grandes estrategias comentadas anteriormente, existen otras consideradas como “estrategias suplementarias”. Éstas incluyen el desarrollo de guías clínicas, la rotación cíclica de los antibióticos, y el desarrollo de herramientas de soporte a la decisión clínica (incluidos los electrónicos)⁵.

Finalmente, dado que las intervenciones de los PROA pueden ser vistas como una pérdida de autonomía por parte del médico prescriptor, es fundamental que éstos estén implicados en las decisiones que se tomen y mantenerlos actualizados según los cambios en la política antibiótica del hospital, lo cual debería hacerse mediante la implantación de iniciativas orientadas a la educación sanitaria¹⁰.

2.5.3 Eficacia y seguridad de los PROA

Además de que existen pocos estudios que definan el valor de los PROA, sorprende el hecho de que no haya un consenso claro sobre los parámetros a utilizar para valorar la eficacia de estos programas. Algunos de los parámetros que se han sugerido son: ratio de aceptación por parte de los médicos prescriptores de las recomendaciones realizadas por el equipo, tiempo que pasa desde la recomendación hasta que se produce el cambio, mortalidad, mortalidad atribuible a la infección, estancia hospitalaria, estancia en UCI, ratios de infección recurrente, frecuencia con la que se realizan determinadas pruebas de laboratorio, uso de antibióticos y patrones de resistencia del propio hospital⁷⁷. En cuanto a los parámetros económicos debería valorarse no solo la diferencia de gasto en antimicrobianos antes y después de la implantación del PROA sino también los costes de implantación del programa, así como los costes por el tiempo invertido por parte de los miembros del equipo⁹⁰.

Una revisión muy reciente de la Cochrane destaca que los ensayos clínicos aleatorizados y controlados evidencian que las intervenciones realizadas por los miembros de los PROA son efectivas para incrementar el cumplimiento de las políticas antibióticas y para reducir la duración de los tratamientos antibióticos de una manera segura y sin aumentar la mortalidad. Además, estas intervenciones podrían ir asociadas a una reducción de la estancia hospitalaria⁹¹.

Las intervenciones de los PROA suponen beneficios económicos que pueden ser muy importantes para convencer a los directivos de los hospitales en cuanto a la implantación de estos programas^{92,93}. No obstante, el coste de mantenimiento del programa así como el coste de implantación del mismo raramente se describen en dichos estudios^{90,94}.

En cuanto a la seguridad de las intervenciones que forman parte de un PROA, se necesitan más estudios que aborden la frecuencia de reacciones adversas relacionadas con estas intervenciones, ya que en la mayor parte de estudios publicados no se describen estos efectos^{5,91,95}.

2.5.4 Situación de los PROA en EEUU, Europa y España

Como se ha comentado anteriormente, los PROA constituyen una estrategia fundamental para garantizar el uso apropiado de los antimicrobianos, minimizando así la aparición y diseminación de microorganismos resistentes. No obstante, su implantación presenta importantes diferencias según de qué país se trate y las características del hospital en cuestión.

Según datos de un estudio de evaluación de la situación de los PROA en EEUU del año 2013⁹⁶, sólo la mitad de los hospitales que respondieron a la encuesta tenían un PROA de manera formal. Independientemente de tener un PROA formalmente o no, un 96,4% de los hospitales reconocieron utilizar alguna de las siguientes técnicas: restricción de antibióticos, protocolos/guías clínicas, programas de terapia secuencial, optimización de dosis, desescalaje terapéutico, guía farmacoterapéutica, rotación de antimicrobianos y formularios para peticiones de determinados antimicrobianos. Los hospitales que reconocieron no disponer de un PROA señalaron el hecho de no disponer de suficiente personal y la falta de financiación como los principales motivos que impedían implantar el programa. En aquellos hospitales donde si existía un PROA, los profesionales que formaban parte del programa de optimización eran mayoritariamente médicos especialistas en enfermedades infecciosas, farmacéuticos clínicos especialistas en enfermedades infecciosas, especialistas en el control de la infección y microbiólogos clínicos.

Un estudio de características similares con datos procedentes de hospitales de más de 30 países de Europa⁹⁷, mostró que prácticamente la mitad de los centros no disponía de una comisión de antibióticos y los hospitales con menos de 500 camas eran los que menos probabilidades tenían de presentar dicha comisión. También mostró que solo un 57% de los hospitales disponía de una política de antibióticos por escrito y que era significativamente más presente en hospitales del norte y oeste de Europa respecto a los países del sur y sureste, y que hasta un 22% de los hospitales no tenían ni comisión de antibióticos ni una política de antibióticos por escrito. De éstos, la mitad de los hospitales procedían del sur o sureste de Europa. De forma similar a EEUU, algunos de los profesionales que formaban parte de la comisión de antibióticos eran microbiólogos/médicos especialistas en enfermedades infecciosas, farmacéuticos clínicos, intensivistas o especialistas en control de la infección.

Estudios independientes de países europeos de nuestro alrededor han mostrado que en Reino Unido hasta un 82% de los hospitales disponía de un PROA, destacando el hecho de que casi la mitad de los hospitales eran de menos de 500 camas. Los profesionales más representados en estos equipos fueron microbiólogos consultores, farmacéuticos clínicos especialistas en antimicrobianos y profesionales del control de la infección. Todos los PROA estaban implicados en la elaboración de políticas de antimicrobianos y prácticamente todos ellos en promocionar la adherencia a las guías y la restricción del uso de determinados antimicrobianos. En cuanto al tipo de hospital, los hospitales terciarios o aquellos con más de 500 camas se relacionaron más frecuentemente con la presencia de un PROA⁹⁸.

En 2015 se publicó una extensión del estudio anteriormente comentado, comparándose estos resultados de hospitales de Reino Unido con resultados procedentes de 51 hospitales de Irlanda. El 90% de estos últimos tenían menos de 500 camas y, a diferencia de Reino Unido, los PROA tan solo estaban implantados en la mitad de los hospitales. A pesar de que los microbiólogos consultores también predominaban en los hospitales con PROA, la figura del

farmacéutico clínico especialista en antimicrobianos estaba significativamente menos representada. Los hospitales irlandeses presentaban con menos frecuencia políticas de prescripción antimicrobiana, así como también auditaban la adherencia a dichas políticas menos frecuentemente. La falta de personal y recursos fueron los principales motivos descritos como causa de la baja implantación de los PROA en Irlanda⁹⁹.

Se han descrito resultados similares en Francia. Según una encuesta del año 2009¹⁰⁰ tan solo la mitad de los hospitales franceses encuestados disponía formalmente de un equipo multidisciplinar PROA. No obstante, la mayoría de los hospitales disponía de un comité de antibióticos, de una guía farmacoterapéutica que incluía antibióticos restringidos, y de protocolos clínicos por escrito donde se indicaba el manejo de la profilaxis antibiótica quirúrgica. Además, la práctica totalidad de los hospitales disponía de guías clínicas para abordar la primera línea de tratamiento antimicrobiano. Las principales figuras encargadas de la racionalización de estos fármacos fueron médicos consultores especialistas en antimicrobianos y farmacéuticos clínicos.

Mejores resultados obtienen los hospitales de Bélgica. Prácticamente todos los hospitales de cuidados agudos disponían de un PROA, con una media de 10 profesionales por equipo (hasta 28 miembros en un equipo). El 91,6% de hospitales disponía de guías de práctica clínica para tratamiento antibiótico empírico, el 75,9% tenía un listado de antimicrobianos restringidos que requieren aprobación previa y el 64,2% aplicaba estrategias tipo “prospective audit and feedback” a los facultativos prescriptores. A mayor número de camas disponibles, mayor grado de implantación de las actividades lideradas por el PROA y es que las intervenciones que requerían mayor interacción con los médicos prescriptores (y por lo tanto más tiempo y personal), fueron adaptadas mucho menos frecuentemente en hospitales con menos de 400 camas. Los principales miembros de estos equipos fueron médicos especialistas en enfermedades infecciosas, microbiólogos clínicos, profesionales del control de la infección y

farmacéuticos clínicos. Los autores sostienen que el éxito en la implantación de los PROA en Bélgica se debe a las ayudas económicas que han recibido los hospitales para dedicarse a estas actividades y al hecho de recibir respaldo legal por parte del gobierno¹⁰¹.

En España, en el año 2011 se publicaron datos de 78 hospitales españoles, la mitad de los cuales presentaban menos de 500 camas, y en los que se analizaban actividades relacionadas con los PROA¹⁰². Solo un 40% de estos hospitales reconoció disponer de un PROA y la actividad más frecuentemente realizada en estos programas fue la restricción al acceso de determinados antimicrobianos. En el 27% de los hospitales que tenían un PROA esta actividad estuvo coordinada por los servicios de Enfermedades Infecciosas y Farmacia Hospitalaria de forma conjunta, en el 19% fue actividad exclusiva del Servicio de Farmacia y en el 15% del Servicio de Enfermedades Infecciosas. El número de profesionales que participaron en los PROA osciló entre uno y más de cuatro, siendo la mediana de tres. Los profesionales más implicados en estas actividades fueron farmacéuticos clínicos, médicos infectólogos y microbiólogos. Los autores del artículo resaltan que los centros españoles que desarrollan estas actividades no disponen de un programa estructurado con objetivos ni gozan del apoyo institucional más adecuado¹⁰².

La situación en España, igual que en otros países de Europa resalta la necesidad imperiosa de potenciar la implantación de estos programas como una herramienta para mejorar los resultados clínicos de los pacientes, siendo recomendable que cada hospital desarrolle, según su infraestructura y características, estrategias específicas para optimizar el uso de antimicrobianos¹⁰³.

2.6 Rol del farmacéutico clínico en los PROA

Según la “American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)” los farmacéuticos clínicos tienen un rol crucial en la implantación de los PROA y en la participación en los programas de prevención y control de infecciones. Por su parte, la Unión Europea, en 1998 ya describió que los equipos PROA deberían establecerse en todos los hospitales y que éstos debían estar compuestos por farmacéuticos clínicos, microbiólogos y médicos especialistas en enfermedades infecciosas¹⁰⁴, por lo que en algunos países como Inglaterra se incrementó de manera importante el número absoluto de farmacéuticos clínicos especialistas en antimicrobianos entre los años 2005 y 2011¹⁰⁵.

Tanto en EEUU como en Europa, las responsabilidades de los farmacéuticos clínicos en estos equipos multidisciplinares incluyen^{106,107}:

- Promoción del uso óptimo de los fármacos antimicrobianos: selección apropiada de fármaco, dosis óptima, iniciación rápida de tratamiento, monitorización farmacocinética adecuada, desescalaje terapéutico, desarrollo de criterios de restricción para determinados antimicrobianos, protocolos de intercambio terapéutico, guías clínicas, políticas de prescripción de antimicrobianos y planes farmacoterapéuticos individualizados.
- Monitorización y seguimiento de las tendencias de prescripción de antimicrobianos y de la adherencia a las guías de práctica clínica. Cálculo de indicadores de calidad para dirigir mejoras en la prescripción antimicrobiana.
- Evaluación de la inclusión de nuevos antimicrobianos en la guía farmacoterapéutica del hospital, incluyendo la evaluación crítica de la evidencia disponible y su posicionamiento terapéutico.

- Reducción de la transmisión de infecciones: participación en equipos multidisciplinares para prevenir o reducir la transmisión de infecciones entre pacientes, trabajadores del centro sanitario y cualquier otra persona dentro del entorno sanitario.
- Promoción de la educación sanitaria: educación e información sobre los PROA, uso racional de antimicrobianos y programas de prevención y control de infecciones a profesionales sanitarios, pacientes y personas que entran en la institución sanitaria, a través de conferencias, charlas o participación en determinados fórums.
- Investigación clínica: ensayos clínicos con nuevos antimicrobianos y estudios que generen evidencia científica sobre los resultados asociados a los PROA.

Por lo tanto, mediante estas actividades enmarcadas en el contexto de un PROA, los farmacéuticos clínicos podrían contribuir a optimizar el tratamiento antimicrobiano, mejorar los resultados clínicos, promocionar el uso racional de los antimicrobianos, reducir el uso inapropiado de estos fármacos y potencialmente reducir el desarrollo y diseminación de los microorganismos resistentes¹⁰⁵.

En hospitales de tamaño reducido, el papel del farmacéutico dedicado a la optimización de los antimicrobianos puede ser de mayor relevancia que en los hospitales con mayor número de camas ya que éste podría revisar todas las prescripciones de antimicrobianos del hospital. En comparación a lo que ocurre en grandes hospitales, en hospitales de pequeño tamaño el farmacéutico clínico podría llevar a cabo discusiones clínicas cara a cara con personal médico y de enfermería que reforzaría el mensaje emitido. A diferencia de los médicos especialistas en enfermedades infecciosas o microbiólogos que pueden sufrir elevada presión asistencial, los farmacéuticos clínicos podrían tener el tiempo y las herramientas necesarias para monitorizar las prescripciones de antimicrobianos del hospital y hacer las recomendaciones apropiadas¹⁰⁸.

De hecho, se ha sugerido que el farmacéutico clínico podría desempeñar el papel de liderar y

organizar un PROA, y no es poco frecuente ver farmacéuticos clínicos liderando los PROA¹⁰⁹. Se ha estimado que los beneficios económicos derivados de estas intervenciones, aunque difícilmente cuantificables, estarían claramente por encima del salario del farmacéutico contratado¹⁰⁸.

2.7 Intervenciones de los PROA

Las intervenciones enfocadas a asegurar el uso óptimo de los antimicrobianos, que deberían poder llevarse a cabo en cualquier hospital, incluyen: optimización de dosis, desescalaje terapéutico, terapia secuencial, interrupción de tratamiento debido a duración excesiva, selección de antimicrobiano, y otras intervenciones.

2.7.1 Optimización de dosis

Tras la prescripción del antimicrobiano por el médico responsable del paciente, se deberá asegurar que se está utilizando la dosis e intervalo terapéutico óptimos que garanticen la administración efectiva, segura y responsable del fármaco. Hasta un tercio de todas las intervenciones realizadas por los PROA pueden ser de este tipo¹¹⁰.

Deberá ajustarse la dosis a las características individuales de los pacientes (edad, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, obesidad y otras comorbilidades), al tipo de infección (foco de infección, gravedad de la misma y microorganismo causante/sospechoso) y a las características del propio fármaco (interacciones con otros medicamentos y características farmacocinéticas/farmacodinámicas del antimicrobiano)¹¹¹.

En cuanto a las características farmacocinéticas/farmacodinámicas, éstas son muy importantes para conseguir niveles terapéuticos óptimos de antimicrobiano en sangre, hasta el punto que pueden aparecer microorganismos resistentes por el hecho de utilizar dosis bajas o incorrectas de fármaco¹⁰. Por ejemplo, en el caso de los aminoglucósidos habitualmente interesa obtener concentraciones altas de fármaco en sangre (mediante un intervalo posológico extendido), mientras que con los beta-lactámicos sería más aconsejable una administración en forma de perfusión continua. En este sentido, para determinados antimicrobianos y si el hospital dispone de las técnicas analíticas adecuadas, se puede utilizar la monitorización farmacocinética de concentraciones plasmáticas de fármaco en sangre que está especialmente recomendada en pacientes críticos¹¹².

2.7.2 Desescalaje terapéutico

Se podría definir desescalaje terapéutico como aquella intervención que permite utilizar de una forma racional antimicrobianos de amplio espectro como tratamiento empírico inicial para posteriormente cambiar a otro antimicrobiano de menos espectro. El principio de esta intervención busca permitir el uso de antimicrobianos de amplio espectro para aumentar las posibilidades de que todos los patógenos sospechosos causantes de la infección sean correctamente tratados de una forma rápida y efectiva. Esta estrategia está especialmente recomendada en el abordaje terapéutico de los pacientes críticos donde la selección del tratamiento antimicrobiano con un espectro suficientemente amplio y su inicio en la primera hora son esenciales para la vida del paciente¹¹³.

No existe un momento exacto en el que realizar el desescalaje terapéutico, sino que éste debe basarse en los resultados de los cultivos microbiológicos, la evolución clínica del paciente, así como otros hallazgos diagnósticos¹¹⁰. De modo general, varios estudios señalan el momento

idóneo pasados 2-5 días desde el inicio de tratamiento con el antimicrobiano de amplio espectro¹¹⁴⁻¹¹⁶. Además, al desescalar se debe también considerar la reducción del número de fármacos antimicrobianos del tratamiento activo del paciente, así como la reducción de la duración o interrupción del tratamiento antimicrobiano del paciente¹¹³.

Los factores que favorecen cumplir con la estrategia de desescalar terapéuticamente son la menor gravedad basal del paciente, una mejoría clínica importante en el momento de tener los resultados de los cultivos microbiológicos, cumplir con las guías clínicas de prescripción antimicrobiana y un tratamiento empírico inicial apropiado¹¹³.

Los factores que no favorecen el empleo de esta estrategia, incluyen las infecciones por microorganismos multiresistentes, infecciones polimicrobianas, las infecciones concomitantes múltiples y las infecciones con alto riesgo de ser causadas por patógenos no diagnosticados (por ejemplo infecciones intra-abdominales)¹¹³. También se han identificado factores relacionados con la práctica clínica como la falta de colaboración multidisciplinar, la falta de educación sanitaria a médicos junior, y miedo al fracaso terapéutico en pacientes críticos¹¹⁷.

A pesar de que algunos autores sostienen que el desescalaje terapéutico puede reducir la estancia hospitalaria¹¹⁷, los costes¹¹⁰ o la mortalidad¹¹⁸, una revisión sistemática reciente señala que no se puede afirmar categóricamente que esta estrategia permita reducir estas variables¹¹³.

2.7.3 Terapia secuencial

Es aquella estrategia que busca de forma general el cambio de tratamiento de vía parenteral a vía oral. Existen tres grandes procedimientos para realizarlo. El primero y más conocido, sería el cambio “directo” de la medicación parenteral a su equivalente terapéutico por vía oral. El segundo, el “switch therapy” consiste en el paso de un fármaco parenteral a otro vía oral,

siendo dos fármacos distintos pero de la misma familia farmacológica con similares efectos terapéuticos. Finalmente, el conocido como “step-down therapy” se basa en realizar el cambio de vía parenteral a vía oral utilizando un antimicrobiano de distinta familia farmacológica o de la misma familia pero ambos se administran a diferentes dosis, con diferente frecuencia de administración o poseen espectro antimicrobiano diferente¹¹⁹.

Los fármacos que se consideran ideales para realizar cualquiera de estos tres procesos son aquellos que presentan una elevada biodisponibilidad (mayor a 75%) como ocurre con las quinolonas (excepto norfloxacino), el cotrimoxazol, la doxiciclina, el metronidazol, el linezolid la clindamicina o el fluconazol^{65,120,121}, una frecuencia de administración por vía oral cómoda y que presenten buena tolerancia gastrointestinal¹¹⁹. Se ha descrito que si se dan estas condiciones y las condiciones clínicas del paciente lo permiten, la conversión de la vía parenteral a vía oral debería contemplarse a partir del tercer o cuarto día del inicio del tratamiento antimicrobiano por vía parenteral. Es importante que el paciente esté estable clínicamente y que no existan contraindicaciones que impidan realizar el cambio (trastornos de la absorción gastrointestinal o disfagia) o infecciones potencialmente graves (endocarditis o meningitis)¹¹⁰.

La aplicación de la terapia secuencial puede reducir la estancia hospitalaria, los costes (incluyendo ahorro del tiempo de dedicación por parte del personal de enfermería por presentar la vía oral menor complejidad de administración que la intravenosa), el riesgo de reacciones adversas asociadas a la vía intravenosa y un incremento de la movilidad del paciente¹¹⁰. No obstante, se han descrito algunos factores que pueden dificultar la conversión oral automática por parte del médico¹²², como la presión ejercida por el paciente para recibir el tratamiento antimicrobiano por vía parenteral y el miedo del médico prescriptor a recibir quejas o demandas por no satisfacer las necesidades del paciente. También puede que exista una falta de priorización de la terapia secuencial como estrategia terapéutica debida a una

falta de monitorización de la prescripción o a la priorización de otras intervenciones. Por último la aplicación de la terapia secuencial puede estar dificultada por la falsa creencia popular (tanto por parte de pacientes como de algunos médicos prescriptores) sobre la teórica mayor potencia terapéutica de la administración intravenosa de antimicrobianos respecto a la vía oral. En este sentido, la aplicación de las intervenciones del PROA pueden resultar clave para promocionar esta estrategia dado que las intervenciones persuasivas dirigidas a abordar los factores que dificultan realizar la conversión oral pueden tener un importante efecto a largo plazo que ayude a cambiar los hábitos de los médicos prescriptores¹²².

2.7.4 Interrupción de tratamiento debido a duración excesiva

La evidencia científica muestra que se podría reducir la duración de numerosos tratamientos antimicrobianos en muchas indicaciones en la práctica clínica asistencial. Por ejemplo, en Europa la mayoría de profilaxis quirúrgicas son innecesariamente prolongadas durante más de 24 horas¹³. Se sostiene que la duración de los tratamientos está bien establecida para la mayoría de indicaciones (neumonía, endocarditis, profilaxis quirúrgica, etc.) y ésta debería ser extendida solo en casos muy puntuales¹¹⁰ ya que el tratamiento antibiótico excesivamente prolongado se ha asociado a un aumento de mortalidad¹²³.

Las intervenciones del PROA en este sentido deberían ir enfocadas a la revisión de los tratamientos activos y a la aplicación de las recomendaciones según las guías de práctica clínica locales en el caso de que estas contemplen la duración del tratamiento anti-infeccioso según el diagnóstico del paciente. También debería contemplarse la posibilidad de utilizar biomarcadores tales como la procalcitonina que está especialmente indicado en casos donde exista incerteza clínica. Cumplir con la correcta duración del tratamiento antimicrobiano podría resultar en una reducción del uso de antimicrobianos, reacciones adversas y costes.

Además, al reducir la presión selectiva sobre ciertos antimicrobianos es esperable que se minimice el riesgo de aparición de resistencias¹¹⁰.

2.7.5 Selección de antimicrobiano

Otra de las funciones del PROA es asegurar que el tratamiento antimicrobiano seleccionado es el más apropiado para tratar el proceso infeccioso del paciente.

Existen distintos motivos que requieran un cambio del antimicrobiano seleccionado inicialmente. Por un lado, que el fármaco prescrito por el médico responsable del paciente no se adhiera a la guía farmacoterapéutica del hospital y sea necesario seleccionar otro distinto. Por otro lado, que el antimicrobiano elegido por el médico prescriptor esté disponible en el hospital pero que su utilización no se esté realizando acorde a las guías de práctica clínica establecidas (locales, nacionales, internacionales) o no se adecue a la situación clínica y otros tratamientos del paciente (contraindicaciones, interacciones con otros fármacos, etc.). El equipo del PROA en estos casos deberá tener en cuenta las características del microorganismo causante/sospechoso de la infección así como las condiciones clínicas del paciente a tratar¹¹⁰.

Los PROA pueden mejorar la selección del antimicrobiano a través de la creación de programas electrónicos de ayuda a la decisión clínica que pueden disminuir costes y estancia hospitalaria y ayudar a elegir el tratamiento antimicrobiano más apropiado^{124,125}. Es especialmente importante que el tratamiento antibiótico inicial sea el más apropiado, ya que junto con un rápido diagnóstico de la infección, constituyen los dos factores clave que tendrán una clara relación directa con la mortalidad del paciente¹²⁶. Se sostiene que la constitución de equipos multidisciplinares PROA redundará en una mejor selección del tratamiento antimicrobiano tanto empírico como definitivo⁸⁸.

2.7.6 Otras intervenciones

Existe otro tipo de intervenciones que pueden ser realizadas por el equipo PROA. En primer lugar, recomendar la suspensión de tratamiento antibiótico cuando no haya evidencia de que exista infección bacteriana, o cuando exista una duplicidad terapéutica. La duplicidad terapéutica consiste en el tratamiento con dos fármacos de la misma familia farmacológica sin que suponga ningún beneficio clínico pero que aumenta el riesgo de reacciones adversas para el paciente¹²⁷. En segundo lugar, el equipo del PROA funcionará como equipo consultor en antimicrobianos para todos los profesionales sanitarios del hospital. En este sentido, los profesionales implicados en el equipo resolverán consultas realizadas tanto por parte del personal médico como de enfermería¹²⁸, relacionadas con reacciones adversas, biodisponibilidad de antimicrobianos, interacciones farmacológicas, ajustes de dosis en insuficiencia renal, normas para la dilución y administración de antimicrobianos, etc. Por último, el equipo del PROA deberá promocionar y potenciar la educación sanitaria en relación al uso de antimicrobianos a través de sesiones al personal del hospital o difusión de alertas sanitarias, entre otras. Junto con el resto de intervenciones de los PROA, los beneficios derivados de la resolución de consultas y de la educación sanitaria redundarán en un mejor manejo de los antimicrobianos lo que supondrá beneficios para el paciente y para el hospital y permitirá preservar la actividad de los antimicrobianos evitando la propagación de resistencias¹²⁹.

3. HIPÓTESIS

La implicación de un farmacéutico clínico ya sea como miembro de un Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA) o como responsable de la implantación de protocolos de actuación similares a los PROA en hospitales de pequeño-mediano tamaño, redundará en una reducción en el consumo de antimicrobianos y los costes asociados al uso de los mismos.

4. OBJETIVOS

Para poder comprobar la hipótesis planteada se llevó a cabo un estudio de revisión sistemática y un estudio experimental con los siguientes objetivos cada uno de ellos:

Objetivo principal de la revisión sistemática:

Evaluar los beneficios de la implantación de los PROA en hospitales de pequeño-mediano tamaño (< 500 camas) donde participen activamente farmacéuticos clínicos.

Como objetivos concretos se plantearon:

- Evaluar el grado de implantación de los PROA en hospitales de pequeño-mediano tamaño con participación activa de un farmacéutico clínico.
- Analizar los beneficios derivados de la implantación de estos programas a nivel microbiológico.
- Examinar los beneficios derivados de la implantación de estos programas a nivel clínico.
- Revisar los beneficios derivados de la implantación de estos programas a nivel económico.

Objetivo principal del estudio experimental:

Evaluar los beneficios de la implantación de protocolos de actuación similares a los PROA en un hospital de pequeño tamaño por un farmacéutico clínico.

Como objetivos concretos se plantearon:

- Describir cualitativa y cuantitativamente las intervenciones farmacéuticas dirigidas a optimizar el tratamiento antimicrobiano en un período de dos años en un hospital de pequeño tamaño que carece de PROA.
- Estudiar la aceptación de las intervenciones sugeridas por el farmacéutico clínico por parte del personal médico prescriptor.

- Evaluar los cambios en la utilización de antimicrobianos específicos derivados de las intervenciones farmacéuticas realizadas.
- Calcular los beneficios económicos para el hospital derivados de los cambios en la utilización de los antimicrobianos tras realizar las intervenciones farmacéuticas.

5. ARTÍCULO DE REVISIÓN SISTEMÁTICA

**A SYSTEMATIC REVIEW OF INPATIENT
ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAMMES
INVOLVING CLINICAL PHARMACISTS IN SMALL-
TO-MEDIUM-SIZED HOSPITALS**

Mas-Morey P, Valle M.

European Journal of Hospital Pharmacy

2018;25:e69-e73

A systematic review of inpatient antimicrobial stewardship programmes involving clinical pharmacists in small-to-medium-sized hospitals

Pedro Mas-Morey,^{1,2} Marta Valle^{2,3}

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/ejhp-2017-001381>).

¹Department of Pharmacy, Hospital Quirónsalud Palmaplanas, Palma de Mallorca, Balearic Islands, Spain

²Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

³Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modelling and Simulation, Sant Pau Institute of Biomedical Research (IIB-Sant Pau), Barcelona, Spain

Correspondence to

Dr Marta Valle,
Pharmacokinetic/
Pharmacodynamic Modelling
and Simulation, Institut de
Recerca HSCSP, Hospital de
la Santa Creu i Sant Pau,
167 08025 Barcelona, Spain;
mvallec@santpau.cat

Received 11 August 2017

Revised 5 October 2017

Accepted 10 October 2017

Published Online First

16 December 2017

EAHP Statement 4: Clinical
Pharmacy Services.

ABSTRACT

Objective Antimicrobial stewardship programmes (ASPs) have been widely implemented in large hospitals but little is known regarding small-to-medium-sized hospitals. This literature review evaluates outcomes described for ASPs participated in by clinical pharmacists and implemented in small-to-medium-sized hospitals (<500 beds).

Methods Following PRISMA principles, PubMed and Cochrane Library databases were searched in early 2016 for English language articles describing implementation and outcomes for inpatient ASPs participated in by clinical pharmacists in small-to-medium-sized hospitals. Each included study was required to include at least one of the following outcomes: microbiological outcomes, quality of care and clinical outcomes or antimicrobial use and cost outcomes.

Results We included 28 studies from 26 hospitals, mostly American or Canadian. Most cases (23 studies) consisted of time-series comparisons of pre- and post-intervention periods. Of the 28 studies analysed, 8 reported microbiological outcomes, 21 reported quality of care and clinical outcomes, and 27 reported antimicrobial use and cost outcomes. Interventions were not generally associated with significant changes in mortality or readmission rates but were associated with substantial cost savings, mainly due to reduced use of antibiotics or the use of cheaper antibiotics.

Conclusion As far as we are aware, ours is the first systematic review that evaluates ASPs participated in by clinical pharmacists in small-to-medium-sized hospitals. ASPs appear to be an effective strategy for reducing antimicrobial use and cost. However, the limited association with better microbiological, care quality and clinical outcomes would highlight the need for further studies and for standardised methods for evaluating ASP outcomes.

INTRODUCTION

Antimicrobial resistance is a growing health problem worldwide that urgently needs to be tackled. Several studies have demonstrated that up to 50% of antimicrobial prescriptions in Europe and the USA are considered inappropriate.¹ Infections involving multidrug-resistant microorganisms and *Clostridium difficile* have been shown to increase hospital stays, healthcare costs and mortality,² and to be associated with misuse and overuse of certain antibiotics.^{3–5} Additionally, the decreased use of restricted agents is associated with a parallel increase in the prescription of other antimicrobials that may facilitate the development of yet other

types of resistant microorganisms, a phenomenon known as ‘squeezing the balloon’.^{6,7}

A tool for rationalising antibiotic use in health-care facilities is an antimicrobial stewardship programme (ASP), defined as an ongoing effort by a hospital to optimise antimicrobial use in order to improve patient outcomes, reduce adverse events associated with antimicrobial use (including antimicrobial resistance) and ensure cost-effective therapy.⁸ ASPs, implemented through multidisciplinary teams, monitor all aspects of antibiotic use – from selection and indication to factors related with time – but focus especially on four main measures: antibiotic use, clinical parameters, antibiotic resistance and cost.⁹ Guidelines published by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) indicate that ASP teams should include, as core members, an infectious disease physician and a clinical pharmacist with training in infectious diseases.¹⁰ Two types of interventions have been described for an ASP: in formulary restriction with prior authorisation, antibiotics are administered according to a certain set of patient- or antibiotic-specific criteria, whereas in prospective auditing with feedback, ASP team members interact directly with prescribers to optimally tailor antimicrobial therapy to each patient after initial drug prescription and dispensation.¹¹ A Cochrane systematic review states that it remains unclear which of the interventions is better since no direct comparison has been made between them.¹²

ASPs to date have typically been implemented in large teaching hospitals with substantial financial and human resources. However, for two time periods (2000–2004 vs 1990–1994), it has been shown that the greatest increase in multidrug-resistant microorganisms such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* was in hospitals with fewer than 200 beds.¹³ Community hospitals thus need to develop strategies adapted to their size, staffing and infrastructure as well as to specific and localised patterns of resistance.¹⁴

Clinical pharmacists are likely to play a greater role in community hospitals since they may personally review all antimicrobial prescriptions and hold face-to-face discussions with medical and nursing staff and so reinforce the message.¹⁵ Although infectious-disease clinical pharmacists may have several antimicrobial-related tasks (eg, producing evidence-based prescribing guidelines, educating prescribers in the prudent use of antimicrobials, supporting prescribers in optimising antimicrobial therapy for



To cite: Mas-Morey P, Valle M. *Eur J Hosp Pharm* 2018;**25**:e69–e73.

6. ARTÍCULO ORIGINAL

**IMPACT OF CLINICAL PHARMACIST
INTERVENTION ON ANTIMICROBIAL USE IN A
SMALL 164-BED HOSPITAL**

**Mas-Morey P, Ballesteros-Fernández A,
Sanmartín-Mestre E, Valle M.**

European Journal of Hospital Pharmacy

2018;25:e46-e51

Impact of clinical pharmacist intervention on antimicrobial use in a small 164-bed hospital

Pedro Mas-Morey,^{1,2} Alfonso Ballesteros-Fernández,³ Elisabet Sanmartin-Mestre,¹ Marta Valle^{2,4}

¹Department of Pharmacy, Hospital Quirón Salud Palmaplanas, Palma de Mallorca, Spain

²Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

³Department of Internal Medicine, Hospital Quirón Salud Palmaplanas, Palma de Mallorca, Spain

⁴Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modelling and Simulation, Sant Pau Biomedical Research Institute (IIB Sant Pau), Barcelona, Spain

Correspondence to

Dr Marta Valle, Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modelling and Simulation, Sant Pau Biomedical Research Institute (IIB Sant Pau), Av Sant Antoni M Claret 167, 08025 Barcelona, Spain; mvallec@santpau.cat

Received 11 May 2017

Revised 21 July 2017

Accepted 3 October 2017

Published Online First

1 November 2017

EAHP Statement 4: Clinical Pharmacy Services.

ABSTRACT

Objectives To study the impact of clinical pharmacist interventions (PIs) on antimicrobial prescriptions in terms of physician acceptance rates, clinical benefits and antimicrobial use/cost outcomes.

Methods This study retrospectively analysed the impact of antimicrobial PIs over a 2-year period (October 2012 to October 2014) in a private non-teaching 164-bed hospital without a formal antimicrobial stewardship programme. Excluded from the study were outpatients and patients admitted to the intensive care unit or the emergency department. The PIs focused on appropriate indication and appropriate dosage; drug adverse events, allergies, intolerance and interactions; sequential therapy; therapeutic de-escalation; excessive duration of treatment and therapeutic drug monitoring. Carbapenems and linezolid were classified as special-vigilance drugs. Amoxicillin-clavulanic, piperacillin-tazobactam and vancomycin were classified as preferred drugs. Clinical benefits evaluated in accordance with internal guidelines, were classified as enhancing appropriate antimicrobial prescription or potentially reducing toxicity. Antimicrobial use and expenditure were compared with that of the previous 2-year period.

Results 386 PIs were implemented in 303 patients. The overall acceptance rate was 83.4%. The acceptance rate for appropriate prescription PIs was significantly lower than for toxicity PIs (73.7% vs 90.9%; $p < 0.0001$). Significant reductions in the use of special-vigilance drugs (from 39.9 (22.2–86.0) to 28.0 (6.0–43.4) defined daily doses (DDD)/1000 patient-days; $p = 0.0003$) were seen and increases in the use of piperacillin-tazobactam (from 13.2 (0–22.9) to 17.2 (6.9–44.8) DDD/1000 patient-days; $p = 0.007$) and of cephalosporins (from 123.5 (61.8–196.6) to 149.1 (80.3–228.2) DDD/1000 patient-days; $p = 0.027$). Overall cost savings were 5.1%.

Conclusions PIs on antimicrobial prescriptions may be effective in enhancing appropriate use of antimicrobials, reducing their toxicity, reducing the use of special-vigilance drugs and reducing overall antimicrobial cost.

INTRODUCTION

Rational use of antimicrobial drugs is of paramount importance in avoiding antimicrobial resistance (AMR), one of the greatest threats to public health worldwide, due to its associated morbidity, mortality and healthcare costs.¹ The development and distribution of clinical practice guidelines adapted to local needs and adherence to them is essential to prevent the emergence of AMR and to ensure judicious use of antimicrobials,² yet a

multicentre study has shown that 37.8% of antibiotic use in European hospitals does not comply with local guidelines.³ Antibiotic resistance rates vary in Europe, with the highest rates reported for Greece, Portugal, Italy and Spain, where antibiotic consumption is higher than for their northern counterparts.⁴

Antimicrobial stewardship programmes (ASPs) are a promising strategy for dealing with AMR.⁵ An ASP is defined as an ongoing effort by a healthcare institution to optimise antimicrobial use by hospitalised patients in order to improve patient outcomes, reduce adverse events associated with antimicrobial use (including AMR) and ensure cost-effective treatment.⁶ It is less likely that small community hospitals can implement a formal ASP, so they continue to represent one of the last frontiers for ASPs.⁷ In small hospitals without a formal ASP, the clinical pharmacist can play a key role in monitoring antimicrobial prescriptions and in advising and educating medical and nursing staff.⁸ Such clinical pharmacist interventions (PIs) can optimise antimicrobial use, improve outcomes, promote rational prescribing, reduce inappropriate use and, ultimately, potentially slow down the spread of AMR.⁹ The importance of PIs in validating medication has been previously documented, with systemic antimicrobials named as one of the drug categories with the highest frequency of PIs.¹⁰

There are two main classes of antibiotics: narrow-spectrum antibiotics, which target specific bacteria (identified through laboratory methods using patient swabs), and broad-spectrum antibiotics, which are presumably active against multiple bacteria. Increased antibiotic consumption accelerates the development of resistance, where bacteria mutate making the antibiotics less effective; consequently, antibiotic monitoring is of paramount importance. Although ASPs can address rational antimicrobial use overall or specific antimicrobials,¹¹ the initial primary goal should be to monitor the laboratory report on bacteria and to recommend narrow-spectrum antibiotics. The purpose is to prevent indiscriminate use of broad-spectrum antibiotics that are active against multidrug-resistant bacteria, so that these drugs can be kept in reserve as last-resort antibiotics.¹²

Carbapenems and linezolid are broad-spectrum antibiotics used to fight multidrug-resistant microorganisms. Carbapenems, in particular, are usually reserved as a last-resort treatment against multidrug-resistant Gram-negative bacilli. However, several studies have shown a significant correlation between recent use of certain antibiotics, including



To cite: Mas-Morey P, Ballesteros-Fernández A, Sanmartin-Mestre E, et al. *Eur J Hosp Pharm* 2018;**25**:e46–e51.

7. DISCUSIÓN

El presente trabajo muestra que, aunque los PROA se aplican de manera más o menos rutinaria en hospitales de gran tamaño, en hospitales de pequeño o mediano tamaño su implantación es limitada, a la vista de los resultados de la revisión sistemática realizada, donde tan sólo se han encontrado datos acerca de la implantación de estos programas en 26 hospitales de pequeño-mediano tamaño con participación activa de un farmacéutico clínico. A pesar de ello, los resultados indican que los PROA en los que participe este profesional representan una estrategia efectiva para reducir el uso y el coste asociado a los fármacos antimicrobianos. Aunque idealmente habría que instaurar PROA, debido al elevado coste económico que puede suponer y debido a la falta de personal, a veces se pueden implantar protocolos de actuación similares a los PROA, en los que participen de forma activa farmacéuticos clínicos. El estudio experimental del presente trabajo, ha mostrado que la implantación de protocolos de actuación similares a los PROA permiten obtener un uso más racional y adecuado de terapias antimicrobianas, con una buena aceptación por parte de los médicos prescriptores, y que se traducen en un descenso de la toxicidad asociada al uso de antimicrobianos, en una reducción del uso de antibióticos denominados de "especial vigilancia" y con todo ello ayudan a disminuir el coste total de los antimicrobianos usados.

En el estudio experimental de esta tesis se realizaron 386 intervenciones farmacéuticas durante un periodo de dos años. A pesar de que el número de intervenciones realizadas depende del tiempo estudiado, de los hospitales y de la fecha en que se hagan los estudios, este valor es similar al número de recomendaciones realizadas por otros hospitales durante el mismo periodo de tiempo en el contexto de un PROA formal identificados durante el proceso de revisión sistemática^{130,131}. En cuanto al tipo de intervención, la recomendación que se propuso con mayor frecuencia fue ajuste de dosis de antimicrobiano por insuficiencia renal. Otros estudios desarrollados en hospitales con menos de 500 camas y participación del farmacéutico clínico fuera del contexto de un PROA formal también destacan la importancia de las intervenciones destinadas al ajuste de dosis de antimicrobianos en insuficiencia renal^{132,133}.

Once de los estudios incluidos en la revisión sistemática señalan explícitamente el ajuste de dosis de antimicrobiano por insuficiencia renal como una de las intervenciones realizadas por parte del PROA^{71,130,134-142}. No obstante, tan solo cuatro de estos estudios cuantificaron la proporción de estas intervenciones respecto al número total de recomendaciones y ésta fue inferior a la detectada en el estudio experimental^{130,136,138,140}. En tres supuso un porcentaje inferior al 5%^{136,138,140} y en el estudio de Fukuda y cols. (2014) representó un 14,4% del total¹³⁰. Se ha visto que las intervenciones farmacéuticas en pacientes con insuficiencia renal crónica tienen una correlación positiva con los resultados clínicos de los pacientes al reducir hospitalizaciones, mortalidad en pacientes con nefropatía diabética, o mejorar el tratamiento de la anemia¹⁴³. Sería por lo tanto recomendable que los médicos prescriptores recibieran formación farmacológica por parte de los farmacéuticos clínicos en relación a la dosificación de antimicrobianos en pacientes con insuficiencia renal.

Las intervenciones farmacéuticas propuestas en el estudio experimental tuvieron una aceptación elevada (83,4%), muy similar a la descrita en algunos estudios incluidos en la revisión sistemática donde esta aceptación oscila entre un 74% y un 89%^{71,131,135,139,144-146}. Tan solo cuatro de los estudios incluidos en la revisión sistemática describieron una aceptación superior al 90%^{128,137,138,140} y ningún estudio refirió una aceptación inferior al 50%. En cuanto a la aceptación por tipo de intervención, en el estudio experimental se observó que aquellas recomendaciones dirigidas a ajustar la dosis de antimicrobiano por insuficiencia renal tuvieron una aceptación muy elevada (92,5%) que coincide con el descrito por Fukuda y cols. (2014) para este tipo de intervenciones (89,6%)¹³⁰. En este sentido es destacable que la aceptación fue mayor cuando la intervención estaba enfocada a reducir la toxicidad del fármaco antimicrobiano que cuando iba dirigida a conseguir una prescripción más apropiada. Aunque esto no es de extrañar, ya que ha sido descrito por otros autores¹⁴⁷ y podría estar motivado por el hecho de que los médicos prescriptores perciben una mayor necesidad de aceptación de la recomendación farmacéutica cuando hay riesgo de toxicidad farmacológica. En este sentido,

el tipo de intervención farmacéutica con el grado de aceptación más bajo (inferior a 50%) fue aquella en la que se recomendó realizar un aumento de dosis en pacientes con obesidad, probablemente debido a que los médicos prescriptores consideraron que el incremento de dosis de antimicrobiano podría exponer al paciente a un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas. Este hecho debe tomarse con mucha precaución ya que se ha visto que no cumplir con la duración recomendada del tratamiento antibiótico o utilizar dosis subterapéuticas de fármaco exponen a las bacterias a concentraciones bajas de antibiótico y eso contribuye a que el microorganismo se vuelva resistente al tratamiento¹⁰.

Veintiséis de los estudios incluidos en la revisión sistemática con un PROA formal como nuestro estudio experimental supusieron una reducción del gasto hospitalario. En el estudio experimental, la elevada aceptación de las intervenciones farmacéuticas propuestas por parte de los médicos prescriptores, se acompañó de cambios en el uso de los antibióticos utilizados en el hospital, sin que ello supusiera la aparición de reacciones adversas. El uso de los antibióticos de "especial vigilancia" (carbapenems y linezolid) se redujo hasta en una tercera parte, lo que supuso una reducción del gasto económico para el hospital y podría también generar beneficios para la sociedad al mantener estos antibióticos como último recurso terapéutico, ya que ayudaría a no generar resistencias por sobreutilización de estos fármacos. A pesar de que en el estudio experimental se optó por una estrategia parecida a la de "prospective audit and feedback" y se evitó la restricción estricta de los antibióticos de "especial vigilancia", se detectó una reducción de estos fármacos asociada a un incremento en el uso de piperacilina-tazobactam y cefalosporinas. Dos estudios incluidos en la revisión sistemática realizados en el contexto de un PROA formal en hospitales de adultos de tamaño similar obtuvieron resultados parecidos: un descenso en el uso de carbapenems acompañado de un aumento en el uso de piperacilina-tazobactam¹²⁸ y un descenso en el uso de varios antibióticos incluyendo carbapenems y linezolid asociado a un incremento en el uso de cefalosporinas⁷¹. Hay que tener en cuenta que en el estudio experimental para calcular las

Dosis Diarias Definidas se utilizaron datos de unidades de antimicrobianos compradas e idealmente deberían utilizarse datos de unidades dispensadas o administradas. En este caso al ser un hospital de pequeño tamaño con muy poco stock inmovilizado el hecho de utilizar datos de unidades compradas no debería alterar de forma significativa los resultados obtenidos.

Como se ha comentado anteriormente, la alta aceptación de las intervenciones farmacéuticas realizadas asociadas a un descenso en el uso de los antibióticos de “especial vigilancia” supuso un ahorro económico para el hospital. No obstante, este ahorro económico fue inferior al hallado en los dos estudios de la revisión sistemática que obtuvieron resultados similares en cuanto a los cambios en la utilización de antibióticos^{71,128}. El motivo posiblemente se deba a que en estos dos estudios se trató de PROA constituidos formalmente centrados en racionalizar el uso de un mayor número de antimicrobianos. Otro estudio incluido en la revisión sistemática describe un coste medio en antimicrobianos por 1000 estancias hospitalarias durante el período pre-intervención muy similar al determinado en el estudio experimental. No obstante, los autores hallaron un descenso en el coste por estancia hospitalaria durante el periodo post-intervención muy superior al determinado en nuestro estudio¹³⁰. Se debe considerar que el análisis económico realizado en el estudio experimental se hizo en base a los datos de compras de antimicrobianos para todo el hospital (incluida UCI y urgencias) por lo que el ahorro calculado en antimicrobianos hubiese sido más importante si las intervenciones farmacéuticas también hubiesen incluido pacientes de ambos servicios. Además, en el estudio experimental, a pesar de que al evaluar el coste de los antimicrobianos se ajustó el precio de cada fármaco a un año concreto, para evitar las fluctuaciones de precio derivadas del lanzamiento de nuevos genéricos o de las negociaciones con proveedores, no se tuvo en cuenta el tiempo invertido para realizar cada intervención farmacéutica. Idealmente este aspecto, junto al salario del farmacéutico, debería valorarse ya que el tiempo que dedica este profesional a las intervenciones antimicrobianas no puede dedicarlo a otras actividades clínicas⁹⁰. A pesar de estas limitaciones, teniendo en cuenta los resultados globales de la

revisión sistemática realizada, en los hospitales de pequeño-mediano tamaño los beneficios económicos o los cambios en la utilización de antimicrobianos derivados de la implantación del PROA parecen evidentes. Estos resultados concuerdan con los hallados en otras revisiones sistemáticas donde se sostiene que, de forma general, los PROA se asocian a importantes ahorros económicos para los hospitales independientemente de su tamaño y parecen no causar reacciones adversas^{92,93}. De los 28 estudios incluidos en la presente revisión sistemática, tan solo uno¹³⁶ no evaluó estos parámetros económicos o de utilización de antimicrobianos y tan solo otro concluyó que estos beneficios son limitados¹⁴⁸. El resto de artículos describieron descensos importantes en el uso de antimicrobianos, ahorros económicos derivados de las intervenciones del PROA o ambos resultados. Sería interesante conocer si estos ahorros económicos se asociaron siempre a un correcto seguimiento de las guías clínicas de los hospitales, algo que se desconoce ya que no todos los estudios definen el motivo por el que se realizaron los cambios de antimicrobianos. El coste de implantación y mantenimiento del PROA no se valoró en los estudios y cada uno de ellos utilizó diferentes variables para evaluar los beneficios económicos del programa. Una reciente revisión sistemática señala que sin esta información es imposible comparar los diferentes resultados obtenidos en estos estudios o sacar conclusiones generales respecto los beneficios económicos derivados de los PROA⁹⁰, lo que sugiere que es necesaria una mayor investigación en este campo.

En cuanto a los cambios en la utilización de los antimicrobianos, la sobreutilización de fluoroquinolonas y cefalosporinas se ha asociado a la proliferación de microorganismos resistentes como MRSA, BLEEs y bacterias carbapenem-resistentes, por lo que el aumento significativo en la utilización de las cefalosporinas encontrado en nuestro estudio experimental, que podría estar asociado al descenso en el uso de linezolid, carbapenems y ampicilina, debería considerarse con precaución. Borde y cols. (2015) demostraron que en un hospital con menos de 200 camas en el que se llevó a cabo un PROA dirigido a racionalizar el

uso de las fluoroquinolonas y las cefalosporinas se redujo el uso de estos antibióticos en más de un 30%¹⁴⁹. Sugerimos por tanto la necesidad de establecer estrategias donde se incluya una especial vigilancia de estos antibióticos, además de linezolid y carbapenems, cuando no se puedan establecer PROA como primer paso para optimizar el uso de los antimicrobianos en un hospital de pequeño tamaño.

El principal objetivo de las intervenciones dirigidas a optimizar el uso de antimicrobianos es mejorar los resultados clínicos (tanto terapéuticos como de reacciones adversas) de los pacientes con infecciones. En el estudio experimental no hay constancia de que ninguna intervención farmacéutica causara reacción adversa alguna para los pacientes. No obstante, no se pudieron cuantificar las variables de mortalidad, reingresos o estancia hospitalaria por lo que se desconoce si las intervenciones realizadas tuvieron algún impacto sobre estas variables. A la vista de los resultados obtenidos por otros estudios en el contexto de las intervenciones de un PROA, es difícil que las intervenciones propuestas pudieran repercutir de alguna manera sobre estas variables clínicas. En este sentido, si tenemos en cuenta los artículos incluidos en la revisión sistemática las variables clínicas como los cambios en las tasas de mortalidad, estancia hospitalaria o reingresos se describieron escasamente y cuando lo hicieron no se detectó correlación estadísticamente significativa entre ellos. Tan solo un estudio encontró una asociación entre la implantación del PROA y un descenso en las tasas de mortalidad¹⁵⁰ y un total de tres estudios relacionaron las intervenciones del PROA con un descenso en la estancia hospitalaria^{128,135,150}. Se ha descrito que en la mayoría de hospitales, independientemente de su tamaño, la implantación de un PROA no se asocia a cambios en la mortalidad o reingresos hospitalarios y se dan resultados variables en cuanto a cambios en las estancias hospitalarias^{92,93,151}. El hecho de que los PROA no estén asociados a aumentos en las tasas de mortalidad o reingresos hospitalarios es especialmente importante ya que sugeriría que estos programas no son dañinos para los pacientes y pueden aportar un ahorro económico para el hospital. En cualquier caso, se necesita realizar ensayos clínicos controlados que evalúen la

seguridad de las intervenciones PROA ya que las intervenciones restrictivas del PROA podrían ocasionar retrasos en la administración de la primera dosis del antibiótico restringido lo que puede suponer graves consecuencias para el paciente⁹¹.

Otro objetivo tras la implantación de un PROA es obtener beneficios microbiológicos para el hospital. Los beneficios microbiológicos derivados de las intervenciones de un PROA se podrían definir como la mejoría en la sensibilidad de ciertas bacterias a determinados antibióticos o la disminución en la incidencia de microorganismos resistentes (por ejemplo microorganismos carbapenem-resistentes o linezolid-resistentes) y *Clostridium difficile*. Dichos beneficios no se evaluaron en el estudio experimental, aunque difícilmente las intervenciones del farmacéutico clínico podrían haber tenido un efecto en estos parámetros por diferentes motivos. En primer lugar, debido a la baja incidencia actual de microorganismos linezolid-resistentes. En segundo lugar, debido a que las intervenciones no se centraron en reducir el uso de todos los antibióticos en general, sino solamente aquellos considerados de “especial vigilancia”, lo que estaría recomendado si el objetivo fuera disminuir la incidencia de *Clostridium difficile*. Por último, debido a la presencia de otras medidas de control infeccioso presentes en el hospital que podrían actuar como factores de confusión al evaluar el efecto de las intervenciones farmacéuticas¹⁵². Aunque en algunos estudios de la revisión sistemática con PROA implantados si se valoran los efectos microbiológicos derivados de la implantación del mismo, debido a que estos resultados son dispares entre los estudios no se puede dar un motivo concreto por el cual se produce una mejoría a nivel microbiológico, ya que en algunos estudios se obtiene un descenso significativo en la tasa anual de *Clostridium difficile*^{134,153}, en otros un descenso en el número de pacientes con *Enterococcus* spp. vancomicina-resistente¹³⁷, algunos proponen un descenso de las tasas de MRSA^{130,150} y otros hablan de un descenso en la tasa de *Pseudomonas* spp. carbapenem-resistente asociado a un descenso en el uso de carbapenems y un incremento en la tasa de microorganismos ceftazidima-resistentes asociado al incremento en el uso de las cefalosporinas³⁷. Este último resultado muestra que durante la implantación del

PROA habría que tener cuidado con la posibilidad de que se desarrolle el denominado “squeezing the balloon effect” que representa el daño colateral provocado tras la reducción de una clase específica de antibiótico asociado al aumento en el uso de otro diferente.

Los hospitales de pequeño-mediano tamaño debido a su falta de recursos humanos o económicos pueden tener dificultades para la implantación del PROA en todas las unidades del hospital. Por ello, en el estudio experimental, debido al bajo número de farmacéuticos clínicos, las intervenciones farmacéuticas se enfocaron a pacientes ingresados en planta quedando excluidos aquellos que pertenecían a UCI o Urgencias. De igual modo, la gran mayoría de los estudios incluidos en la revisión sistemática también incluyen a los pacientes ingresados en las plantas de hospitalización. Aunque esta situación represente una limitación del estudio, se ha descrito que si el programa no puede instaurarse en todos los servicios del hospital, ya sea por falta de personal o por motivos logísticos, se deberían priorizar algunos servicios específicos⁷⁷. Esta misma situación se da también en la instauración de los PROA. Algunos hospitales han optado por desarrollar el PROA en tan solo un servicio específico como se ha visto en la presente revisión sistemática donde encontramos tres estudios que fueron realizados íntegramente en la UCI^{140,154,155}.

En relación a los profesionales implicados en los equipos PROA, las principales guías clínicas señalan la figura del médico especialista en enfermedades infecciosas y del farmacéutico clínico especialista en antimicrobianos como los miembros clave del equipo. De hecho en todos los estudios identificados en la revisión sistemática la presencia del farmacéutico clínico se complementa con la de un médico. Dicha colaboración puede resultar muy beneficiosa como muestra un estudio europeo con más de 250 hospitales donde el consumo antibiótico fue menor cuando el farmacéutico trabajaba junto al médico prescriptor¹⁵⁶. Si este farmacéutico está especializado en enfermedades infecciosas y antimicrobianos la adherencia

por parte del médico prescriptor a las recomendaciones farmacéuticas propuestas, puede ser mayor que si se trata de un farmacéutico que carezca de dicha especialización¹⁵⁷.

Finalmente, la presente tesis tiene una serie de limitaciones algunas de las cuales ya se han ido desarrollando a lo largo de la discusión. En el estudio experimental cabe destacar que algunos antimicrobianos como anidulafungina, voriconazol, daptomicina, tigeciclina o colistina no se incluyeron en el análisis de costes. El motivo de dicha exclusión fue que en nuestro hospital estos antimicrobianos son fundamentalmente utilizados en la UCI donde no existía intervención del farmacéutico clínico. En cuanto a la revisión sistemática, los cuatro puntos a destacar serían: (i) posible exclusión de artículos potencialmente seleccionables debido a diferencias entre las palabras clave usadas y cómo los autores escribieran el título, el resumen o eligieran las palabras clave o bien debido a que no se pudieron incluir artículos procedentes de Embase ya que no se disponía de acceso a esta base de datos; (ii) En nuestra opinión la implantación de los PROA se produce en un número mayor de hospitales de pequeño-mediano tamaño que los incluidos en la revisión sistemática, pero el hecho de no analizar los resultados obtenidos o hallar resultados negativos pudo limitar las posibilidades de publicación por parte de los autores; (iii) la mayoría de los artículos incluidos en la revisión presentan diferentes objetivos y deficiencias metodológicas que dificultan la extracción de conclusiones claras y sugieren la necesidad de realizar ensayos clínicos en este campo de investigación y (iv) la mayoría de los estudios se han realizado en EEUU o Canadá por lo que es difícil pensar que los resultados obtenidos en esos países sean similares a los que se obtengan en otros lugares.

8. CONCLUSIONES

Las conclusiones alcanzadas en los trabajos que configuran la presente Tesis Doctoral son las siguientes:

- **Revisión sistemática**: Mas-Morey P, Valle M. A systematic review of inpatient antimicrobial stewardship programmes involving clinical pharmacists in small-to-medium-sized hospitals. *Eur J Hosp Pharm* 2018;25:e69-e73.

- La implantación de PROA con participación activa del farmacéutico clínico en hospitales de pequeño-mediano tamaño es limitada, ya que sólo se han encontrado 28 artículos entre los años 1999 y 2016 que hicieran referencia a dicha implantación.
- La implantación de estos programas con participación de farmacéuticos clínicos, en hospitales de pequeño-mediano tamaño, no se traduce en beneficios a nivel microbiológico generalizables, ya que la mayoría de estudios no reflejan estos beneficios y cuando lo hacen existe una amplia variedad de los patógenos analizados.
- Con las publicaciones encontradas hasta abril de 2016 relacionados con la implantación de PROA con participación de farmacéuticos clínicos en hospitales de pequeño-mediano tamaño, no se puede concluir que estos supongan beneficios clínicos para los pacientes debido a que los estudios presentaron limitaciones metodológicas como la inclusión de un bajo número de pacientes o hacer seguimientos a corto plazo.
- Los PROA implantados en hospitales de pequeño-mediano tamaño, en los que participa activamente un farmacéutico clínico, son una estrategia efectiva para reducir tanto el consumo de antimicrobianos como los costes asociados al uso de los mismos.

- **Estudio experimental: Mas-Morey P, Ballesteros-Fernández A, Sanmartin-Mestre E, Valle M. Impact of clinical pharmacist intervention on antimicrobial use in a small 164-bed hospital. *Eur J Hosp Pharm* 2018;25:e46-e51.**

- Las intervenciones farmacéuticas mayoritarias relacionadas con la optimización del tratamiento antimicrobiano han sido aquellas dirigidas al ajuste de dosis de antimicrobiano en paciente con insuficiencia renal (34,7%), seguido de ajuste de dosis de antimicrobiano por otros motivos (12,2%), interrupción de tratamiento por duración excesiva (12,2%) y recomendación de cambio de antimicrobiano (12,2%).
- La elevada aceptación de las intervenciones farmacéuticas propuestas (superior al 80%) indica que el personal médico prescriptor percibe dichas intervenciones como una vía para optimizar los tratamientos antimicrobianos. Las intervenciones dirigidas a reducir la toxicidad de los tratamientos han sido las mejor aceptadas, mientras que aquellas dirigidas a incrementar la dosis en pacientes obesos han presentado el menor grado de aceptación.
- En el estudio experimental, las intervenciones farmacéuticas propuestas supusieron la reducción en el uso de los antibióticos denominados de “especial vigilancia” (linezolid y carbapenems) y el aumento en el uso de otros (piperacilina-tazobactam y cefalosporinas) sin que ello supusiera la aparición de reacciones adversas para los pacientes.
- Los cambios en la utilización de estos antibióticos se tradujo en beneficios económicos para el hospital.

Conclusión general:

- En hospitales de pequeño-mediano tamaño, tanto la implantación de PROA en el que participa un farmacéutico clínico como la realización de intervenciones farmacéuticas similares, contribuyen a optimizar el tratamiento antimicrobiano y a disminuir el coste asociado al uso de antimicrobianos. Si bien, con la evidencia actualmente disponible no se puede afirmar que dichas intervenciones tengan un claro beneficio en las variables clínicas o microbiológicas.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Macgowan AP. Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(Suppl2):105-14.
2. Barriere SL. Clinical, economic and societal impact of antibiotic resistance. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:151-3.
3. Mathew AG, Cissell R, Liamthong S. Antibiotic resistance in bacteria associated with food animals: a United States perspective of livestock production. *Foodborne Pathog Dis* 2007;4:115-33.
4. Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis* 2006;42(Suppl2):90-5.
5. Jacob JT, Gaynes RP. Emerging trends in antibiotic use in US hospitals: quality, quantification and stewardship. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:893-902.
6. Dryden M, Johnson AP, Ashiru-Oredope D, Sharland M. Using antibiotics responsibly: right drug, right time, right dose, right duration. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2441-3.
7. Gyssens IC. Quality measures of antimicrobial drug use. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:9-19.
8. Hand K. Antibiotic stewardship. *Clin Med (Lond)* 2013;13:499-503.
9. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century – a clinical super-challenge. *N Engl J Med* 2009;360:439-43.
10. Aryee A, Price N. Antimicrobial stewardship – can we afford to do without it? *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:173-81.
11. Radosevic Quadranti N, Popovic B, Skrobonja I, Skocibusic N, Vlahovic-Palcevski V. Assessment of adherence to printed guidelines for antimicrobial drug use in a university hospital. *Eur J Hosp Pharm* 2015;22:113-17.
12. Deuster S, Roten I, Muehlebach S. Implementation of treatment guidelines to support judicious use of antibiotic therapy. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:71-8.
13. Zarb P, Amadeo B, Muller A, Drapier N, Vankerchhoven V, Davey P, et al. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:443-9.

14. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
15. Bartlett JG. A call to arms: the imperative for antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2011;53(Suppl1):4-7.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. U.S. Department of Health and Human Services; Atlanta, GA: 2013. Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
17. Kirby A, Herbert A. Correlations between income inequality and antimicrobial resistance. *PLoS One* 2013;8:e73115.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Estocolmo: ECDC; 2017. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>
19. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD 2nd, Foster SD, Abbasi F, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: Implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis* 2009;49:1175-84.
20. MacGowan A, Albur M. Frontline antibiotic therapy. *Clin Med (Lond)* 2013;13:263-8.
21. Pereira JB, Farragher TM, Tully MP, Jonathan Cooke J. Association between *Clostridium difficile* infection and antimicrobial usage in a large group of English hospitals. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:896-903.
22. Aldeyab MA, Monnet DL, López-Lozano JM, Hughes CM, Scott MG, Kearney MP, et al. Modelling the impact of antibiotic use and infection control practices on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a time-series analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:593-600.
23. Dickmann P, Keeping S, Döring N, Schmidt AE, Binder C, Ariño-Blasco S, et al. Communicating the risk of MRSA: The role of clinical practice, regulation and other policies in five European countries. *Front Public Health* 2017;5:44.
24. Flamm RK, Mendes RE, Ross JE, Sader HS, Jones RN. Linezolid surveillance results for the United States: LEADER surveillance program 2011. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1077-81.

25. Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, Kearney MP, Scott MG, Darwish Elhajji FW, et al. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74:171-79.
26. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005;352:380-91.
27. Ferrández Quirante O, Grau Cerrato S, Luque Pardos S, Berenguer Torrijo N, Mateu-de Antonio J. Tratamiento de las infecciones por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido: un nuevo reto terapéutico. *Farm Hosp* 2005;29:351-3.
28. Flokas ME, Alevizakos M, Shehadeh F, Andreatos N, Mylonakis E. ESBL-producing Enterobacteriaceae colonization in long-term care facilities (LTCFs): a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2017;50:649-56.
29. Thabit AK, Crandon JL, Nicolau DP. Antimicrobial resistance: impact on clinical and economic outcomes and the need for new antimicrobials. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:159-77.
30. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual A. β -Lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia Coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis* 2012;54:167-74.
31. Lautenbach E, Weiner MG, Nachamkin I, Bilker WB, Sheridan A, Fishman NO. Imipenem resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates: risk factors for infection and impact of resistance on clinical and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:893-900.
32. Sheng WH, Liao CH, Lauderdale TL, Ko WC, Chen YS, Liu JW, et al. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Infect Dis* 2010;14:e764-9.
33. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:1180-5.
34. Bogan C, Marchaim D. The role of antimicrobial stewardship in curbing carbapenem resistance. *Future Microbiol* 2013;8:979-91.

35. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis* 2016;3:15-21.
36. Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE. Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1983-6.
37. Magedanz L, Silliprandi EM, dos Santos RP. Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: a quasi-experimental study. *Int J Clin Pharm* 2012;34:290-4.
38. Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis* 2017;215(Suppl1):28-36.
39. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1170-5.
40. Ahn JY, Song JE, Kim MH, Choi H, Kim JK, Ann HW, et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Escherichia coli* at a tertiary care center in South Korea: a matched case-control study. *Am J Infect Control* 2014;42:621-5.
41. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1791-8.
42. Munier AL, Biard L, Rousseau C, Legrand M, Lafaurie M, Lomont A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* acquisition during an outbreak in a burns unit. *J Hosp Infect* 2017;97:226-33.
43. Li YJ, Pan CZ, Fang CQ, Zhao ZX, Chen HL, Guo PH, et al. Pneumonia caused by extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii* among hospitalized patients: genetic relationships, risk factors and mortality. *BMC Infect Dis* 2017;17:371.
44. Zheng YL, Wan YF, Zhou LY, Ye ML, Liu S, Xu CQ, et al. Risk factors and mortality of patients with nosocomial carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Am J Infect Control* 2013;41:59-63.
45. Trinh TD, Zasowski EJ, Claeys KC, Lagnf AM, Kidambi S, Davis SL, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* lower respiratory tract infections in the intensive care unit: prevalence and risk factors. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017;89:61-6.

46. Morales E, Cots F, Sala M, Comas M, Belvis F, Riu M, et al. Hospital costs of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *BMC Health Serv Res* 2012;12:122.
47. Hirsch EB, Tam VH. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010;10:441-51.
48. Maraolo AE, Cascella M, Corcione S, Cuomo A, Nappa S, Borgia G, et al. Management of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit: state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15:861-71.
49. Song X, Srinivasan A, Plaut D, Perl TM. Effect of nosocomial vancomycin-resistant enterococcal bacteremia on mortality, length of stay, and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:251-6.
50. Stosor V, Peterson LR, Postelnick M, Noskin GA. Enterococcus faecium bacteremia: does vancomycin resistance make a difference? *Arch Intern Med* 1998;158:522-7.
51. Monteserin N, Larson E. Temporal trends and risk factors for healthcare-associated vancomycin-resistant enterococci in adults. *J Hosp Infect* 2016;94:236-41.
52. Flokas ME, Karageorgos SA, Detsis M, Alevizakos M, Mylonakis E. Vancomycin-resistant enterococci colonisation, risk factors and risk for infection among hospitalised paediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49:565-72.
53. Kohinke RM, Pakyz AL. Treatment of vancomycin-resistant enterococci: focus on daptomycin. *Curr Infect Dis Rep* 2017;19:33.
54. Scheetz MH, Knechtel SA, Postelnick MJ, Malczynski M, Qi C. Differences in clinical outcomes in patients with vancomycin-resistant enterococci according to linezolid susceptibility. *Pharmacotherapy* 2010;30:1221-8.
55. Kamboj M, Cohen N, Gilhuley K, Babady NE, Seo SK, Sepkowitz KA. Emergence of daptomycin-resistant VRE: experience of a single institution. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:391-4.
56. Gu B, Kelesidis T, Tsiodras S, Hindler J, Humphries RM. The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:4-11.

57. Gawryszewska I, Zabicka D, Hryniewicz W, Sadowy E. Linezolid-resistant enterococci in Polish hospitals: species, clonality and determinants of linezolid resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:1279-86.
58. Butin M, Martins-Simoes P, Pichon B, Leysse D, Bordes-Couecou S, Meugnier H, et al. Emergence and dissemination of a linezolid-resistant *Staphylococcus capitis* clone in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1014-20.
59. Mulanovich VE, Huband MD, McCurdy SP, Lemmon MM, Lescoe M, Jiang Y, et al. Emergence of linezolid-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* in a cancer centre linked to increased linezolid utilization. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2001-4.
60. McGregor JC, Hartung DM, Allen GP, Taplitz RA, Traver R, Tong T, et al. Risk factors associated with linezolid non-susceptible enterococcal infections. *Am J Infect Control* 2012;40:886-7.
61. Evans CT, Safdar N. Current trends in the epidemiology and outcomes of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2015;60(Suppl2):66-71.
62. Jones AM, Kuijper EJ, Wilcox MH. *Clostridium difficile*: a European perspective. *J Infect* 2013;66:115-28.
63. Esteban-Vasallo MD, Naval-Pellicer S, Domínguez-Berjón F, Cantero-Caballero M, Asensio A, Saravia G, et al. *Clostridium difficile*-related hospitalizations in Madrid (Spain) between 2003 and 2014, a rising trend. *J Infect* 2016;72:401-3.
64. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:742-8.
65. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana. España: Editorial Antares; 2017.
66. Catálogo nacional de hospitales 2015. Estadísticas e información sanitaria. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Accedido 05 octubre 2017. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/prestaciones/centrosServiciosSNS/hospitales/docs/CN_H2015.pdf
67. Stenehjem E, Hersh AL, Sheng X, Jones P, Buckel WR, Lloyd JF, et al. Antibiotic use in small community hospitals. *Clin Infect Dis* 2016;63:1273-80.

68. Day SR, Smith D, Harris K, Cox HL, Mathers AJ. An infectious disease physician-led antimicrobial stewardship program at a small community hospital associated with improved susceptibility patterns and cost-savings after the first year. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv064.
69. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2015: With special feature on racial and ethnic health disparities. Hyattsville, MD. 2016. [Accessed 15 February 2017] Available online at: <https://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus15.pdf>
70. Klevens RM, Edwards JR, Gaynes RP. The impact of antimicrobial-resistant, health-care-associated infections on mortality in the United States. *Clin Infect Dis* 2008;47:927-30.
71. Storey DF, Pate PG, Nguyen AT, Chang F. Implementation of an antimicrobial stewardship program on the medical-surgical service of a 100-bed community hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012;1:32.
72. Campbell RJ, Giljahn L, Machesky K, Cibulskas-White K, Lane LM, Porter K, et al. Clostridium difficile infection in Ohio hospitals and nursing homes during 2006. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:526-33.
73. Soe MM, Edwards JR, Sievert DM, Ricks PM, Magill SS, Fridkin SK. Evaluating state-specific antibiotic resistance measures derived from central line-associated bloodstream infections, national healthcare safety network, 2011. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:54-64.
74. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:638-56.
75. Levy Hara G, Kanj SS, Pagani L, Abbo L, Endimiani A, Wertheim HF, et al. Ten key points for the appropriate use of antibiotics in hospitalised patients: a consensus from the Antimicrobial Stewardship and Resistance Working Groups of the International Society of Chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents* 2016;48:239-46.
76. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159-77.
77. Leuthner KD, Doern GV. Antimicrobial stewardship programs. *J Clin Microbiol* 2013;51:3916-20.

78. Morris AM. Antimicrobial stewardship programs: appropriate measures and metrics to study their impact. *Curr Treat Options Infect Dis* 2014;6:101-12.
79. Bui C, Zhu E, Donnelley MA, Wilson MD, Morita M, Cohen SH, et al. Antimicrobial stewardship programs that target only high-cost, broad-spectrum antimicrobials miss opportunities to reduce *Clostridium difficile* infections. *Am J Infect Control* 2016;44:1684-86.
80. Burke JP. Antibiotic resistance – squeezing the balloon? *JAMA* 1998;280:1270-1.
81. Doernberg SB, Chambers HF. Antimicrobial stewardship approaches in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 2017;31:513-34.
82. Tarchini G, Liao KH, Solomkin JS. Antimicrobial stewardship in surgery: challenges and opportunities. *Clin Infect Dis* 2017;64(Suppl2):112-14.
83. Trinh TD, Klinker KP. Antimicrobial stewardship in the emergency department. *Infect Dis Ther* 2015;4(Suppl1):39-50.
84. Griffith M, Postelnick M, Scheetz M. Antimicrobial stewardship programs: methods of operation and suggested outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:63-73.
85. Tamma PD, Avdic E, Keenan JF, Zhao Y, Anand G, Cooper J, et al. What is the more effective antibiotic stewardship intervention: preprescription authorization or postprescription review with feedback? *Clin Infect Dis* 2017;64:537-43.
86. Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, Young JM, Odgaard-Jensen J, French SD, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD000259.
87. Dixon J, Duncan CJ. Importance of antimicrobial stewardship to the English National Health Service. *Infect Drug Resist* 2014;7:145-52.
88. Camins BC, King MD, Wells JB, Googe HL, Patel M, Kourbatova EV, et al. Impact of an antimicrobial utilization program on antimicrobial use at a large teaching hospital: a randomized controlled trial. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:931-8.
89. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD003543.

90. Dik JW, Vemer P, Friedrich AW, Hendrix R, Lo-Ten-Foe JR, Sinha B, et al. Financial evaluations of antibiotic stewardship programs – a systematic review. *Front Microbiol* 2015;6:317.
91. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD003543.
92. Wagner B, Filice GA, Drekonja D, Greer N, MacDonald R, Rutks I, et al. Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:1209-28.
93. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:4840-52.
94. Coulter S, Merollini K, Roberts JA, Graves N, Halton K. The need for cost-effectiveness analyses of antimicrobial stewardship programmes: a structured review. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:140-9.
95. Toma M, Davey PG, Marwick CA, Guthrie B. A framework for ensuring a balanced accounting of the impact of antimicrobial stewardship interventions. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:3223-31.
96. Doron S, Nadkarni L, Lyn Price L, Kenneth Lawrence P, Davidson LE, Evans J, et al. A nationwide survey of antimicrobial stewardship practices. *Clin Ther* 2013;35:758-65.
97. Bruce J, MacKenzie FM, Cookson B, Mollison J, van der Meer JW, Krcmery V, et al. Antibiotic stewardship and consumption: findings from a pan-European hospital study. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:853-60.
98. Tonna AP, Gould IM, Stewart D. A cross-sectional survey of antimicrobial stewardship strategies in UK hospitals. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:516-20.
99. Fleming A, Tonna A, O'Connor S, Byrne S, Stewart D. Antimicrobial stewardship activities in hospitals in Ireland and the United Kingdom: a comparison of two national surveys. *Int J Clin Pharm* 2015;37:776-81.

100. Dumartin C, Roques AM, Amadeo B, Péfau M, Venier AG, Parneix P, et al. Antibiotic usage in south-western French hospitals: trends and association with antibiotic stewardship measures. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1631-7.
101. Van Gastel E, Costers M, Peetermans WE, Struelens MJ. Nationwide implementation of antibiotic management teams in Belgian hospitals: a self-reporting survey. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:576-80.
102. Paño-Pardo JR, Padilla B, Romero-Gómez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Mora-Rillo M, et al. Actividades de monitorización y mejora del uso de antibióticos en hospitales españoles: resultados de una encuesta nacional. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:19-25.
103. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:22.
104. Copenhagen recommendations 1998. Report from the European Union conference on “the microbial threat”, Copenhagen, Denmark, 9-10 September 1998. Ministry of Health and Ministry of Food, Agriculture and Fisheries, Denmark.
105. Wickens HJ, Farrell S, Ashiru-Oredope DA, Jacklin A, Holmes A. The increasing role of pharmacists in antimicrobial stewardship in English hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2675-81.
106. ASHP statement on the pharmacist’s role in antimicrobial stewardship and infection prevention and control. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:575-7.
107. Gilchrist M, Wade P, Ashiru-Oredope D, Howard P, Sneddon J, Whitney L, et al. Antimicrobial stewardship from policy to practice: experiences from UK antimicrobial pharmacists. *Infect Dis Ther* 2015;4(Suppl1):51-64.
108. Weller TM, Jamieson CE. The expanding role of the antibiotic pharmacist. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:295-8.
109. Septimus EJ, Owens RC Jr. Need and potential of antimicrobial stewardship in community hospitals. *Clin Infect Dis* 2011;53(Suppl1):8-14.

110. De With K, Allerberger F, Amann S, Apfalter P, Brodt HR, Eckmanns T, et al. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases. *Infection* 2016;44:395-439.
111. McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(Suppl 2):25-31.
112. Jager NG, van Hest RM, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9:961-79.
113. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, et al. A systematic review of the definitions, determinants, and clinical outcomes of antimicrobial de-escalation in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* 2016;62:1009-17.
114. Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma* 2009;66:1343-8.
115. De Waele JJ, Ravyts M, Depuydt P, Blot SI, Decruyenaere J, Vogelaers D. De-escalation after empirical meropenem treatment in the intensive care unit: fiction or reality? *J Crit Care* 2010;25:641-6.
116. Kim JW, Chung J, Choi SH, Jang HJ, Hong SB, Lim CM, et al. Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial. *Crit Care* 2012;16:28.
117. Liu P, Ohl C, Johnson J, Williamson J, Beardsley J, Luther V. Frequency of empiric antibiotic de-escalation in an acute care hospital with an established Antimicrobial Stewardship Program. *BMC Infect Dis* 2016;16:751-7.
118. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, Kartalikitidou S, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med* 2007;33:1533-40.
119. Sallach-Ruma R, Phan C, Sankaranarayanan J. Evaluation of outcomes of intravenous to oral antimicrobial conversion initiatives: a literature review. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6:703-29.

120. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:791-815.
121. MacGregor RR, Graziani AL. Oral administration of antibiotics: a rational alternative to the parenteral route. *Clin Infect Dis* 1997;24:457-67.
122. Broom J, Broom A, Adams K, Plage S. What prevents the intravenous to oral antibiotic switch? A qualitative study of hospital doctors' accounts of what influences their clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2295-9.
123. Riccio LM, Popovsky KA, Hranjec T, Politano AD, Rosenberger RH, Tura KC, et al. Association of excessive duration of antibiotic therapy for intra-abdominal infection with subsequent extra-abdominal infection and death: a study of 2552 consecutive infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2014;15:417-24.
124. Paul M, Andreassen S, Tacconelli E, Nielsen AD, Almanasreh N, Frank U, et al. Improving empirical antibiotic treatment using TREAT, a computerized decision support system: cluster randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1238-45.
125. Filice GA, Drekonja DM, Thurn JR, Rector TS, Hamann GM, Masoud BT, et al. Use of a computer decision support system and antimicrobial therapy appropriateness. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34:558-65.
126. Raineri E, Pan A, Mondello P, Acquarolo A, Candiani A, Crema L. Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit. *Am J Infect Control* 2008;36:283-90.
127. Kim DS, Je NK, Kim GJ, Kang H, Kim YJ, Lee S. Therapeutic duplicate prescribing in Korean ambulatory care settings using the National Health Insurance claim data. *Int J Clin Pharm* 2015;37:76-85.
128. Waters CD. Pharmacist-driven antimicrobial stewardship program in an institution without infectious diseases physician support. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72:466-8.
129. Hogan KA, Gazarin M, Lapenskie J. Development and implementation of an antimicrobial stewardship program in a rural hospital. *Can J Hosp Pharm* 2016;69:403-8.
130. Fukuda T, Watanabe H, Ido S, Shiragami M. Contribution of antimicrobial stewardship programs to reduction of antimicrobial therapy costs in community hospital with 429 beds – before – after comparative two-year trial in Japan. *J Pharm Policy Pract* 2014;7:10-6.

131. DiDiodato G, McArthur L, Beyene J, Smieja M, Thabane L. Evaluating the impact of an antimicrobial stewardship program on the length of stay of immune-competent adult patients admitted to a hospital ward with a diagnosis of community-acquired pneumonia: A quasi-experimental study. *Am J Infect Control* 2016;44:73-9.
132. Falcao F, Viegas E, Lopes C, Branco R, Parrinha A, Lobo Alves M, et al. Hospital pharmacist interventions in a central hospital. *Eur J Hosp Pharm* 2015;22:94-7.
133. Fahimi F, Emami S, Rashid-Farokhi F. The rate of antibiotic dosage adjustment in renal dysfunction. *Iran J Pharm Res* 2012;11:157-61.
134. Yam P, Fales D, Jemison J, Gillum M, Bernstein M. Implementation of an antimicrobial stewardship program in a rural hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:1142-8.
135. Gums JG, Yancey RW Jr, Hamilton CA, Kubilis PS. A randomized, prospective study measuring outcomes after antibiotic therapy intervention by a multidisciplinary consult team. *Pharmacotherapy* 1999;19:1369-77.
136. Di Pentima MC, Chan S, Eppes SC, Klein JD. Antimicrobial prescription errors in hospitalized children: role of antimicrobial stewardship program in detection and intervention. *Clin Pediatr (Phila)* 2009;48:505-12.
137. Di Pentima MC, Chan S. Impact of antimicrobial stewardship program on vancomycin use in a pediatric teaching hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:707-11.
138. Di Pentima MC, Chan S, Hossain J. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *Pediatrics* 2011;128:1062-70.
139. Vettese N, Hendershot J, Irvine M, Wimer S, Chamberlain D, Massoud D. Outcomes associated with a thrice-weekly antimicrobial stewardship programme in a 253-bed community hospital. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:401-4.
140. Leung V, Gill S, Sauve J, Walker K, Stumpo C, Powis J. Growing a "positive culture" of antimicrobial stewardship in a community hospital. *Can J Hosp Pharm* 2011;64:314-20.
141. Benson JM. Incorporating pharmacy student activities into an antimicrobial stewardship program in a long-term acute care hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71:227-30.
142. Danaher PJ, Milazzo NA, Kerr KJ, Lagasse CA, Lane JW. The antibiotic support team – a successful educational approach to antibiotic stewardship. *Mil Med* 2009;174:201-5.

143. Salgado TM, Moles R, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F. Pharmacists' interventions in the management of patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:276-92.
144. Newland JG, Stach LM, De Lurgio SA, Hedican E, Yu D, Herigon JC, et al. Impact of a prospective-audit-with feedback antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2012;1:179-86.
145. Cairns KA, Jenney AW, Abbott IJ, Skinner MJ, Doyle JS, Dooley M, et al. Prescribing trends before and after implementation of an antimicrobial stewardship program. *Med J Aust* 2013;198:262-6.
146. Bartlett JM, Siola PL. Implementation and first-year results of an antimicrobial stewardship program at a community hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71:943-9.
147. Buyle FM, Wallaert M, Beck N, Boelens J, Callens S, Claeys G, et al. Implementation of a multidisciplinary infectious diseases team in a tertiary hospital within an antimicrobial stewardship program. *Acta Clin Belg* 2014;69:320-6.
148. Masiá M, Matoses C, Padilla S, Murcia A, Sánchez V, Romero I, et al. Limited efficacy of a non-restricted intervention on antimicrobial prescription of commonly used antibiotics in the hospital setting: results of a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:597-605.
149. Borde JP, Litterst S, Ruhnke M, Feik R, Hübner J, deWith K, et al. Implementing an intensified antibiotic stewardship programme targeting cephalosporin and fluoroquinolone use in a 200-bed community hospital in Germany. *Infection* 2015;43:45-50.
150. Gentry CA, Greenfield RA, Slater LN, Wack M, Huycke MM. Outcomes of an antimicrobial control program in a teaching hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:268-74.
151. Filice G, Drekonja D, Greer N, Butler M, Wagner B, MacDonald R, et al. Antimicrobial stewardship programs in inpatient settings: a systematic review [internet]. Washington (DC): Department of veterans affairs (US); 2013 Sep.
152. Seah XF, Ong YL, Tan SW, Krishnaswamy G, Chong CY, Tan NW, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program on the use of carbapenems in a tertiary women's and children's hospital, Singapore. *Pharmacotherapy* 2014;34:1141-50.

153. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Al-Habboubi F, Dancer SJ. Restrictive reporting of selected antimicrobial susceptibilities influences clinical prescribing. *J Infect Public Health* 2015;8:234-41.
154. Katsios CM, Burry L, Nelson S, Jivraj T, Lapinsky SE, Wax RS, et al. An antimicrobial stewardship program improves antimicrobial treatment by culture site and the quality of antimicrobial prescribing in critically ill patients. *Crit Care* 2012;16:216.
155. Taggart LR, Leung E, Muller MP, Matukas LM, Daneman N. Differential outcome of an antimicrobial stewardship audit and feedback program in two intensive care units: a controlled interrupted time series study. *BMC Infect Dis* 2015;15:480-90.
156. MacKenzie FM, Gould IM, Bruce J, Mollison J, Monnet DL, Krcmery V, et al. The role of microbiology and pharmacy departments in the stewardship of antibiotic prescribing in European hospitals. *J Hosp Infect* 2007;65(Suppl2):73-81.
157. Bessesen MT, Ma A, Clegg D, Fugit RV, Pepe A, Goetz MB, et al. Antimicrobial stewardship programs: comparison of a program with infectious diseases pharmacist support to a program with a geographic pharmacist staffing model. *Hosp Pharm* 2015;50:477-83.

