



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

TESIS DOCTORAL

Resultados de la implantación de
un programa de optimización del uso
de antiinfecciosos específico de pediatría en
el Hospital Vall d'Hebron (PROA-NEN)



Autora: Aurora Fernández Polo

Director: Pere Soler Palacín **Tutor:** Pere Soler Palacín

Programa de Doctorat en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia
Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i Medicina
Preventiva i Salut Pública

Universitat Autònoma de Barcelona
Año 2022



UAB
Universitat Autònoma
de Barcelona



TESIS DOCTORAL

Autora: Aurora Fernàndez Polo

Director: Pere Soler Palacín **Tutor:** Pere Soler Palacín

Programa de Doctorat en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i Medicina Preventiva i Salut Pública

Universitat Autònoma de Barcelona

Año 2022



El Dr. PERE SOLER PALACIN, profesor asociado del Departament de Pediatria de la Universitat Autònoma de Barcelona

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada RESULTADOS DE LA IMPLANTACIÓN DE UN PROGRAMA DE OPTIMITZACIÓN DEL USO DE ANTIINFECCIOSOS ESPECÍFICO DE PEDIATRÍA EN EL HOSPITAL VALL D'HEBRON (PROA-NEN) presentada por AURORA FERNÀNDEZ POLO para acceder al título de Doctora en Medicina, se ha realizado bajo su dirección, considerando que reúne todos los requisitos formales y científicos adecuados para su preceptiva lectura y defensa pública.

Y para que conste, a los efectos oportunos, firman la presente certificación en Barcelona, a día 15 de noviembre de 2021.



Aurora Fernàndez Polo

(doctoranda)



Dr. Pere Soler Palacín

(director y tutor)

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer muy sinceramente a Pere Soler, director y tutor de esta tesis, por la confianza que me ha dado desde el primer día para iniciar conjuntamente el proyecto PROA-NEN. Tu visión, perseverancia, generosidad y exigencia para alcanzar la excelencia en todo aquello que hacemos son el motor para lograr la mejora en el cuidado de los niños y niñas a los que atendemos. Gracias por tu amistad, por fijar siempre el rumbo de nuestro trabajo hacia el horizonte y por demostrarme que las sinergias ocurren más allá de beta-lactámicos y aminoglucósidos.

A todo el equipo PROA-NEN y a los que le habéis dado apoyo. De manera especial a Susana, Natalia, Nieves y Antoinette, vuestro trabajo y dedicación han hecho posible los logros alcanzados en este proyecto. Gracias por vuestro cariño y el trabajo compartido.

De igual manera quiero agradecer a todo el equipo de la UPIIP, por tener la inmensa suerte de poder trabajar con vosotros y sobre todo por los lazos personales que me habéis regalado.

A mis compañeras de farmacia infantil, Carme, Betty, Laura, Susana, Carlos, Inés, Marta, Sonia y María José. Sois sin duda unas grandes personas, con vocación de hacer bien las cosas. Es un lujo formar parte de este equipo. Con vosotras he aprendido, construido y vivido momentos de todos los colores, siempre acompañados de vuestro buen humor y vuestra sonrisa.

A María Queralt y a los compañeros del Servicio de Farmacia, por el apoyo y ánimos para tirar para adelante el proyecto PROA-NEN y esta tesis.

A Yolima, Ferran, Marina, Ariadna, Conchi, Marta, al departamento de sistemas de información, a la secretaria técnica y al departamento de comunicación del Hospital Universitari Vall d'Hebron por la colaboración en la obtención de los datos y las acciones formativas.

A Ana y Anabel del departamento de estadística de la UAB, por vuestra colaboración en el análisis de los datos.

A Patricia por acompañarme en la fase de redacción de la tesis y a Xavi Palouzié por vestir la tesis con el diseño de la portada.

A Alex Rainbird por ser la banda sonora de las largas noches de tesis.

Quiero dar gracias a mi padre, por enseñarme con su ejemplo que el ‘mundo es de los intrépidos’, y a Marisa, por compartir tu generosidad y valentía para afrontar los retos que nos ofrece la vida. Gracias por la sonrisa regalada desde la UCI, cuando te anuncié que, a pesar de todo, presentaba la tesis.

A mis hermanos (Oscar, Francesc y Alexandra), a Sunchi y Antonio, a mis cuñados y sobrinos, a todos, gracias ser mis raíces, mi tronco y mis ramas que me permiten crecer y florecer cada día.

Y también quiero dar las gracias a los que ya no estáis. Mare, avis, us visc al més profund del meu cor i la vostra prematura marxa ha estat sempre la meva força per viure amb intensitat tot allò que faig.

A Pep, Mar, Ester, Mònica y resto de amigos con quien no tengo secretos. Gracias por dejarme ser como soy y compartir momentos excepcionales y detener el mundo con nuestras charlas sin prisas.

De manera especial vull agrair a Jordi el camí compartit, les aventures i el repòs. El teu sincer i incondicional suport en tot i sempre fan que la meva motxilla estigui plena de vivències meravelloses.

Als meus fills, Aina i Oriol, per haver descobert en vosaltres la força de l'amor incondicional. Poseu color i música al meu camí. Gràcies pel vostre suport i ànims en les hores dedicades a la tesi.

Y finalmente, quiero dar las gracias a las niñas y niños del hospital y a sus familias, por enseñarme el sentido de la superación y la resiliencia, y a todas esas personas que tienen cuidado de los demás y se levantan cada día con el propósito de hacer del mundo un lugar bonito.

ÍNDICE DE CONTENIDO

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA RELACIONADA CON LA TESIS DOCTORAL	I
RESUMEN	II
ABSTRACT	V
ÍNDICE DE TABLAS	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS	X
ABREVIATURAS	XIII
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 USO DE LOS ANTIMICROBIANOS	1
1.1.1 DESARROLLO DE LOS ANTIMICROBIANOS	1
1.1.2 RELACIÓN ENTRE EL USO DE LOS ANTIMICROBIANOS Y LA APARICIÓN DE RESISTENCIAS	2
1.1.3 USO APROPIADO DE LOS ANTIMICROBIANOS EN LA SALUD HUMANA	6
1.1.4 USO APROPIADO DE ANTIMICROBIANOS EN PEDIATRÍA	8
1.2 ACCIONES GUBERNAMENTALES Y DE ORGANISMOS SANITARIOS PARA HACER FRENTE A LA APARICIÓN DE RESISTENCIAS	10
1.3 PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DE USO DE ANTIMICROBIANOS (PROA)	14
1.3.1 DEFINICIÓN Y OBJETIVOS DE LOS PROA	15
1.3.2 IMPLEMENTACIÓN DE LOS PROA	16
1.3.3 INDICADORES PROA	17
1.3.4 PROA EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA	18
1.3.5 PROGRAMA PROA-NEN	22
1.3.6 PROA-NEN DURANTE LA PANDEMIA POR EL SARS-CoV-2	23
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO	24
2.1 JUSTIFICACIÓN	24
2.2 HIPÓTESIS DE TRABAJO	25
3. OBJETIVOS	26

4. MÉTODOS	27
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	27
4.2 ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO	27
4.3 INTERVENCIÓN	28
4.3.1 ACCIONES DEL PROGRAMA PROA-NEN	28
4.4 VARIABLES, DEFINICIONES Y PERIODICIDAD	30
4.4.1 INDICADORES DE TENDENCIA DEL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS	32
4.4.2 INDICADORES DE CALIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS	37
4.4.3 INDICADORES DE DURACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS ANTIMICROBIANOS	40
4.4.4 INDICADORES CLÍNICOS	43
4.4.5 INDICADORES MICROBIOLÓGICOS DE RESISTENCIA	46
4.4.6 EVALUACIÓN DEL COSTE EN ANTIMICROBIANOS	47
4.4.7 EVALUACIÓN DE LA INCORPORACIÓN DE LAS ASESORÍAS PROA-NEN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA	49
4.4.8 VALORACIÓN DE LAS ACCIONES FORMATIVAS PROA-NEN POR PARTE DE LOS PROFESIONALES	50
4.5 FUENTES DE INFORMACIÓN	51
4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	52
4.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS	54
4.8 FINANCIACIÓN Y TRANSPARENCIA	54
5. RESULTADOS	55
5.1 CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS: INDICADORES DE TENDENCIA DEL USO DE LOS ANTIMICROBIANOS (DOT/100PD)	56
5.1.1 TENDENCIA DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS (J01) - DOT/100PD	57
5.1.2 TENDENCIA DEL CONSUMO TOTAL DE ANTIMICÓTICOS (J02) - DOT/100PD	76
5.2 CALIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN: USO APROPIADO DE ANTIMICROBIANOS	79
5.2.1 CALIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS (J01)	79
5.2.2 CALIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN DE LOS ANTIFÚNGICOS (PROA-FUNGI-NEN)	84
5.2.3 INDICADORES DE DURACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS ANTIMICROBIANOS	89
5.3 INDICADORES CLÍNICOS	92
5.4 INDICADORES MICROBIOLÓGICOS DE RESISTENCIA	93
5.5 IMPACTO DE LA COVID-19 EN EL USO DE LOS ANTIMICROBIANOS EN 2020	95
5.6 EVOLUCIÓN DEL GASTO DIRECTO EN ANTIMICROBIANOS	97
5.6.1 EVOLUCIÓN DEL GASTO EN ANTIBIÓTICOS (J01)	99
5.6.2 EVOLUCIÓN DEL GASTO EN ANTIMICÓTICOS (J02)	100

5.6.3 PREPARACIÓN CENTRALIZADA DE ANTIMICROBIANOS SISTÉMICOS PARA LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA EN EL SERVICIO DE FARMACIA	101
5.7 ACEPTACIÓN DE LAS ACCIONES FORMATIVAS PROA-NEN POR PARTE DE LOS PROFESIONALES: ASESORÍAS CLÍNICAS Y CURSOS FORMATIVOS	102
6. DISCUSIÓN	104
6.1 INDICADORES DE TENDENCIA DEL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS	108
6.2 INDICADORES DE LA CALIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS	122
6.3 INDICADORES CLÍNICOS	128
6.4 INDICADORES MICROBIOLÓGICOS DE RESISTENCIAS	130
6.5 USO DE LOS ANTIMICROBIANOS EN 2020: IMPACTO DE LA COVID-19	132
6.6 INDICADORES DEL GASTO DIRECTO EN ANTIMICROBIANOS	133
6.7 ACEPTACIÓN DE LAS ACCIONES FORMATIVAS PROA	134
6.8 LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y PUNTOS DE MEJORA	137
6.9 FUTURAS LÍNEAS DE TRABAJO	141
7. CONCLUSIONES	142
8. BIBLIOGRAFÍA	143
9. ANEXOS	166
ANEXO 1. CLASIFICACIÓN AWARE DE LA OMS (2019). ADAPTADO DEL THE 2019 WHO AWARE CLASSIFICATION OF ANTIBIOTICS FOR EVALUATION AND MONITORING OF USE.	166
ANEXO 2. COMPOSICIÓN DEL EQUIPO PROA-NEN	169
ANEXO 3. ENCUESTAS DE VALORACIÓN DE LA PRECEPCIÓN DE LOS PROFESIONALES SOBRE LAS ASESORÍAS PROA-NEN	170
ANEXO 4. CLASIFICACIÓN ATC DE LOS GRUPOS TERAPÉUTICOS ANTIBACTERIANOS DE USO SISTÉMICO (J01) Y ANTIMICÓTICOS DE USOS SISTÉMICO (J02)	173
ANEXO 5. CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS, DOCUMENTO DE POLÍTICA DE ANTIINFECIOSOS HUVH (2015)	175

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA RELACIONADA CON LA TESIS DOCTORAL

Algunos de los resultados de la tesis han sido publicados en revistas científicas. En el apartado de anexos se adjuntan la totalidad de los artículos aquí citados:

Melendo-Pérez S, Fenoy-Alejandre M, Morey-Olivé M, Soler-Palacín P; y grupo **PROA-NEN**; Miembros del grupo PROA-NEN. Evaluation of perceived quality in non-restrictive interventions within the antimicrobial stewardship program in pediatrics (PROA-NEN). *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019; 37(3):215-217.

Mendoza-Palomar N, Garcia-Palop B, Melendo S, Martín MT, Renedo-Miró B, Soler-Palacín P, **Fernández-Polo A**. Antifungal stewardship in a tertiary care paediatric hospital: the PROAFUNGI study. *BMC Infect Dis*. 2021; 22;21(1):100.

Melendo S, **Fernández-Polo A**, Castellnou Asens I, Mendoza-Palomar N, Barnés-Mayolas M, Soler-Palacín P; Grupo PROA-NEN; Miembros del Grupo PROA-NEN. Prescription quality of prolonged antibiotherapy in pediatrics. Impact of ASP program interventions. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2021;39(3):134-138.

Fernández-Polo A, Ramon-Cortes S, Plaja-Dorca J, Bartolomé-Comas R, Vidal-Valdivia L, Soler-Palacín P y Grupo TADE-PEDIATRÍA. Impacto del tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso (TADE) como parte de un programa de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) específico para pediatría. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. (2021) DOI: 10.1016/j.eimc.2021.10.011

Fernández-Polo A, Soler-Palacín P. Antimicrobial stewardship programs in pediatrics: A growing reality in our country. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. (2022), DOI: 10.1016/j.eimc.2021.12.002

RESUMEN

Introducción: los programas de optimización de los antimicrobianos (PROA), o en inglés *Antimicrobial Stewardship Programme* (ASP), se proponen como programas de calidad asistencial para garantizar el uso adecuado de los antimicrobianos en todos los niveles asistenciales y se plantean como una herramienta fundamental para frenar el aumento de las resistencias. Varias son las experiencias a nivel nacional e internacional que confirman que los PROA mejoran los resultados clínicos del tratamiento de las enfermedades infecciosas, contribuyen en la lucha contra la aparición de resistencias y la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. Las diferencias en la etiología, la farmacocinética y la presentación de las infecciones en pediatría, así como la menor evidencia de la eficacia y seguridad de los antibióticos en neonatos y pediatría, hace necesario el desarrollo de programas PROA específicos para este grupo poblacional que incluya indicadores relevantes y mantenidos en el tiempo que permitan la monitorización continua del uso de los antimicrobianos y de los indicadores clínicos y microbiológicos para poder establecer las correspondientes acciones de mejora.

Hipótesis: la implementación de un PROA no restrictivo específico en pediatría en un Hospital Infantil de tercer nivel (PROA-NEN) permite una mayor adecuación de los tratamientos antimicrobianos con la consecuente disminución de su consumo, contribuyendo positivamente a su eficiencia y la mejora de los resultados clínicos y ecológicos en los pacientes pediátricos ingresados en el Hospital Infantil del Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus (HUVH).

Objetivos: 1) Determinar la evolución cuantitativa y cualitativa de la utilización de los antimicrobianos de uso sistémico en el paciente pediátrico ingresado en el HUVH en los primeros 5 años de implantación del PROA-NEN (2015-2020); 2) Describir la evolución de los indicadores clínicos, la tasa de resistencias a antimicrobianos y el impacto del PROA-NEN en los costes directos en el tratamiento antimicrobiano; y 3) Evaluar la calidad percibida de las acciones formativas y asesorías por parte de los profesionales del hospital.

Metodología: para el análisis del consumo de antimicrobianos, la evolución de los indicadores clínicos, la tasa de resistencias a antimicrobianos y el impacto se realizó un estudio de intervención, cuasiexperimental, unicéntrico, de series temporales interrumpidas. Se utilizaron los días de tratamiento (del inglés *Days of therapy*) por 100 pacientes y día (DOT/100PD) como unidades de medida para el cálculo de los indicadores cuantitativos del consumo de los antimicrobianos a partir del registro de administración. La evaluación de la calidad global del consumo de antibióticos se realizó según la clasificación *AWaRe* (*Access, Watch or Reserve*) de la OMS. Para la evaluación de la adecuación de la prescripción de los antimicrobianos y la valoración de las acciones formativas y de asesoría se realizó un subestudio de cortes transversales de prevalencia y encuestas de escalas de actitud, respectivamente.

Resultados: el consumo de antimicrobianos se ha mantenido estable en nuestro centro pese al aumento en la complejidad asistencial, con 59,5 DOT/100PD en 2015 vs. 59,6 DOT/100PD en 2019 en los antibióticos (p. valor>0,05) y 11,1 DOT/100PD en 2015 vs. 12,3 DOT/100PD en 2019 en antifúngicos (p. valor>0,05). Se ha logrado una disminución del consumo en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCI-P) con 109,8 DOT/100PD en 2015 vs. 71,9 DOT/100PD en 2019 (p.valor<0,05), en las unidades quirúrgicas pediátricas con 66,8 DOT/100PD en 2015 vs. 52,9 DOT/100PD en 2019 (p.valor<0,05) y en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCI-N) con 43,5 DOT/100PD en 2015 vs. 34,9 DOT/100PD en 2019 (p.valor>0,05), así como una estabilización del consumo en las unidades médicas pediátricas con 59,8 DOT/100PD en 2015 vs. 62,9 DOT/100PD en 2019 (p.valor>0,05). Los antibióticos *Access* representan el 43,1%, los *Watch* el 54,5% y los *Reserve* el 2,4% del total de antibióticos prescritos. En 2020 el consumo en DOT/100PD en antibióticos ha disminuido un 16,4% respecto al 2019 (49,79 DOT/100PD) y en antifúngicos la disminución ha sido de un 19,76% (9,87 DOT/100PD). Respecto al uso de los antibióticos *Access*, ha sido de un 40,46 % en 2020, similar a los años previos. En la evaluación de la adecuación de la utilización de los antimicrobianos se ha observado una mejora en su prescripción hasta valores de adecuación del 90% en antibióticos y del 89,9% en antifúngicos, respectivamente. En los tratamientos prolongados (>7 días) la adecuación ha sido del 81% con una disminución del porcentaje de tratamientos prolongados de carbapenems (55% vs. 38%), glicopéptidos (35% vs. 20%) y cefalosporinas de 3ª generación (24% vs. 17%). Desde un punto de vista clínico, se ha observado una disminución no significativa de la mortalidad asociada a infección (27,6% en 2015 a 13% en 2019)

mientras que los principales hallazgos a nivel microbiológico han sufrido un descenso significativo de las cepas de *E. cloacae* productor de AmpC y un leve aumento de *P. aeruginosa* XDR; la prevalencia de cepas productoras de carbapenemasas se ha mantenido prácticamente excepcional a lo largo del estudio. La implementación del programa PROA-NEN ha contribuido en la disminución en el gasto en antimicrobianos con un ahorro acumulado de 1.348.580€ durante el periodo de estudio. Se han realizado 26.545 asesorías con *feedback* entre el 2016 y 2020, con una valoración de 8,3 sobre 10 por parte de los prescriptores; las acciones formativas impulsadas por el equipo PROA-NEN obtuvieron también una buena valoración (3,68 sobre 4) en las encuestas realizadas.

Conclusiones: La implementación de un programa PROA no restrictivo específico en pediatría, el PROA-NEN, ha permitido una mayor adecuación de la utilización de los antibióticos y antifúngicos contribuyendo en la mejora de los indicadores clínicos y microbiológicos, así como en la disminución del gasto económico en antimicrobianos. El uso de los antibióticos en el HUVH fue similar al observado en otros hospitales pediátricos de complejidad asistencial similar. Así, las acciones llevadas a cabo por el PROA-NEN han permitido contener el consumo global de antimicrobianos, con una disminución del uso de antibióticos en la UCI-P, UCI-N, las unidades quirúrgicas, y también de la duración de los tratamientos antibióticos de amplio espectro de forma global. La situación de pandemia de COVID-19 no ha comportado un aumento del uso de los antibióticos ni antifúngicos en los pacientes pediátricos ingresados en el HUVH.

Finalmente, las acciones formativas y de asesoría con *feedback* realizadas por el equipo PROA-NEN han sido bien valoradas por los profesionales del centro y han contribuido en la toma de decisión en el manejo clínico de los pacientes con patología infecciosa o riesgo de infección.

ABSTRACT

Background: Antimicrobial stewardship programs (ASPs) are quality-improvement interventions aimed at optimizing antimicrobial use at all levels of health care. They are an essential tool for slowing the spread of microbial resistance. There is ample evidence from national and international studies that ASPs improve clinical outcomes in infectious diseases, counteract the emergence of resistance, and improve the sustainability of health care systems. ASPs specifically designed for the pediatric population are needed because children differ to adults in terms of the etiological and clinical spectrum of infections and pharmacokinetic responses to drugs. There is also less evidence on the effectiveness and safety of antibiotics in neonates and pediatric patients. Pediatric-specific ASPs should include selected indicators that can be tracked over time to enable the continued, long-term monitoring of antimicrobial use as well as clinical and microbiological indicators to inform improvement activities.

Hypothesis: The implementation of a non-restrictive pediatric ASP (PROA-NEN) at Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH), a tertiary care pediatric hospital in Barcelona, Spain, will lead to a more judicious use of antimicrobial treatments, reducing overall consumption, contributing to more cost-effective treatments, and improving clinical and ecological outcomes in hospitalized pediatric patients.

Objectives: 1) to analyze quantitative and qualitative changes in antimicrobials for systemic use in hospitalized pediatric patients at the HUVH over a period of 5 years from the implementation of the PROA-NEN ASP (2015); 2) to describe changes in clinical indicators and antimicrobial resistance rates and evaluate the impact of PROA-NEN on direct antimicrobial costs; and 3) to evaluate the perceived quality of the training and audit activities among the health care practitioners involved.

Methods: A single-center, quasi-experimental time-series analysis was performed to analyze the impact of PROA-NEN on antimicrobial use, clinical indicators, antimicrobial resistance rates, and direct costs. Antimicrobial consumption was measured using days of therapy per 100 patient days (DOT/100PD); this information was obtained from the hospital's records. The World Health Organization's AWaRe (Access, Watch or Reserve) classification tool was used to evaluate overall quality of antibiotic use. Appropriateness of prescribing practices

was evaluated by prevalence studies at different time points. Attitude scales were used to rate training and audit activities.

Results: Antimicrobial consumption at the HUVH remained stable over time, despite the increase in care complexity. Consumption of antibiotics was 59.5 DOT/100PD in 2015 vs. 59.6 DOT/100PD in 2019 ($p>0.05$). The corresponding figures for antifungals were 11.1 DOT/100PD in 2015 vs. 12.3 DOT/100PD in 2019 ($p>0.05$). Antibiotic consumption decreased in the pediatric intensive care unit (109.8 DOT/100PD in 2015 vs. 71.9 DOT/100PD in 2019, $p<0.05$), pediatric surgical units (66.8 DOT/100PD in 2015 vs. 52.9 DOT/100PD in 2019, $p<0.05$), and the neonatal intensive care unit (43.5 DOT/100PD in 2015 vs. 34.9 DOT/100PD in 2019, $p>0.05$). No significant differences were observed for antibiotic consumption in pediatric medical units (59.8 DOT/100PD in 2015 vs. 62.9 DOT/100PD in 2019, $p>0.05$). Access-group antibiotics accounted for 43.1% of all antibiotics prescribed, while Watch- and Reserve-group antibiotics for 54.5% and 2.4%, respectively. Antibiotic consumption fell by 16.4% in 2020 compared with 2019 (49.79 vs 59.6 DOT/100PD), while antifungal consumption fell by 19.76% (9.87 vs. 12.3 DOT/100PD). The prescription rate for Access-group antibiotics in 2020, at 40.46%, was similar to in previous years. Appropriateness of antimicrobial use also improved, with 90% of antibiotic prescriptions and 89.9% of antifungal prescriptions deemed appropriate. Eighty-one percent of prolonged antibiotic treatments (>7 days) were considered appropriate. Within this area, there was a reduction in the use of carbapenems (55% vs. 38%), glycopeptides (35% vs. 20%), and third-generation cephalosporins (24% vs. 17%). There was also a non-significant reduction in infection-associated mortality (from 27.6% in 2015 to 13% in 2019). The main microbiological findings were a significant decrease in AmpC-producing *Enterobacter cloacae* strains and a slight increase in extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. The prevalence of carbapenemase-producing organisms remained very low throughout the study period. Implementation of the PROA-NEN ASP reduced the overall cost of antimicrobial agents during the study period by €1,348,580. A total of 26,545 audits with feedback were conducted between 2016 and 2020. Satisfaction was high among the health care professionals surveyed, with a mean score of 8.3/10. The training activities organized by the PROA-NEN team were also well received (3.68/4).

Conclusions: Implementation of a non-restrictive pediatric-specific ASP resulted in more appropriate antibiotic and antifungal use, improvements in clinical and microbiological

indicators, and savings on antimicrobial expenditure. Antibiotic use at the HUVH is similar to that observed in other pediatric hospitals with a similar level of complexity. The PROA-NEN intervention reduced overall antimicrobial use, with significant reductions observed for antibiotics in pediatric surgical units and in the neonatal and pediatric intensive care units. Shorter broad-spectrum antibiotic treatment lengths were also observed. The COVID-19 pandemic did not result in an increased use of antibiotics or antifungals among hospitalized pediatric patients at the HUVH in 2020.

Satisfaction with the training and audits was high among the health care practitioners surveyed. Continuing education on antibiotic prescribing and feedback on performance contribute to improved decision-making on the clinical management of patients with or at risk of infection.

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. ELEMENTOS CENTRALES O “CORE” DE LOS PROGRAMAS PROA _____	16
TABLA 2. EJES ESTRATÉGICOS DE LAS ACTIVIDADES DEL PROA-NEN _____	29
TABLA 3. AGRUPACIÓN DE LOS SERVICIOS Y UNIDADES CLÍNICAS (*) _____	34
TABLA 4. INDICADORES CLÍNICOS DE RESULTADO _____	44
TABLA 5. INDICADORES MICROBIOLÓGICOS DE RESISTENCIA _____	47
TABLA 6. ACTIVIDAD ASISTENCIAL (2015-2019) _____	55
TABLA 7. CONSUMO TOTAL DE ANTIBIÓTICOS (j01) POR SUBGRUPO (DOT/100PD) _____	59
TABLA 8. CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS (j01) DETALLADO POR SUBGRUPOS EN LAS UNIDADES MÉDICAS PEDIÁTRICAS (DOT/100PD) _____	63
TABLA 9. CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS POR SUBGRUPOS EN UNIDADES QUIRÚRGICAS PEDIÁTRICAS (DOT/100PD) _____	65
TABLA 10. CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS (j01) DETALLADO POR SUBGRUPOS EN LA UCI-N (DOT/100PD) _____	67
TABLA 11. CONSUMO TOTAL DE ANTIBIÓTICOS (j01) DETALLADO POR SUBGRUPOS EN LA UCI-P (DOT/100PD) _____	69
TABLA 12. CONSUMO TOTAL DE LOS ANTIBIÓTICOS (j01) DETALLADOS POR MEDICAMENTO (DOT/100PD) _____	72
TABLA 13. CONSUMO DE LOS ANTIBIÓTICOS CLASIFICADOS COMO ‘RESERVE’ EN LOS SERVICIOS MÉDICOS _____	75
TABLA 14. TENDENCIA DEL CONSUMO TOTAL DE ANTIMICÓTICOS (j02) POR SUBGRUPOS (DOT/100PD) _____	77
TABLA 15. TENDENCIA DEL CONSUMO TOTAL DE LOS ANTIBIÓTICOS (j01) DETALLADOS POR MEDICAMENTO (DOT/100PD) _____	78
TABLA 16. ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE POLÍTICA ANTIBIÓTICOS HUVH _____	82
TABLA 17. RELACIÓN ENTRE LA ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO Y EL REGISTRO DE LOS DATOS EN HISTORIA CLÍNICA _____	84
TABLA 18. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN PROA-FUNGI-NEN _____	85
TABLA 19. CARACTERÍSTICAS Y ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LOS ANTIFÚNGICOS _____	87

TABLA 20. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN SEGÚN EL ANTIFÚNGICO _____	88
TABLA 21. PORCENTAJE DE TRATAMIENTOS ANTIBIÓTICOS (J01) DE DURACIÓN PROLONGADA _____	89
TABLA 22. NÚMERO ABSOLUTO DE TRATAMIENTOS PROLONGADOS PRESCRITOS Y PORCENTAJE DE ADECUADOS Y DE ADHERENCIA A RECOMENDACIONES, SEGÚN LA UNIDAD DE TRATAMIENTO PRESCRIPTORA _____	91
TABLA 23. ADECUACIÓN Y RESPUESTA A RECOMENDACIÓN SEGÚN TIPO DE ANTIBIÓTICO EN LAS UNIDADES CON MÁS DE 5 TRATAMIENTOS PROLONGADOS _____	92
TABLA 24. EVOLUCIÓN DE LOS INDICADORES CLÍNICOS _____	92
TABLA 25. INDICADORES MICROBIOLÓGICOS _____	94
TABLA 26. INDICADORES CLÍNICOS 2020 _____	95
TABLA 27. CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EN 2020 _____	96
TABLA 28. DISTRIBUCIÓN DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS <i>AWARE</i> EN 2020 _____	97
TABLA 29. AÑOS DE AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS Y NUEVOS ANTIMICROBIANOS _____	98
TABLA 30. EVOLUCIÓN DEL GASTO DE LOS PRINCIPALES SUBGRUPOS DE ANTIBIÓTICOS (J01) _____	99
TABLA 31. PRINCIPALES PUBLICACIONES CON RESULTADOS DE CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS _____	106

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. CRONOLOGÍA DEL DESARROLLO DE ANTIMICROBIANOS Y APARICIÓN DE RESISTENCIAS. ADAPTADA DEL CDC, ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS IN THE UNITED STATES, 2013 DISPONIBLE EN: HTTPS://WWW.CDC.GOV/DRUGRESISTANCE/BIGGEST-THREATS.HTML _____	3
FIGURA 2. FACTORES IMPULSORES DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS. ADAPTADA DE HOLMES ET AL.[10] _____	4
FIGURA 3. LISTA DE ANTIMICROBIANOS DE IMPORTANCIA CLÍNICA PARA LA MEDICINA HUMANA. ADAPTADA DE LA OMS. LISTA DE ANTIMICROBIANOS DE IMPORTANCIA CLÍNICA PARA LA MEDICINA HUMANA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (6° REVISIÓN -2018). DISPONIBLE EN: HTTPS://WWW.WHO.INT/PUBLICATIONS/I/ITEM/9789241515528 _____	11
FIGURA 4. INDICADORES DE PROCESO Y RESULTADOS _____	31
FIGURA 5. CRONOGRAMA DE LOS CORTES CUATRIMESTRALES DE PREVALENCIA PARA EVALUACIÓN DE LA ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS (2016-2019) _____	37
FIGURA 6. EVOLUCIÓN DE LA ACTIVIDAD ASISTENCIAL Y LA COMPLEJIDAD EN EL HUVH _____	55
FIGURA 7. CONSUMO TOTAL DE ANTIMICROBIANOS EN EL HOSPITAL (DOT/100PD) _____	56
FIGURA 8. CONSUMO TOTAL DE ANTIBIÓTICOS (J01) EN EL HOSPITAL (DOT/100PD) _____	57
FIGURA 9. EVOLUCIÓN DEL PORCENTAJE DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS (%DOT/100PD) POR SUBGRUPOS EN EL TOTAL DEL HOSPITAL _____	60
FIGURA 10. CONSUMO TOTAL DE ANTIBIÓTICOS (J01) POR UNIDADES CLÍNICAS (DOT/100PD) _____	61
FIGURA 11. CONSUMO TOTAL DE ANTIBIÓTICOS (J01) EN LAS UNIDADES MÉDICAS PEDIÁTRICAS (DOT/100PD) _____	62
FIGURA 12. EVOLUCIÓN DEL PORCENTAJE DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS (%DOT/100PD) POR SUBGRUPOS EN UNIDADES MÉDICAS PEDIÁTRICAS _____	63
FIGURA 13. CONSUMO TOTAL DE ANTIBIÓTICOS (J01) EN LOS SERVICIOS QUIRÚRGICOS PEDIÁTRICOS (DOT/100PD) _____	64
FIGURA 14. EVOLUCIÓN DEL PORCENTAJE DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS (%DOT/100PD) POR SUBGRUPOS EN UNIDADES QUIRÚRGICAS PEDIÁTRICAS _____	65
FIGURA 15. CONSUMO TOTAL DE ANTIBIÓTICOS (J01) EN LA UCI-N (DOT/100PD) _____	66

FIGURA 16. EVOLUCIÓN DEL PORCENTAJE DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS (%DOT/100PD) POR SUBGRUPOS EN UCI-N	67
FIGURA 17. CONSUMO TOTAL DE ANTIBIÓTICOS (J01) EN LA UCI-P (DOT/100PD)	68
FIGURA 18. EVOLUCIÓN DEL PORCENTAJE DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS (%DOT/100PD) POR SUBGRUPOS EN UCI-P	69
FIGURA 19. EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE LOS SUBGRUPOS DE ANTIBIÓTICOS (J01) MÁS UTILIZADOS EN EL HOSPITAL INFANTIL (DOT/100PD)	71
FIGURA 20. EVOLUCIÓN DE LOS INDICADORES AVANZADOS DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS	73
FIGURA 21. PORCENTAJE DE ANTIBIÓTICOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN OMS <i>AWARE</i> GLOBAL	74
FIGURA 22. PORCENTAJE DE ANTIBIÓTICOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN OMS <i>AWARE</i> POR UNIDAD CLÍNICA	74
FIGURA 23. GRÁFICO DE LA TENDENCIA DEL CONSUMO TOTAL DE ANTIMICÓTICOS (J02) EN EL HOSPITAL	76
FIGURA 24. TENDENCIA DEL CONSUMO DE LOS ANTIMICÓTICOS (J02) POR SUBGRUPOS Y UNIDADES CLÍNICAS (DOT/100PD)	77
FIGURA 25. TENDENCIA DEL CONSUMO DE ANTIMICÓTICOS (J02) POR UNIDADES CLÍNICAS - DOT/100PD	79
FIGURA 26. DISTRIBUCIÓN DE LAS PRESCRIPCIONES POR UNIDAD CLÍNICA	80
FIGURA 27. TASA DE LA ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS	81
FIGURA 28. DISTRIBUCIÓN DEL REGISTRO DE LA INFORMACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN ANTIBIÓTICA EN LA HISTORIA CLÍNICA DEL PACIENTE	83
FIGURA 29. INFORMACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS ANTIBIÓTICOS REGISTRADA EN HISTORIA CLÍNICA	83
FIGURA 30. PORCENTAJE DE ÉXITOS ASOCIADAS A INFECCIÓN	93
FIGURA 31. EVOLUCIÓN DEL GASTO ECONÓMICO (€) EN ANTIMICROBIANOS	98
FIGURA 32. EVOLUCIÓN DEL COSTE GLOBAL EN ANTIBIÓTICOS (J01)	99
FIGURA 33. EVOLUCIÓN DEL COSTE GLOBAL EN ANTIMICÓTICOS (J02)	100
FIGURA 34. EVOLUCIÓN DEL COSTE EN ANTIBIÓTICOS (J01) POR SUBFAMILIA DE ANTIBIÓTICOS	100

FIGURA 35. NÚMERO DE PREPARACIONES DE ANTIMICROBIANOS PREPARADAS DE MANERA CENTRALIZADA EN EL SERVICIO DE FARMACIA _____	101
FIGURA 36. AHORRO ECONÓMICO DE LA PREPARACIÓN CENTRALIZADA DE ANTIMICROBIANOS _____	101
FIGURA 37. VALORACIÓN DE LA REALIZACIÓN DE LAS ASESORÍAS Y DE LA METODOLOGÍA DE LAS ASESORÍAS POR PARTE DE LOS PROFESIONALES _____	103

ABREVIATURAS

AC	Amoxicilina-ácido clavulánico
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ARPEC	<i>Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children</i>
ASP	<i>Antimicrobial Stewardship Programme</i>
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
AVAD	<i>Años de vida ajustados por discapacidad</i>
AWaRe	<i>Access, Watch, Reserve</i>
CAGR	<i>Compound annual growth rate</i>
CatSalut	<i>Servei Català de la Salut</i>
DDD	<i>Dosis diarias definidas</i>
DDP	<i>Dosis diarias prescritas</i>
DE	<i>Desviación estándar (DE)</i>
DOT	<i>Days of therapy</i> (Días de tratamiento)
EA	<i>Efectos adversos</i>
EARS-Net	<i>European Antimicrobial Resistance Surveillance Network</i>
ECDC	<i>European Centre for Disease prevention and Control</i>
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESAC	<i>European Surveillance of Antimicrobial Consumption</i>
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
HUVH	Hospital Infantil Vall d'Hebron Barcelona Campus Hospitalari
ICS	Institut Català de la Salut
IFI	Infección fúngica invasiva
IRAS	Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria
J01	Antibacterianos para uso sistémico
J02	Antifúngicos para uso sistémico
JIACRA	<i>Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis</i>
KPI	<i>Key Performance Indicators</i>
LOS	<i>length of stay</i>
NAPS	<i>National Antimicrobial Prescribing Survey</i>
NIPH	<i>Norwegian Institute of Public Health</i>
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico
OH	Oncología- hematología

OMS	Organización Mundial de la Salud
PD	<i>Patient Days</i>
PHAC	<i>Public Health Agency of Canada</i>
PM-GRD	Peso Medio de Grupos Relacionados por el Diagnóstico
PRAN	Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos
PROA	Programas de optimización del uso de los antimicrobianos
RIC	Rango intercuartil
TATFAR	<i>Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance</i>
TOS	Trasplante de órgano sólido
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
UCI-N	Unidad de cuidados intensivos neonatales
UCI-P	Unidad de cuidados intensivos pediátricos
VINCat	Programa de Vigilància Nosocomial de Catalunya

1. Introducción

1.1 Uso de los antimicrobianos

1.1.1 Desarrollo de los antimicrobianos

El desarrollo de los antimicrobianos puede considerarse uno de los mayores avances en la medicina clínica, pues ha contribuido de manera poderosa a la prevención y el tratamiento de las enfermedades infecciosas. No solamente han contribuido con una evidente disminución de la mortalidad asociada a las infecciones, sino que, además, han permitido el desarrollo de áreas de salud de alta complejidad como la cirugía o la oncología y la hematología entre otras.

Los agentes antimicrobianos ya eran conocidos en las antiguas civilizaciones de Egipto, China, Grecia y Roma en las que se utilizaban remedios con propiedades antimicrobianas provenientes de la naturaleza para tratar las infecciones.[1,2] A pesar de ello, no fue hasta la década de los años 30 y 40 del pasado siglo XX que se dispuso de la suficiente capacidad tecnológica para la producción de antimicrobianos a nivel industrial. Fue entonces cuando el desarrollo de medicamentos con propiedades antimicrobianas en formas farmacéuticas de fácil almacenaje, distribución y administración permitió su amplia utilización en la práctica clínica en la población a nivel mundial. De igual manera, el conocimiento de las enfermedades infecciosas ha mejorado de manera sustancial a lo largo de los siglos y gracias a la investigación se ha conseguido identificar un gran número de agentes antimicrobianos, de tal modo que en la actualidad contamos con diferentes moléculas que actúan contra algún tipo de microorganismo. Así, entre los antimicrobianos podemos distinguir a los antibióticos, que son aquellos que actúan frente a bacterias, los antifúngicos o antimicóticos si lo hacen frente a hongos, los antiparasitarios si actúan contra parásitos y finalmente los antivirales si actúan contra los virus.

La mayor parte de las moléculas de las principales familias de antibióticos que disponemos en la actualidad se desarrollaron a partir de los años 50-60, como son el caso de la metilina, la ampicilina, las diversas cefalosporinas y la vancomicina. Más adelante, en los años 90,

empezaron a comercializarse el meropenem y los nuevos inhibidores de las β -lactamasas, tales como el tazobactam y el sulbactam. De todos modos y a pesar de los avances en la investigación, los nuevos antibióticos desarrollados a partir del año 2000 han consistido esencialmente en moléculas ya conocidas a las que se ha transformado de manera sutil su estructura para obtener mejoras farmacocinéticas, optimizar aspectos como la facilidad de administración, la disponibilidad de presentaciones para su administración por vía oral o la ampliación de su actividad frente a bacterias con algún mecanismo de resistencia concreto.[1–3]

En cambio, el desarrollo de agentes antimicóticos de uso sistémico ha sido menos fructífero y en este campo no ha habido un desarrollo tan amplio como en los antibióticos. Fue la aparición de la amfotericina B liposomal en los años 60 y el desarrollo de los primeros triazoles en los años 70 los que marcaron el inicio del desarrollo de los antimicóticos sistémicos utilizados en la actualidad. En la década de los años 90 apareció el fluconazol y las diferentes formulaciones modificadas de amfotericina B liposomal y con ellas permitieron un mejor tratamiento de las enfermedades infecciosas fúngicas. Posteriormente, a partir del año 2000, se comercializaron algunos antimicóticos tales como el voriconazol y se desarrolló una nueva familia de antimicóticos, las equinocandinas.[4]

1.1.2 Relación entre el uso de los antimicrobianos y la aparición de resistencias

En paralelo a la disponibilidad de antimicrobianos, los microorganismos han ido desarrollando rápidamente mecanismos de resistencia. Así, a los pocos años de la introducción de un antibiótico aparecen ya cepas bacterianas con algún mecanismo de resistencia como se representa en la **figura 1**. [5–7] Esta aparición y diseminación de resistencias no solamente se ha observado en las bacterias, sino que también ocurre, en cierta medida, en hongos, parásitos y virus.

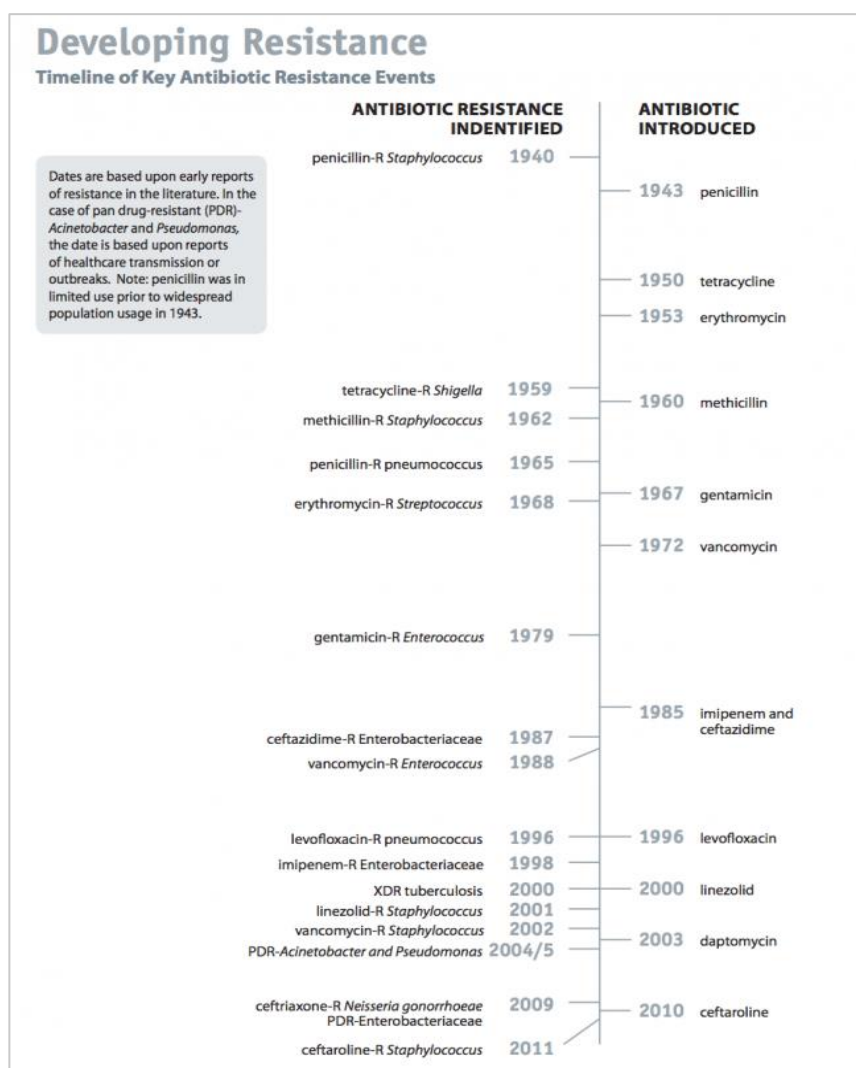


FIGURA 1. CRONOLOGÍA DEL DESARROLLO DE ANTIMICROBIANOS Y APARICIÓN DE RESISTENCIAS. ADAPTADA DEL CDC, ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS IN THE UNITED STATES, 2013 DISPONIBLE EN: [HTTPS://WWW.CDC.GOV/DRUGRESISTANCE/BIGGEST-THREATS.HTML](https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html)

Cierto es que el desarrollo de diversos mecanismos de resistencia y su transferencia se producen de forma natural en los microorganismos y algunos de ellos existen, incluso, desde antes del descubrimiento y utilización de los antimicrobianos, pero es conocido que el uso de antimicrobianos en la salud humana, la salud animal y otras actividades humanas se han identificado como factores aceleradores de la aparición de algunos de estos mecanismos de resistencia. [8,9] En este sentido, Holmes *et al.* [10] establecieron una valoración de los diferentes factores impulsores de las resistencias antimicrobianas en base a la contribución relativa asociada de cada uno de ellos, la evidencia disponible y la potencial población afectada

(representada por el diámetro de la burbuja), como se muestra en la **figura 2**. Entre los diferentes factores que intervienen en esta aceleración en la aparición de resistencias, la utilización de los antimicrobianos en la salud humana y animal destacan como los factores más importantes.

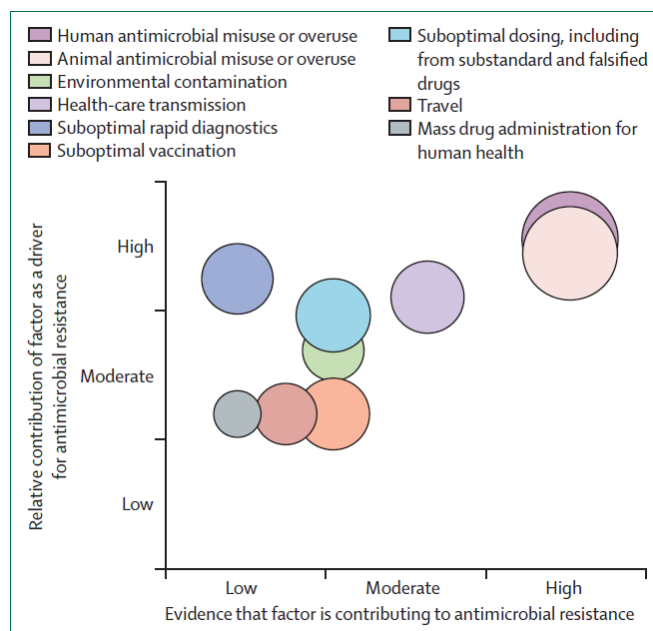


FIGURA 2. FACTORES IMPULSORES DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS. ADAPTADA DE HOLMES ET AL.[10]

En este sentido, los efectos selectivos de resistencias que provocan los antimicrobianos son debidos a que estos potencian un crecimiento diferencial de variantes resistentes, incluso a concentraciones muy bajas, siendo así capaces de seleccionar microorganismos resistentes.[10–13] De tal manera que la evolución y propagación de la resistencia a los antimicrobianos se favorece por la presión antimicrobiana ejercida.

De todos modos, se ha observado que la relación entre la utilización de antimicrobianos y la aparición de resistencias no se comporta de manera lineal ni sencilla, sino que el efecto del uso de los antimicrobianos sobre la aparición de las resistencias de algunos microorganismos depende de múltiples factores, como las características del antimicrobiano, la densidad y manera cómo se utilizan los antimicrobianos, el tipo de microorganismo y las características del huésped.[14–24] El estudio de la relación entre la utilización de los antimicrobianos en la salud humana y la aparición de resistencias antimicrobianas es de especial importancia, pues el aumento de la resistencia a los antimicrobianos constituye actualmente una grave amenaza

para la salud a nivel global. Es por ello que deberán focalizarse acciones dirigidas a disminuir y optimizar el uso de los antimicrobianos en la salud humana para frenar el crecimiento en la aparición de las resistencias.

Ya en el año 1999, Austin *et al.* [17] publicaron los resultados de un estudio en que definieron un modelo para establecer la relación cuantitativa entre la frecuencia de aparición de resistencias y el volumen de consumo de antibióticos, llegando a la conclusión que cambios significativos en los patrones de uso de antibióticos pueden originar reducciones significativas en la aparición de resistencias antimicrobianas. Además, revelaron que, una vez que se alcanza el umbral crítico de su consumo, la disminución de las resistencias antimicrobianas después de una reducción en el volumen de prescripción de antibióticos ocurre en una escala de tiempo más lenta que su aumento. De ahí la importante necesidad de establecer actuaciones tempranas en el uso apropiado de los antimicrobianos.

Por otra parte, son diversos los informes que detallan la relación del consumo de antimicrobianos y las resistencias en diferentes países europeos. Así, en 2015 se publicó el informe *Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis Report* (JIACRA), [25] elaborado por el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), la *European Food Safety Authority* (EFSA) y la *European Medicines Agency* (EMA), y que posteriormente fue actualizado en el año 2017 [26] y adicionalmente en 2018 se publicó el informe JIACRA a nivel español.[27] En ellos se detalla la correlación ecológica entre el consumo de ciertos antimicrobianos y el porcentaje de resistencias de los principales microorganismos que son de gran importancia por el elevado impacto en el ámbito hospitalario en nuestro entorno.

Pese a que la existencia y diseminación de las resistencias a antimicrobianos ocurre en todos los niveles asistenciales, y que en los últimos años se han establecido muchos esfuerzos centrados en atención primaria, el uso elevado de antimicrobianos en el ámbito hospitalario y la vulnerabilidad de los pacientes ingresados, hacen que se ejerza una elevada presión selectiva que favorece especialmente la aceleración de la aparición de resistencias en este ámbito. Además, la transmisión de microorganismos resistentes en el ámbito hospitalario puede favorecerse a través de superficies o de materiales clínicos, entre pacientes o a través de los profesionales sanitarios. Por todo ello, se considera que los hospitales pueden ejercer como puntos focales para la aparición de resistencias en la comunidad y conllevar un aumento considerable de la morbi-mortalidad de los pacientes. Tanto es así, que en el año 2015 la

European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) registró más de 670.000 infecciones anuales por bacterias resistentes a los antibióticos, de las cuales el 63,5% se asociaron a infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS). Las muertes atribuibles a infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos en Europa fueron de 33.100 personas y se estimó una pérdida de más de 870.000 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), tal y como se estima en un estudio publicado por Cassini *et al.*[28] Estos datos apuntan a una incidencia superior a 130 infecciones por 100.000 habitantes y una mortalidad anual atribuible superior a 6 muertes por 100.000 habitantes, siendo la causa responsable de la pérdida de 170 AVAD por 100.000 habitantes. De todo ello, lo más preocupante es que el 72,4 % de las muertes fueron atribuidas a infecciones por bacterias resistentes y el 74,9% de los AVAD por 100.000 habitantes fueron causadas por IRAS.

Además, las previsiones para las próximas décadas son alarmantes, pues se considera que la resistencia a los antimicrobianos podría ser una causa de muerte superior a las causada por el cáncer. De ser así, la resistencia a los antimicrobianos podría conllevar a la muerte prematura de unos 300 millones de personas a nivel mundial, incluso con repercusiones económicas graves, y un impacto negativo en la economía mundial. [29,30]

Se constata de esta manera que es imperiosa la necesidad de reducción y optimización del uso de los antimicrobianos en la salud humana para contribuir a la disminución de resistencias antimicrobianas, lo que implica la urgencia la implementación de intervenciones en todos los niveles asistenciales.

1.1.3 Uso apropiado de los antimicrobianos en la salud humana

El uso apropiado de antimicrobianos se entiende como la utilización del antimicrobiano más eficaz, de menor impacto ecológico, utilizado en el régimen óptimo de dosis y con una duración y vía de administración correctas. Las recomendaciones del Consejo Europeo sobre el uso prudente de los agentes antimicrobianos en la medicina humana consideran que la reducción de agentes antimicrobianos innecesarios e inadecuados es la medida más importante para impedir, o incluso revertir, el incremento de microorganismos resistentes.[14,31]

Si nos fijamos en los datos recopilados por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE)[32], vemos que el uso inapropiado de antibióticos puede representar

hasta el 50% de todos los antimicrobianos utilizados en la población y puede llegar hasta valores superiores en los centros de atención socio-sanitaria y atención primaria. Este uso inapropiado es debido principalmente a la prescripción de antibióticos para infecciones virales o bien al uso de antimicrobianos de amplio espectro para tratar infecciones en las que se recomiendan medicamentos de espectro más reducido, así como por la prescripción de dosis y/o duraciones incorrectas.

En la actualidad, existe cierta heterogeneidad en la valoración del uso apropiado de los antimicrobianos y no disponemos de indicadores estandarizados. Por este motivo, con el fin de establecer un indicador universal de utilización adecuada de los antimicrobianos y ofrecer una herramienta interactiva a nivel mundial para la monitorización del uso adecuado de los antimicrobianos a los diferentes países, un Comité de Expertos en Selección y Uso de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)[33], en 2019, desarrolló la clasificación *AWaRe* de los antimicrobianos (<https://adoptAWaRe.org/>) en la que estos se agrupan en tres categorías: *Access*, *Watch* o *Reserve*. Dicha clasificación ordena a los distintos antimicrobianos según si estos se consideran de acceso libre (*Access*), uso controlado (*Watch*) o uso reservado solamente cuando no existen alternativas terapéuticas (*Reserve*). El detalle de la clasificación *AWaRe* puede consultarse en el anexo 1 de este trabajo. A partir de esta clasificación la OMS propone como indicador estándar del uso óptimo de los antimicrobianos (tanto a nivel local como a nivel global) la proporción de prescripción de antimicrobianos de cada grupo de tal manera que la evaluación de los datos de consumo según la clasificación *AWaRe* permita comparar los resultados de uso adecuado de los antimicrobianos de cada centro con los registrados en hospitales de países de todo el mundo.[34] Para los distintos países, se ha fijado como objetivo que los antibióticos de la categoría *Access* representen al menos el 60% del consumo nacional. Esta iniciativa no solamente está enfocada a promover el mejor uso de antimicrobianos, sino también a promover la reducción de costes y facilitar el acceso a los antibióticos a nivel mundial. Si se consiguiera este objetivo para el año 2023, se lograría garantizar que los países alcancen los objetivos relacionados con la salud y el desarrollo sostenible fijados por la OMS. [33,34]

Por otra parte, respecto a los antifúngicos, su uso inadecuado también conlleva un sustancial riesgo de toxicidad e interacciones, junto con un aumento de las resistencias a los medicamentos y aumento de los costes económicos significativos. Por consecuencia, será de

gran interés la implementación de acciones dirigidas al uso apropiado de los antifúngicos sistémicos.[35]

1.1.4 Uso apropiado de antimicrobianos en pediatría

La prescripción de antimicrobianos en los hospitales pediátricos presenta una gran variabilidad entre distintos países y series publicadas. Se estima que más del 40% de los pacientes pediátricos ingresados recibe como mínimo un antibiótico y se observa que en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCI-P) el porcentaje de prescripciones puede ser más elevados, incluso por encima del 60%.[36–41]

También a nivel de atención primaria pediátrica, varias publicaciones han observado una tendencia al alza en el uso de antibióticos de amplio espectro para tratar infecciones respiratorias agudas en las que estarían recomendados fármacos de menor espectro, o bien la prescripción de antibióticos para infecciones respiratorias de etiología vírica o tratamientos de duración innecesariamente prolongada.[42–45]

En los últimos años, tanto en pediatría como en neonatología se ha registrado un aumento de las infecciones bacterianas graves debido a bacterias resistentes, hecho que ha conllevado una elevada morbilidad y mortalidad asociadas. [46–50] Paralelamente, se ha registrado un aumento en el uso de antibióticos de amplio espectro, hasta alcanzar en algunos casos hasta el 20% del global de antimicrobianos prescritos.[37,51,52] Así, en los pacientes pediátricos hospitalizados la prescripción de antibióticos tales como ceftriaxona, cefepima o meropenem es elevada, tal y como se observó en el “*Worldwide antibiotic resistance and prescribing in European children (ARPEC) point prevalence survey*”. [36]

Más recientemente, se han publicado los resultados del *National Antimicrobial Prescribing Survey* (NAPS) en Australia.[53]. Este estudio analizó el uso apropiado de antibióticos en pacientes pediátricos hospitalizados de 314 centros durante el periodo 2014-2017 y constató que, de manera global, el 19,6% de los pacientes recibía un prescripción antibiótica inapropiada. En el caso de la profilaxis antibiótica perioperatoria, las prescripciones consideradas inadecuadas fueron aun superiores, alcanzando el 42,6% de las profilaxis, y solamente se consideraron apropiadas el 60% de las prescripciones de carbapenems y el 58% de las prescripciones de cefalosporinas de primera generación. Cabe destacar como elemento positivo en este estudio

que la prescripción de los antibióticos fue globalmente más adecuada en los pacientes ingresados en unidades de críticos pediátricos y neonatales, pacientes inmunodeprimidos y pacientes ingresados en hospitales terciarios donde se atiende a pacientes de alta complejidad.

El uso apropiado de los antibióticos utilizados en el tratamiento empírico en las infecciones graves es especialmente importante ya que puede comportar complicaciones de gravedad en los pacientes. Así lo confirmaron Kyo *et al.* [54] en una publicación en la que se describe una cohorte de 223 pacientes pediátricos con bacteriemia, donde el 16% de los pacientes recibieron un tratamiento antibiótico empírico no adecuado. En este estudio se obtuvieron tasas de supervivencia a los 28 días mejores en los pacientes que recibieron una terapia antibiótica empírica adecuada en comparación con los que recibieron una terapia inadecuada ($p = 0,004$). La antibioticoterapia empírica inadecuada se describió como factor pronóstico independiente de mortalidad a los 28 días (índice de riesgo, 4,39; intervalo de confianza del 95%, 1,48-11,94; $p = 0,01$), después de ajustar por edad y puntuación de McCabe.

Por otra parte, un estudio publicado en 2019 por Hsia *et al.*[55], valoró la prescripción de los antibióticos según la clasificación *AWaRe* en pacientes pediátricos y neonatos ingresados en un centro hospitalario. En este estudio se observó una utilización muy heterogénea de los distintos grupos de antibióticos entre los diferentes países participantes. Tanto es así que, por ejemplo, la prescripción de antibióticos *Access* solamente significaba un 7,8% del consumo en países como China y por el contrario en países como Eslovenia suponían el 61,2% de los antibióticos consumidos. Los datos registrados de los hospitales de España en este estudio fueron positivos ya que los antibióticos *Access* fueron el 58,9% en pediatría y de más del 80% en neonatos, si tenemos en cuenta que el porcentaje de antibióticos *Access* se propone, también en pediatría, como un indicador global del uso adecuado de los antibióticos a nivel hospitalario por parte de la OMS.[55]

Por otro lado, la utilización apropiada de los antimicóticos es una cuestión de especial importancia debido a la gravedad de las infecciones fúngicas. En pediatría, el aumento del número de niños con riesgo de sufrir una infección fúngica invasiva (IFI) en los últimos años, ha supuesto un mayor uso de fármacos antimicóticos tanto en indicaciones profilácticas como terapéuticas. La prescripción de antifúngicos en estos pacientes puede ser un desafío debido a la presentación clínica inespecífica, el menor rendimiento de las pruebas de diagnóstico, la farmacocinética variable relacionada con los cambios de maduración en pediatría y la escasez

de ensayos clínicos en los que se incluyan pacientes pediátricos. [56–58] Son pocas las publicaciones referentes al uso adecuado de antifúngicos en pediatría y en ocasiones los datos se limitan a estudios en adultos que incluyen algún paciente pediátrico, si bien podemos encontrar estudios específicos en infecciones invasivas por *Candida* spp. o sobre el uso de antifúngicos en pacientes oncológicos.[59–61] Un estudio multicéntrico realizado en Inglaterra publicado por Ferreras-Antolin *et al.*, [62] consideró que únicamente el 34% de las prescripciones de antifúngicos fueron apropiadas. Por todo ello se hace imprescindible emprender también acciones dirigidas a la optimización del uso de los antimicóticos de uso sistémico en pediatría y neonatos.

1.2 Acciones gubernamentales y de organismos sanitarios para hacer frente a la aparición de resistencias

Como respuesta a la preocupante situación actual mundial, diferentes organismos sanitarios internacionales advierten que las resistencias a diversos antimicrobianos y las IRAS son uno de los problemas de salud pública más graves al que nos enfrentamos a nivel mundial.[61,63] La OMS señaló que el aumento de las bacterias resistentes a los antimicrobianos supone una “amenaza a los logros de la medicina moderna y la sostenibilidad de una respuesta efectiva en la salud pública global”. En mayo de 2015, en la Asamblea Mundial de la Salud se adoptó el “*Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*”. [60] En él se configuró un marco para el desarrollo de planes de acción nacional frente a la aparición de resistencias para los diferentes actores sanitarios. En el “*Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*” se fijaron cinco objetivos:

- 1.- Mejorar la conciencia de la resistencia a los antimicrobianos.
- 2.- Fortalecer el conocimiento a través de la vigilancia y la investigación.
- 3.- Reducir la incidencia de infección.
- 4.- Optimizar el uso de agentes antimicrobianos.
- 5.- Garantizar una inversión sostenible en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos.

En este plan de acción también se subrayaba la necesidad de un enfoque “*One Health*” que implique la coordinación entre numerosos sectores y actores internacionales, incluidos la medicina humana y veterinaria, la agricultura, las finanzas, el medio ambiente y la población.

Centrándonos en las acciones para disminuir y mejorar el uso de antimicrobianos en la salud humana, en 2018 la OMS actualizó una lista de antibióticos para los que recomendaba focalizar estrategias para la mejora de su uso. Estos antibióticos son las cefalosporinas de tercera, cuarta y quinta generación, glucopéptidos, macrólidos y cetólidos, polimixinas, quinolonas, aminoglucósidos y carbapenems, entre otros (Figura 3).[64]

Clase de antimicrobiano	Criterio / Factor de priorización (SI=●)				
	C1	C2	P1	P2	P3
ANTIMICROBIANOS DE IMPORTANCIA CRÍTICA					
MÁXIMA PRIORIDAD					
Máxima prioridad	●	●	●	●	●
Cefalosporinas (de tercera, cuarta y quinta generación)	●	●	●	●	●
Glucopéptidos	●	●	●	●	●
Macrólidos y cetólidos	●	●	●	●	●
Polimixinas	●	●	●	●	●
Quinolonas	●	●	●	●	●
GRAN PRIORIDAD					
Aminoglucósidos	●	●	●	●	●
Ansamicinas	●	●	●	●	●
Carbapenémicos y otros penémicos	●	●	●	●	●
Gliciliclinas	●	●	●	●	●
Lipopéptidos	●	●	●	●	●
Monobactámicos	●	●	●	●	●
Oxazolidinonas	●	●	●	●	●
Penicilinas (antipseudomonales)	●	●	●	●	●
Penicilinas (aminopenicilinas)	●	●	●	●	●
Penicilinas (aminopenicilinas con inhibidores de la β-lactamasa)	●	●	●	●	●
Derivados del ácido fosfónico	●	●	●	●	●
Fármacos para tratar únicamente la tuberculosis/enfermedades micobacterianas	●	●	●	●	●
ANTIMICROBIANOS MUY IMPORTANTES					
Muy importantes	●	●	●	●	●
Amidnopenicilinas	●	●	●	●	●
Cefalosporinas (de primera y segunda generación) y cefamandolam	●	●	●	●	●
Lincosamidas	●	●	●	●	●
Penicilinas (amidnopenicilinas)	●	●	●	●	●
Penicilinas (antistafilocócicas)	●	●	●	●	●
Penicilinas (de espectro reducido)	●	●	●	●	●
Ácidos pseudomónicos	●	●	●	●	●
Riminocefam	●	●	●	●	●
Antibacterianos esteroides	●	●	●	●	●
Estraptograminas	●	●	●	●	●
Sulfonamidas, inhibidores de la dihidrofolato-reductasa y combinaciones	●	●	●	●	●
Sulfonas	●	●	●	●	●
Tetraciclinas	●	●	●	●	●
ANTIMICROBIANOS IMPORTANTES					
Importantes	●	●	●	●	●
Aminociclitolos	●	●	●	●	●
Polipéptidos cíclicos	●	●	●	●	●
Nitrofurantolinas	●	●	●	●	●
Nitroimidazoles	●	●	●	●	●
Pleuromutilinas	●	●	●	●	●

C1	Criterio 1
Clase de antimicrobianos que constituye uno de los pocos o el único tratamiento disponible para tratar infecciones bacterianas graves en humanos.	
C2	Criterio 2
Clase de antimicrobianos utilizada para tratar infecciones humanas causada por: 1) bacterias que pueden ser transmitidas a los humanos a partir de fuentes no humanas, o 2) bacterias que pueden adquirir genes de resistencia a partir de fuentes no humanas.	
P1	Factor de priorización 1
Gran número de personas en la comunidad o en determinados grupos de alto riesgo (por ejemplo, pacientes con infecciones graves en centros sanitarios) afectadas por enfermedades para las cuales son muy pocos los antimicrobianos que se pueden elegir.	
P2	Factor de priorización 2
Clase de antimicrobianos de uso muy frecuente en cualquier indicación médica humana o en determinados grupos de alto riesgo (por ejemplo, pacientes con infecciones graves en centros sanitarios), dado que dicho uso puede favorecer la selección de resistencias.	
P3	Factor de priorización 3
Clase de antimicrobianos que se utiliza para tratar infecciones humanas en las que ya hay numerosas pruebas de la transmisión de bacterias resistentes (por ejemplo, especies de <i>Salmonella</i> spp. no tifoideas y <i>Campylobacter</i> spp.) o genes de resistencia (<i>E. coli</i> y <i>Enterococcus</i> spp.) a partir de fuentes no humanas.	

FIGURA 3. LISTA DE ANTIMICROBIANOS DE IMPORTANCIA CLÍNICA PARA LA MEDICINA HUMANA. ADAPTADA DE LA OMS. LISTA DE ANTIMICROBIANOS DE IMPORTANCIA CLÍNICA PARA LA MEDICINA HUMANA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (6ª REVISIÓN - 2018). DISPONIBLE EN: [HTTPS://WWW.WHO.INT/PUBLICATIONS/I/ITEM/9789241515528](https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528)

De la misma manera, otros organismos sanitarios internacionales también han remarcado la alerta sobre la necesidad urgente de emprender acciones para controlar la creciente aparición de microorganismos resistentes a los antibióticos. Para ello se han celebrado varias cumbres

internacionales entre la Unión Europea (UE) y los Estados Unidos (EE. UU.), en las que se ha establecido el *Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance* (TATFAR) (<https://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/index.html>).

De manera parecida a la OMS, el TATFAR establece unas recomendaciones para fortalecer los esfuerzos nacionales y globales en tres áreas clave [65]:

- 1.-Optimización del uso terapéutico apropiado de medicamentos antimicrobianos en instituciones médicas y veterinarias.
- 2.-Prevención de infecciones resistentes a los medicamentos asociadas a la salud humana.
- 3.-Desarrollo de estrategias para mejorar la cartera de nuevos medicamentos antimicrobianos.

En 2015 los colaboradores del TATFAR acordaron un plan de trabajo en el que se establecieron acciones a implementar en los distintos países. Todas estas recomendaciones han sido desarrolladas e impulsadas juntamente con el ECDC, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), la *Norwegian Institute of Public Health* (PHAC) y el *Public Health Agency of Canada* (NIPH) y han contribuido a lo largo de estos años a un mayor intercambio de información y mayor colaboración entre países para establecer una estrategia común. [66,67]

A pesar de todos estos esfuerzos y programas de colaboración, todavía existen dificultades importantes para la implementación de las acciones establecidas por el TATFAR. Así lo reflejan los datos del informe del TATFAR publicado en 2019, en el que se constataron que las acciones acordadas para frenar las resistencias tenían una implementación muy irregular entre los países, sin alcanzarse aún los objetivos globales deseables. Solo nueve países (Bélgica, Francia, Malta, Holanda, Noruega, Eslovenia, Suecia, Reino Unido y Estados Unidos) indicaron que habían logrado alguno de los objetivos fijados, y otros diecisiete países, incluido España, indicaron que, a pesar de no haber alcanzado aún los objetivos fijados, estaban trabajando para poder alcanzar dichos objetivos en el marco del desarrollo de un Plan de Acción Nacional contra la resistencia a los antimicrobianos en cada uno de los países.[68]

De manera paralela, a nivel del Consejo de la Unión Europea han sido varias las iniciativas promovidas para impulsar estrategias específicas para el uso prudente de los antimicrobianos, contener la aparición de las resistencias y la prevención y control de las IRAS.[14,31,69]

En este contexto internacional, en España se formalizó en marzo del 2014 la creación del “Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN)” (<https://www.resistenciaantibioticos.es/es>), aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud y por la Conferencia Intersectorial de Agricultura.[70] El periodo de vigencia del primer PRAN fue de cinco años (2014-2018) y recientemente, en 2019, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó la actualización del PRAN para el periodo 2019-2021.[71] Para su redacción el PRAN ha contado con la participación de representantes de todas las comunidades autónomas, ocho ministerios (Sanidad, Agricultura, Economía, Educación, Ciencia, Interior, Defensa y Transición Ecológica), más de 70 sociedades científicas, organizaciones colegiales, asociaciones profesionales y universidades, y más de 300 colaboradores expertos.

Desde el PRAN se ha organizado y coordinado diferentes grupos de trabajo encaminados a mejorar los sistemas de vigilancia del consumo de antibióticos y las resistencias. Se han definido seis líneas estratégicas comunes para la salud humana y la sanidad animal:

- 1.-Vigilancia del consumo y de la resistencia a los antibióticos.
- 2.-Control de las resistencias bacterianas.
- 3.-Identificar e impulsar medidas alternativas y/o complementarias de prevención y tratamiento.
- 4.-Definir las prioridades en materia de investigación.
- 5.-Formación e información a los profesionales sanitarios.
- 6.-Comunicación y sensibilización de la población en su conjunto y de subgrupos de población.

Entre las distintas acciones propuestas, un elemento común de todas las iniciativas y planes de acción, nacionales e internacionales expuestas son las recomendaciones para la implementación de sistemas de monitorización y vigilancia del consumo de antimicrobianos y resistencias antimicrobianas que se consideran verdaderamente como una de las estrategias fundamentales para hacer frente al problema de la aparición de resistencias. Por ello, es fundamental la creación de sistemas de vigilancia que proporcionasen datos válidos, fiables y comparables sobre las resistencias y la utilización de los antimicrobianos de toda la población y en los distintos ámbitos de salud. Fue con este fin que se creó la red internacional de sistemas de vigilancia financiada por la Comisión Europea, el *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC) [72], en la que participan 28 países europeos, con el objetivo de obtener

datos sobre el uso de antimicrobianos en Europa. En estos informes se analiza de manera periódica la tendencia del consumo de los diferentes países participantes tanto a nivel comunitario como hospitalario (<https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net>). Estos informes permiten conocer el consumo de antimicrobianos de cada país a la vez que permite establecer análisis comparativos entre países para diseñar estrategias específicas de mejora.

En el último informe del ESAC publicado en 2020 [72], a pesar de que algunos países presentan tendencias crecientes del consumo de antimicrobianos a nivel hospitalario, la tendencia global se ha conseguido mantener sin un aumento significativo respecto a años anteriores. Estos datos podrían apuntar a que los esfuerzos en la implementación de los planes de acción frente a las resistencias desarrollados en los distintos Estados están contribuyendo a frenar el consumo de antimicrobianos a nivel hospitalario en Europa.

1.3 Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA)

El desarrollo e implementación de los “*Antimicrobial Stewardship Programs (ASP)*”, o en su traducción al español **Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA)**, se ha establecido como una estrategia para garantizar el uso adecuado de los antimicrobianos en la salud humana y se plantea como una herramienta fundamental para frenar el aumento de las resistencias.

La *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* publicó en 2007, la primera “*Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship*”, en la que se empezó a definir los objetivos de lo que hoy en día entendemos como PROA. [73]

En España, en 2012, varias sociedades científicas: la Sociedad Española de Infectología y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) redactaron un documento de consenso PROA en el que se forjaron las líneas básicas de los PROA en nuestro entorno sanitario más cercano.[74] Posteriormente en 2014, la AEMPS publicó el PRAN, actualizado recientemente en 2019, en el que se establecieron las directrices de implementación de programas PROA para las distintas Comunidades Autónomas. Actualmente, el PRAN establece la necesidad urgente de implementación de los PROA en los

diferentes niveles asistenciales como elemento estratégico para la mejora del uso de los antimicrobianos.[70,71]

En Catalunya, por parte del Servei Català de la Salut (CatSalut), en el año 2006 se inició de manera pionera el Programa de Vigilància Nosocomial de Catalunya (VINCat), en el que se definieron diversos indicadores relacionados con el uso de los antimicrobianos. Posteriormente, con la aparición de las recomendaciones internacionales sobre PROA, se incorporaron indicadores específicos PROA, con el fin de promover su implementación en los diferentes hospitales en Catalunya. En 2019 se constituyó el grupo de trabajo VINCat-PROA-Pediatría, en el que se han definido indicadores PROA específicos de pediatría. [75]

1.3.1 Definición y objetivos de los PROA

El término PROA fue definido inicialmente como un “conjunto de intervenciones coordinadas y diseñadas para mejorar y medir el uso apropiado de antibióticos mediante la promoción de la selección del régimen farmacológico óptimo, incluida la dosificación, la duración de tratamiento y la vía de administración”. [76]

En los últimos años ha ido ampliándose y, de manera general, podemos definir los PROA como un conjunto coherente de acciones e intervenciones coordinadas y mantenidas en el tiempo en una institución sanitaria, que promueven el uso óptimo de los antimicrobianos para garantizar el acceso sostenible a una terapia antimicrobiana efectiva. [74,75,77–81]

Los objetivos principales de los PROA son: mejorar los resultados clínicos del tratamiento de las enfermedades infecciosas, minimizar las consecuencias no deseadas del uso de antimicrobianos, incluida la toxicidad, la selección de organismos patógenos, la aparición de resistencia, y favorecer la sostenibilidad del sistema, con la elección de las opciones terapéuticas más coste-efectivas. [74]

En definitiva, los PROA persiguen maximizar tanto los efectos beneficiosos de los antimicrobianos en los pacientes tratados en el presente, como la posibilidad de preservar su eficacia para las generaciones futuras.

1.3.2 Implementación de los PROA

Los programas PROA, en esencia, son programas de calidad asistencial específicos de la utilización de los antimicrobianos y como tales, seguirán las pautas y recomendaciones de la implementación de cualquier otro programa de calidad asistencial. [82] Los PROA deben establecer unos objetivos concretos para la planificación de acciones a desplegar para lograr los objetivos fijados. Por lo que se ha definido cuales deben ser los elementos centrales o “core” necesarios para la implementación de los PROA (Tabla 1). [83–85]

TABLA 1. ELEMENTOS CENTRALES O “CORE” DE LOS PROGRAMAS PROA

<p>1.- Compromiso de liderazgo hospitalario: el programa PROA debe contar con el apoyo institucional, con dedicación de los recursos humanos, presupuestarios y de tecnología de la información necesarios.</p>
<p>2.- Responsabilidad: nombrar un líder o co-líderes, como un médico y un farmacéutico, responsables de la gestión del programa y los resultados.</p>
<p>3.- Farmacéutico experto en el tratamiento antibiótico: participación de un farmacéutico experto en antimicrobianos, idealmente como co-líder del programa de administración, para ayudar a liderar los de implementación para mejorar el uso de antibióticos.</p>
<p>4.-Acciones PROA: implementar intervenciones, como aseorías prospectivas y <i>feedback</i> o autorización previa, para mejorar el uso de antibióticos.</p>
<p>5.-Monitorización: monitorización de la prescripción de antibióticos, el impacto de las intervenciones y otros resultados importantes, como las infecciones por <i>C. difficile</i> y los patrones de resistencia.</p>
<p>6.-Informes: realización de informes periódicos sobre el uso de antibióticos y la resistencia a los prescriptores, farmacéuticos, enfermería y a la dirección del hospital.</p>
<p>7.-Formación: formar a los prescriptores, farmacéuticos, enfermería y pacientes sobre las reacciones adversas de los antibióticos, la resistencia a los antibióticos y la prescripción óptima.</p>
<p>Tabla adaptada del documento: <i>CDC: Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs:2019.</i> [85]</p>

Las estrategias para la implementación de un PROA deben ser progresivas y acorde con el entorno sanitario al que va a ser implementado, individualizando la monitorización y sus acciones en función de las características de la actividad asistencial, población atendida y recursos disponibles. [82]

Será imprescindible el trabajo multidisciplinar y un apoyo institucional que permita la coordinación de acción entre los diferentes profesionales y agentes de salud implicados en la utilización de los antimicrobianos: equipo médico, farmacéutico y de microbiología, enfermería y gestores.[74] En los PROA específicos en pediatría será ineludible la participación de pediatras con formación en enfermedades infecciosas en coordinación con farmacéuticos y microbiólogos. [86,87]

Existen diferentes modelos en las estrategias en los programas PROA: aquellos que se desarrollan mediante acciones restrictivas del uso de los antimicrobianos (PROA restrictivo), o bien los basados en acciones formativas (PROA no restrictivo), centradas básicamente en acciones de apoyo a la prescripción mediante asesorías clínicas prospectivas y acciones formativas [88,89]

En los PROA no restrictivos destacan dos bloques de actividades vertebrales: en primer lugar, establecer acciones para la monitorización y seguimiento de los diferentes indicadores y de manera paralela, desarrollar actividades formativas y de asesoría clínica a los diferentes profesionales o pacientes en relación con el uso de los antimicrobianos. Actualmente se ha demostrado que los PROA no restrictivos tienen un impacto positivo en la disminución del uso de los antimicrobianos en diferentes entornos sanitarios, así como una mejora en términos ecológicos. [74,88,89]

1.3.3 Indicadores PROA

Los indicadores proporcionan los datos necesarios para planificar las medidas adecuadas para la consecución de los objetivos planteados. Así, los indicadores PROA deben ser específicos, medibles, realizables, relevantes y precisos en el tiempo y tienen que diseñarse para describir el impacto de las acciones establecidas en términos de beneficios clínicos, ecológicos y de eficiencia.

Habitualmente, en los PROA se definen tres tipos de indicadores: indicadores de estructura, de proceso y de resultado. [74]

De manera general, los **indicadores de estructura** describen el tipo y la cantidad de recursos disponibles para el desarrollo del programa como podrían ser el número de profesionales con dedicación al PROA, equipamiento e infraestructura, complejidad asistencial, pacientes, camas hospitalarias, entre otros.

Los **indicadores de proceso** permiten medir las características específicas, observables y medibles que reflejan los cambios y el progreso que se está llevando a cabo. Entre los indicadores de proceso, se definen unos indicadores clave, o KPI (*Key Performance Indicators*), que serán aquellos que sirven para monitorizar el desempeño de un objetivo estratégico o un resultado general. En los programas PROA, se consideran **indicadores clave de proceso la monitorización del consumo de antimicrobianos**. Los indicadores de proceso que monitorizan la utilización de los antimicrobianos pueden ejecutarse mediante **indicadores cuantitativos**, con la medición de la evolución de la utilización de los antimicrobianos (indicador de tendencia de consumo), o mediante **indicadores cualitativos** con la medición de la calidad de la prescripción y adherencia a las recomendaciones locales de tratamiento.[74,90–96]

Finalmente, los **indicadores de resultado** en los PROA son aquellos que miden la efectividad de la utilización de los antimicrobianos en los resultados clínicos de los pacientes e indicadores microbiológicos de evolución de las resistencias. Se proponen como indicadores de resultado la mortalidad de los pacientes con un proceso infeccioso, tasa de complicaciones clínicas y tasa de reingreso.[74]

Para la definición de los indicadores microbiológicos, el documento PROA español, generado por diferentes sociedades científicas, señala una serie de microorganismos específicos y patrones de resistencia que se deben monitorizar regularmente en cualquier programa PROA y reflejan el impacto de la presión antibiótica y los factores epidemiológicos locales.[74]

1.3.4 PROA en la población pediátrica

La implementación de los PROA en pediatría debe ser una prioridad en nuestras instituciones sanitarias. Bien es conocido que las enfermedades infecciosas son el principal motivo de consulta e ingreso hospitalario en pediatría y la primera causa de ingreso en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCI-P) y los antibióticos son los medicamentos más

prescritos en pediatría, tanto en los hospitales como en la comunidad. Además, según el informe anual de mortalidad en España, la tercera causa de mortalidad en menores de un año es debido a una causa infecciosa, la sepsis bacteriana del recién nacido. [97] La resistencia a los antibióticos también amenaza las mejoras logradas en la supervivencia infantil a nivel mundial. Así, se estima que a nivel mundial aproximadamente el 30% de las muertes por sepsis en neonatos es debido a infecciones bacterianas multi-resistentes. [98–100]

Hay que tener en consideración que las características de muchas infecciones difieren entre adultos y neonatos, niños y adolescentes, tanto en la presentación clínica, como la historia natural de la infección, las comorbilidades subyacentes y la mortalidad. Por ello, la utilización de los antimicrobianos en los pacientes pediátricos y neonatos no puede establecerse con los mismos parámetros clínicos y terapéuticos utilizados en los adultos, ajustando simplemente de manera lineal los parámetros antropométricos de los pacientes, ya sea peso o superficie corporal. Por ello, será imprescindible tener en cuenta la evolución madurativa que ocurre en el neonato, niño/a y adolescente. Los cambios asociados a la edad en la composición corporal y la función de los órganos (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) son dinámicos, especialmente, durante la primera década de la vida e influyen de manera significativa en la eficacia y seguridad de los antimicrobianos. También presentan diferentes manifestaciones clínicas y gravedad de las infecciones en las distintas etapas madurativas e incluso el patrón de efectos adversos a los antimicrobianos puede diferir respecto a los adultos. [101–103]

Además, existe menor evidencia de la eficacia y seguridad en el uso de los nuevos antimicrobianos y todavía se dispone de menor número de estudios sobre el uso óptimo de los antimicrobianos antiguos en el paciente pediátrico, siendo el número de ensayos clínicos con antimicrobianos en pediatría menor en comparación a población adulta. Este hecho comporta que, en muchas ocasiones, los antimicrobianos se utilicen en situaciones *off-label* en las que no se dispone de la suficiente evidencia científica robusta publicada.[103–107]

La prevalencia de las resistencias a los antibióticos en los hospitales pediátricos también difiere de la de los hospitales de adultos. Así se observa en el “*Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC)*”[43], en el que los datos de prevalencia de resistencias varían sustancialmente de los datos registrados en el EARS-Net en población adulta para *Staphylococcus*

aureus, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Destaca el menor porcentaje de resistencia a fluoroquinolonas de *E. coli* y *K. pneumoniae* en pediatría, mientras que, por el contrario, el porcentaje registrado de resistencias es superior en *P. aeruginosa* (aminoglucósidos y carbapenémicos) y para la resistencia a macrólidos en *S. pneumoniae*. Los autores del estudio ARPEC subrayaron que, a pesar de que estos datos podían estar influenciados por el hecho de que los datos principalmente provenían de hospitales de tercer nivel con una alta proporción de camas de pacientes críticos, se observan claras diferencias en el perfil de resistencias en pediatría respecto a la población adulta.[43]

Por todo ello, es esencial establecer programas específicos adaptados a la idiosincrasia de las enfermedades infecciosas y el tratamiento de estas en la población pediátrica. Los datos de los informes globales de consumo de antimicrobianos y de resistencias de los distintos organismos e instituciones sanitarias ineludiblemente deberían aportar datos estratificados por grupo poblacional, diferenciando la población pediátrica de la adulta. De este modo, se permitiría el consecuente diseño de acciones e indicadores PROA concretos, dirigidos a optimizar los resultados clínicos y disminuir las resistencias de manera específica y mediante medidas aplicables a las características de la población pediátrica.

En este sentido, en los últimos años, sociedades científicas y organizaciones sanitarias han focalizado los esfuerzos en reconocer la pediatría como un grupo poblacional clave y prioritario para el desarrollo de los PROA y se han elaborado recomendaciones para la implementación de los PROA en pediatría y neonatología.[76,84,87,108–113] A pesar de ello, el número de publicaciones de los PROA en la población pediátrica y neonatal es todavía muy inferior a las publicadas en adultos.[114]

Donà *et al.* [115] realizaron una revisión sistemática de los estudios sobre PROA en pediatría publicados entre 2007 y 2018, y del conjunto de resultados se confirma que la implementación de los PROA en pediatría también tiene un impacto significativo en la reducción del uso de los antibióticos, disminución del coste en salud y de las resistencias antimicrobianas. Si bien los PROA pediátricos están fundamentalmente implantados en Estados Unidos (solamente 28 de los 113 hospitales identificados en el estudio de Donà *et al.* [115] fueron en centros europeos), en los últimos años se han empezado a desarrollar PROA en pediatría a nivel europeo[109], aunque todavía existen diferencias importantes entre países en el número de

hospitales pediátricos de tercer nivel que disponen de un PROA pediátrico, como constatan los datos de la encuesta sobre el estado de implementación de los PROA pediátricos en Europa publicados por Kopsidas et *al.* en 2020.[116]

Los objetivos de los PROA pediátricos son comunes a los de la población adulta, pero en la implementación de los PROA en pediatría deben utilizarse unidades de medida validadas en pediatría, especialmente para el cálculo de los indicadores de tendencia de consumo.[86,87]

La unidad de medida estandarizada más ampliamente utilizada en nuestro entorno para el cálculo del consumo de antimicrobianos en la población adulta hospitalizada son las Dosis Diarias Definidas (DDD), pero debe tenerse en consideración que la definición de las DDD que establece la OMS especifica claramente que las DDD no pueden utilizarse para la población pediátrica ni neonatal. [117] Esto básicamente es debido a que en la población pediátrica y neonatal las características antropométricas de los pacientes varían de manera muy significativa según la edad, y con ello la dosis a administrar. Por consiguiente, la utilización de las DDD presenta claros sesgos para su aplicación en estos grupos poblacionales. En la actualidad ha habido alguna iniciativa para poder definir unas DDD adaptadas para pediatría y neonatos, pero hasta la fecha, esta unidad de medida no está suficientemente validada por la comunidad científica internacional y, por consiguiente, solamente podría aplicarse en caso de no poder calcular otras unidades de medida validadas.[118,119]

Respecto a los indicadores PROA pediátricos, en un estudio publicado en 2018, se propusieron 19 posibles indicadores de monitorización del uso de antimicrobianos adecuados para la población pediátrica a nivel hospitalario y en él se estableció claramente que la principal unidad de medida del consumo de antimicrobianos debía ser los *Days of Therapy* o Días de Tratamiento (DOT) para el cálculo de la mayoría de indicadores.[120] Actualmente, está ampliamente reconocido que la principal unidad estándar para el cálculo de la tendencia del consumo de los antimicrobianos en pediatría son los DOT. Estos cuantifican los días de tratamiento que ha recibido un paciente, independientemente de la dosis y pauta posológica de administración y no están influenciados por las variables antropométricas del paciente.

Podemos afirmar que actualmente se considera los DOT ponderado por la actividad asistencial expresada en estancias (DOT/100E) como el indicador de proceso básico para la monitorización de la tendencia de consumo en los PROA pediátricos. Así lo recomiendan también el documento de Consenso Español de PROA publicado en 2021 y el documento

marco del grupo VINCat-PROA pediatría del CatSalut del 2019.[75] En esta línea, en el recientemente publicado primer informe del VINCat-PROA pediatría se ha utilizado este indicador para poder establecer la comparación de la valoración del consumo de antimicrobianos entre centros hospitalarios catalanes con atención a pacientes pediátricos.[121]

Los principales indicadores de resultado en los PROA son los indicadores clínicos y microbiológicos. Si bien es cierto que, tal y como ya se ha comentado en anteriores apartados, los indicadores clínicos de resultado están influenciados por múltiples factores, las acciones del programa PROA pueden contribuir de manera positiva a mejorar los resultados clínicos de los pacientes. Es por ello por lo que será de especial interés definir indicadores fácilmente cuantificables que indiquen de manera directa o indirecta la buena evolución clínica de los pacientes pediátricos con infección. En este sentido, hay cierta heterogeneidad en los trabajos publicados que incluyen indicadores clínicos, pero de manera global se proponen para los PROA en pediatría como indicadores globales de resultado la duración de la estancia hospitalaria (o en inglés *length of stay (LOS)*), el reingreso a los 30 días, la mortalidad asociada a causa infecciosa y la incidencia de los efectos adversos a los antimicrobianos. [87,115,122]

1.3.5 Programa PROA-NEN

En el Hospital Infantil Vall d'Hebron Campus Hospitalari (HUVH), en Barcelona, después de más de una década de trabajo conjunto de los diferentes servicios implicados en el uso racional de los antimicrobianos en el paciente pediátrico, en noviembre de 2015 se constituye formalmente el grupo de trabajo multidisciplinar PROA-NEN como programa de mejora de la calidad asistencial centrado en la atención del paciente pediátrico con (o en riesgo de sufrir) una enfermedad infecciosa.

El programa, pionero en España y Catalunya, se conforma en base a las guías y recomendaciones disponibles en el momento.[74,76] En el [apartado 4.3.1 en 'Método'](#), se describen más detalladamente las acciones PROA-NEN implementadas.

1.3.6 PROA-NEN durante la pandemia por el SARS-CoV-2

La pandemia por el SARS-CoV-2 declarada en marzo del año 2020 ha comportado una crisis sanitaria sin precedente que ha conllevado millones de muertos a nivel mundial y el colapso de los sistemas sanitarios. Durante el periodo de estado de alarma decretado en España el 14 de marzo de 2020, en el que se restringió la movilidad ciudadana, se dirigieron todos los recursos para hacer frente a la situación de emergencia sanitaria. La atención médica pediátrica en el hospital se restringió a las urgencias y tratamientos médicos y quirúrgicos ineludibles. Por otro lado, el aislamiento social también comportó una disminución en la incidencia de las infecciones en pediatría, especialmente una disminución de la transmisión de virus respiratorio sincitial y la gripe [123] y en consecuencia una disminución importante en la actividad asistencial como la disminución del 75-90 % del número de pacientes atendidos en urgencias, así como una disminución del uso de antimicrobianos en la población pediátrica.[124–126]

Con todo ello, en el contexto de la presente tesis doctoral se ha considerado que la utilización de los antimicrobianos durante el año 2020 debía enmarcarse en el contexto excepcional de la situación de pandemia y realizar un análisis independiente por lo que los resultados se muestran de forma separada.

2. Justificación e hipótesis de trabajo

2.1 Justificación

La creciente aparición de resistencias antimicrobianas y la crisis antibiótica a nivel mundial suponen un riesgo para la salud global de las personas que puede inducir a un incremento de la morbi-mortalidad, un aumento del coste sanitario y un retroceso en los avances logrados por la medicina moderna.

El aumento del uso de los antimicrobianos es un elemento acelerador en la aparición de resistencias y, en consecuencia, la disminución en el consumo de los antimicrobianos y la mejora en la adecuación en cuanto a selección del antimicrobiano, dosis, duración y vía, se plantean como una necesidad para hacer frente a esta emergencia sanitaria. Este hecho es de especial relevancia en la población pediátrica, en la que las enfermedades infecciosas son la principal causa de consulta e ingreso y las infecciones por microorganismos resistentes son responsables de una elevada mortalidad en niños/as menores de cinco años. Los antimicrobianos son ampliamente prescritos en pediatría y presentan una farmacocinética y farmacodinamia que varía con el desarrollo madurativo y un perfil de efectos adversos diferente al de los adultos. A su vez, en pediatría disponemos de menor evidencia científica sobre la eficacia y seguridad del uso de los antimicrobianos recientemente desarrollados y algunos antimicrobianos todavía no disponen de indicación en pediatría ni de presentación farmacéutica adecuada para su correcta dosificación.

Además, existe una elevada heterogeneidad en la utilización de los antibióticos en la población pediátrica y neonatal, así como la utilización de antibióticos de amplio espectro en algunos centros hospitalarios que contribuyen a la aparición de resistencias en este grupo poblacional.

Los PROA son programas de calidad asistencial que tienen como objetivo la mejora clínica de los pacientes, así como evitar los efectos adversos derivados del uso de los antimicrobianos, la aparición de resistencias y la contribución a la sostenibilidad del sistema sanitario con una adecuada selección de tratamientos coste-efectivos.

Por todo ello, se consideró necesaria la implementación y posterior evaluación de un PROA no restrictivo específico para la totalidad de pacientes pediátricos ingresados, el PROA-NEN, en el que se impulsaran acciones formativas y el diseño de indicadores de proceso específicos y adecuados que permitieran conocer el uso real de los antimicrobianos (cuantitativo y cualitativo), al mismo tiempo que posibilitara la correcta monitorización del impacto en la tendencia del consumo de los antimicrobianos y de los microorganismos con resistencias en un hospital de tercer nivel pediátrico. Se incluyeron la evaluación de los resultados de los 5 primeros años con el fin evaluar el impacto de la implementación del PROA-NEN a medio plazo y de obtener datos más robustos que no estén sujetos a fluctuaciones temporales.[127]

2.2 Hipótesis de trabajo

La implementación de un PROA no restrictivo específico en pediatría en un Hospital Infantil de tercer nivel (PROA-NEN) permite una mayor adecuación de los tratamientos antimicrobianos con la consecuente disminución de su consumo, contribuyendo positivamente a su eficiencia y la mejora de los resultados clínicos y ecológicos en los pacientes pediátricos ingresados en el Hospital Infantil.

3. Objetivos

El objetivo global de esta tesis doctoral es determinar si el PROA-NEN contribuye en la mejora del uso de los antimicrobianos de manera sostenida en el tiempo.

Objetivos principales de la investigación

Objetivo 1. Determinar la evolución de la utilización de los antimicrobianos de uso sistémico en el HUVH a lo largo de los 5 primeros años de implantación del PROA-NEN.

Objetivo 2. Conocer la calidad de la prescripción y el uso apropiado de los antimicrobianos en el HUVH.

Objetivos secundarios de la investigación

Objetivo 3. Describir la evolución de los indicadores clínicos en los primeros 5 años de implantación del PROA-NEN.

Objetivo 4. Describir la evolución de la tasa de resistencias a antimicrobianos en el HUVH.

Objetivo 5. Evaluar el impacto del PROA-NEN en los costes directos en el tratamiento antimicrobiano en los primeros 5 años de su implantación.

Objetivo 6. Conocer la calidad percibida de las acciones formativas y asesorías por parte del equipo PROA-NEN.

4. Métodos

4.1 Diseño del estudio

Se realiza un estudio de intervención, cuasiexperimental, unicéntrico, de series temporales interrumpidas. Para el análisis la evaluación de la calidad de la prescripción de los antimicrobianos (objetivo 2) y la evaluación de las acciones formativas y de asesoría (objetivo 7) se realiza un sub-estudio de cortes transversales de prevalencia y encuesta de escalas de actitud, respectivamente.

4.2 Ámbito y población de estudio

El estudio se realizó sobre la población pediátrica atendida en el HUVH y se incluyeron a todos los pacientes pediátricos (0-18 años), sin exclusión por razones de género ni procedencia, que hayan ingresado en unidades de hospitalización de todas las unidades de especialidades médicas y quirúrgicas pediátricas, los pacientes ingresados en la UCI-P y la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCI-N) desde el inicio de la implementación del programa PROA-NEN en noviembre de 2015 hasta diciembre de 2020. Se excluyeron del estudio los pacientes atendidos en la unidad de urgencias pediátricas sin ingreso hospitalario, los pacientes atendidos en la unidad de cirugía mayor ambulatoria, los recién nacidos ingresados con sus madres durante el puerperio y los pacientes ingresados en el programa de hospitalización a domicilio y de hospital de día y hemodiálisis.

El HUVH es un hospital pediátrico referente territorial en la atención pediátrica en Catalunya, que atiende pacientes agudos y pacientes crónicos complejos pediátricos y neonatales. Cuenta con unidades clínicas para la atención pediátrica especializada, trasplante de órgano sólido (TOS): trasplante renal, hepático, pulmonar y cardíaco, servicio de oncología y hematología (OH) y trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogo y alogénico, cuidados paliativos, fibrosis quística e inmunodeficiencias primarias. También dispone de cirugía pediátrica con atención continuada (7 días a la semana, 24 horas) y unidades de atención al paciente crítico pediátrico y neonatal en las que se dispone de sistema de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y asistencia ventricular externa.

Para la atención al paciente ingresado, el hospital dispone de 194 camas pediátricas: 109 (56,2%) destinadas a unidades de especialidades médicas pediátricas, 24 (12,4%) destinadas a unidades quirúrgicas pediátricas, 16 (8,2%) de UCI-P y 45 (23,2%) de UCI-N.

4.3 Intervención

La intervención del estudio consistió en la implantación del programa PROA-NEN, un PROA no restrictivo específico para la población pediátrica ingresada en el HUVH de Barcelona. Se diseñaron indicadores de proceso (cuantitativos y cualitativos) e indicadores de resultado y de valoración de las acciones formativas para la monitorización y mejora continua de las acciones PROA-NEN.

La valoración de los resultados de estos indicadores desde los inicios de la implementación del PROA-NEN ha sido la base de estudio para la consecución de esta tesis doctoral.

A continuación, se describen más detalladamente las características del programa PROA-NEN.

4.3.1 Acciones del programa PROA-NEN

En noviembre de 2015 se creó el equipo multidisciplinar PROA-NEN integrado por 17 profesionales, cuya composición detallada puede consultarse en el anexo 2 del apartado Anexos de este trabajo. El equipo cuenta con un grupo coordinador (*core*), formado por tres pediatras expertos en infectología, una farmacéutica y una microbióloga, y agrupa a los principales profesionales del HUVH implicados en el ámbito del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas y el uso de antimicrobianos en pediatría: especialistas en cuidados intensivos pediátricos, neonatólogos, especialistas en onco-hematología pediátrica, cirujanos, pediatras de la unidad de neumología y fibrosis quística, pediatras de atención primaria y de la unidad de urgencias, responsables del programa de trasplante de órgano sólido, y un representante del equipo de enfermería y del programa tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso (programa TADE) así como especialistas en medicina preventiva y control de la infección.

Se dispone de recursos en personal destinados específicamente a la actividad PROA-NEN. En el año 2016 se consolida un contrato de 20 horas de una farmacéutica y 20 horas de una infectóloga pediátrica en 2020.

Se realizan reuniones de seguimiento de los indicadores y consenso de protocolos con todo el equipo PROA-NEN con una periodicidad trimestral. Además, de manera periódica (semanal como mínimo), los miembros del grupo *core* realizan reuniones de trabajo y seguimiento del programa.

El programa PROA-NEN es un programa de calidad asistencial que cuenta con el apoyo de la dirección asistencial y está en coordinación con la comisión de infecciosas y subcomisión de antimicrobianos del hospital. Miembros del grupo coordinador participan en los grupos PROA a nivel territorial en Catalunya (PADEICS-PROA, PROA territorial Barcelona-Nord del CatSalut y VINCat-PROA pediatría) y a nivel español (PRAN). El programa cuenta también con el apoyo explícito de la Dirección Asistencial y de la Comisión de Infecciosas y la Subcomisión de Antimicrobianos del Hospital. Los recursos técnicos para la realización del PROA-NEN se emplean a partir de los recursos estructurales del hospital, tales como la historia clínica informatizada con acceso a los informes clínicos y datos radiológicos, analíticos y de microbiología a tiempo real de todos los pacientes. La prescripción electrónica asistida está implantada en todas las unidades de hospitalización y unidades de críticos e incorporan herramientas de ayuda a la prescripción médica (recomendaciones de dosificación, y alertas de seguridad) y registro electrónico de la administración (con consejos de administración).

Las actividades del programa se impulsan principalmente por el equipo coordinador, y se centran en tres ejes estratégicos que se detallan a continuación (**Tabla 2**).

TABLA 2. EJES ESTRATÉGICOS DE LAS ACTIVIDADES DEL PROA-NEN

1.- Realización de acciones formativas y elaboración de protocolos de prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas en pediatría y neonatología.
2.- Realización de asesorías clínicas con <i>feedback</i> semanales (o bisemanales) por parte del equipo PROA-NEN en las principales unidades en las que se utilizan los antimicrobianos.
3.- Monitorización de los indicadores PROA-NEN.

La implementación de las acciones PROA-NEN se realizaron desde el inicio del programa a finales del año 2015 y para la evaluación del impacto del conjunto de estas acciones se definieron los indicadores que se detallan a continuación en el apartado [‘4.4 Variables, definiciones y periodicidad’](#). Estas acciones se trazaron progresivamente durante los años en base a la evaluación continuada de los resultados de los indicadores definidos y la disponibilidad de recursos y sistematización en la obtención de los datos.

El PROA-NEN se trata de un programa implantado en todo el HUVH, de metodología no restrictiva en el que se han establecido acciones fundamentalmente diseñadas para la optimización en el uso de los antimicrobianos mediante el apoyo a la toma de decisiones clínicas y protocolización de los tratamientos y prevención de las enfermedades infecciosas en la edad pediátrica. Cabe destacar que una parte fundamental de las acciones del PROA-NEN han sido las asesorías con *feedback*, así como las acciones de formación específicas en el ámbito del tratamiento y prevención de las enfermedades infecciosas en la población pediátrica atendida en el Hospital Infantil.

4.4 Variables, definiciones y periodicidad

Para la medición de los resultados de las acciones llevadas a cabo por el programa PROA-NEN en la consecución de los objetivos propuestos, se definieron un total de 14 indicadores. Estos indicadores se clasifican en indicadores de proceso e indicadores de resultados, conforme lo expuesto anteriormente en el apartado [‘1.3.3 Indicadores PROA’](#), en la introducción de este trabajo.

En la **figura 4** se resume el listado de los indicadores evaluados en este estudio.

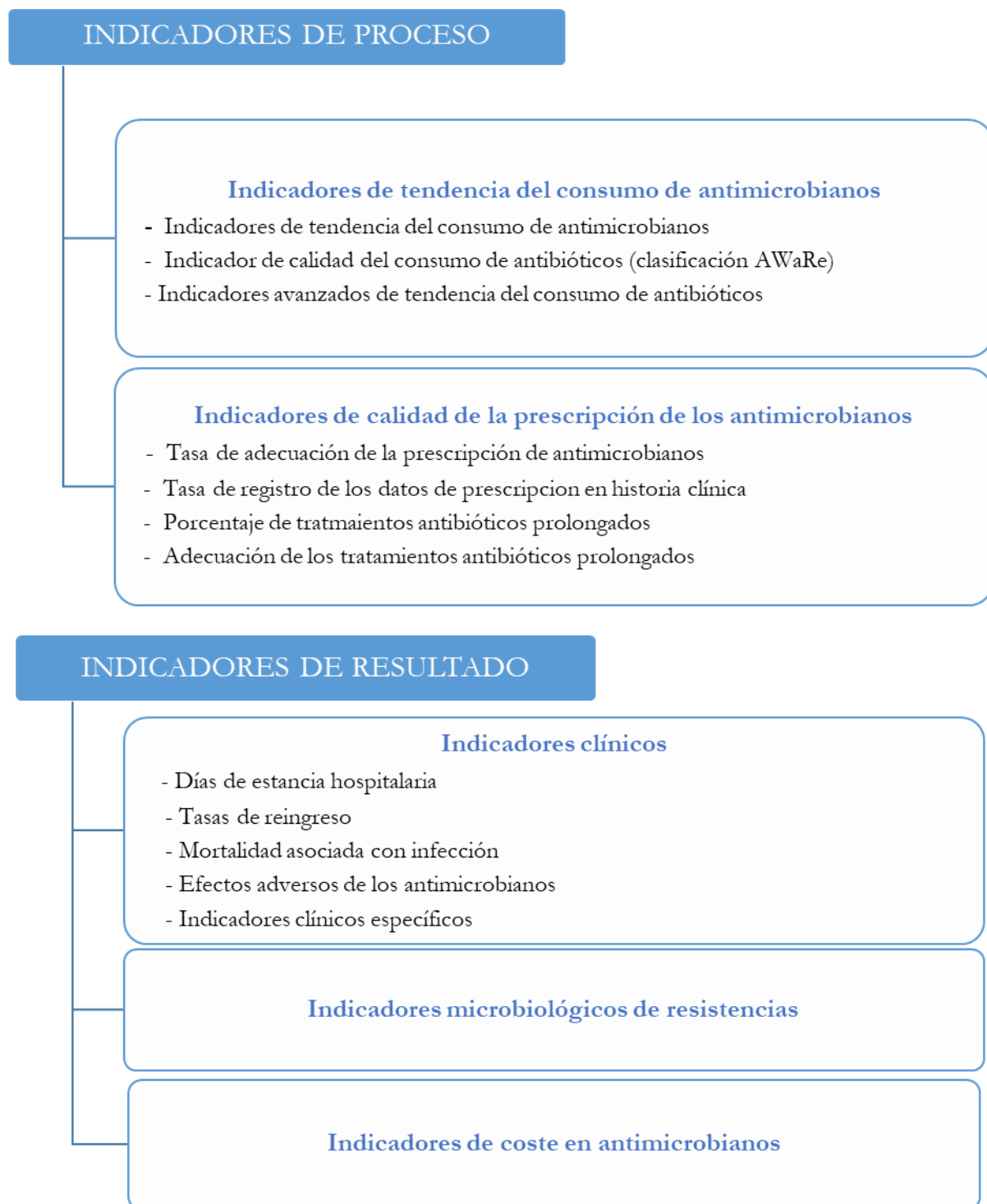


FIGURA 4. INDICADORES DE PROCESO Y RESULTADOS

Adicionalmente, se realizó la evaluación de la valoración de las asesorías y acciones formativas PROA-NEN por parte de los profesionales del hospital, mediante encuestas de valoración dirigidas a los profesionales y diseñadas a tal efecto cuyo detalle se puede consultar en el anexo 3.

4.4.1 Indicadores de tendencia del consumo de antimicrobianos

En base a las consideraciones expuestas en la introducción sobre la aplicabilidad de las distintas unidades de medida del consumo, en este trabajo **se utilizaron los DOT como unidad de medida básica para el cálculo de los indicadores cuantitativos del consumo de los antimicrobianos**. Para el cálculo de los DOT se midieron los días de tratamiento de cada uno de los antimicrobianos que ha recibido un paciente según su notificación en el registro electrónico de administración, independientemente de la dosis y pauta posológica recibida.

Para el análisis de los datos, los antimicrobianos se identificaron y clasificaron utilizando la ordenación *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) de los grupos terapéuticos establecida por la OMS (https://www.whooc.no/atc/structure_and_principles/).[117] Se incluyeron los fármacos clasificados en los grupos de antibacterianos para uso sistémico (grupo ATC J01) y antimicóticos para uso sistémico (grupo ATC J02), y se excluyeron los fármacos del grupo de los antimicrobaterias (J04) y antivíricos de uso sistémico (J05). En el anexo 4 se detallan los antimicrobianos del grupo J01 y J02 que han sido objeto de este estudio y las categorías utilizadas para el análisis agrupado de los antimicrobianos en base a la clasificación en subgrupos farmacológicos (nivel ATC3), grupo químico (nivel ATC4) y sustancia química (nivel ATC5) establecida por la OMS.

Se incluyeron los DOT a partir del registro electrónico de administración de enfermería de todos los antimicrobianos del grupo J01 y J02, con la excepción de la combinación de sulfametoxazol y trimetoprima (J01EE01). Esta combinación se excluyó en las unidades médicas y la UCI-P debido a que su principal indicación en estas unidades es la profilaxis antifúngica para *Pneumocystis jirovecii*, siendo minoritario su uso como antibacteriano. Por este motivo, solamente se incluyeron el consumo de sulfametoxazol y trimetoprima (J01EE01)

en las unidades quirúrgicas y UCI-N, en las que la indicación mayoritaria sí es para profilaxis o tratamiento antibacteriano.

Para el cálculo del **indicador de tendencia del consumo de antimicrobianos**, los DOT se ponderaron por la actividad asistencial expresada en estancias calculadas como pacientes día (PD).

$$\text{Indicador de tendencia de consumo} = \frac{\text{DOT}}{\text{Estancias (PD)}} \times 100$$

Las unidades de medida utilizadas para el cálculo de este indicador son las mismas que se definen para el registro del consumo de antimicrobianos del programa PROA VINCat-pediatría del CatSalut[75][121] y, por consiguiente, permiten establecer comparaciones del consumo de antimicrobianos con otros hospitales pediátricos de nuestro entorno sanitario más cercano.

Se incluyeron todos los DOT y PD del total de pacientes ingresados en las plantas de hospitalización (médicas y quirúrgicas) y las unidades de críticos (UCI-P y UCI-N) registradas entre enero del año 2015 hasta diciembre del 2020. Debido a la excepcional situación sanitaria y social que ha comportado la epidemia por SARS-CoV-2, los datos correspondientes al 2020 no se incluyeron en el análisis de tendencia de consumo. Debe tenerse en cuenta que los datos de consumo en la UCI-P en 2020 incluyen el consumo de antimicrobianos prescritos a las mujeres adultas gestantes con COVID que ingresaron en la UCI-P en 2020.

Por todo ello, el cálculo de los distintos indicadores de tendencia del consumo se describió del periodo 2015-2019. Para los datos del 2020 solo se describieron la suma de las DOT/100PD. Las DOT/100PD se agruparon por grupo químico (nivel ATC4) o sustancia química (nivel ATC5) y se presentan en una tabla con la suma de las correspondientes DOT/100PD por año, gráfico de evolución por fila, tasa de crecimiento anual compuesto y significación estadística. Se complementó esta información mediante un gráfico de la evolución. Se analizaron el porcentaje (%) del consumo en DOT/100PD de cada subfamilia respecto al consumo total anual de DOT/100PD. El análisis se realizó en el total del hospital, así como detallado por unidad clínica y los datos se presentan mediante un gráfico de barras.

Los **indicadores de tendencia del consumo** se calcularon con carácter anual y el análisis se realizó del total de antimicrobianos del hospital, así como también de manera desagregada por unidades clínicas. Para la agrupación de las unidades clínicas se utilizó la clasificación establecida en el documento marco del PROA VINCat-pediatría del CatSalut [75], siguiendo los mismos criterios de inclusión y exclusión para cada agrupación detallados en la **tabla 3**. [128]

TABLA 3. AGRUPACIÓN DE LOS SERVICIOS Y UNIDADES CLÍNICAS

<ul style="list-style-type: none"> • Unidades de especialidades médicas pediátricas (Unidades médicas): incluye el consumo de pacientes ingresado en las unidades de pediatría general (neurología, pediatría, neumología, cardiología, reumatología, endocrinología, nefrología, gastroenterología, enfermedades infecciosas, inmunodeficiencias primarias, fibrosis quística, neonatología ...), corta estancia de urgencias, unidad de crónico-complejas y paliativos, trasplante de órgano sólido (trasplante renal, hepático, cardíaco y pulmonar) y la unidad de oncología y hematología y trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se excluyen los pacientes dados de alta directamente desde urgencias (excepto las correspondientes a la unidad de corta estancia en urgencias con camas específicas asignadas a la unidad), los pacientes hospitalizados a domicilio y los recién nacidos ingresados con sus madres durante el puerperio.
<ul style="list-style-type: none"> • Unidades quirúrgicas de pediátrica (Unidades quirúrgicas): incluye el consumo de los pacientes ingresados en la unidad de cirugía pediátrica, cirugía cardiovascular, neurocirugía, cirugía ortopédica y traumatología, angiología, otorrinolaringología, oftalmología, cirugía oral y maxilofacial y cirugía dermatológica. Se excluyen los pacientes de cirugía mayor ambulatoria.
<ul style="list-style-type: none"> • Unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCI-P): incluye el consumo de los pacientes ingresados en la UCI-P. El hospital no dispone de unidad de semi-críticos pediátricos.
<ul style="list-style-type: none"> • Unidad de cuidados intensivos neonatales (UCI-N): incluye el consumo de la unidad de críticos neonatales, unidad de cuidados intermedios neonatales y cuidados mínimos neonatales.

Además del indicador principal de tendencia del consumo, también se realizó un subanálisis para valorar el **indicador de calidad global del consumo de antibióticos según la clasificación *AWaRe*** (*Access, Watch or Reserve*) de la OMS. Como ya se ha apuntado anteriormente, el detalle de la clasificación de cada antibiótico establecida por la OMS se recoge en el anexo 1. [33]

Las tres categorías *AWaRe* se codificaron mediante código de colores de un semáforo (rojo, naranja y verde) para facilitar la visualización de la evolución del uso de los diferentes antibióticos según la definición propuesta por la OMS [33]:

- ***Access (verde)***: antimicrobianos de elección para cada una de las 25 infecciones más comunes. Estos antimicrobianos deben estar disponibles en todo momento, asequibles y garantizar su calidad.
- ***Watch (naranja)***: antimicrobianos críticamente importantes, de mayor prioridad para la medicina humana y el uso veterinario. Estos antimicrobianos se recomiendan solo para indicaciones específicas y limitadas.
- ***Reserve (rojo)***: antimicrobianos que solo deben usarse como último recurso cuando todos los demás hayan fracasado.

Los datos del análisis *AWaRe* se describen como porcentaje (%) y se presentan en gráficos de columnas.

Se realizó un análisis detallado de la utilización de los antibióticos clasificados como *Reserve*, [33][34] y para ello se identificaron los pacientes que recibieron uno de estos antibióticos, de manera que se estableció un análisis descriptivo del perfil de pacientes a los que se les prescribieron los antibióticos *Reserve* en el HUVH. En el caso de que un mismo paciente recibiera dos o más antibióticos, estos se contabilizaron uno por cada antibiótico prescrito. Los datos se describen como suma de casos y se presentan en forma de gráfico de barras.

Finalmente, se realizó el cálculo de los **indicadores avanzados de tendencia del consumo de antibióticos**, en los que se calculó la relación entre el consumo anual de distintos antibióticos, a través de la razón de los valores de los DOT/100PD. Estos indicadores se calcularon solamente para el consumo de antibióticos (J01) del global del hospital.

A continuación, se detalla la definición de los indicadores y las fórmulas para el cálculo de los diferentes indicadores avanzados de la tendencia del consumo de antibióticos[90]:

- **Indicador amoxicilina - ácido clavulánico/ piperacilina-tazobactam (total):** valoración del uso de amoxicilina – ácido clavulánico en infecciones en las que no sea necesario recurrir a piperacilina-tazobactam con actividad frente a *P. aeruginosa*.

$$\frac{\text{amoxicilina} - \text{ácido clavulánico (total)}}{\text{piperacilina} - \text{tazobactam (total)}}$$

- **Indicador del uso de antibióticos anti *Staphylococcus aureus* meticilin sensible (SASM) vs. anti *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (SARM):** la relación asociada a la adecuación terapéutica en la infección por *S. aureus*. Se valora el uso de cloxacilina y cefazolina en profilaxis y tratamiento de infecciones en las que no es necesario utilizar un agente con actividad frente a *S.aureus* resistente a la meticilina.

$$\frac{\text{cloxacilina} + \text{cefazolina (total)}}{\text{daptomicina} + \text{linezolid} + \text{teicoplanina} + \text{vancomicina (total)}}$$

- **Indicador uso de antibióticos de amplio espectro respecto al total:** se valora la utilización de antibióticos considerados de amplio espectro en relación con la utilización del total de antibióticos.

$$\frac{\text{daptomicina} + \text{linezolid} + \text{teicoplanina} + \text{vancomicina} + \text{fluroquinolonas} + \text{cefalosporinas de tercera generación} + \text{cefalosporinas de cuarta generación} + \text{monobactams} + \text{carbapenems} + \text{piperacilina/tazobactam} + \text{poliximinas (total)}}{\text{antibacterianos uso sistémico (total)}}$$

- **Indicador de uso de fluconazol respecto al total de triazoles:** se valora la utilización de fluconazol en relación a la utilización del resto de triazoles.

$$\frac{\text{fluconazol (total)}}{\text{triazoles(total)}}$$

- **Razón de terapia secuencial:** se valora el paso a vía oral respecto al total de antibióticos de uso sistémico.

$$\frac{\text{antibióticos de uso sistémico (oral)}}{\text{antibióticos de uso sistémico (parenteral)}}$$

4.4.2 Indicadores de calidad de la prescripción de los antimicrobianos

La valoración de los indicadores de proceso cualitativos se realizó de manera separada entre el grupo de antibióticos (J01) y antimicóticos (J02). Para ello se definieron los indicadores de **calidad de la prescripción** mediante la evaluación del uso apropiado de los antimicrobianos en una muestra de pacientes, y no en la totalidad de los pacientes ingresados durante el periodo de estudio debido al inasumible volumen de trabajo de revisión y registro que ello requeriría. Para ello se diseñaron diversas modalidades de cortes transversales de prevalencia, para la valoración de la adecuación de la prescripción de los antibióticos (J01) y de los antimicóticos (J02).

Adecuación de la prescripción de los antibióticos (cortes transversales de prevalencia cuatrimestrales)

Para la medición de la evaluación de la calidad de la prescripción de los antibióticos se definieron dos indicadores: **tasa de adecuación de la prescripción de antibióticos** y **tasa de registro de los datos de la prescripción de los antibióticos en el curso clínico del paciente**.

Con este fin, se diseñaron cortes transversales de prevalencia. Se inició en el año 2016, realizándose un total de 12 cortes transversales cuatrimestrales de un día seleccionado aleatoriamente, durante un periodo de 4 años (2016-2019) (**Figura 5**).

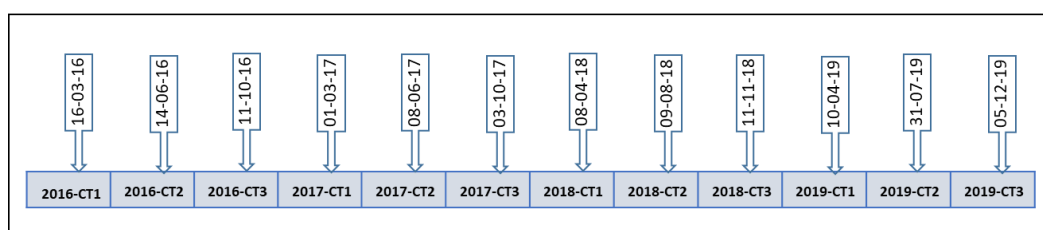


FIGURA 5. CRONOGRAMA DE LOS CORTES CUATRIMESTRALES DE PREVALENCIA PARA EVALUACIÓN DE LA ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS (2016-2019)

En cada corte se evaluaron las prescripciones de todos los pacientes pediátricos (<18 años) consecutivos ingresados en el HUVH que tenían prescrito al menos un antibiótico sistémico entre las 9 y las 12 horas de la mañana. Se identificaron los pacientes y los datos

farmacológicos de los tratamientos antibióticos (nombre medicamento, vía administración, dosis y duración del tratamiento) a través de los sistemas de prescripción electrónica desde el Servicio de farmacia. También se analizaron las características basales de los pacientes, los datos microbiológicos y la indicación terapéutica de los antibióticos prescritos (profilaxis, tratamiento empírico o tratamiento dirigido) a partir de los datos obtenidos de la historia clínica electrónica de los pacientes.

Los antibióticos se categorizaron según la clasificación establecida en el documento de política de antiinfecciosos del HUVH en los siguientes grupos: grupo IA (antibióticos que requieren un seguimiento obligado a las 48 horas), grupo IB (antibióticos que requieren seguimiento periódico del consumo), grupo II (antibióticos con posible impacto ecológico, toxicidad o coste elevado) y grupo III (antibióticos de uso libre). La distribución de los distintos antibióticos según esta categorización se puede consultar en el anexo 5 del apartado anexos de este trabajo.

La evaluación del uso adecuado de los antibióticos se realizó por pares (dos miembros del equipo *core* PROA-NEN) de forma independiente. En caso de desacuerdo, se consultó a un tercer miembro para lograr el consenso. Siguiendo las definiciones establecidas en la publicación “Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH” [74], se categorizaron como prescripción ‘**adecuada**’ si la dosis, la duración y la vía de administración eran correctas, conforme a lo establecido en los protocolos locales o directrices internacionales si los protocolos locales no estuvieran disponibles. Además, en los tratamientos antibióticos dirigidos, se evaluó la adecuación del tratamiento al antibiograma, considerándose ‘adecuado al antibiograma’ cuando se disponía de él y el tratamiento prescrito se considera el más óptimo en base a la sensibilidad, cuadro clínico, localización de la infección, edad, características clínicas del paciente y menor impacto ecológico. Si alguno de estos parámetros se consideró que no correspondía a las recomendaciones, la prescripción se categorizó como ‘no adecuado’.

Como indicador de calidad de la prescripción, también se valoró **la tasa de registro de los datos de la prescripción de los antibióticos en el curso clínico del paciente**. Para la evaluación de este indicador se excluyeron los antibióticos prescritos en profilaxis y solamente se consideraron aquellos con indicación terapéutica, tanto empírica como dirigida.

En este caso se consideró como ‘registro completo’ cuando constaba en el curso clínico el nombre del antibiótico, dosis, vía, indicación clínica de la prescripción y duración prevista. En el caso de que faltara alguno de estos parámetros en la historia clínica de los pacientes, se consideró como ‘registro parcial’, y si no constaba ninguno de los parámetros anteriormente enumerados, se consideró como ‘no registro’.

La evaluación de este indicador se estudió en ocho de los cortes transversales, ya que se incorporó a partir del segundo año de registro, en 2017 y sucesivos, fruto del análisis de los primeros cortes transversales en los que se detectó un bajo registro de la información en el curso clínico relativa al tratamiento.

Adecuación de la prescripción de los antimicóticos (PROA-FUNGI-NEN)

Para la valoración de la adecuación de la prescripción de los antimicóticos, en 2018 se diseñó el estudio **PROA-FUNGI-NEN**, estudio observacional, prospectivo en el que se realizó un corte transversal de prevalencia de julio a octubre del año 2018. Se incluyeron todos los pacientes pediátricos (<18 años) ingresados en el HUVH consecutivos que recibieron al menos un antimicótico sistémico (J02), registrados en los sistemas de prescripción electrónica. La prescripción se registró un día de la semana y los pacientes se incluyeron nuevamente si realizaban un nuevo tratamiento antimicótico durante el periodo de estudio. Se excluyeron los pacientes que recibieron un antimicótico durante menos de 48 horas.

Los datos demográficos, clínicos y de tratamiento se obtuvieron de la historia clínica electrónica del paciente y los datos farmacológicos (nombre del medicamento, vía de administración, dosis y frecuencia) de los sistemas de prescripción electrónica del hospital.

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) se clasificaron como ‘Posible’, ‘Probable’ o ‘Probada’ de acuerdo con las definiciones del *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infection Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group* (EORTC/MSG). [129] Además, los pacientes en riesgo de IFI y/o con sospecha clínica de IFI se agregaron como otras categorías para incluir situaciones no enumeradas en los criterios EORTC/MSG.

Por otro lado, se evaluó la indicación de la intención terapéutica del antimicótico sistémico prescrito y se clasificó como profilaxis (primaria o secundaria) o tratamiento (empírico, anticipado o dirigida).

La evaluación de la adecuación también se realizó de nuevo por pares y de forma independiente. En caso de desacuerdo, se consultó a un tercer miembro del grupo para alcanzar un consenso.

Siguiendo las definiciones establecidas en la publicación “Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles”[74], se categorizaron como prescripción ‘Necesaria’ si la situación clínica requirió el uso de un antimicótico, ya sea profiláctico o terapéutico, ‘Apropiada’ si el fármaco era activo contra el microorganismo causante y ajustado a las características del paciente, y se consideró ‘Adecuada’ si la dosis, la duración y la vía de administración eran correctas, en concordancia con los protocolos locales o directrices internacionales en el caso de que los protocolos locales no estuvieran disponibles.

4.4.3 Indicadores de duración de los tratamientos antimicrobianos

Una de las acciones fundamentales que se realizan en las asesorías PROA-NEN y en la validación diaria de las prescripciones es la optimización de la duración de los tratamientos con la finalidad de evitar la sobreexposición de los pacientes a los antimicrobianos. Para medir el impacto de dichas acciones sobre la duración de los tratamientos antibióticos, se diseñó el indicador de proceso **porcentaje de tratamientos antibióticos (J01) prolongados** en pacientes ingresados en unidades médicas y quirúrgicas pediátricas. Se definió como tratamiento antibiótico prolongado aquél que tenía una duración superior a 7 días y tratamientos de duración muy prolongada si la duración era superior a los 14 días.

Adicionalmente a este indicador cuantitativo, se diseñó un estudio prospectivo para un estudio cualitativo de la valoración de la **adecuación de los tratamientos antibióticos prolongados**. A continuación, se detalla el cálculo de los indicadores de duración de tratamiento.

Porcentaje de tratamientos antibióticos (J01) prolongados en pacientes ingresados en unidades de especialidades médicas pediátricas y quirúrgicas pediátricas

Se calculó el indicador **porcentaje de tratamientos antibióticos (J01) prolongados**, en el que se incluyeron los pacientes ingresados en unidades médicas pediátricas y quirúrgicas pediátricas con prescripción electrónica. Se excluyeron los pacientes ingresados en unidades de críticos debido a que el programa de prescripción electrónica en estas unidades clínicas no permite la identificación ni el cálculo automatizado de la duración de los tratamientos.

Para el cálculo de este indicador se diseñó un informe de cálculo en el que se identificaron los pacientes con prescripción de un antibiótico en los que se confirmaba su administración en el registro electrónico de administración de enfermería. La duración de tratamiento se estableció mediante la diferencia entre la fecha de la última administración y la fecha de la primera administración.

A partir de estos cálculos, se calculó el **porcentaje de tratamientos antibióticos (J01) prolongados** según la fórmula siguiente:

$$\frac{\text{Número de tratamientos de duración prolongada}}{\text{Número de tratamientos totales}} \times 100$$

Este indicador se estimó con una agrupación anual de los datos y la fórmula se aplicó utilizando en el numerador el número de tratamientos de duración superior a los 7 días o también con el número de tratamientos de duración superior a los 14 días. El análisis se realizó con el global de los tratamientos, así como para las siguientes familias de antibióticos: combinaciones de penicilinas incluidas los inhibidores de beta-lactamasas, cefalosporinas, cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, carbapenems, fluoroquinolonas y glicopéptidos.

Los datos del porcentaje de tratamientos antibióticos (J01) prolongados se presentan en formato de tabla con los valores anuales y se complementa mediante un gráfico de evolución.

Adecuación de la duración de los tratamientos antibióticos (J01) prolongados

Para la evaluación cualitativa de la adecuación de la duración de los tratamientos antibióticos (J01) prolongados (>7 días), se diseñó un estudio prospectivo, observacional, unicéntrico, de

cortes transversales semanales durante 24 semanas (entre junio de 2018 y enero de 2019). Desde el Servicio de Farmacia Hospitalaria se identificaron todos los tratamientos antibióticos (J01) por vía intravenosa prolongados (duración > 7 días) a partir de los programas informáticos vinculados a la prescripción electrónica. Se incluyeron varias revisiones de un mismo tratamiento si este permanecía durante 2 o más cortes transversales. Se excluyeron del análisis a los pacientes neonatos y las prescripciones con objetivo terapéutico en profilaxis. Todos los tratamientos prolongados se evaluaron por pares y de forma independiente por miembros del equipo PROA-NEN analizando la indicación del tratamiento (tipo de infección y características del paciente), la adecuación de la pauta, los datos microbiológicos (microorganismo y sensibilidad) y el ajuste a los protocolos vigentes en el centro o guías práctica clínica nacionales e internacionales cuando la recomendación de la duración del tratamiento no constaba en los protocolos internos. Se categorizó cada tratamiento en: ‘Adecuado’ o ‘No adecuado’. Se consideró tratamiento prolongado ‘adecuado’ aquel que se adaptaba a la indicación del tratamiento (empírico o dirigido), las características del paciente y la infección (localización, gravedad, comorbilidades, coinfecciones, etc.), se consideraron correctas la dosis y vía de administración, los resultados microbiológicos (en tratamientos dirigidos) según los protocolos internos del centro. Los tratamientos considerados adecuados se registraron sin llevar a cabo ninguna intervención activa. Por el contrario, aquellos que se consideraron ‘no adecuados’ se intervino mediante una recomendación no impositiva (recomendación de cambio a antibiótico de menor espectro, de vía de administración o suspensión del tratamiento), escrita o por contacto directo con el equipo prescriptor.

De esta manera, para la evaluación de la calidad de la duración de los tratamientos, se definió el indicador de **Adecuación de los tratamientos antibióticos prolongados** (considerando un tratamiento como un único antibiótico durante la totalidad de su prescripción); de forma global y según las diferentes áreas de hospitalización, según la fórmula siguiente:

$$\frac{\text{Tratamientos antibióticos (> 7 días) adecuados}}{\text{Total de tratamientos antibióticos (> 7 días)}}$$

Adicionalmente, para evaluar el impacto de las acciones del equipo auditor sobre la duración de los tratamientos durante el periodo estudiado, se cuantificaron las revisiones semanales realizadas, las recomendaciones del equipo auditor y la proporción de aceptación de las recomendaciones por parte de los distintos equipos clínicos. Se calculó la aceptación de recomendaciones tanto sobre los tratamientos inadecuados como sobre las revisiones realizadas, ya que un mismo tratamiento pudo haber sido evaluado más de una vez con las consiguientes recomendaciones.

El análisis se realizó detallado por servicio y/o unidad clínica y adicionalmente, se desarrolló un subanálisis para la medición de la adecuación de la duración y adherencia a las recomendaciones de los antibióticos prescritos en las cinco unidades con mayor número de prescripciones prolongadas.

Los datos se presentan en formato de tabla con los valores expresados como proporción de adecuación y proporción de adherencia a las recomendaciones.

4.4.4 Indicadores clínicos

La valoración de los indicadores clínicos de resultados propuestos en los PROA hospitalarios en pediatría son la duración de la estancia hospitalaria (o *length of stay (LOS)*), reingreso (a los 15 días; 16-30 días y 30 días), la mortalidad asociada a causa infecciosa y la incidencia de efectos adversos a los antimicrobianos.

En nuestro estudio, se calcularon estos indicadores clínicos de la globalidad del Hospital Infantil. De manera complementaria se calcularon otros cinco indicadores más específicos de procesos infecciosos relacionados con la asistencia sanitaria y el uso de los antimicrobianos.

En la **tabla 4** se muestran los indicadores clínicos evaluados.

TABLA 4. INDICADORES CLÍNICOS DE RESULTADO

Indicadores clínicos de resultado PROA-NEN
Estancia media (LOS)
Tasa de reingresos a los 15 días
Tasa de reingresos en los 16-30 días
Tasa de reingresos a los 30 días
Nº de pacientes en los que se ha notificado una reacción adversa
Nº meningitis/100 estancias
Días estancia hospitalaria en meningitis <i>Mediana (IQ1-IQ3)</i>
Nº bacteriemias <i>S. aureus</i> /100 estancias
Nº candidemias/100 estancias
Nº nuevos casos <i>Clostridioides difficile</i> / 100 estancias; <i>n (n peticiones)</i>
Abreviaturas: LOS: <i>length of stay</i> ; Nº: número

Los indicadores se calcularon con periodicidad anual y se incluyeron los datos relativos a todos los pacientes ingresados en unidades de hospitalización y unidades de críticos del Hospital Infantil.

A continuación, se describen las diferentes fórmulas para el cálculo de los indicadores clínicos evaluados:

- **Tasas de reingreso** (a los 15 días, en los días 16-30 y a los 30 días)

$$\frac{\text{Número de reingresos anuales}}{\text{Pacientes ingresados año}}$$

- **Mortalidad asociada a infección:** se expresa como porcentaje (%) del total de *éxitus*.

$$\frac{\text{Número de éxitus anuales asociado a infección}}{\text{Número de éxitus totales año}} \times 100$$

Para el cálculo de este indicador, se incluyeron los *éxitus* producidos en el Hospital Infantil y se excluyeron los fallecimientos de pacientes en seguimiento clínico por las distintas unidades de pediatría que acontecieron en el domicilio o en otro centro sanitario.

La información se obtuvo de la revisión de las historias clínicas de todos los pacientes pediátricos que fallecieron en el hospital y se analizó de manera retrospectiva la posible causa infecciosa de las mismas. Se consideró *éxitus* asociado a infección cuando esta había sido la orientación diagnóstica final del equipo responsable de paciente, y así quedaba reflejado en la historia clínica de cada paciente a pesar de que no hubiera una confirmación microbiológica en algunos casos.

- **Efectos adversos de los antimicrobianos.**

Los efectos adversos (EA) a los antimicrobianos se identificaron a partir del registro voluntario de notificaciones de EA por parte de los profesionales a través del programa de farmacovigilancia del Hospital Infantil. Por este motivo, los valores se describen como la suma de las notificaciones anuales de EA. No se calculó la tasa de EA por 100 estancias debido a que, con este tipo de registro, no se puede establecer ninguna relación directa entre la adecuación del uso de los antimicrobianos y el número de EA notificados.

En estos programas de notificación voluntaria, los registros pueden estar influenciadas por las campañas de mejora de registro y los sistemas de farmacovigilancia impulsados por la comisión de seguridad del hospital y por tanto un aumento o disminución del registro pueden no correlacionarse con una mayor o menor incidencia de EA, sino que podría ser fruto simplemente de una mayor o menor notificación de los EA por parte de los profesionales. Por este motivo los datos se presentan de manera descriptiva.

Como indicadores clínicos específicos de procesos infecciosos, se calcularon a partir de los datos de los siguientes indicadores:

- Días de estancia hospitalaria en meningitis.
- Número de meningitis por 100 estancias.
- Número de bacteriemias *S. aureus* por 100 estancias.
- Número de candidemias por 100 estancias.
- Número de nuevos casos de *Clostridioides difficile* por 100 estancias.

De todos estos indicadores clínicos se realizó un análisis estrictamente descriptivo debido a que las variaciones en estos indicadores son potencialmente atribuibles a otras múltiples intervenciones no relacionadas estrictamente con la administración de los antimicrobianos y las acciones del programa PROA-NEN, como ya se ha expuesto en el [apartado 1.3.6 de Introducción](#) de este trabajo.

Además, en pediatría los indicadores relacionados con la mortalidad pueden no proporcionar suficiente poder estadístico cuando se evalúa en el contexto de las intervenciones del PROA-NEN debido a la baja mortalidad de este grupo poblacional en nuestro entorno sanitario. Asimismo, hay que tener presente que la infección por *C. difficile* toxigénico presenta una incidencia muy baja en pediatría y su detección en los niños pequeños puede indicar colonización, hechos que dificultan su interpretación.

Dadas estas consideraciones, los datos de estos indicadores clínicos se presentan en formato de tabla y se describen como los valores anuales de los indicadores clínicos de resultado definidos registrados durante el periodo de estudio (2015-2020).

4.4.5 Indicadores microbiológicos de resistencia

Los indicadores microbiológicos han sido aportados por el Servicio de Microbiología y los microorganismos escogidos, así como los patrones de resistencia a monitorizar regularmente se extrajeron inicialmente del documento de consenso a nivel nacional.[74] Los datos de resistencias se determinaron según los criterios de sensibilidad establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (https://eucast.org/clinical_breakpoints/) detallados en la **tabla 5**.

Los indicadores microbiológicos de resistencia se calcularon a partir de los resultados de las muestras clínicas analizados por el Servicio de Microbiología en todas las muestras de los pacientes hospitalizados en unidades médicas, quirúrgicas y las unidades de críticos durante el periodo de estudio (2015-2020).

TABLA 5. INDICADORES MICROBIOLÓGICOS DE RESISTENCIA

Indicadores microbiológicos de resistencia
<i>Escherichia coli</i> BLEE
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE
<i>Escherichia coli</i> FQR
<i>Escherichia coli</i> AMCR
<i>Enterobacter</i> resistente a C3G (AmpCcr)
Enterobacterias CBP
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MERR
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> XDR
<i>Acinetobacter baumannii</i> MR
EVR
SARM

Abreviaturas: AmpCcr: Betalactamasa de tipo AmpC cromosómica; AMCR: resistente a amoxicilina-ác. clavulánico; BLEE: Betalactamasa de espectro extendido, C3G: cefalosporinas de 3ª generación, CBP: carbapenemasa, EVR: enterococo resistente a vancomicina; FQR: resistencia a fluoroquinolonas, MERR: resistencia a meropenem, MR: multiresistente; SARM: *S. Aureus* resistente a meticilina; XDR: extremadamente resistente según criterios de Magiorakos et al. [130]

Los indicadores microbiológicos de resistencias se describen como porcentaje de resistencia y número absoluto de casos. El número de casos de algunos microorganismos resistentes puede ser bajo en la población pediátrica hospitalizada por lo que desviaciones en los porcentajes calculados no pueden interpretarse como cambios de tendencia. Por este motivo, se realizó exclusivamente un análisis descriptivo de este indicador.

4.4.6 Evaluación del coste en antimicrobianos

Se estableció el indicador de coste en antimicrobianos en el que se contempló exclusivamente el coste directo de los medicamentos, sin incluir otros costes directos ni indirectos.

El gasto económico se estableció con una agrupación anual y se estimó mediante el cálculo de las unidades consumidas (viales, comprimidos, envases de fórmulas orales líquidas, etc.) multiplicado por el coste real unitario en euros (€) establecidos en los contratos de compra pública del hospital con los distintos laboratorios proveedores. Algunos medicamentos sufrieron un cambio importante en el precio por unidad durante el periodo de estudio debido a cambios de laboratorio proveedor del medicamento, cambios de precio por parte del laboratorio o autorización de la comercialización de una especialidad farmacéutica genérica. Estos cambios de precio por unidad se tuvieron en consideración en el cálculo del gasto y se

estimó la valoración del gasto según el precio unidad que en cada momento tenía el medicamento consumido. En este sentido, debido a la posible influencia de los cambios de coste por unidad, se realiza un análisis descriptivo de este apartado.

Una acción del PROA-NEN dirigida a la disminución del gasto en antimicrobianos y contribuir a la sostenibilidad económica del gasto en antimicrobianos, es la preparación centralizada en el Servicio de Farmacia de antimicrobianos de administración intravenosa de alto coste económico. A menudo, para la administración de la dosis adecuada en el paciente pediátrico solamente se requieren fracciones de vial. En estos casos, la preparación centralizada en el Servicio de Farmacia permite el aprovechamiento seguro de las fracciones de viales entre pacientes con lo que se permite mejorar la eficiencia en términos de ahorro económico. La preparación en el Servicio de Farmacia se realiza diariamente (de lunes a domingo) en cabinas estériles de flujo laminar horizontal siguiendo los protocolos normalizados de trabajo para poder maximizar esta acción de ahorro económico y seguridad para el paciente.

Para este indicador, solamente se tiene en cuenta el coste directo en medicamentos (coste unidad) consumidos en unidades de hospitalización, excluyendo los costes indirectos relacionados con la preparación (mantenimiento del área estéril para la preparación de medicamentos, el coste en personal para la elaboración, material consumido en las preparaciones ni otros costes indirectos asociados) ya que esta área y personal realizan la elaboración de otros muchos medicamentos no antimicrobianos y por tanto son costes estructurales del Servicio de Farmacia y no atribuibles exclusivamente a la preparación centralizada de antimicrobianos intravenosos.

De esta manera, el ahorro que ha significado la preparación centralizada de antimicrobianos se calculó con el número de preparaciones anuales elaboradas y se cuantificó el coste económico real consumido en euros (€), calculado mediante la siguiente fórmula

$$\text{número de viales consumidos} \times \text{coste unitario}$$

De manera paralela, se realizó la estimación del coste que supondría sin preparación centralizada ni aprovechamiento de viales, calculando que para cada dosis prescrita se

consumía un vial entero sin aprovechamiento de las fracciones de viales. Con esto, se valoró el impacto anual de ahorro económico realizando el cálculo de la siguiente fórmula:

$$\text{coste estimado} - \text{coste real}$$

Los datos se describen como suma del ahorro anual expresados en euros (€), así como el porcentaje de ahorro económico que ha ofrecido esta acción. Los datos se presentan en formato gráfico de barras.

4.4.7 Evaluación de la incorporación de las asesorías PROA-NEN en la práctica clínica

Las asesorías PROA-NEN con *feedback* consisten en reuniones semanales (o bisemanales en el caso de la UCI-P) para dar apoyo a los distintos equipos médicos (facultativos especialistas de las distintas unidades y médicos residentes en formación) sobre la mejor estrategia diagnóstica y optimización del tratamiento antimicrobiano para cada paciente. Previamente a la reunión se revisaron cada uno de los pacientes a través de la información extraída de las historias clínicas y se consensuó una estrategia de intervención acerca de los procedimientos diagnósticos y de los tratamientos (ya sea continuar, ajustar, cambiar o suspender el tratamiento). Durante la sesión con los prescriptores se discutió la propuesta y se aconsejó al clínico sobre la actuación, recibiendo por su parte el *feedback* de manera inmediata. Las asesorías PROA-NEN se centraron en garantizar el óptimo uso de los antimicrobianos, haciendo especial atención a la correcta utilización de antimicrobianos de amplio espectro con recomendaciones de desescalada, ajuste de la duración de los tratamientos para evitar la sobreexposición innecesaria de estos y favorecer la terapia secuencial en cuanto la situación clínica de los pacientes lo permitan.

Para evaluar la valoración de los profesionales sobre las asesorías se elaboró una encuesta (analógica y digital), dirigida a todos los facultativos especialistas y médicos residentes de pediatría y cirugía pediátrica del hospital. La encuesta se realizó en los meses de enero y febrero del año 2018 y en ella se valoró tanto la metodología de las asesorías PROA-NEN como la percepción del impacto de las asesorías en la toma de decisión clínica de los distintos profesionales. Para ello, se diseñó una encuesta de 18 preguntas divididas en cuatro bloques:

1) filiación; 2) valoración de la metodología de las consultorías: con respuestas dirigidas (sí/no) y con grados de valoración (de menor a mayor satisfacción: de 0 a 10); 3) valoración de la repercusión de las asesorías con *feedback* en las decisiones clínicas; y 4) valoración de las acciones formativas y preguntas de libre respuesta sobre propuestas de mejora. El redactado de la encuesta se puede consultar en el anexo 3 en la parte final del documento.

Los valores obtenidos de la encuesta son fruto de la puntuación que los diferentes profesionales consideraron. Se utilizó una escala de puntuación del 1 al 10 y los datos se describen como el valor promedio de todas las respuestas que han contestado los profesionales.

Los resultados se presentan en una tabla con los valores de la media de las puntuaciones obtenidas.

4.4.8 Valoración de las acciones formativas PROA-NEN por parte de los profesionales

La formación reglada sobre el uso de los antimicrobianos ha sido una de las acciones fundamentales de los programas PROA. Por este motivo, el PROA-NEN impulsó la realización de un curso anual de formación continuada centrada en aspectos diagnósticos y terapéuticos de diferentes procesos infecciosos más frecuentes en el HUVH. Todos los cursos han sido acreditados como Programa de formación continuada en el ámbito sanitario por el Consell Català de la Formació Continuada de les Professions Sanitàries.

Se realizaron 4 cursos de formato presencial de 4,5 horas respectivamente, entre los años 2016-2019. En el año 2020 el curso se diseñó con formato digital (Play-PROA), utilizando una metodología innovadora aplicando elementos de gamificación.

La valoración de dichas actividades formativas se identificó mediante encuestas de valoración a los profesionales que realizaron la formación al final de cada curso y a partir de las cuales se calculó la puntuación global de cada curso y la valoración media global. Los datos se muestran a través de una tabla de valores.

4.5 Fuentes de información

Los datos utilizados para el análisis de los resultados de los diferentes indicadores se extrajeron de las distintas fuentes de información disponibles en HUVH en el periodo de estudio. A continuación, se detallan las fuentes de información para la obtención de los datos.

- Datos relativos al consumo de antimicrobianos (DOT), la identificación de los tratamientos para la evaluación cualitativa de la utilización de los antimicrobianos en los distintos cortes transversales realizados y los datos relativos al coste de los antimicrobianos se obtienen a partir de los sistemas de prescripción electrónica Silicon® v11 (Grifols International, S.A., Sant Cugat del Vallès, España) y SAP® BusinessObjects™ (Web Intelligence® California, Estados Unidos) para pacientes ingresados en plantas de hospitalización y quirúrgicas y Centricity™ Critical Care 8.1 SP7, (General Electric Company, Boston, Massachusetts, Estados Unidos) para los datos de pacientes en unidades de críticos.
- Los datos para el análisis de las características basales de los pacientes, los datos microbiológicos y la indicación terapéutica de los antimicrobianos se obtuvieron de la historia clínica electrónica a través del programa SAP © (NetWeaver 7.0 SPS37, California, Estados Unidos).

Para la obtención de los datos de actividad asistencial del hospital (pacientes día, número de camas, fallecimientos, etc...) utilizados para el cálculo de indicadores de consumo de antimicrobianos y los indicadores clínicos, se obtuvieron a través de la colaboración del Departamento de Sistemas de la Información del HUVH.

La complejidad asistencial atendida anualmente en el Hospital Infantil se describió a través del peso medio de los GRD (PM-GRD). Los Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD) son las categorías de clasificación de pacientes que agrupan los episodios de hospitalización en un determinado número de clases con similar identidad clínica y consumo de recursos. El peso medio se define como la media ponderada de los pesos de los GRD de todos los pacientes de una determinada unidad, grupo o proveedor. Se calcula multiplicando el número de casos de cada GRD por su peso relativo (pesos españoles correspondientes a

la versión en vigor para cada año) y dividiendo por el número total de casos de dicha unidad. Las versiones y familias de GRD se actualizan periódicamente utilizando las actualizaciones de la CIE en España de acuerdo con el año de dicha actualización.

Con la colaboración de la Unitat Documentació Mèdica del HUVH se estimaron los PM-GRD anuales, utilizando la clasificación y las agrupaciones del año 2020. Esta estimación se realizó para evitar los cambios de fórmulas de cálculo que comportan los cambios de criterios de agrupación que han tenido lugar entre el 2015 y el 2020.

Finalmente, los datos para la valoración de las acciones formativas PROA-NEN por parte de los profesionales se midieron por medio de una encuesta de valoración diseñada a tal efecto.

4.6 Análisis estadístico

Se realizó un análisis de la evolución de las DOT/100PD, en el periodo de estudio (2015-2019), en cada grupo terapéutico (antibacterianos de uso sistémico (J01) y antimicóticos de uso (J02)) y subgrupos farmacológicos (nivel ATC3), grupo químico (nivel ATC4) y sustancia química (nivel ATC5) establecida por la OMS [117].

Para detectar si existía una tendencia a lo largo de los años, se realizó un modelo de regresión lineal, donde la variable respuesta correspondía a las DOT/100PD y la variable explicativa es el periodo. De esta modelización se presenta:

- R^2 : indica el porcentaje de la variabilidad de las DOT que se explica por el periodo.
- Tabla con la estimación de los parámetros: estimación del parámetro correspondiente a la tendencia (junto con su variabilidad y significación).

En todos los análisis se ha fijado el nivel de significación en el 5% (p. valor $<0,05$).

Para la descripción de la distribución del consumo de antibióticos, se elaboró un gráfico de barras de las DOT/100PD según el año del total del hospital y detallado por unidad clínica. En estos gráficos se representa en el eje horizontal el periodo (2015-2019) y en el eje vertical el porcentaje de DOT/100PD, de cada subfamilia, dentro del total de cada año.

Para la descripción de los datos del año 2020, solo se incluyeron la suma de las DOT/100PD en cada grupo terapéutico (antibacterianos de uso sistémico (J01) y antimicóticos de uso(J02)) y subgrupos farmacológicos (nivel ATC3), grupo químico (nivel ATC4) y sustancia química (nivel ATC5) establecida por la OMS.[117] Los datos se describen en formato tabla de valores de DOT/100PD.

Todos estos análisis se realizaron mediante el software SAS v9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Para el análisis de los cambios en las tasas de consumo de antimicrobianos a lo largo del tiempo, se calcula la tasa de crecimiento anual compuesto (o en inglés CAGR, *Compound annual growth rate*) que se propone por el ECDC como medida para visualizar el cambio anual medio descrito como proporción (%) del consumo respecto el año de inicio del periodo de estudio[72] y se calcula mediante la fórmula siguiente:

$$CAGR(t_0, t_n) = \left(\frac{V(t_n)}{V(t_0)} \right)^{\frac{1}{t_n - t_0}} - 1$$

En los que $V(t_0)$ es el valor inicial; $V(t_n)$ el valor final y $t_n - t_0$ el número de años. Adicionalmente, se realizó el análisis según categoría *AWaRe*[33]. Se describen la proporción (%) de la utilización de cada categoría y el análisis se realizó con Microsoft® Office Excel® 2007 (12.0.4518.1014)

Para los estudios de cortes transversales se describió la prevalencia de la adecuación de la prescripción de los antibióticos y antifúngicos global, así como de los tratamientos antibióticos prolongados (>7 días). Las variables cualitativas se describen como el número y porcentaje (%), y las variables cuantitativas como media \pm desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartil (RIC). El análisis estadístico se realizó con Microsoft® Office Excel® 2007 (12.0.4518.1014) y el programa estadístico R (R version 3.5.2©, 2015 The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

Para analizar la relación entre la adecuación de la prescripción de los antibióticos (J01) y el periodo, se realizó la prueba chi-cuadrado, utilizando software SAS v9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

4.7 Consideraciones éticas

Este estudio fue presentado y aprobado a fecha 18 de mayo de 2018 por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Universitari Vall d'Hebron con código PROA-NEN/HUV-ANT-2017-01.

El estudio PROA-FUNGI-NEN fue presentado y aprobado a fecha en marzo de 2018 por el Comité de Ética para la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Universitari Vall d'Hebron (código VAL-ANT- 2017-01).

El CEIm local autorizó la dispensa de solicitud de consentimiento informado, ya que no se recogieron datos identificativos de pacientes y las intervenciones del equipo PROA-NEN se realizaron dentro de la actividad clínica habitual.

Todos los procedimientos realizados en este estudio están en conformidad con las normas éticas del comité de investigación clínica institucional y con la declaración de Helsinki de 1964 y sus modificaciones posteriores.

4.8 Financiación y transparencia

El proyecto no ha recibido apoyo financiero a excepción del proyecto PROA-FUNGI-NEN que obtuvo una beca competitiva del Investigator-Sponsored Research Grant Program convocada por Gilead Sciences (Foster City CA, USA). No hubo otros conflictos de interés a declarar.

5. Resultados

Población atendida durante el periodo de estudio

En el HUVH se han atendido a 36.059 pacientes (7.211 pacientes/año) entre los años 2015 y 2019. El número de estancias anuales se mantuvo estable durante el periodo de estudio con una media de 59.523 estancias anuales (DE 2.514). En 2020 debido a los efectos de la pandemia por SARS-CoV-2 el número de pacientes atendidos fue un 14% inferior a los años previos y el número de estancias fue de 48.981. Por el contrario, la complejidad en la actividad asistencial, medida en PM-GRD, aumentó a lo largo de los años, tal como se muestra en la **figura 6** y en la **tabla 6**.

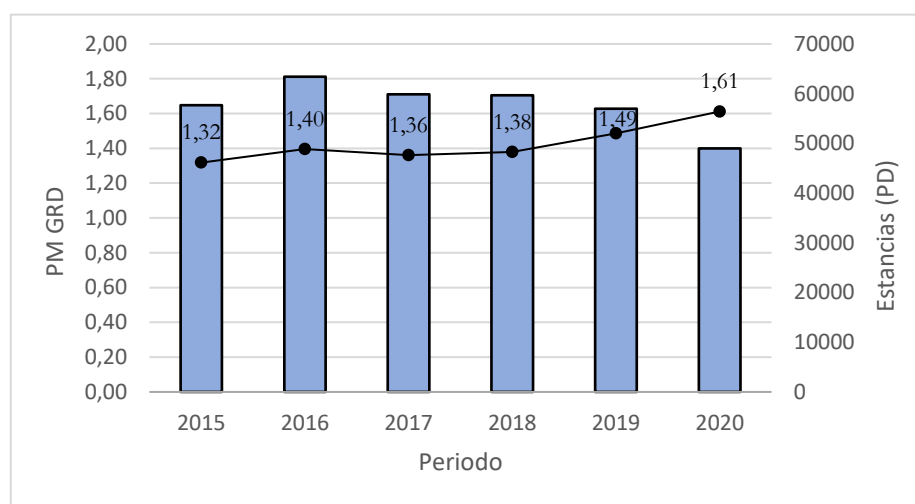


FIGURA 6. EVOLUCIÓN DE LA ACTIVIDAD ASISTENCIAL Y LA COMPLEJIDAD EN EL HUVH

TABLA 6. ACTIVIDAD ASISTENCIAL (2015-2019)

	2015	2016	2017	2018	2019
Nº Ingresos pacientes FQ	27	34	25	24	26
Días de ingreso pacientes FQ	489,44	635,74	669,70	408,04	615,68
Pacientes en ECMO (UCI-P)	20	19	10	13	18
Nº de trasplantes cardíacos	7	1	5	8	2
Nº de trasplantes hepáticos	13	11	10	14	19
Nº de trasplantes pulmonares	5	4	2	5	4
Nº de trasplantes renales	11	7	12	14	18
Nº total de TOS	36	23	29	41	43
Nº total de TPH	42	40	36	39	44

Abreviaturas: ECMO: ExtraCorporeal Membrane Oxygenation; FQ: fibrosis quística; Nº: número; TOS: trasplante órgano sólido; TPH: trasplante progenitores hematopoyéticos

5.1 Consumo de antimicrobianos: indicadores de tendencia del uso de los antimicrobianos (DOT/100PD)

Los DOT/100PD del total de antimicrobianos (antibióticos y antimicóticos) en el Hospital Infantil fue de 70,61 DOT/100PD en 2015, observándose una disminución en el consumo en los tres primeros años de implementación del programa (2016-2017-2018), alcanzando valores de 65,54; 61,39; 60,90 DOT/100PD, respectivamente. En 2019, se registró un repunte en el consumo, registrándose valores equiparables a los de 2015, con 71,88 DOT/100PD tal y como se describe en la **figura 7**.

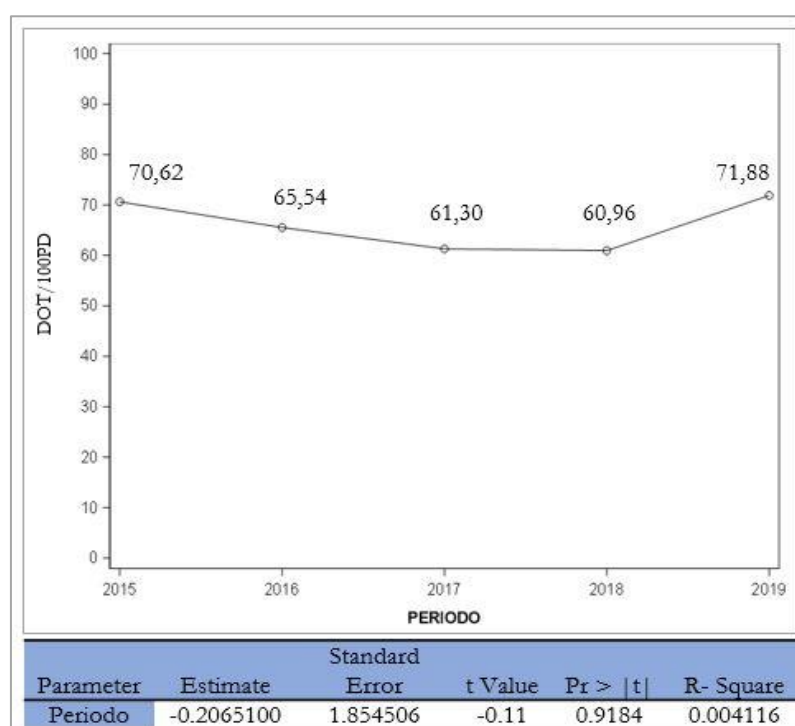


FIGURA 7. CONSUMO TOTAL DE ANTIMICROBIANOS EN EL HOSPITAL (DOT/100PD)

A continuación, se describen los resultados del análisis de los distintos indicadores de tendencia del consumo de antimicrobianos observados durante el periodo 2015-2019, de manera detallada por grupos terapéuticos y unidades clínicas (véanse los criterios de agrupación de unidades clínicas y los criterios de clasificación de los antimicrobianos descritos en el [apartado de 4.4.1 en Métodos](#)).

Los datos correspondientes al 2020 se describen de manera separada en el punto [5.5 de este apartado de resultados](#). Así, los datos del 2020 no se incluyen en la evaluación de los indicadores de tendencia de consumo de antimicrobianos.

5.1.1 Tendencia del consumo de antibióticos (J01) - DOT/100PD

5.1.1.1 Tendencia del consumo de antibióticos (J01) del total del hospital

El consumo de antibióticos en el HUVH disminuyó en los tres primeros años de implantación del PROA-NEN (2015-2018) desde valores de consumo de 59,47 DOT/100PD en 2015 hasta valores de 50,67 DOT/100PD en 2018. En 2019, se observó un repunte del consumo hasta 59,57 DOT/100PD (**Figura 8**).

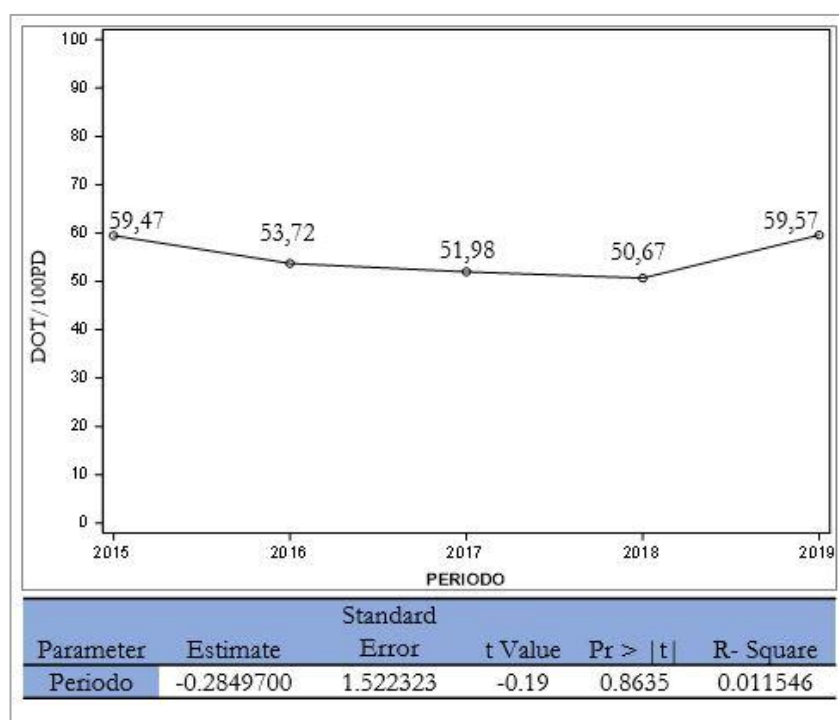


FIGURA 8. CONSUMO TOTAL DE ANTIBIÓTICOS (J01) EN EL HOSPITAL (DOT/100PD)

En la **tabla 7** se describen los DOT/100PD de cada subgrupo de antibióticos consumidos durante los cuatro primeros años de implementación del PROA-NEN (2015-2019).

Las principales familias de antibióticos que representan más del 80% del consumo total de antibióticos en el HUVH fueron las combinaciones de penicilinas/inhibidor de beta-lactamasas, los glicopéptidos, las penicilinas con espectro ampliado, las cefalosporinas de 3^a generación, los aminoglucósidos y los carbapenems.

De manera global en el hospital se observó una disminución del consumo en las combinaciones de penicilinas con inhibidores de beta-lactamasas, las cefalosporinas de 3^a generación y los macrólidos; siendo estadísticamente significativo el descenso en el consumo de los macrólidos (-0,3 (0,11) p. valor<0,05) y de las penicilinas resistentes a beta-lactamasas (-0,06 (0,01) p. valor<0,05).

Por el contrario, se observó un aumento del consumo de las cefalosporinas de 1^a, 2^a generación con significación estadística [(0,22 (0,08) p. valor<0,05) y (0,32 (0,04) p. valor<0,05), respectivamente]. Además, también se registró un aumento del consumo de las cefalosporinas de 4^a generación (p. valor>0,05) (**Tabla 7**).

En la **figura 9** se describe la evolución en el porcentaje (%) de DOT/100PD que se ha consumido anualmente de cada subgrupo respecto a los DOT/100PD en el total del hospital.

TABLA 7. CONSUMO TOTAL DE ANTIBIÓTICOS (J01) POR SUBGRUPO (DOT/100PD)

DOT/100PD - Totales hospital (J01)	2015	2016	2017	2018	2019	Total general	Tendencia consumo 2015-2019	CAGR(%)	Significación estadística (p<0,05)
J01CR-Combinaciones de penicilinas incl Inhibidores de beta-lactar	17,76	13,79	11,5	12,32	14,27			-4,3%	
J01XA-Glicopéptidos antibacterianos	6,87	6,5	5,39	5,09	6,93			0,2%	
J01C A-Penicilinas con espectro ampliado	5,72	5,69	6,26	5,6	6,26			1,8%	
J01DD-Cefalosporinas de 3ª generación	5,97	5,48	6,2	5,32	5,33			-2,2%	
J01GB-Otros aminoglucósidos	4,81	4,83	4,75	4,57	5,63			3,2%	
J01DH-Derivados del carbapenem	5,19	5,08	3,04	3,74	5,18			0,0%	
J01FA-Macrólidos	3,21	3,05	3,12	1,96	2,22			-7,1%	↓
J01DC-Cefalosporinas de 2ª generación	1,39	1,6	2,23	2,3	2,68			14,0%	↑
J01MA-Fluoroquinolonas	2,11	1,78	1,5	2,2	1,97			-1,4%	
J01D B-Cefalosporinas de 1ª generación	1,3	1,57	2,28	2	2,22			11,3%	↑
J01CF-Penicilinas resistentes a la betalactamasa	1,15	1	0,97	0,83	0,89			-5,0%	↓
J01DE-Cefalosporinas de 4ª generación	0,64	0,7	1,41	0,92	1,04			10,2%	
J01EA-Trimetoprima y derivados	1,03	0,61	0,88	1	1,11			1,5%	
J01XB-Polimixinas	0,67	0,83	0,75	0,63	1,6			19,0%	
J01CE-Penicilinas sensibles a la betalactamasa	0,76	0,58	0,79	0,89	0,92			3,9%	
J01XD-Derivados imidazólicos	0,42	0,31	0,57	0,61	0,5			-	
J01XX-Otros antibacterianos	0,33	0,11	0,24	0,36	0,31			-1,2%	
J01AA-Tetraciclinas		0,02	0,08	0,1	0,4			-	
J01DF-Monobactámicos	0,14	0,14	0,04	0,16	0,08			-	
J01XE-Nitrofuranos	0,01	0,06						-	
J01DI-Otras cefalosporinas y penemes		0		0,06	0			-	

Abreviaturas: CAGR: *Compound annual growth rate*); DOT: *days of therapy*; PD: *patient days*.

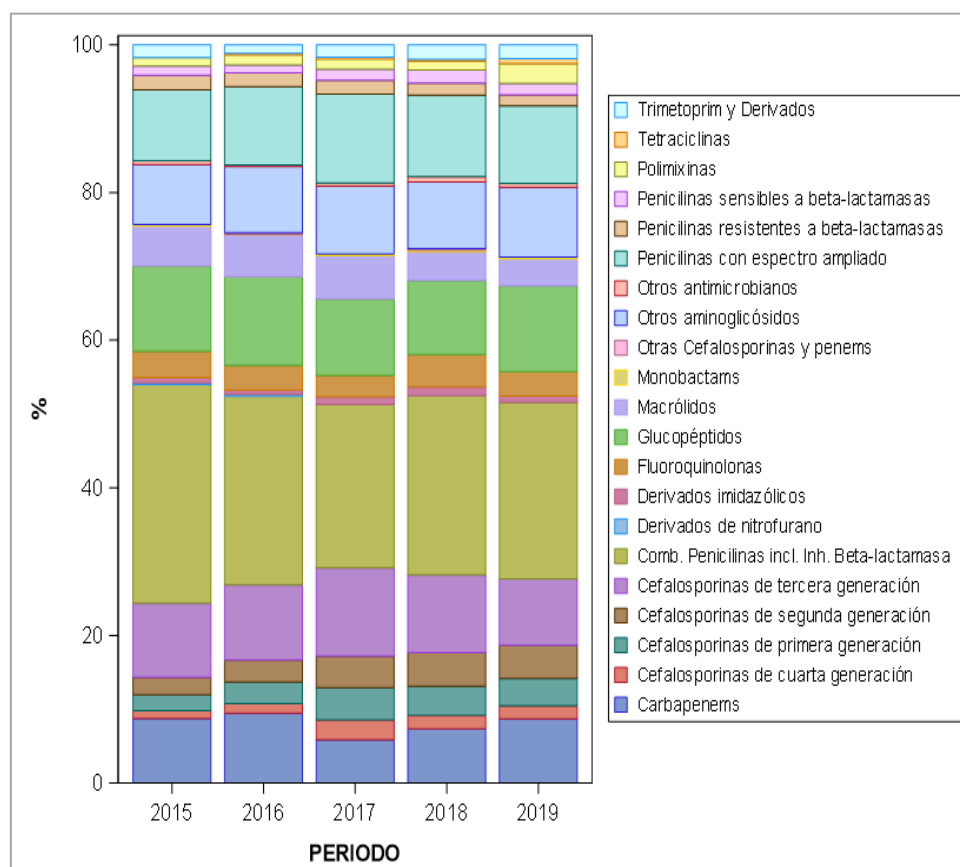


FIGURA 9. EVOLUCIÓN DEL PORCENTAJE DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS (%DOT/100PD) POR SUBGRUPOS EN EL TOTAL DEL HOSPITAL

La unidad con mayor consumo global en DOT/100PD fue la UCI-P y la UCI-NN la de menor consumo, como se representa en la **figura 10**. En el análisis de la tendencia del consumo de antibióticos por unidades clínicas durante el periodo de estudio (2015-2019) se observó una disminución de la utilización de antibióticos en las unidades de críticos (UCI-P y UCI-N) y en las unidades quirúrgicas (**figura 10**), siendo esta tendencia decreciente estadísticamente significativa en la UCI-P (-8,76 (1,56) p. valor<0,05) y en las unidades quirúrgicas (-3,36 (0,89) p. valor<0,05). La evolución de la tendencia del consumo en las unidades de especialidades médicas se mantuvo estable con un ligero aumento en 2019 (p. valor>0,05).

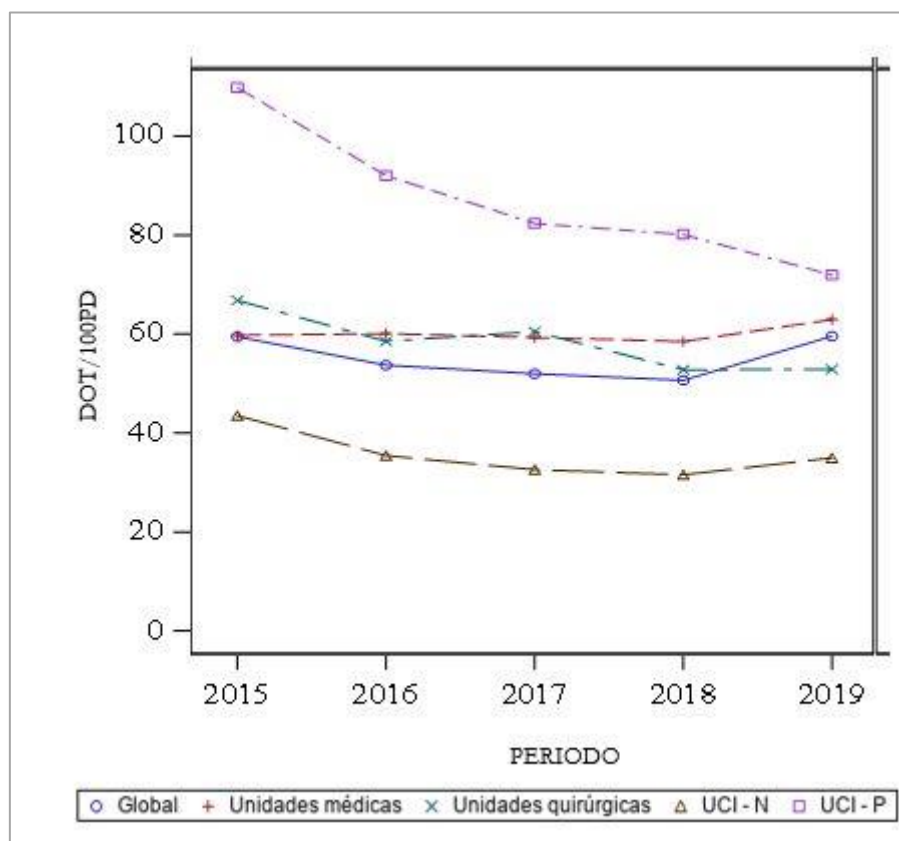


FIGURA 10. CONSUMO TOTAL DE ANTIBIÓTICOS (J01) POR UNIDADES CLÍNICAS (DOT/100PD)

En los siguientes apartados se describe de manera detallada la evolución del consumo según subgrupo de antimicrobianos y unidad clínica durante el periodo de estudio (2015-2019).

5.1.1.3 Tendencia del consumo de antibióticos (J01) en las unidades de especialidades médicas pediátricas

Como se ha comentado anteriormente, de forma global en las unidades de especialidades médicas pediátricas el consumo total de antibióticos se mantuvo estable a lo largo de los primeros tres años de implementación del PROA-NEN (2016-2018) con un ligero aumento en el año 2019, como se representa en la **figura 11**, y la tendencia del consumo no presentó significación estadística en el conjunto de unidades médicas pediátricas (p. valor>0,05).

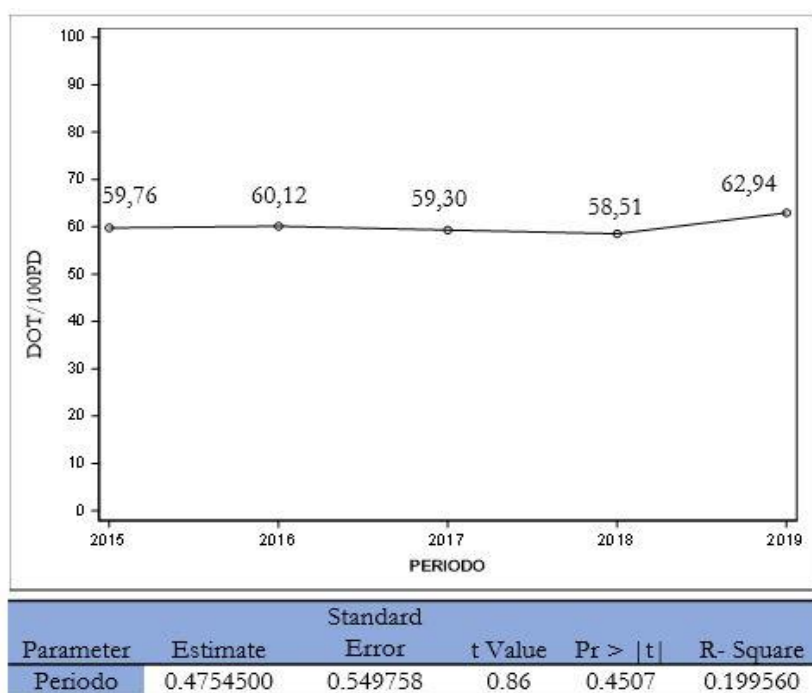


FIGURA 11. CONSUMO TOTAL DE ANTIBIÓTICOS (J01) EN LAS UNIDADES MÉDICAS PEDIÁTRICAS (DOT/100PD)

Del consumo observado durante el periodo de estudio (2015-2019), tal y como se detalla en la **tabla 8**, destaca la disminución de las combinaciones de penicilinas con inhibidores de beta-lactamasas a pesar de no alcanzar significación estadística (p. valor>0,05), así como un uso estable en las cefalosporinas de 3ª generación, carbapenems, fluoroquinolonas y glicopéptidos. Se observó un aumento del uso de las penicilinas con espectro ampliado, aminoglucósidos y aumento estadísticamente significativo de las cefalosporinas de 1ª generación (0,32 (0,09) p. valor<0,05) y de 2ª generación (0,32 (0,13) p. valor<0,05). Al final del estudio, la utilización de las combinaciones de penicilinas con inhibidores de la beta-lactamasas, cefalosporinas de 3ª generación, carbapenems, penicilinas de espectro ampliado, glicopéptidos, macrólidos aminoglucósidos y fluoroquinolonas suponían el 80% del consumo de antibióticos (**Figura 12**).

TABLA 8. CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS (J01) DETALLADO POR SUBGRUPOS EN LAS UNIDADES MÉDICAS PEDIÁTRICAS (DOT/100PD)

DOT/100PD - Unidades médicas pediátricas	2015	2016	2017	2018	2019	Total general	Tendencia consumo 2015-2019	CAGR(%)	Significación estadística (p<0,05)
J01CR-Combinaciones de penicilinas incl Inhibidores de beta-lactamas	22,61	18,77	14,83	16,86	17,56			-4,9%	
J01DD-Cefalosporinas de 3ª generación	5,55	5,59	6,83	5,99	5,17			-1,4%	
J01DH-Derivados del carbapenem	5,28	5,95	3,92	4,55	5,54			1,0%	
J01C A-Penicilinas con espectro ampliado	4	5,41	5,46	4,45	5,58			6,9%	
J01XA-Glicopéptidos antibacterianos	4,74	5,4	5,1	4,06	5,29			2,2%	
J01FA-Macrólidos	5,11	4,79	4,78	3,08	3,4			-7,8%	↓
J01GB-Otros aminoglucósidos	2,81	4	3,88	3,75	5,31			13,6%	↑
J01MA-Fluoroquinolonas	2,36	2,57	2,28	3,43	2,95			4,6%	
J01DC-Cefalosporinas de 2ª generación	0,63	1,19	2,12	2,61	2,2			28,4%	↑
J01XB-Polimixinas	1,12	1,52	1,61	1,32	2,89			20,9%	
J01DE-Cefalosporinas de 4ª generación	1,11	1,23	2,74	1,55	1,42			5,0%	
J01CF-Penicilinas resistentes a la betalactamasa	1,52	1,5	1,48	1,25	1,08			-6,6%	↓
J01CE-Penicilinas sensibles a la betalactamasa	1,32	0,88	1,3	1,76	1,3			-0,3%	
J01D B-Cefalosporinas de 1ª generación	0,26	0,37	1,28	1,45	1,34			38,8%	↑
J01XD-Derivados imidazólicos	0,53	0,31	0,8	0,89	0,54			0,4%	
J01XX-Otros antibacterianos	0,53	0,22	0,46	0,73	0,53			-	
J01EA-Trimetoprima y derivados	0,24	0,23	0,27	0,18	0,17			-	
J01AA-Tetraciclina		0,02	0,16	0,2	0,69			-	
J01DF-Monobactámicos	0,03	0	0	0,28	0,01			-	
J01XE-Nitrofuranos	0,02	0,13						-	
J01DI-Otras cefalosporinas y penemes		0,01		0,13	0			-	

Abreviaturas: CAGR: *Compound annual growth rate*; DOT: *days of therapy*; PD: *patient days*

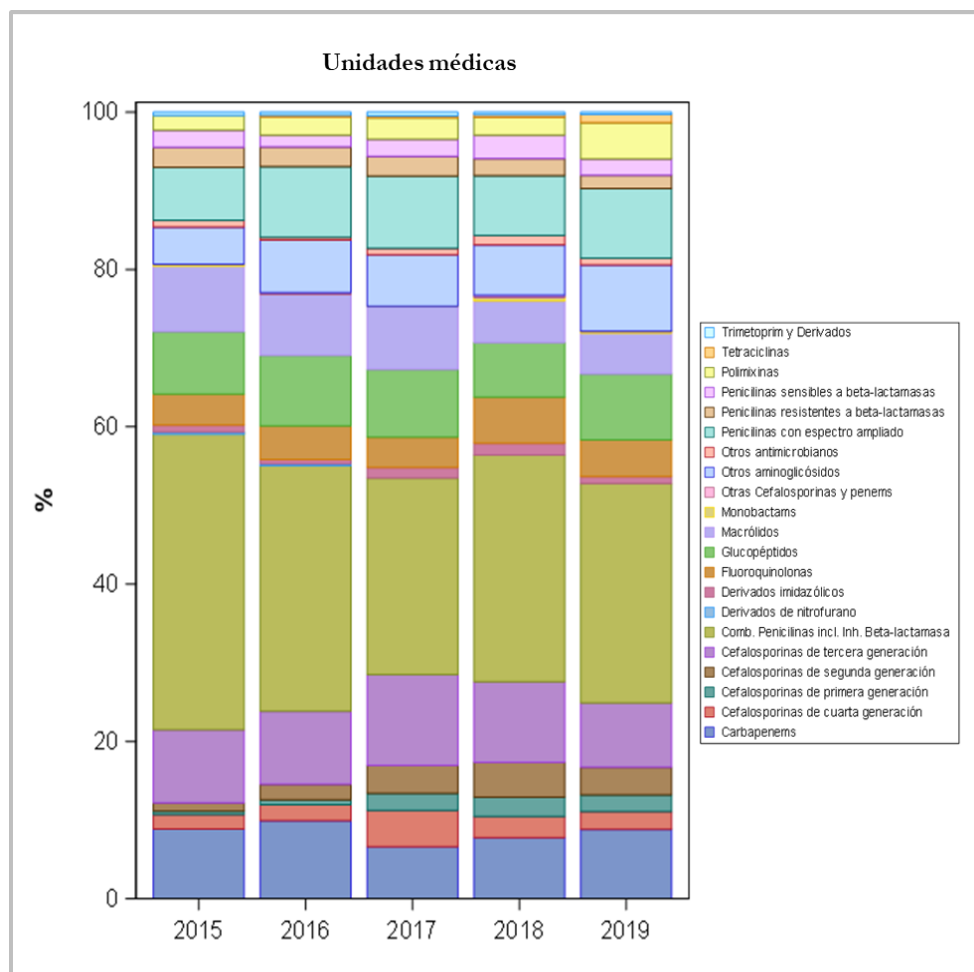


FIGURA 12. EVOLUCIÓN DEL PORCENTAJE DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS (%DOT/100PD) POR SUBGRUPOS EN UNIDADES MÉDICAS PEDIÁTRICAS

5.1.1.4 Tendencia del consumo de antibióticos (J01) en las unidades quirúrgicas pediátricas

Como hemos indicado anteriormente, se observó una disminución de la utilización del total de antibióticos en las unidades quirúrgicas pediátricas durante el periodo de estudio (2015-2019), alcanzando una tendencia decreciente estadísticamente significativa (-3,36 (0,89) p.valor<0,05) (**Figura 13**).

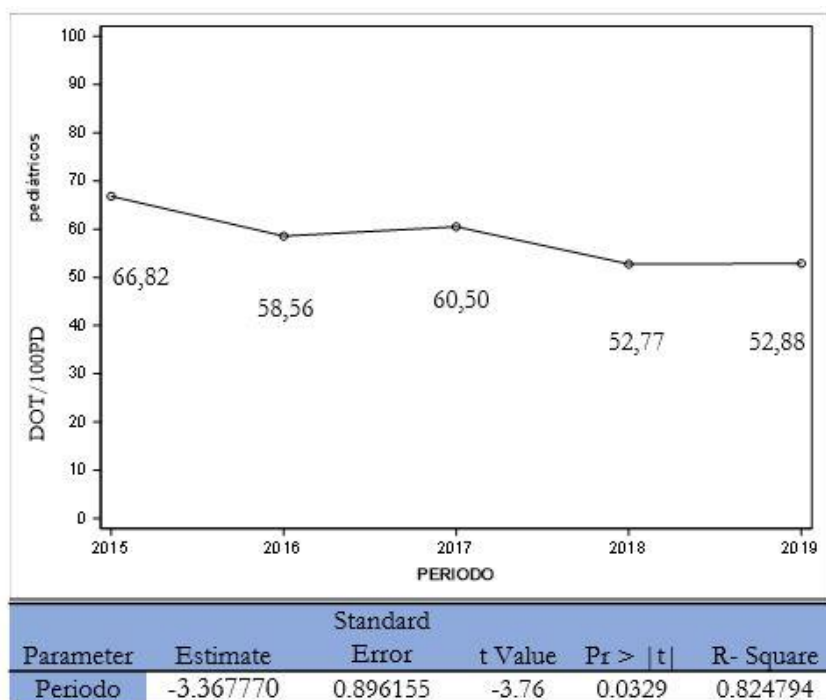


FIGURA 13. CONSUMO TOTAL DE ANTIBIÓTICOS (J01) EN LOS SERVICIOS QUIRÚRGICOS PEDIÁTRICOS (DOT/100PD)

Los cambios en la tendencia de consumo más relevantes que se observaron en las unidades quirúrgicas fueron la importante y estadísticamente significativa disminución de las combinaciones de penicilinas en combinación con inhibidores de beta-lactamasas (-3,07 (0,95) p. valor<0,05) y la disminución de la tendencia del consumo de las cefalosporinas de 3ª generación, carbapenems, penicilinas resistentes a las beta-lactamasas y macrólidos (p. valor>0,05). Destaca también un ligero aumento de las cefalosporinas de 1ª y 2ª generación y de las penicilinas de espectro ampliado (p. valor>0,05). (**Tabla 9**). Concretamente el 80% del consumo de antibióticos en unidades quirúrgicas en la última evaluación en 2019 fue debido a la utilización de las combinaciones de penicilinas con inhibidores de beta-lactamasas, cefalosporinas de 1ª y 2ª generación, glicopéptidos y cefalosporinas de 3ª generación. (**Figura 14**)

TABLA 9. CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS POR SUBGRUPOS EN UNIDADES QUIRÚRGICAS PEDIÁTRICAS (DOT/100PD)

DOT/100 PD - Unidades quirúrgicas pediátricas	2015	2016	2017	2018	2019	Total general	Tendencia consumo 2015-2019	CAGR(%)	Significación estadística (p<0,05)
J01CR-Combinaciones de penicilinas incl Inhibidores de beta-lactamas	34,04	24,17	23,31	21,31	20,11			-10,0%	↓
J01DC-Cefalosporinas de 2ª generación	8,64	9,52	11,11	9,57	9,62			2,2%	
J01D B-Cefalosporinas de 1ª generación	5,65	8,55	9,82	7,03	5,9			0,9%	
J01XA-Glicopéptidos antibacterianos	4,32	2,82	1,92	3,08	4,35			0,1%	
J01DD-Cefalosporinas de 3ª generación	3,35	2,7	2,52	2,92	2,24			-7,7%	
J01C A-Penicilinas con espectro ampliado	1,33	2,27	2,71	2,2	2,82			16,2%	
J01FA-Macrólidos	1,78	1,55	1,95	1,05	0,85			-13,7%	
J01DH-Derivados del carbapenem	2,19	0,43	1,4	0,76	1,54			-6,8%	
J01CE-Penicilinas sensibles a la betalactamasa	0,8	1,86	1,5	0,49	1,44			12,5%	
J01CF-Penicilinas resistentes a la betalactamasa	1,73	1,29	1,06	0,76	0,5			-22,0%	↓
J01MA-Fluoroquinolonas	0,81	0,43	0,89	1,26	1,13			6,9%	
J01GB-Otros aminoglucósidos	0,41	1,04	0,72	0,59	0,74			12,5%	
J01EA-Trimetoprima y derivados	0,58	0,47	0,75	0,47	0,49			-3,3%	
J01XB-Polimixinas	0,07	0,52	0	0	0,19			-	
J01AA-Tetraciclina		0	0	0,09	0,31			-	
J01XD-Derivados imidazólicos	0,49	0,78	0,58	0,54	0,23			-14,0%	
J01DE-Cefalosporinas de 4ª generación	0,2	0,07	0,19	0,61	0,32			9,9%	
J01XX-Otros antibacterianos	0,42	0,07	0,05	0,04	0,1			-25,0%	

Abreviaturas: CAGR: *Compound annual growth rate*); DOT: *days of therapy*; PD: *patient days*

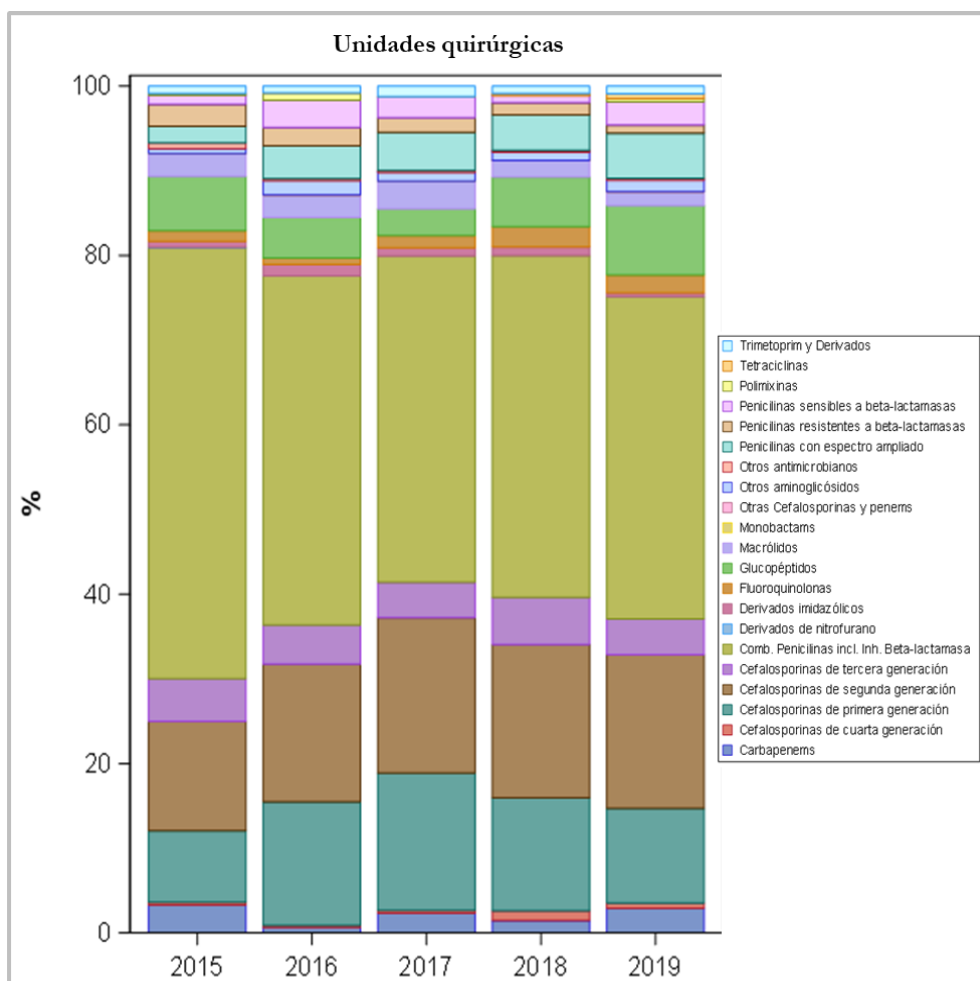


FIGURA 14. EVOLUCIÓN DEL PORCENTAJE DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS (%DOT/100PD) POR SUBGRUPOS EN UNIDADES QUIRÚRGICAS PEDIÁTRICAS

5.1.1.5 Consumo de antibióticos (J01) en la UCI-N

También en este ámbito, se observó una tendencia decreciente en el consumo total de antibióticos en la UCI-N durante el periodo de estudio (2015-2019) aunque sin existir significación estadística (p . valor > 0,05) (**Figura 15**).

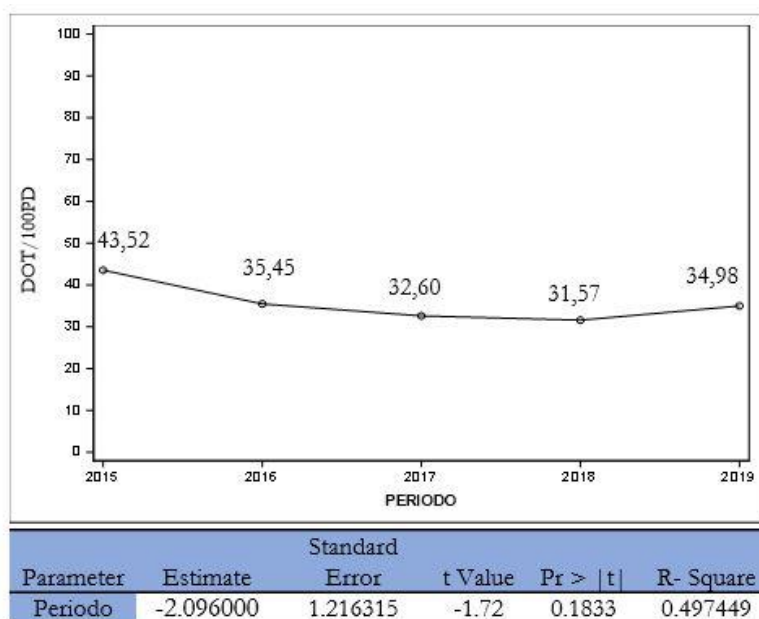


FIGURA 15. CONSUMO TOTAL DE ANTIBIÓTICOS (J01) EN LA UCI-N (DOT/100PD)

Se apreció una importante disminución en la utilización de penicilinas de espectro ampliado, aminoglucósidos y cefalosporinas de 3ª generación y tal y como se detalla en la **tabla 10**, destaca la baja utilización de carbapenems en neonatos. Respecto al consumo de antibióticos alcanzado en 2019 en la UCI-N, el 80% fue debido al uso de penicilinas con espectro ampliado, aminoglucósidos, cefalosporinas de 3ª generación, glicopéptidos y trimetoprima y derivados. (**Figura 16**)

TABLA 10. CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS (j01) DETALLADO POR SUBGRUPOS EN LA UCI-N (DOT/100PD)

DOT/100PD - UCI-N	2015	2016	2017	2018	2019	Total general	Tendencia consumo 2015-2019	CAGR(%)	Significación estadística (p<0,05)
J01C A-Penicilinas con espectro ampliado	10,72	7,9	8,68	8,97	7,68			-6,5%	
J01GB-Otros aminoglucósidos	9,36	7,58	8,03	7,65	7,4			-4,6%	
J01DD-Cefalosporinas de 3ª generación	7,58	5,98	5,73	4,81	5,21			-7,2%	↓
J01XA-Glicopéptidos antibacterianos	7,15	6,25	4,98	4,14	6,06			-3,3%	
J01EA-Trimetoprima y derivados	3,13	2,14	2,15	2,7	2,91			-1,4%	
J01DH-Derivados del carbapenem	2,28	2,4	1,09	1,04	2,21			-0,6%	
J01CR-Combinaciones de penicilinas incl Inhibidores de beta-lactamas	0,92	0,63	0,51	0,99	0,89			-0,7%	
J01D B-Cefalosporinas de 1ª generación	0,57	0,59	0,37	0,48	0,74			5,4%	
J01CF-Penicilinas resistentes a la betalactamasa	0,47	0,4	0,32	0,38	0,6			5,0%	
J01DC-Cefalosporinas de 2ª generación	0,54	0,42	0,3	0,19	0,49			-1,9%	
J01FA-Macrólidos	0,32	0,75	0,19	0,09	0,15			-14,1%	
J01XD-Derivados imidazólicos	0,15	0,14	0,18	0,1	0,31			15,6%	
J01DF-Monobactámicos	0,28	0,27	0,07	0,04	0,12			-15,6%	
J01DE-Cefalosporinas de 4ª generación	0	0,02	0,01	0	0,15			-	
J01CE-Penicilinas sensibles a la betalactamasa	0,01	0	0	0	0,06			-	
J01MA-Fluoroquinolonas	0,04	0	0	0	0			-	
J01XX-Otros antibacterianos	0,01	0	0	0	0			-	

Abreviaturas: CAGR: *Compound annual growth rate*; DOT: *days of therapy*; PD: *patient days*.

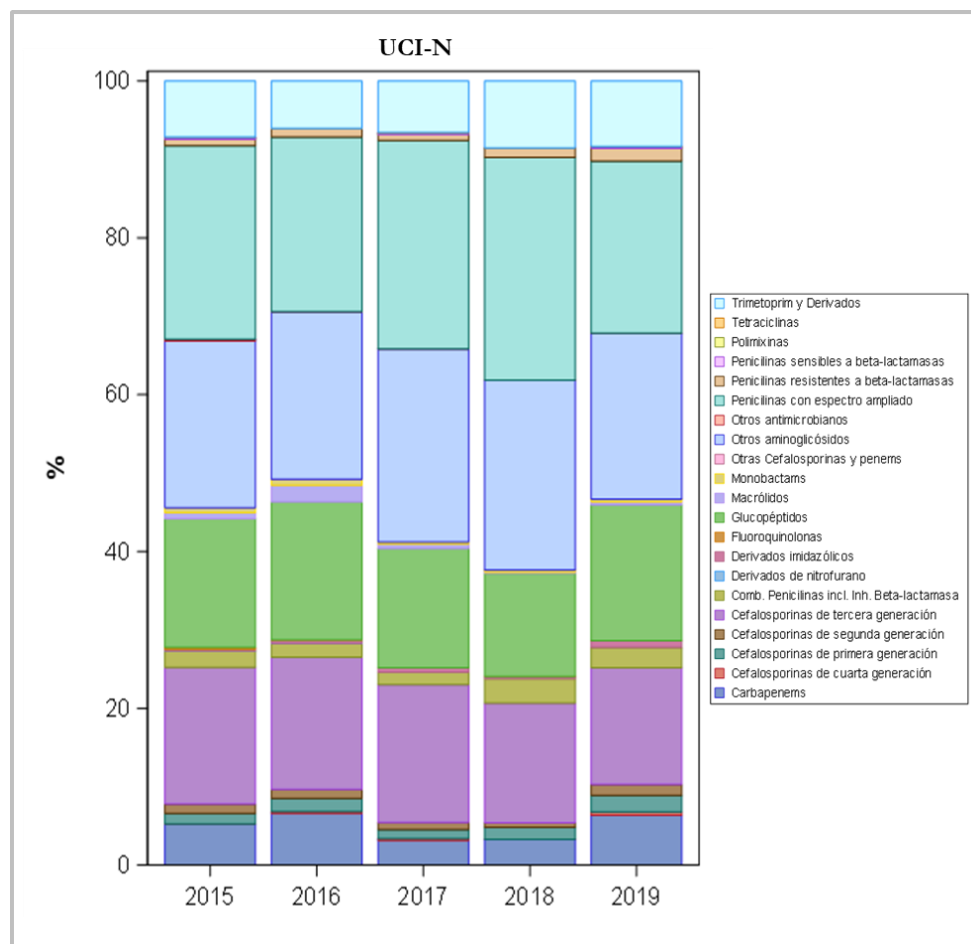


FIGURA 16. EVOLUCIÓN DEL PORCENTAJE DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS (%DOT/100PD) POR SUBGRUPOS EN UCI-N

5.1.1.6 Consumo de antibióticos (J01) en la UCI-P

Finalmente, la UCI-P fue la unidad con un mayor consumo de DOT/100PD del Hospital Infantil, y durante el periodo de estudio (2015-2019) se produjo una disminución global de la utilización de los antibióticos estadísticamente significativa (-8,76 (1,56) p. valor<0,05) tal y como se describe en la **figura 17**.

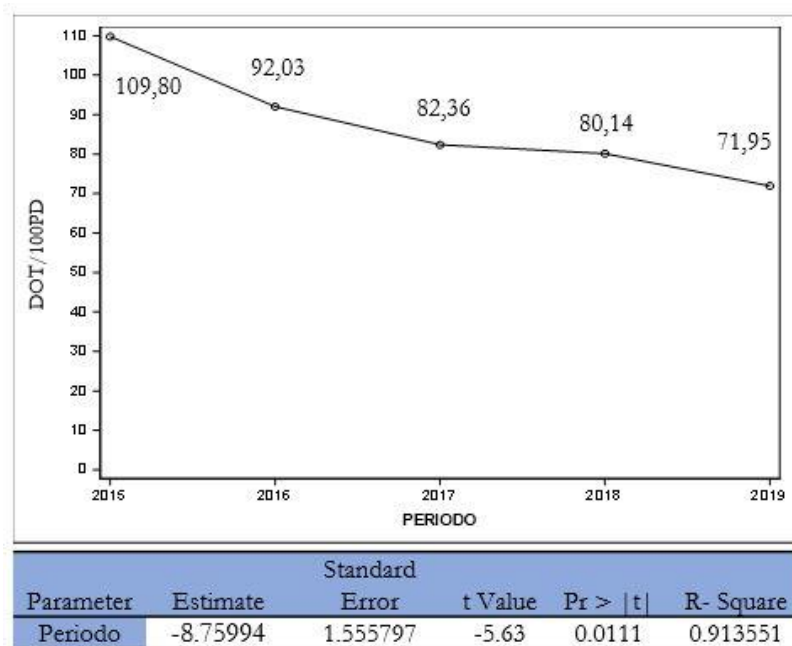


FIGURA 17. CONSUMO TOTAL DE ANTIBIÓTICOS (J01) EN LA UCI-P (DOT/100PD)

En la UCI-P, en 2019 el 80% del consumo de antibióticos fue debido al uso de combinaciones de penicilinas con inhibidores de beta-lactamasas, glicopéptidos, carbapenems, cefalosporinas de 3ª generación, fluoroquinolonas y cefalosporinas de 1ª generación. (**Figura 18**). En todos ellos se objetivó una tendencia decreciente en el consumo a lo largo del periodo de estudio (2015-2019), excepto las cefalosporinas de 1º generación en las que se observó un ligero aumento. (**Tabla 11**)

TABLA 11. CONSUMO TOTAL DE ANTIBIÓTICOS (J01) DETALLADO POR SUBGRUPOS EN LA UCI-P (DOT/100PD)

DOT/100PD - UCI-P	2015	2016	2017	2018	2019	Total general	Tendencia consumo 2015-2019	CAGR(%)	Significación estadística (p<0,05)
J01CR-Combinaciones de penicilinas incl Inhibidores de beta-lactamas	31,35	29,42	24,88	22,27	20,64			-8,0%	↓
J01XA-Glicopéptidos antibacterianos	21,9	17,25	12,51	15,61	14,11			-8,4%	
J01DH-Derivados del carbapenem	19,2	16,01	8,08	12,39	12,03			-8,9%	
J01DD-Cefalosporinas de 3ª generación	5,69	5,78	8,86	6,23	4,78			-3,4%	
J01MA-Fluoroquinolonas	10,01	6,55	4,01	5,07	2,48			-24,4%	↓
J01D B-Cefalosporinas de 1ª generación	4,97	4,77	6,84	5,31	5,08			0,4%	
J01FA-Macrólidos	4,3	4,42	7,41	4,19	2,45			-10,6%	
J01C A-Penicilinas con espectro ampliado	2,69	1,77	4,78	2,4	2,75			0,4%	
J01GB-Otros aminoglucósidos	5,21	2,02	0,61	1,31	1,56			-21,4%	
J01DE-Cefalosporinas de 4ª generación	0,71	1,26	1,23	1,41	1,83			20,8%	↑
J01DC-Cefalosporinas de 2ª generación	0,29	0,43	0,56	1,46	1,77			43,6%	↑
J01XD-Derivados imidazólicos	0,75	0,47	0,91	1,2	0,72			-0,8%	
J01CF-Penicilinas resistentes a la betalactamasa	0,75	0,42	0,73	0,51	0,47			-8,9%	
J01XB-Polimixinas	1,25	0,8	0,08	0,12	0,4			-20,4%	
J01DF-Monobactámicos	0,4	0,56	0,23	0,18	0,31			-5,0%	
J01CE-Penicilinas sensibles a la betalactamasa	0,15	0	0,48	0,28	0,38			-	
J01XX-Otros antibacterianos	0,21	0,04	0,15	0,23	0,2			-1,0%	
J01AA-Tetraciclinas		0,07	0	0	0			-	

Abreviaturas: CAGR: *Compound annual growth rate*; DOT: *days of therapy*; PD: *patient days*

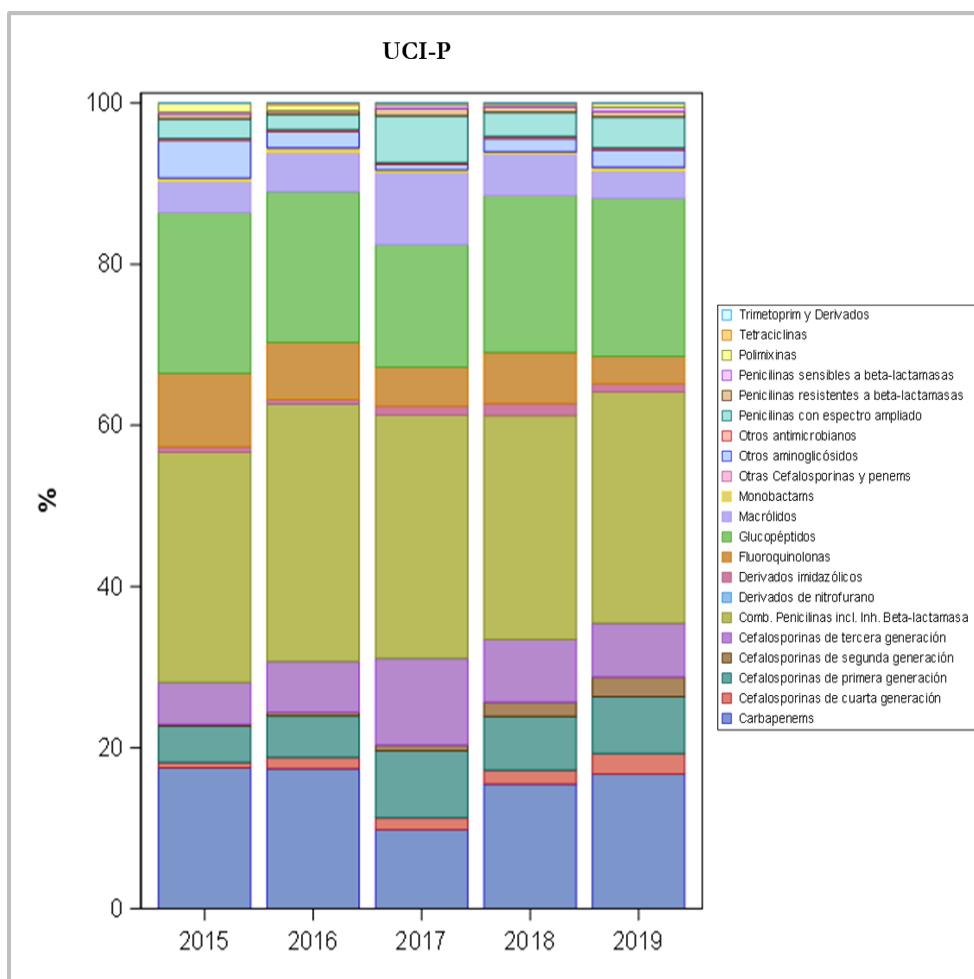


FIGURA 18. EVOLUCIÓN DEL PORCENTAJE DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS (%DOT/100PD) POR SUBGRUPOS EN UCI-P

5.1.1.6 Consumo de antibióticos (J01) por subgrupos con mayor utilización, detallado por unidad clínica

En la **figura 19** se describe la evolución del consumo de los principales subgrupos de antibióticos más utilizados en el Hospital Infantil en el periodo 2015-2019, tanto para el global del hospital como por unidad clínica. A continuación, se detallan los cambios más notorios en la tendencia del consumo.

Se observa que el subgrupo de antibióticos con mayor consumo fueron las combinaciones de penicilinas con inhibidores de las beta-lactamasas, como ya se ha descrito anteriormente. En estos antibióticos se consiguió una importante disminución en las unidades médicas, quirúrgicas y en la UCI-P, y se constata que su consumo fue mínimo en la UCI-N.

Respecto a los glicopéptidos, la utilización principalmente se realizó en los pacientes de la UCI-P y se logró una notable disminución desde el inicio del PROA-NEN. En el resto de las unidades el consumo fue menor y presentó una estabilidad del consumo con una ligera disminución en su utilización en las unidades médicas pediátricas.

La utilización de las penicilinas de espectro ampliado y los aminoglucósidos se realizó principalmente en la UCI-N y su consumo se mantuvo estable, con una ligera tendencia decreciente. Destaca la disminución de su prescripción en la UCI-P.

El consumo de carbapenems se realizó sobre todo en pacientes de la UCI-P, unidad en la que se consiguió una disminución de su uso, seguido de los pacientes de las unidades de especialidades médicas, en las que como se ha indicado en el apartado [4.4.1 de método](#), se incluyó el consumo de los pacientes de OH pediátrica. Por el contrario, la utilización de los carbapenems fue baja tanto en los pacientes de UCI-N como en las unidades quirúrgicas pediátricas.

Finalmente, se observó que el consumo de cefalosporinas de 2ª generación mayoritariamente se produjo en las unidades quirúrgicas y las fluoroquinolonas en la UCI-P, alcanzando una disminución hasta valores de consumo de fluoroquinolonas en 2019 semejante al de las unidades de especialidades médicas pediátricas.

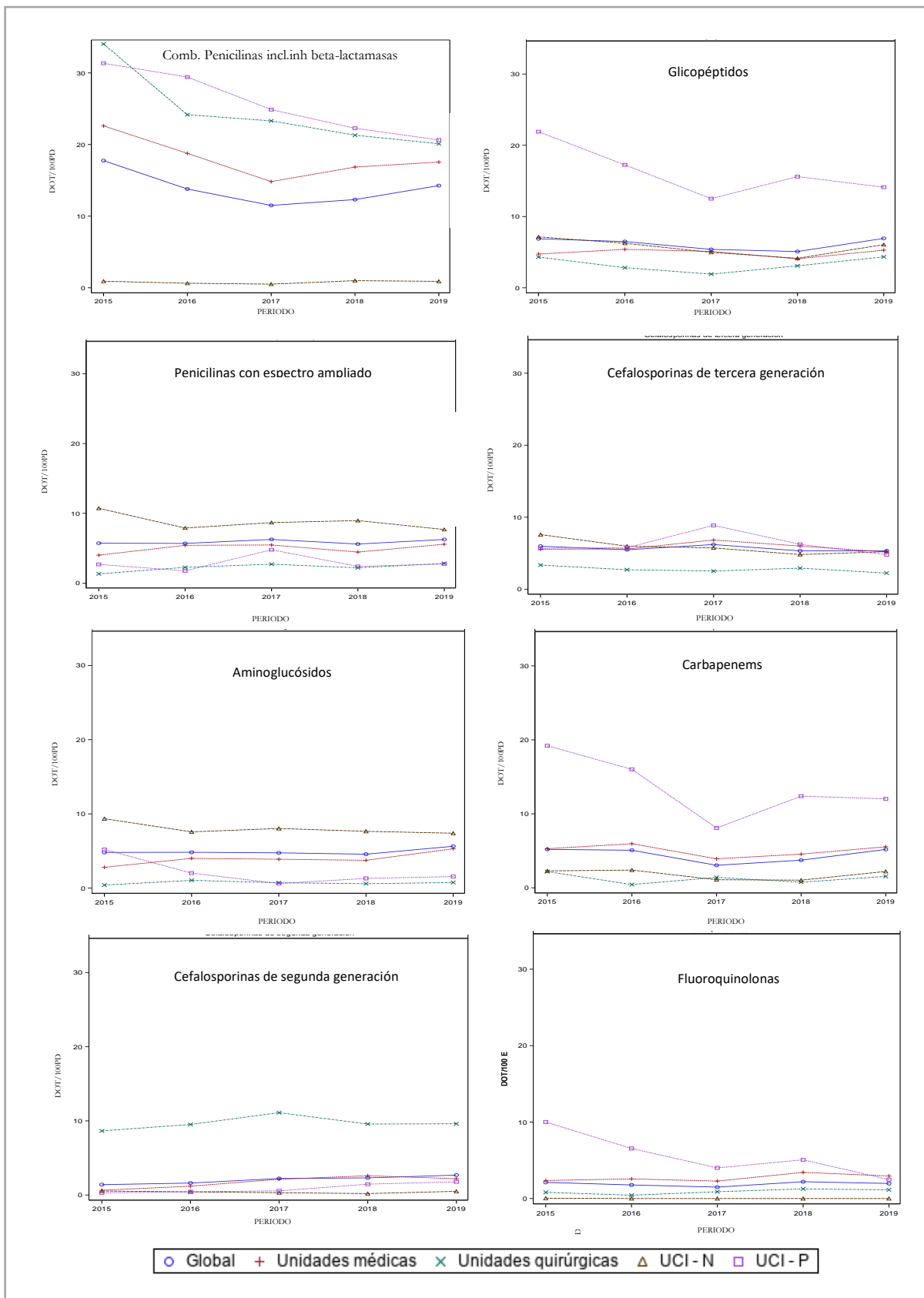


FIGURA 19. EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE LOS SUBGRUPOS DE ANTIBIÓTICOS (J01) MÁS UTILIZADOS EN EL HOSPITAL INFANTIL (DOT/100PD)

En la **tabla 12** se describe el consumo en DOT/100PD de los antibióticos en el hospital durante el periodo de estudio (2015-2019).

TABLA 12. CONSUMO TOTAL DE LOS ANTIBIÓTICOS (J01) DETALLADOS POR MEDICAMENTO (DOT/100PD)

DOT/100PD - ANTIBIÓTICOS TOTALES	2015	2016	2017	2018	2019	Total general	Tendencia consumo 2015-2019	CAGR(%)	Significación estadística (p<0,05)
AMOXICILINA/ÁCIDO CLAVULÁNICO	10,76	7,04	6,72	5,94	7,23			-7,6%	
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	7	6,75	4,78	6,38	7,04			0,1%	
VANCOMICINA	5,35	4,84	4,17	3,73	5,6			0,9%	
CEFOTAXIMA	4,99	4,01	4,31	4,09	4,03			-4,2%	
MEROPENEM	5,15	4,92	2,84	3,36	4,86			-1,2%	
AMPICILINA	4,22	3,66	4,44	4,12	3,92			-1,5%	
GENTAMICINA	2,4	2,43	2,61	2,43	2,23			-1,5%	
AMIKACINA	2,11	2,32	2,03	2,1	3,21			8,8%	
AZITROMICINA	2,82	2,65	2,27	1,7	1,83			-8,3%	↓
AMOXICILINA	1,5	2,03	1,82	1,48	2,34			9,3%	
CEFAZOLINA	1,24	1,52	2,17	1,87	2,1			11,1%	↑
TEICOPLANINA	1,52	1,66	1,22	1,36	1,33			-2,6%	
CEFOXITINA	1,04	0,94	1,22	0,94	1,35			5,4%	
LEVOFLOXACINO	0,96	0,88	0,99	1,21	0,87			-1,9%	
CLOXACILINA	1,15	1	0,97	0,83	0,89			-5,0%	↓
CEFEPIMA	0,64	0,7	1,41	0,92	1,04			10,2%	
CEFUROXIMA	0,35	0,66	1,01	1,36	1,33			30,6%	↑
TRIMETOPRIM	1,03	0,61	0,88	1	1,11			1,5%	
CIPROFLOXACINO	1,14	0,9	0,51	0,99	1,08			-1,1%	
CEFTAZIDIMA	0,7	0,89	1,55	0,67	0,78			2,2%	
COLISTINA	0,67	0,83	0,75	0,63	1,6			19,0%	
BENZILPENICILINA	0,76	0,58	0,78	0,89	0,92			3,9%	
METRONIDAZOL	0,42	0,31	0,57	0,61	0,5			3,5%	
CLINDAMICINA	0,38	0,37	0,55	0,26	0,39			0,5%	
CEFTRIAXONA	0,25	0,45	0,13	0,35	0,17			-7,4%	
ERTAPENEM	0,02	0,13	0,14	0,38	0,32			74,1%	↑
LINEZOLID	0,25	0,06	0,2	0,05	0,2			-4,4%	
TOBRAMICINA	0,3	0,08	0,11	0,04	0,19			-8,7%	
AZTREONAM	0,14	0,14	0,04	0,16	0,08			-10,6%	
CEFIXIMA	0,03	0,13	0,12	0,13	0,14			36,1%	
FOSFOMICINA	0,05	0,05	0,03	0,3	0,1			14,9%	
CEFADROXILO	0,06	0,05	0,11	0,13	0,12			14,9%	↑
CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM			0,09	0,08	0,21			-	
CLARITROMICINA	0,01	0,03	0,3					-	
DOXICICLINA		0,02	0,01	0,03	0,27			-	
TIGECICLINA			0,07	0,07	0,13			-	
IMIPENEM	0,02	0,03	0,06					-	
NITROFURANTOÏNA	0,01	0,06						-	
DAPTOMICINA	0,03		0,01	0,01	0,01			-	
CEFTOZOLANO/TAZOBACTAM				0,06				-	
MOXIFLOXACINO	0,01				0,02			-	

Abreviaturas: CAGR: *Compound annual growth rate*; DOT: *days of therapy*; PD: *patient days*

Respecto al uso de los antibióticos específicos para el tratamiento de bacterias resistentes y las IRAS, principalmente se prescribió piperacilina-tazobactam, vancomicina, meropenem y aminoglucósidos. La utilización de las polimixinas (colistina), linezolid, daptomicina, y tigeciclina fue muy bajo (de hecho, en algunos años no se ha realizado ningún tratamiento con tigeciclina o daptomicina). El uso de los nuevos antibióticos comercializados durante el

periodo de estudio (ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam, ceftarolina y dalvabancina) fue muy bajo y se detallará más adelante en este trabajo.

5.1.1.8 Indicadores avanzados de tendencia del consumo de antibióticos (J01) en el hospital

La evolución de los indicadores avanzados de tendencia del consumo, anteriormente definidos en el apartado [4.4.1 de método](#), se representa en la **figura 20**.

Globalmente se observó una disminución de la utilización de amoxicilina-clavulánico respecto a piperacilina-tazobactam y una tendencia creciente de la utilización de antibióticos con actividad frente a *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina (SASM) respecto a los antibióticos frente a *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), sin alcanzar significación estadística ninguna de ellas (p . valor > 0,05).

La utilización de los antibióticos de amplio espectro relativo al consumo total de antibióticos en el HUVH y la relación de tratamientos administrados por vía oral respecto a los administrados por vía endovenosa se mantuvo estables durante el periodo de estudio (2015-2019).

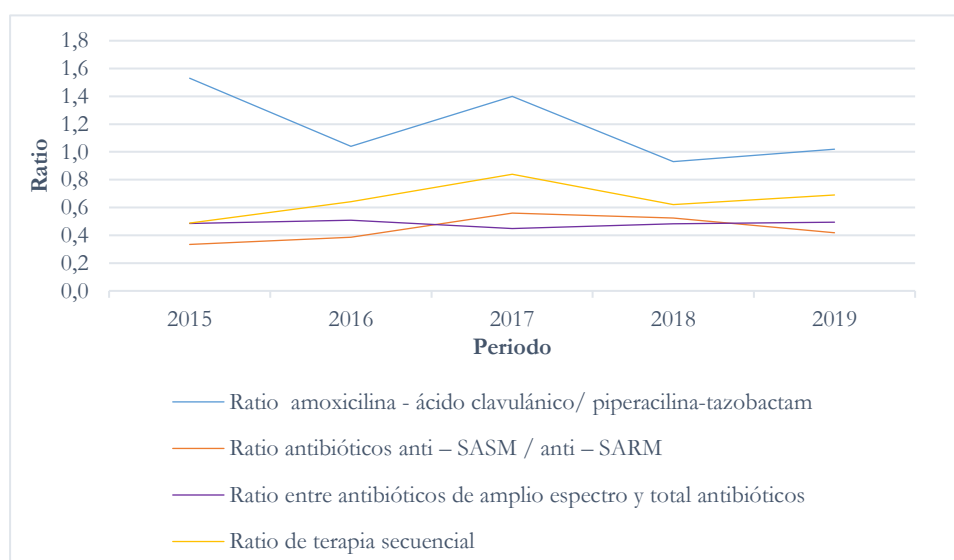


FIGURA 20. EVOLUCIÓN DE LOS INDICADORES AVANZADOS DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

5.1.1.9 Utilización de antibióticos según la clasificación *AWaRe* de la OMS.[33]

La distribución del porcentaje de utilización de los distintos antibióticos según la clasificación *AWaRe* de la OMS, en términos de DOT/100PD, se mantiene estable durante el periodo de estudio. Los antibióticos *Access* representaron el 43,1% del consumo total y se observaron valores semejantes entre los años 2015-2019. La utilización de los antibióticos *Reserve* fue baja, manteniéndose en torno al 2% los años comprendidos entre el 2015 y 2018 con un aumento puntual (4%) en 2019. (**Figura 21**)

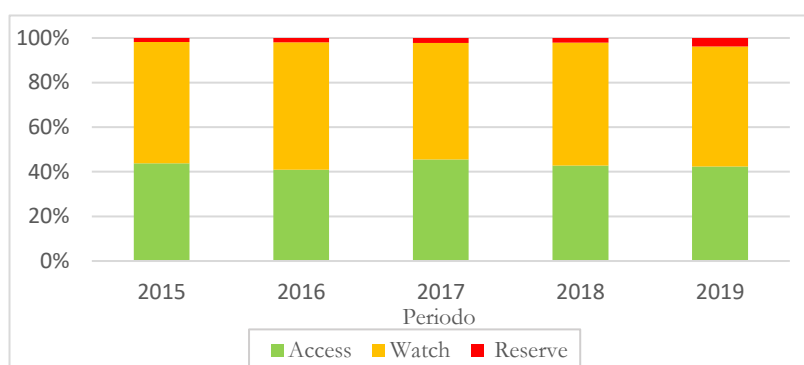


FIGURA 21. PORCENTAJE DE ANTIBIÓTICOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN OMS *AWaRe* GLOBAL

Se observaron diferencias importantes entre las unidades clínicas en el porcentaje de utilización de las distintas categorías *AWaRe* de antibióticos (**Figura 22**). Así, el mayor uso de antibióticos *Access* se produjo en las unidades quirúrgicas y la UCI-N, siendo responsables del 63,4% y el 58,9%; con porcentajes menores en las unidades médicas (36,2%) y en la UCI-P (30,1%). Los antibióticos *Reserve* se utilizaron principalmente en las unidades de especialidades médicas pediátricas, y representaron el 3,8% del uso de los antibióticos. Es relevante que el uso de los antibióticos catalogados como *Reserve* en las unidades de críticos es mínimo.

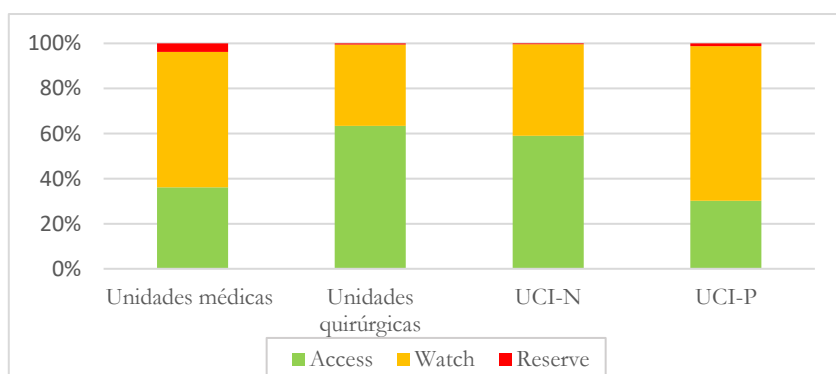


FIGURA 22. PORCENTAJE DE ANTIBIÓTICOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN OMS *AWaRe* POR UNIDAD CLÍNICA

Debido a que los antibióticos clasificados como *Reserve* se utilizan principalmente en las unidades de especialidades médicas, se ha realizado el análisis detallado de cada uno de los antibióticos *Reserve* consumidos en el global de estas unidades.

Entre 2015 y 2019 realizaron tratamiento con antibiótico *Reserve* 53 pacientes, principalmente pacientes afectos de fibrosis quística (50,9%), seguido de pacientes con receptores de TPH (22,6%) y pacientes con TOS (9,4%). Cabe resaltar que un mismo paciente podía recibir dos o más antibióticos y se contabiliza por cada antibiótico prescrito. Cabe destacar que los pacientes con FQ que han recibido antibióticos *Reserve*, realizan varios ciclos a lo largo de un mismo año, y en algunas ocasiones los pacientes recibieron tratamientos combinados de varios antibióticos *Reserve*. Además, en algunos casos, estos mismos pacientes habrán recibido tratamiento con antibióticos '*Reserve*' en diferentes años. Por último, todos los tratamientos *Reserve* evaluados han sido tratamientos dirigidos según antibiograma y en ningún caso se han utilizado de forma empírica.

El principal antibiótico que se utiliza de la categoría *Reserve* es la colistina, con un consumo muy superior a los otros antibióticos de este grupo que se mantuvo entre 2015 y 2018 y aumentó de forma importante su uso en 2019. El resto de los antibióticos se presentaron con una utilización irregular y anecdótica entre los años del estudio, administrándose en un número muy limitado de pacientes (**Tabla 13**).

TABLA 13. CONSUMO DE LOS ANTIBIÓTICOS CLASIFICADOS COMO 'RESERVE' EN LOS SERVICIOS MÉDICOS

DOT/100 E - Servicios médicos (Reserve)	2015	2016	2017	2018	2019	Total general
COLISTINA	2,24	3,04	3,22	2,64	5,78	
LINEZOLID	0,8	0,23	0,78	0,12	0,72	
CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM			0,4	0,32	0,78	
TIGECICLINA			0,3	0,28	0,36	
AZTREONAM	0,06	0	0	0,56	0,02	
CEFTOZOLANO/TAZOBACTAM		0,02		0,26		
DAPTOMICINA	0,1		0,04	0,04	0,02	

5.1.2 Tendencia del consumo total de antimicóticos (J02) - DOT/100PD

El consumo de antimicóticos de uso sistémico en el total del hospital fue de una magnitud 5,1 veces inferior al consumo de antibióticos y se mantuvo estable durante el periodo de estudio (2015-2019), representado en la **figura 23**.

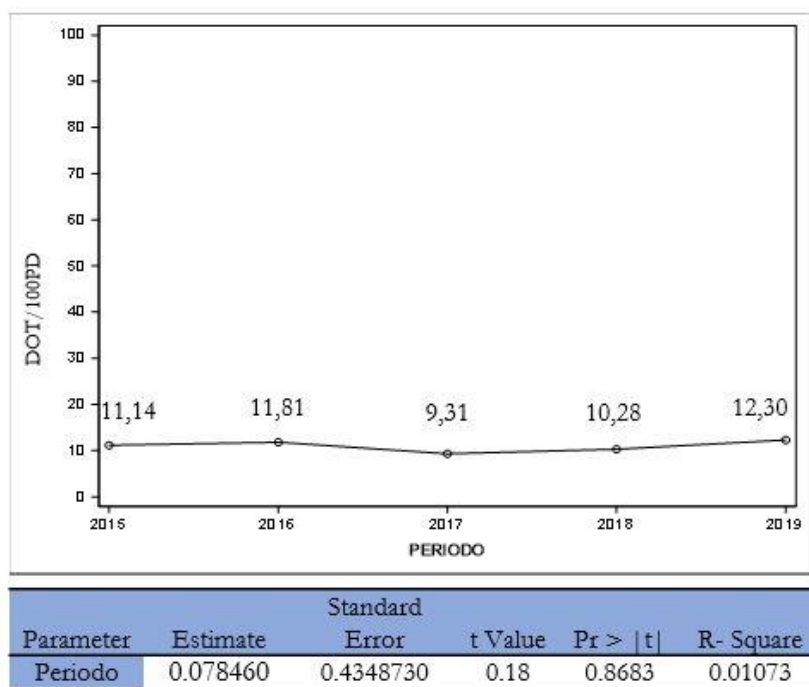


FIGURA 23. GRÁFICO DE LA TENDENCIA DEL CONSUMO TOTAL DE ANTIMICÓTICOS (J02) EN EL HOSPITAL

5.1.2.1 Tendencia del consumo de los antimicóticos (J02) por subfamilia y unidad clínica

Los triazoles y la amfotericina B liposomal fueron las principales familias de antimicóticos utilizadas en el hospital (**Tabla 14**). A pesar de que el consumo global de antifúngicos en DOT/100PD se mantuvo estable durante el periodo de estudio, si hubo variaciones en el consumo en los distintos grupos de antimicóticos, con un aumento de los triazoles y una moderada disminución de la utilización de la amfotericina B liposomal y las equinocandinas, sin presentar significación estadística (p. valor > 0,05) en ninguno de ellos.

TABLA 14. TENDENCIA DEL CONSUMO TOTAL DE ANTIMICÓTICOS (J02) POR SUBGRUPOS (DOT/100PD)

DOT/100PD - Totales hospital (J02)	2015	2016	2017	2018	2019	Consumo global	Tendencia consumo 2015-2019	CAGR(%)	Significación estadística (p<0,05)
J02AC-Derivados del triazol	5,03	6,26	5,2	5,07	6,78			6,15%	
J02AA-Antibióticos (anfotericina B)	5,06	4,71	3,53	4,27	4,51			-2,28%	
J02AX Otros (equinocandinas)	1,06	0,85	0,58	0,95	1,02			-0,77%	

Abreviaturas: CAGR: *Compound annual growth rate*; DOT: *days of therapy*; PD: *patient days*

En el análisis realizado por unidad clínica destaca una disminución del consumo de antimicóticos en la UCI-P, con una tendencia decreciente estadísticamente significativa (-4,31 (1,28) p. valor<0,05). Por el contrario, durante el periodo de estudio (2015-2019) el consumo de antimicóticos se mantuvo estable en las unidades de especialidades médicas pediátricas y UCI-N, sin significación estadística (p. valor>0,05). De hecho, en 2019, el uso de antimicóticos en las unidades de especialidades médicas fue más elevado que el de la UCI-P, con 18,36 DOT/100PD y 13,25 DOT/100PD, respectivamente. (**Figura 24**)

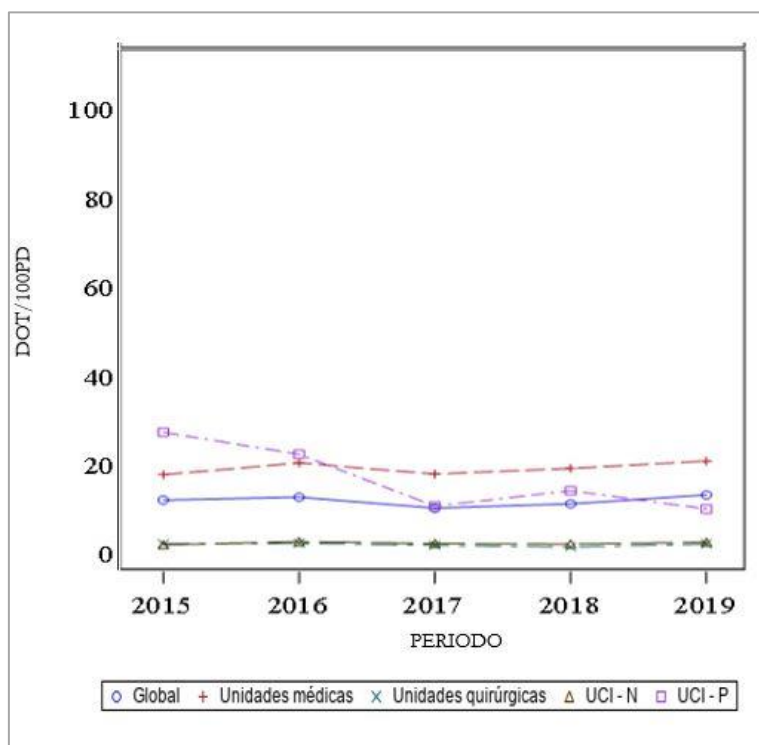


FIGURA 24. TENDENCIA DEL CONSUMO DE LOS ANTIMICÓTICOS (J02) POR SUBGRUPOS Y UNIDADES CLÍNICAS (DOT/100PD)

5.1.2.2 Tendencia del consumo de antimicóticos (J02) por unidades clínicas

En la **tabla 15** se detallan los valores de DOT/100PD anuales de cada antifúngico registrado en el Hospital Infantil. Se observa que anfotericina B liposomal, posaconazol y fluconazol, con un consumo en 2019 de 4,51; 2,74 y 2,57 DOT/100PD respectivamente, representaron los antifúngicos de mayor utilización. Se observó una disminución de anidulafungina y caspofungina con un aumento del uso de micafungina (p . valor $>0,05$).

Destaca el aumento del uso de fluconazol, así como el aumento de la relación entre fluconazol y el resto de triazoles.

TABLA 15. TENDENCIA DEL CONSUMO TOTAL DE LOS ANTIBIÓTICOS (J01) DETALLADOS POR MEDICAMENTO (DOT/100PD)

J02- ANTIMICÓTICOS TOTALES DOT/100 PD	2015	2016	2017	2018	2019	Total general	Tendencia consumo 2015-2019	CAGR(%)	Significación estadística ($p<0,05$)
ANFOTERICINA B	5,06	4,71	3,53	4,27	4,51			-2,3%	
POSACONAZOL	2,46	2,59	1,68	2,07	2,74			2,2%	
FLUCONAZOL	0,9	2,19	2,33	1,63	2,57			23,3%	
VORICONAZOL	1,67	1,1	0,54	0,86	0,86			-12,4%	
ANIDULAFUNGINA	0,46	0,46	0,33	0,42	0,32			-7,0%	
ITRACONAZOL		0,38	0,65	0,37	0,19			-	
MICAFUNGINA	0,18	0,35	0,23	0,44	0,38			16,1%	
CASPOFUNGINA	0,42	0,04	0,02	0,09	0,32			-5,3%	
ISAVUCONAZOL				0,14	0,42			-	

Abreviaturas: CAGR: *Compound annual growth rate*; DOT: *days of therapy*; PD: *patient days*

Entre las tres familias de antimicóticos, respecto a los triazoles se observó un ligero aumento del consumo de los triazoles en las unidades de especialidades médicas y en la UCI-N, estadísticamente no significativa (p . valor $>0,05$) y una disminución estadísticamente significativa en la UCI-P (-1,22 (0,48) p . valor $<0,05$). Por otra parte, la utilización de la anfotericina B liposomal también presentó una disminución estadísticamente significativa en la UCI- P (-2,21 (0,78) p . valor $<0,05$), mientras que también permaneció estable en el resto de las unidades. (**Figura 25**)

Finalmente, respecto al consumo de equinocandinas, se observó que su utilización se produjo básicamente en la UCI-P, y además durante el periodo de estudio se produjo una disminución de su consumo en esta unidad, alcanzando valores mínimos de utilización. (Figura 25)

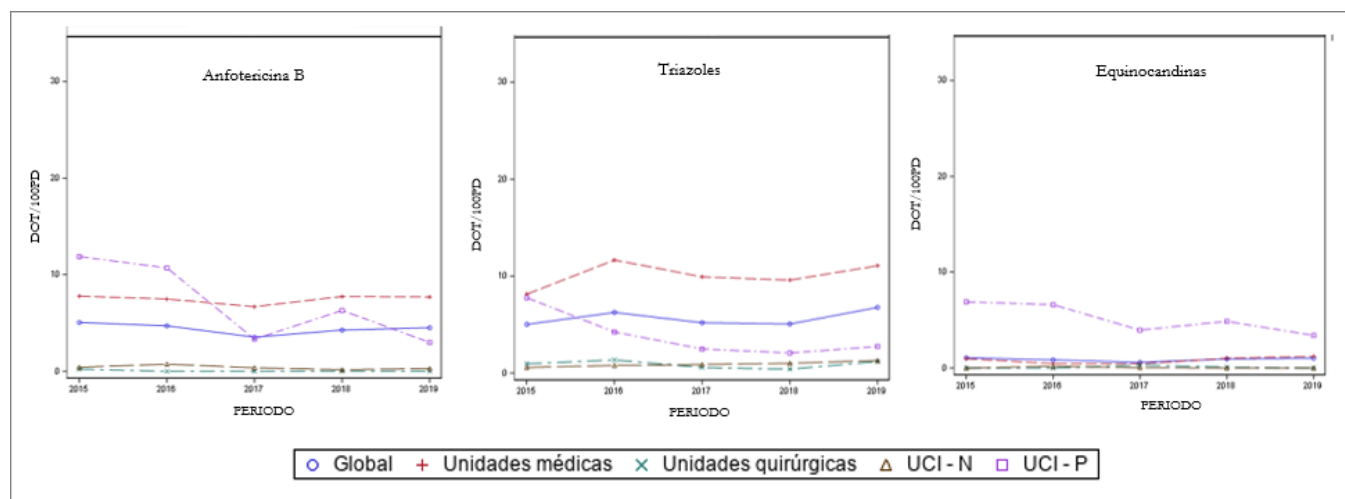


FIGURA 25. TENDENCIA DEL CONSUMO DE ANTIMICRÓTICOS (J02) POR UNIDADES CLÍNICAS - DOT/100PD

5.2 Calidad de la prescripción: uso apropiado de antimicrobianos

5.2.1 Calidad de la prescripción de los antibióticos (J01)

Como se ha indicado anteriormente, desde el año 2016 y hasta 2019 se realizaron 12 cortes transversales de prevalencia de un día en el que se analizaron las prescripciones de antibióticos de todos los pacientes pediátricos ingresados en el Hospital Infantil para el análisis de los indicadores cualitativos de proceso y así evaluar la calidad de la prescripción.

Durante todo el periodo de estudio se evaluaron 1.013 prescripciones de antibióticos en un total de 652 pacientes. De manera global, el 39,9% de pacientes ingresados recibieron como mínimo un antimicrobiano.

Las prescripciones se identificaron principalmente en unidades de especialidades médicas pediátricas (61,1%), en las que en su mayoría (83,7%) se prescribieron en OH, seguidas de las prescripciones en UCI-P (16,7%), UCI-N (15,1%) y en menor medida en unidades

quirúrgicas pediátricas (7,1%), aunque con diferencias en la distribución de las prescripciones por unidades entre los distintos cortes transversales realizados, tal y como se detalla en la figura 26.

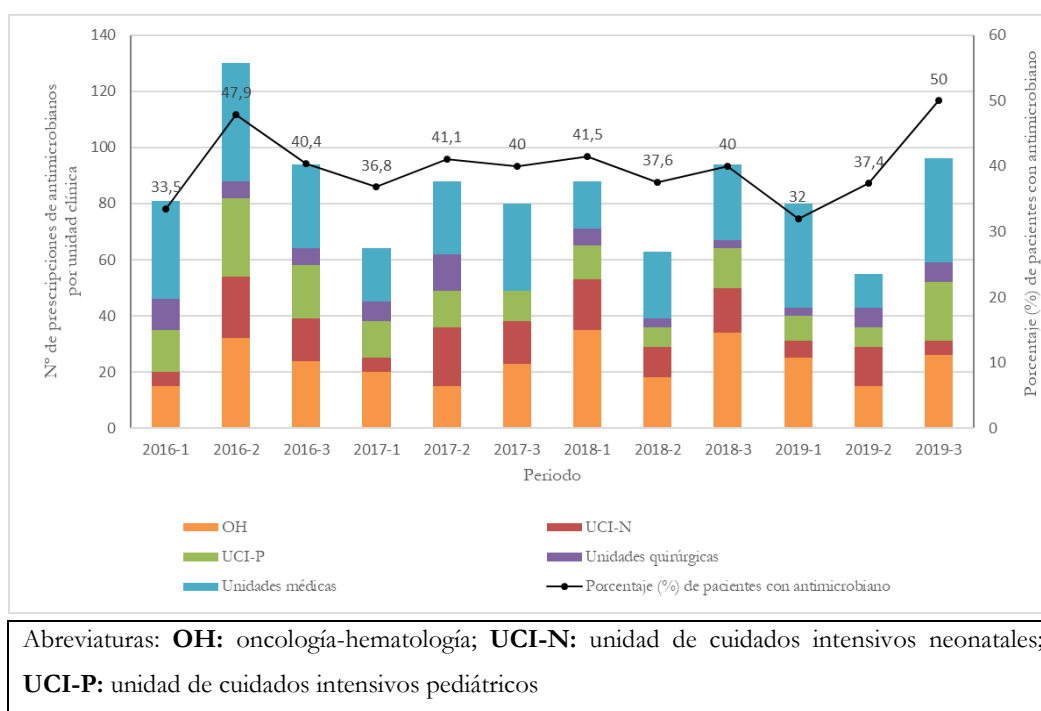


FIGURA 26. DISTRIBUCIÓN DE LAS PRESCRIPCIONES POR UNIDAD CLÍNICA

Los antibióticos se prescribieron principalmente como tratamiento empírico (50,5%) y, en menor medida, como tratamiento dirigido (18,9%) y hasta el 30,6% de las prescripciones se utilizaron con intención profiláctica.

Del total de prescripciones evaluadas, se consideraron adecuadas 843 prescripciones, siendo la **tasa global de adecuación de la prescripción de antibióticos del 83,2 %**.

La tasa global de adecuación de la prescripción de antibióticos se mantuvo por encima del 70% en los cinco primeros cortes (2016-01 hasta 2017-02) y mejoró de manera importante en los siete últimos cortes transversales (2017-3 hasta 2019-3S) en los que la **tasa de adecuación de la prescripción de antibióticos** se mantuvo con porcentajes elevados por encima del 80%-90% (**Figura 27**). Es de especial relevancia el hecho de que el aumento

de la adecuación de la prescripción a lo largo del periodo de estudio fue estadísticamente significativo (p. valor<0,0001).

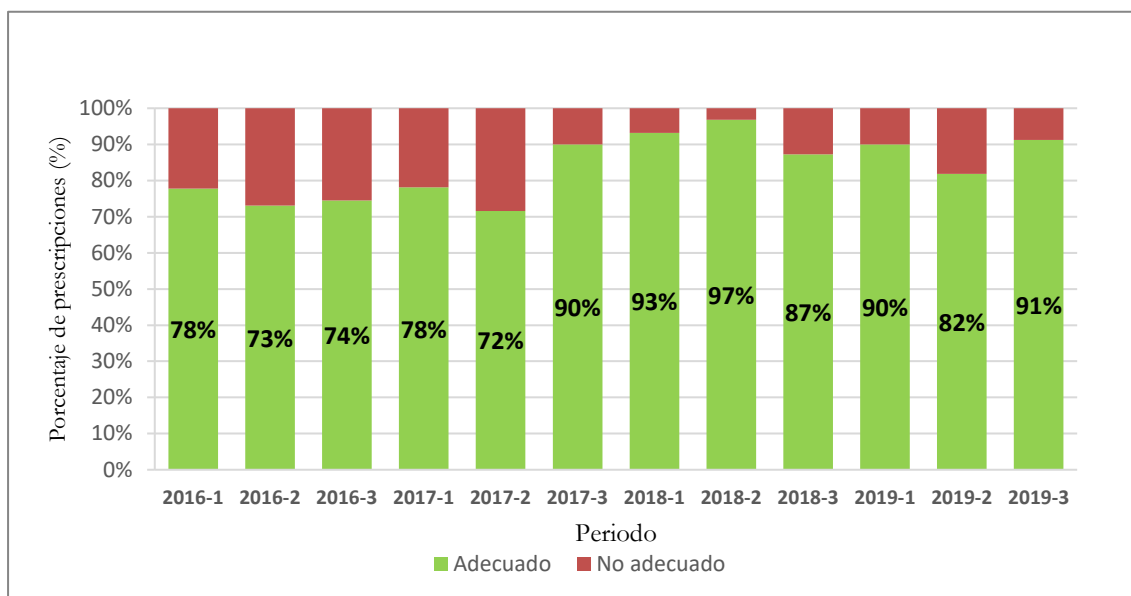


FIGURA 27. TASA DE LA ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS

Las unidades clínicas en las que se detectaron mayor número de prescripciones no adecuadas fueron en UCI-P (24,8%) y en las unidades quirúrgicas pediátricas (20,8%). Por el contrario, se observó una adecuación de la prescripción por encima del 80%, en OH (90,1%), en las unidades de especialidades médicas pediátricas (82,8%) y la UCI-N (82,4%).

Los antibióticos considerados de uso restringido (grupo I) según la clasificación establecida en el documento de Política de antiinfecciosos del HUVH (véase anexo 5 de este trabajo) significaron el 7,4% de las prescripciones. De estos, solamente el 0,6% pertenecían al subgrupo IA (antibióticos que requieren un seguimiento obligado a las 48 horas) y el 6,8% al subgrupo IB (antibióticos que requieren seguimiento periódico del consumo). Del total de prescripciones evaluadas, el 41,2% se clasificaron como antibióticos con posible impacto ecológico, toxicidad o coste elevado (grupo II) y el 51,4% como antibióticos considerados de uso libre (grupo III).

La adecuación de la prescripción fue superior en los antibióticos del grupo II y III, que en los antibióticos del grupo I (**Tabla 16**).

TABLA 16. ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE POLÍTICA ANTIBIÓTICOS HUVH

Grupo antibiótico	Adecuado	No adecuado
Grupo IA, <i>n</i> (%)	5 (71,4)	2 (28,5)
Grupo IB, <i>n</i> (%)	43 (64,2)	24 (35,8)
Grupo II, <i>n</i> (%)	339 (81,7)	76 (18,3)
Grupo III, <i>n</i> (%)	456 (87,1)	68 (12,9)
Total, <i>n</i> (%)	843 (83,2)	170 (16,8)

Abreviaturas: grupo IA: antibióticos que requieren un seguimiento obligado a las 48 horas; grupo IB: antibióticos que requieren seguimiento periódico del consumo; grupo II: antibióticos con posible impacto ecológico, toxicidad o coste elevado; grupo III: antibióticos de uso libre.

Entre los motivos registrados de no adecuación, el principal motivo identificado fue la ‘No adaptación a los protocolos del hospital’ (84; 38%), seguido por la ‘Duración superior a la recomendada’ (67; 30%). Respecto a la adecuación a los datos microbiológicos, se consideraron ‘Cultivos no adecuados previo al inicio del tratamiento antibiótico’ en el 20% (45) de las prescripciones y los tratamientos ‘No se adaptan al antibiograma’ en el 12% (26).

A partir del segundo corte transversal del año 2017 (2017-2), se incorporó la valoración del indicador **tasa de registro de los datos de la prescripción de los antibióticos en el curso clínico del paciente**. Se analizaron 455 prescripciones de tratamiento antibiótico (indicación terapéutica empírica o dirigida), correspondientes a 321 pacientes. La **tasa global de registro de los datos de la prescripción de los tratamientos antibióticos en el curso clínico del paciente** fue del 90,9% pero, a pesar de que la mayoría de tratamientos se registró la información en el curso clínico, ésta fue parcial o incompleta en el 89,5% de las prescripciones.

Un dato relevante es que se observó un aumento del registro completo de los datos referentes al tratamiento a lo largo del tiempo (nombre del antibiótico, dosis, vía de administración, duración prevista y motivo del tratamiento), y así, en los cortes transversales realizados en el año 2019, el porcentaje de registros completos mejoró alcanzando valores superiores al 18% de las prescripciones con registro con la totalidad de la información relevante en la historia clínica. (Figura 28)

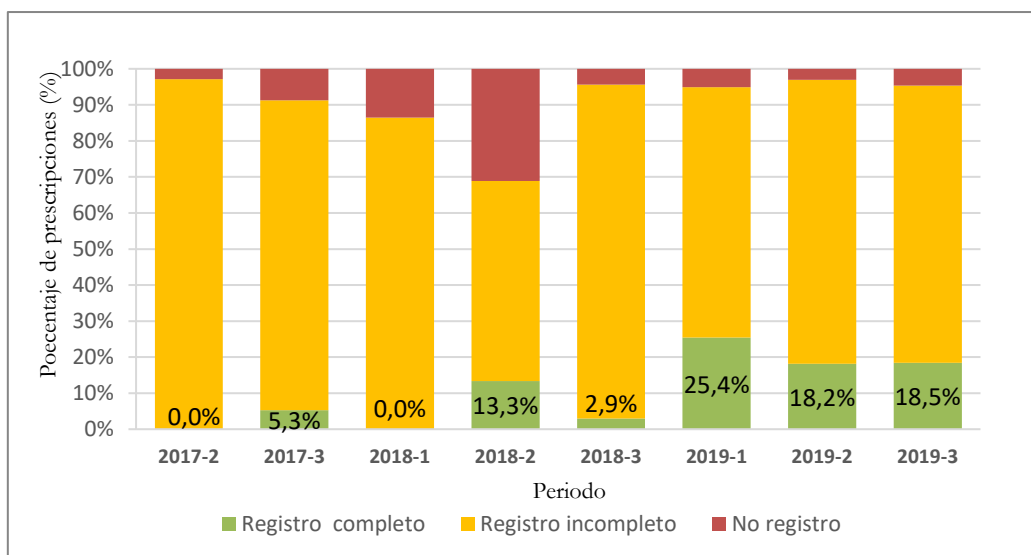


FIGURA 28. DISTRIBUCIÓN DEL REGISTRO DE LA INFORMACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN ANTIBIÓTICA EN LA HISTORIA CLÍNICA DEL PACIENTE

La información relativa al nombre del antibiótico y motivo de tratamiento fueron las principales informaciones que se detalló en la historia clínica del paciente. Por el contrario, la información que menos se registró fue la duración prevista del tratamiento que se identificó solamente en 42 (9,3%) de las prescripciones evaluadas. En la **figura 29** se detalla el número de registros de los datos relativos al tratamiento que se identificó en las historias clínicas de los pacientes que recibieron un antibiótico el día del corte transversal.

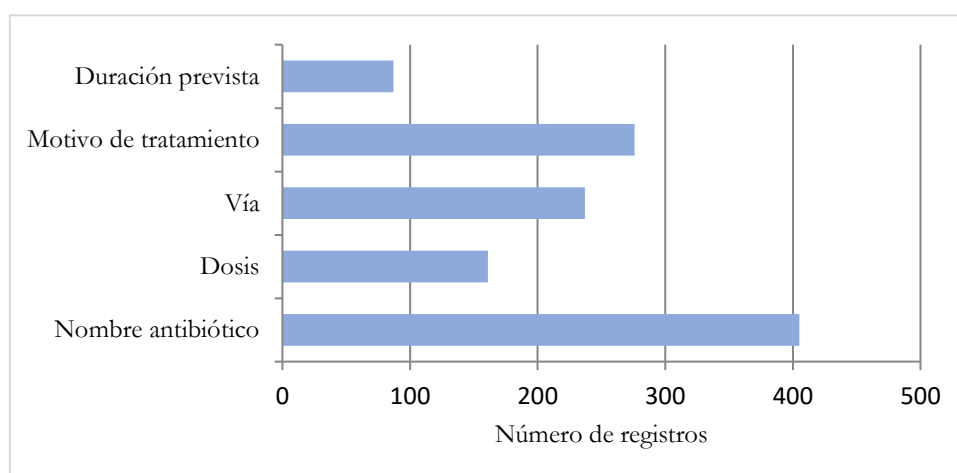


FIGURA 29. INFORMACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS ANTIBIÓTICOS REGISTRADA EN HISTORIA CLÍNICA

Especialmente relevante fue la relación observada entre el registro de la información en la historia clínica y la adecuación del tratamiento de las prescripciones evaluadas. Tal y como se describe en la **tabla 17**, en los tratamientos con registro completo en la historia clínica, el porcentaje de tratamientos considerados como adecuados fue superior respecto al porcentaje de tratamientos adecuados en los que no se identificó registro en historia clínica (90,9% vs. 74,4%). De la misma manera, se observó un porcentaje menor de los tratamientos no adecuados en las prescripciones que se identificó registro completo de la información del tratamiento en la historia clínica respecto a los tratamientos que no se identifica ningún registro (9,1% vs. 25,6%). Este hallazgo confirma la importancia del registro completo de la información en la historia clínica para la mejora de la adecuación de las prescripciones antibióticas.

TABLA 17. RELACIÓN ENTRE LA ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO Y EL REGISTRO DE LOS DATOS EN HISTORIA CLÍNICA

Registro datos en historia clínica	Adecuado	No adecuado
Registro completo	90,9%	9,1%
Registro incompleto	86,1%	13,9%
No registro	74,4%	25,6%

5.2.2 Calidad de la prescripción de los antifúngicos (PROA-FUNGI-NEN)

La calidad de la prescripción de antifúngicos se evaluó en el estudio PROA-FUNGI-NEN, cuyos resultados se han publicado en 2021 (el artículo completo se puede consultar en el apartado ‘Anexos’ de este trabajo).[131]

Se realizó un total de 11 cortes transversales semanales y 219 evaluaciones de prescripción en el que se incluyeron 55 pacientes; 53% hombres, con una mediana de edad de 8,7 años (RIC 2,4-13,8 años). La principal afección subyacente de los pacientes fue el cáncer 45,5% (25), de los cuales el 60% (15) de los pacientes fueron pacientes sometidos a un TPH. La causa más común de la prescripción de antifúngicos fue la profilaxis en pacientes que tenían riesgo de IFI (27; 49%). Las características de los pacientes incluidos se describen en la **tabla 18**.

TABLA 18. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN PROA-FUNGI-NEN

Características de los pacientes	Total
Características clínicas, <i>n</i>	55
Edad, mediana (RIC)	8,7 (2,4–13,8)
Masculino sexo, <i>n</i> (%)	29 (53)
Enfermedad de base	
• Cáncer, <i>n</i> (%)	25 (45,5)
○ TPH, <i>n</i> (%)	15/25 (60)
• Pacientes críticos pediátricos, <i>n</i> (%)	14 (25,5)
• Pacientes críticos neonatos, <i>n</i> (%)	5 (9)
• Inmunodeficiencias primarias, <i>n</i> (%)	5 (9)
• Trasplantados de órgano sólido, <i>n</i> (%)	3 (5,5)
• Otros, <i>n</i> (%)	3 (5,5)
Situación clínica*	
• Riesgo de IFI, <i>n</i> (%)	27 (49)
• Sospecha de IFI, <i>n</i> (%)	6 (11)
• IFI posible, <i>n</i> (%)	14 (25)
• IFI probable, <i>n</i> (%)	2 (4)
• IFI probada, <i>n</i> (%)	6 (11)
○ <i>Candida</i> spp.	2/6
○ Hongos filamentosos	4/6

Abreviaturas: IFI: infección fúngica invasiva; RIC: rango intercuartil; **TPH**: trasplante de progenitores hematopoyéticos. * La categoría IFI se definió de acuerdo con las definiciones del Grupo de Estudio de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer / Micosis (EORTC / MSG)[129].

Se analizaron un total de 119 prescripciones de antifúngicos. La indicación fue profilaxis 75 (63,2%) pacientes (70 primaria y 5 secundaria) y tratamiento en 44 (36,8%) pacientes: 30 (25%) empírico; 13 (11%) dirigido; 1 (0,8%) anticipado. En la **tabla 19** se describe el detalle de la distribución por tipo de paciente e indicación. El 93,3% de las prescripciones se realizó en monoterapia (52 pacientes), siendo excepcional la prescripción en biterapia en 1 paciente (2 prescripciones; 1,7%) y triple terapia (2 pacientes, 6 prescripciones; 5%).

La adecuación de la prescripción de antifúngicos fue elevada, teniendo en cuenta que, de todas las prescripciones evaluadas, el 89% se consideraron adecuadas. Como se muestra en la **tabla 19**, la principal razón para la que se consideró la prescripción no adecuada fue la indicación de ‘prescripción no necesaria’ (14/24), seguida de ‘desacuerdo con los protocolos locales’ (12/24), principalmente en pacientes con trasplante de corazón y TPH.

De las evaluaciones realizadas, 144 correspondieron a profilaxis y 75 a tratamiento. Destaca que se disponía de protocolos en 117/144 (81%) de las prescripciones en profilaxis y 40/75 (53%) de las prescripciones en tratamiento. Además, las unidades de tratamiento con el mayor uso de antifúngicos fueron OH y la UCI-P, y fueron estas unidades en las que se detectaron la mayoría de las prescripciones no óptimas (16,7% y 58,3%, respectivamente).

En el análisis según antifúngicos, amfotericina B liposomal fue el más utilizado y también fue el principal antifúngico asociado a prescripciones consideradas ‘no óptimas’ (**Tabla 20**), en especial las prescripciones relacionadas con la profilaxis en pacientes que recibieron asistencia circulatoria (7/12): 2 pacientes con dispositivo de asistencia ventricular, que tenían una prescripción innecesaria y 1 paciente con ECMO que se consideró la prescripción inadecuada debido a una dosis excesiva.

Cabe puntualizar que la utilización de dos fármacos no aprobados en pediatría en el momento del estudio, isavuconazol (5 prescripciones en un paciente) y anidulafungina (3 prescripciones en un paciente), se consideraron prescripciones ‘no apropiadas’ debido a la disponibilidad de alternativas aprobadas en pediatría como tratamiento empírico (un paciente con TPH e insuficiencia renal aguda que podría haber sido tratado con voriconazol oral y un paciente con cavernomatosis portal que podría haber sido tratado con micafungina, respectivamente).

TABLA 19. CARACTERÍSTICAS Y ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LOS ANTIFÚNGICOS

	Total	Profilaxis	Tratamiento
Prescripciones, n	119	75	44
Indicación			
Profilaxis primaria, n (%)	70 (58,8)	70 (93,3)	
Profilaxis secundaria, n (%)	5 (4,4)	5 (6,7)	
Tratamiento empírico, n (%)	30 (25)		30 (68,2)
Tratamiento anticipado, n (%)	1 (0,8)		1 (2,3)
Tratamiento dirigido, n (%)	13 (11)		13 (29,5)
Enfermedad de base			
Cáncer, n (%)	64 (54)	48 (64)	16 (36,4)
○ TPH, n (%)	43/64(67)	35/48 (73)	8/16 (50)
Pacientes críticos pediátricos, n (%)	29 (24)	16 (21,4)	13 (29,5)
Pacientes críticos neonatos, n (%)	7 (6)	3 (4)	4 (9,1)
Inmunodeficiencias primarias, n (%)	11 (9)	7 (9,3)	4 (9,1)
TOS, n (%)	3 (3)	0 (0)	3 (6,8)
Otros, n (%)	5 (4)	1 (1,3)	4 (9,1)
Antifúngico			
Amfotericina B liposomal, n (%)	55 (46,2)	41 (54,6)	14 (32)
Posaconazol, n (%)	21 (17,7)	21 (28)	0 (0)
Anidulafungina, n (%)	13 (10,9)	3 (4)	10 (23)
Fluconazol, n (%)	12 (10,1)	6 (8)	6 (14)
Micafungina, n (%)	6 (5,0)	2 (2,7)	4 (9)
Isavuconazol, n (%)	5 (4,2)	0 (0)	5 (11)
Voriconazol, n (%)	4 (3,4)	0 (0)	4 (9)
Itraconazol, n (%)	2 (1,7)	2 (2,7)	0 (0)
Caspofungina, n (%)	1 (0,8)	0 (0)	1 (2)
Evaluaciones de la prescripción, n	219	144	75
Prescripciones no óptimas, n (%)	24 (11)	12 (8)	12 (16)
Innecesarias, n (%)	14 (6)	10 (7)	4 (5)
Inapropiadas, n (%)	2 (1)	0 (0)	2 (3)
Inadecuadas			
-Dosis incorrecta, n (%)	7 (3)	4 (3)	3 (4)
-Vía de administración incorrecta, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
-Duración incorrecta, n (%)	7 (3)	7 (5)	0 (0)
-Desacuerdo con el protocolo institucional, cuando se disponía, n (%)	12 (8) ^a	4 (3) ^a	8 (20) ^a
Prescripción no óptima según enfermedad de base, n (%)			
Cáncer, n (%)	4 (16,7)	2 (16,7)	2 (16,7)
○ TPH, n (%)	4/4 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)
Pacientes críticos pediátricos, n (%)	14 (58,3)	8 (66,7)	6 (50)
Pacientes críticos neonatos, n (%)	1 (4,2)	1 (8,3)	0 (0)
Inmunodeficiencias primarias, n (%)	1 (4,2)	1 (8,3)	0 (0)
Trasplantados de órgano sólido, n (%)	1 (4,2)	0 (0)	1 (8,3)
Otros, n (%)	3 (12,5)	0 (0)	3 (25)

Abreviaturas: TOS: trasplante órgano sólido; TPH: trasplante progenitores hematopoyéticos

^a Calculado como porcentaje de las prescripciones para las que se disponía de un protocolo institucional local: 157 en total, 117 profilaxis, 40 tratamiento.

TABLA 20. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN SEGÚN EL ANTIFÚNGICO

Antifúngico	Pacientes, <i>n</i>	Prescripciones, <i>n</i>	Prescripciones no óptimas (<i>n</i> , %)	Motivo ^a
Amfotericina B liposomal	27	105	12 (11%)	- Innecesaria (9)
				- Inapropiada (2)
				- Inadecuada: dosis incorrecta (5), duración incorrecta (7), desacuerdo con protocolo institucional ^b (5)
Posaconazol	12	32	1 (3%)	- Inadecuado, dosis incorrecta (1)
Anidulafungina	11	29	3 (10%)	- Innecesario (3)
Fluconazol	11	25	1 (4%)	- Inadecuado, dosis incorrecta (1)
Isavuconazol	2	9	5 (56%)	- Inadecuado: desacuerdo con protocolo institucional ^b (5)
Micafungina	3	7	2 (29%)	- Innecesario (2)
				- Inadecuado: desacuerdo con protocolo institucional ^b (2)
Voriconazol	2	5	0	N/A
Caspofungina	1	4	0	N/A
Itraconazol	2	3	0	N/A

Abreviaturas: N/A, no aplica. a. La misma prescripción puede no ser óptima por más de una razón. b. Desacuerdo con el protocolo institucional, cuando esté disponible.

5.2.3 Indicadores de duración de los tratamientos antimicrobianos

5.2.3.1 Porcentaje de tratamientos antibióticos (J01) prolongados en pacientes ingresados en unidades médicas pediátricas

Los tratamientos prolongados con una duración superior a 7 y 14 días de los principales antibióticos de amplio espectro en las unidades médicas y quirúrgicas disminuyeron durante el periodo de estudio. Especialmente se observó una disminución importante en el porcentaje de tratamientos prolongados de los carbapenems y glicopéptidos. (**Tabla 21**)

TABLA 21. PORCENTAJE DE TRATAMIENTOS ANTIBIÓTICOS (J01) DE DURACIÓN PROLONGADA

	Antibióticos		Combinaciones de penicilinas, inclo inhibidores de beta-lactamasas		Cefalosporinas		Cefalosporinas 3 ^a		Cefalosporinas 4 ^a		Carbapenems		Fluoroquinolonas		Glicopéptidos	
	>7d	>14d	>7d	>14d	>7d	>14d	>7d	>14d	>7d	>14d	>7d	>14d	>7d	>14d	>7d	>14d
	2015	9%	3%	14%	3%	21%	4%	24%	5%	34%	2%	55%	22%	29%	6%	35%
2016	9%	3%	19%	4%	18%	3%	21%	5%	42%	3%	50%	17%	29%	9%	31%	5%
2017	9%	3%	18%	3%	19%	2%	22%	3%	38%	6%	44%	13%	31%	7%	27%	3%
2018	8%	3%	18%	5%	15%	2%	17%	4%	38%	4%	45%	12%	32%	11%	22%	4%
2019	9%	3%	18%	3%	15%	2%	17%	3%	38%	3%	38%	8%	30%	9%	20%	3%

Abreviaturas: 7d: 7 días; 14d: días

5.2.3.2 Adecuación de los tratamientos antibióticos prolongados (>7 días)

El resultado de la evaluación de la adecuación de los tratamientos antibióticos prolongados fue publicado en 2020 y se adjunta íntegramente en el apartado anexo de este trabajo.[132] Los resultados más relevantes de dicho estudio de describen a continuación.

Durante el periodo de estudio (2015-2019) se evaluaron 146 tratamientos antibióticos (J01) administrados por vía intravenosa con una duración de tratamiento prolongado (>7 días) y se realizaron un total de 190 revisiones.

De las prescripciones evaluadas, se consideraron adecuadas en 154 casos (81%) y no adecuadas solamente en 36 (19%). En la **tabla 22** se recogen las prescripciones prolongadas en los distintos servicios y su porcentaje de adecuación. La mayoría de los tratamientos prolongados 115 (78,8%) tuvieron una duración inferior a 14 días y estos se consideraron

adecuados en el 73%. Los tratamientos más prolongados fueron menos frecuentes, identificando 18 tratamientos de 14-20 días con un 100% de adecuación. Se registraron 9 tratamientos de 21-28 días con 55,5% de adecuación y solamente en 4 tratamientos se registraron una duración de más de 28 días y en estos casos todos los tratamientos fueron adecuados. En los servicios de OH Pediátricas y la Unidad de Neumología Pediátrica se observó un número elevado de antibióticos prolongados, con 62 y 24 pacientes, respectivamente.

Los antibióticos de duración prolongada más prescritos fueron piperacilina-tazobactam (38 prescripciones, 94,7% adecuadas), meropenem (26 prescripciones, 50% adecuadas), levofloxacin (9 prescripciones, 89% adecuadas) y ciprofloxacino (7 prescripciones, 71,4% adecuadas). Respecto a los antibióticos de uso prolongado, se consideraron inadecuados 31 tratamientos (21%) del global y de estos el 45,1% (14/31) fue un carbapenem.

En las prescripciones consideradas 'no adecuadas' se intervino mediante contacto directo con el equipo prescriptor (97%) o mediante anotación escrita en la historia clínica (3%). En 19 de 36 (52,7%) de estas intervenciones el prescriptor adaptó el tratamiento a la recomendación: se suspendieron 14 tratamientos no adecuados y se cambiaron 5 a antibióticos de menor espectro. El análisis de los resultados de las recomendaciones del equipo PROA-NEN sobre los distintos profesionales prescriptores del tratamiento resultó en una modificación de la prescripción en un 61,3% de casos.

En la **tabla 23** se desglosa por antibióticos la adecuación y la adherencia a las recomendaciones del equipo PROA-NEN, en los servicios con >5 tratamientos prolongados. Así, el Servicio de OH pediátricas presentó el mayor número absoluto de tratamientos prolongados no adecuados (12 tratamientos) pero se consideró un porcentaje elevado en la adecuación respecto al total de prescripciones prolongadas (80,7%). Las prescripciones se adaptaron posteriormente a las recomendaciones del equipo PROA-NEN hasta en 8 (67%) de las 12 prescripciones consideradas inadecuadas. Las siguientes unidades con mayor número absoluto de tratamientos prolongados fueron Neumología Pediátrica y la Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, de nuevo con un porcentaje de adecuación respecto al total de tratamientos prolongados muy elevado (el 91,7% y el 100%, respectivamente). La UCI-P presentó un número elevado de tratamientos prolongados, con un total de 6/12 tratamientos prolongados no adecuados. Solamente 3 de

estos 6 tratamientos considerados ‘inadecuados’ se modificaron posteriormente según las recomendaciones PROA-NEN.

TABLA 22. NÚMERO ABSOLUTO DE TRATAMIENTOS PROLONGADOS PRESCRITOS Y PORCENTAJE DE ADECUADOS Y DE ADHERENCIA A RECOMENDACIONES, SEGÚN LA UNIDAD DE TRATAMIENTO PRESCRIPTORA

Unidad de tratamiento	Número de tratamientos >7 días	Tratamientos adecuados	Adherencia a recomendaciones
Oncohematología	62	50/62 (80,7%)	8/12 (67%)
Neumología	24	22/24 (91,7%)	1/2 (50%)
Inmunodeficiencias	15	15/15 (100%)	NC
UCI-P	12	6/12 (50%)	3/6 (50%)
Trasplante Hepático	8	7/8 (87,5%)	1/1 (100%)
Medicina Pediátrica	5	4/5 (80%)	0/1 (0%)
Neurocirugía	4	1/4 (25%)	2/3 (60%)
Cardiología	3	3/3 (100%)	NC
Nefrología	3	0/3 (0%)	2/3 (67%)
Otorrinolaringología	2	2/2 (100%)	NC
Urología	2	1/1 (50%)	1/1 (100%)
Gastroenterología	2	2/2 (100%)	NC
Cirugía maxilofacial	1	0/1 (0%)	0/1 (0%)
COT	1	0/1 (0%)	1/1 (100%)
Cirugía Pediátrica	1	1/1 (100%)	NC
Cirugía Digestiva	1	1/1 (100%)	NC
TOTAL	146	115/146 (78,7%)	19/31 (61,3%)

Abreviaturas: NC: no corresponde; COT: Cirugía ortopédica y traumatología

TABLA 23. ADECUACIÓN Y RESPUESTA A RECOMENDACIÓN SEGÚN TIPO DE ANTIBIÓTICO EN LAS UNIDADES CON MÁS DE 5 TRATAMIENTOS PROLONGADOS

	Antibiótico	Adecuación (n,%)	Adherencia a recomendaciones (n,%)
Oncohematología (n= 62)	Piperacilina-tazobactam	31/34 (91%)	1/1 (100%)
	Meropenem	6/12 (50%)	3/6 (50%)
	Quinolonas	3/4 (75%)	1/1 (100%)
	Glucopéptidos	0/3 (0%)	2/3 (66%)
	Cefalosporinas 3 ^a -4 ^a generación	3/3 (100%)	NC
	Otros	5/6 (83%)	1/1 (100%)
Neumología (n=24)	Aminoglucósidos	9/9 (100%)	NC
	Amoxicilina-clavulánico	3/3 (100%)	NC
	Quinolonas	4/6 (75%)	1/2 (50%)
	Cefalosporinas 3 ^a -4 ^a generación	3/3 (100%)	NC
	Piperacilina-tazobactam	1/1 (100%)	NC
	Otros	2/2 (100%)	NC
Inmunodeficiencias (n=15)	Quinolonas	4/4 (100%)	NC
	Cefalosporinas	5/5 (100%)	NC
	Cotrimoxazol	2/2 (100%)	NC
	Meropenem	2/2 (100%)	NC
	Otros	2/2 (100%)	NC
UCI-P (n=12)	Meropenem	1/5 (20%)	2/4 (50%)
	Vancomicina	2/3 (60%)	0/1 (0%)
	Quinolonas	2/2 (100%)	NC
	Piperacilina-tazobactam	1/2 (50%)	1/1 (100%)
Trasplante Hepático (n=8)	Meropenem	4/4 (100%)	NC
	Teicoplanina	1/1 (100%)	NC
	Piperacilina-tazobactam	1/1 (100%)	NC
	Ceftazidima	1/1 (100%)	NC
	Amoxicilina-clavulánico	0/1 (100%)	1/1 (100%)

Abreviaturas: NC: no corresponde; UCI-P: Unidad de cuidados intensivos pediátricos

5.3 Indicadores clínicos

Durante el periodo de implantación del PROA-NEN, los indicadores clínicos se mantuvieron estables, con una ligera disminución tanto en los indicadores generales de actividad (LOS y tasas de reingreso) como en los indicadores clínicos específicos relacionados con el uso de antimicrobianos (Tabla 24). Solamente se observó un aumento del número de pacientes a los que se notificó una reacción adversa, fruto probablemente de las campañas de impulso y mejora en los sistemas de notificación de reacciones adversas.

TABLA 24. EVOLUCIÓN DE LOS INDICADORES CLÍNICOS

Indicador	2015	2016	2017	2018	2019
Estancia media (LOS), días	7,98	8,29	7,42	7,62	7,22
Tasa de reingresos a los 15 días	5,43	5,51	5,47	5,44	5,54
Tasa de reingresos en los 16-30 días	2,94	2,73	2,60	2,78	2,38
Tasa de reingresos a los 30 días	8,37	8,25	8,07	8,22	7,92
Nº de pacientes que se ha notificado una reacción adversa	7	8	19	15	28
Nº meningitis/100 estancias	0,023	0,025	0,025	0,020	0,025
Días estada hospitalaria en meningitis ¹ , Mediana (IQ1-IQ3)	21 (15-63)	22 (13-57)	19 (17-32)	10 (8-19)	10 (8-14)
Nº bacteriemias <i>S. aureus</i> /100 estancias	0,044	0,028	0,027	0,037	0,047
Nº candidemias/100 estancias	0,016	0,023	0,024	0,014	0,023
Nº nuevos casos <i>Clostridioides difficile</i> /100 estancias; n (n peticiones)	ND	0 (27)	0,02 (245)	0,01 (298)	0,03 (346)

Abreviaturas: Nº: número; **IQ1**: intercuartil 1; **IQ3**: intercuartil 3; **LOS**: length of stay.

¹ Los pacientes con estancias hospitalarias más prolongadas corresponden a pacientes con complicaciones neuroquirúrgicas

Mortalidad asociada a infección

El total de defunciones ocurridas en el hospital fue bajo. En 2019, el 17% de las defunciones se asociaron a una causa infecciosa siendo este valor muy inferior al que se registró en 2015 (30%). De forma global a lo largo del periodo de estudio, las **infecciones bacterianas** ha sido la causa más frecuentemente asociada a fallecimiento (**78%**), seguidas por las infecciones por hongos filamentosos (11%) y por virus (11%). No se identificaron fallecimientos con relación a infecciones por levaduras o micobacterias. En la **figura 30** se representa el porcentaje de *éxitus* anuales asociados a infección registrados durante el periodo de estudio (2015-2019).

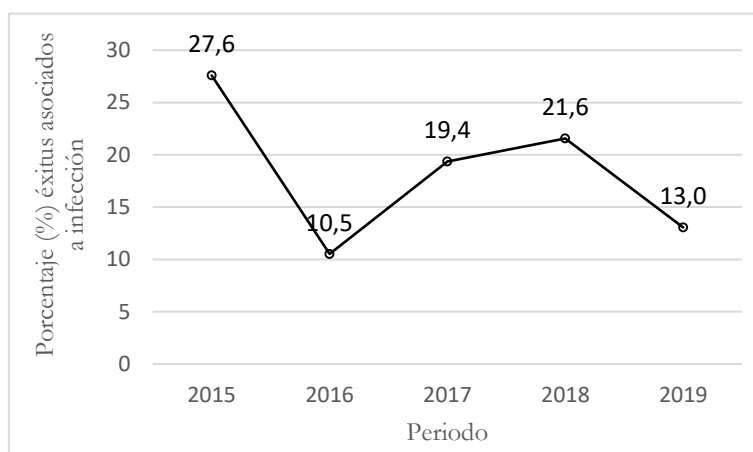


FIGURA 30. PORCENTAJE DE ÉXITUS ASOCIADAS A INFECCIÓN

5.4 Indicadores microbiológicos de resistencia

Los indicadores para el seguimiento de la evolución de la resistencia antimicrobiana en los patógenos nosocomiales más relevantes se detallan en la **tabla 25**, en la que se detalla la tendencia seguida durante todo el periodo de estudio (2015-2020).

TABLA 25. INDICADORES MICROBIOLÓGICOS

Microorganismo	Prevalencia % (N° pac/Pac. totales) 2016	Prevalencia % (N° pac/Pac. totales) 2017	Prevalencia % (N° pac/Pac. totales) 2018	Prevalencia % (N° pac/Pac. totales) 2019	Prevalencia % (N° pac/Pac. totales) 2020
<i>Escherichia coli</i> BLEE	9,2 (38/412)	9,5 (38/399)	8,3(34/409)	8,2 (32/390)	6,4 (20/310)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE	41,1 (30/73)	28,9 (28/97)	20,6 (20/97)	34,2 (41/120)	26,6 (21/79)
<i>Escherichia coli</i> FQR	17,7 (73/412)	22,3 (89/399)	21,3 (87/409)	20 (78/390)	17,7 (55/310)
<i>Escherichia coli</i> AMCR	30,8 (127/412)	28,3 (113/399)	31,3 (128/409)	49,7 (194/390)	41,9 (130/310)
Enterobacter R a C3G (AmpCcr.)	31,7 (13/41)	29,5 (13/44)	25(11/44)	9,8 (5/51)	21 (12/57)
Enterobacterias CBP	1,5 (3/194)	0,3 (2/605)	0,3 (2/660)	1,4 (8/561)	1,4 (8/561)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MERR	24,8 (27/109)	18,1 (23/127)	12,6 (16/127)	16,1 (15/93)	21,2 (21/99)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> XDR	5,5 (6/109)	5,5 (7/127)	11,8 (15/127)	12,9 (12/93)	9,1 (9/99)
<i>Acinetobacter baumannii</i> MR	0/16	0/24	0/12	0/6	0/7
EVR	0/40	0/58	0/64	0/68	1,7 (1/57)
SARM	8,6 (17/197)	16,2 (38/235)	10,3 (30/290)	12,6 (30/237)	14,3 (30/210)

Abreviaturas: AMCR: resistente a amoxicilina-ác. clavulánico, AmpCcr: Betalactamasa de tipo AmpC cromosómica, BLEE: Betalactamasa de espectro extendido, CBP: carbapenemasa, C3G: cefalosporinas de tercera generación, EVR: enterococ resistente a vancomicina, FQR: resistencia a fluoroquinolonas, MERR: resistencia a meropenem, MR: multirresistente, Pac: pacientes; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina. XDR: extremadamente resistente según criterios de Magiorakos et al. (CMI 2012; 18: 268-281),

Para la interpretación de los resultados de la **tabla 25** no sólo es importante observar el porcentaje de resistencia sino también el número absoluto de casos que hacen que las desviaciones que se observan no tengan demasiada trascendencia, excepto en algunos datos puntuales como es el caso del aumento de la resistencia de *E. coli* frente amoxicilina-ácido clavulánico (AMCR) en 2019 respecto al año 2018. Este cambio probablemente esté condicionado por la adopción de la metodología del organismo regulador del antibiograma Europeo (EUCAST) que difiere en algunos aspectos con el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) americano utilizado hasta ese año. [133]. Además, se debe tener en cuenta que el hecho de no poder discriminar, desde los laboratorios de Microbiología entre infección urinaria complicada (R CMI > 8 mg/l) y no complicada (R CMI > 32 mg/l), con distintos puntos de corte para clasificar en categorías clínicas a las enterobacterias aisladas ("*The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021. <http://www.eucast.org>.*"), con lo que ha obligado a usar los puntos de corte más restrictivos y esto artefactó el porcentaje de resistencia al alza. Por otro lado, se observó un incremento e *Klebsiella pneumoniae* BLEE en 2016 y 2019 debido a

una acumulación epidémica de casos, un discreto aumento de *Pseudomonas aeruginosa* extremadamente resistente (XDR) y un descenso en la tendencia de descenso de *Enterobacter cloacae* con hiperproducción de su AmpC cromosómica (**Tabla 25**). Destacar el hecho de que la presencia de carbapenemasas fu anecdótica y respecto a las infecciones por bacterias Gram positivas multirresistentes, no se detectaron enterococos resistentes a los glucopéptidos. El número absoluto de pacientes SARM aumentó en 2017, pero la revisión retrospectiva de todos los casos, se comprobó que esta desviación fue puntual y no obedece a la presencia de un brote intrahospitalario.

5.5 Impacto de la COVID-19 en el uso de los antimicrobianos en 2020

La epidemia por SARS-CoV-2 ha tenido un impacto importante en la actividad asistencial en el hospital (**Tabla 26**) y en consecuencia un impacto en el consumo de antimicrobianos (**Tabla 27**).

TABLA 26. INDICADORES CLÍNICOS 2020

Indicador	2020
Estancia media (LOS), días	8,81
Tasa de reingresos a los 15 días, días	5,29
Tasa de reingresos en los 16-30 días, días	2,34
Tasa de reingresos a los 30 días, días	7,63
Nº de pacientes que se ha notificado una reacción adversa	15
Nº meningitis/100 estancias	0,012
Días estada hospitalaria en meningitis ¹ , Mediana (IQ1-IQ3)	36 (8-68)
Nº bacteriemias <i>S. aureus</i> /100 estancias	0,029
Nº candidemias/100 estancias	0,10
Nº nuevos casos <i>Clostridioides difficile</i> / 100 estancias, n (n peticiones)	0,002 (337)
Nº Ingresos pacientes con FQ	14
Días de ingreso pacientes con FQ	154,27
Pacientes en ECMO (UCI-P)	18
Nº de trasplantes cardíacos	6
Nº de trasplantes hepáticos	18
Nº de trasplantes pulmonares	5
Nº de trasplantes renales	17
Nº total de TOS	46
Nº total de TPH	32

Abreviaturas: **IQ**: intercuartil; **ECMO**: Extra Corporeal Membrane Oxygenation; **FQ**: fibrosis quística; **Nº**: número; **LOS**: *length of stay*; **TOS**: trasplante órgano sólido; **TPH**: trasplante de progenitores hematopoyéticos

A pesar de la situación crítica a nivel hospitalario, y la redistribución de los profesionales para dar respuesta a la emergencia sanitaria, las acciones principales del programa PROA-NEN se mantuvieron, realizándose un total de 4.782 asesorías. En 2020 el consumo en DOT/100PD en antibióticos disminuyó un 16,4% respecto al 2019 (59,57 vs. 49,79 DOT/100PD) y en antifúngicos la disminución del consumo fue de un 19,76% respecto al 2019 (12,39 vs. 9,87 DOT/100PD). En la **tabla 27** se describen las DOT/100PD por grupo terapéutico y familia de antimicrobiano correspondientes al año 2020. Es importante tener en cuenta que estos valores incluyeron el consumo de las gestantes con COVID-19 que ingresaron en la UCI-P en 2020, y que no se pudieron diferenciar del consumo de los antimicrobianos del resto de pacientes pediátricos ingresados en la UCI-P, tal y como se ha comentado en el [apartado 4.4.1 en métodos](#).

TABLA 27. CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EN 2020

Familia	DOT/100PD hospital	DOT/100PD médicas pediátricas	DOT/100PD quirúrgicas pediátricas	DOT/100PD UCI-N	DOT/100PD UCI-P
Antibacterianos (J01)	49,79	60,07	54,68	27,07	69,79
Antimicóticos (J02)	9,87	17,20	0,51	1,05	12,83
Comb, Penicilinas incl, Inh, Beta-lactamasa	11,85	16,04	19,32	0,65	20,15
Glicopéptidos	6,27	6,31	4,33	4,40	13,76
Penicilinas con espectro ampliado	5,35	6,35	1,36	6,05	2,45
Carbapenems	4,48	5,02	2,22	1,71	12,85
Cefalosporinas de tercera generación	4,31	4,86	2,52	3,93	4,70
Otros aminoglucósidos	4,27	4,44	0,41	6,15	1,40
Macrólidos	2,37	3,72	1,22	0,39	3,47
Cefalosporinas de primera generación	2,28	1,45	8,79	0,65	4,60
Cefalosporinas de segunda generación	2,18	1,96	9,21	0,56	1,36
Fluoroquinolonas	1,90	3,39	0,87	0,00	1,95
Penicilinas resistentes a beta-lactamasas	1,02	1,28	2,10	0,28	1,14
Cefalosporinas de cuarta generación	0,73	1,28	0,41	0,08	0,55
Trimetoprima y derivados	0,66	0,23	0,55	2,00	0,00
Polimixinas	0,65	1,29	0,20	0,00	0,14
Derivados imidazólicos	0,61	0,91	0,90	0,13	0,47
Penicilinas sensibles a beta-lactamasas	0,41	0,83	0,02	0,00	0,12
Monobactams	0,14	0,22	0,00	0,08	0,08
Tetraciclinas	0,05	0,09	0,08	0,00	0,00

Abreviaturas: DOT: *Days of therapy*; PD: *patient days*; U: unidades; UCI-N: unidad de de cuidados intensivos neonatales; UCI-P: unidad de cuidados intensivos pediátricos

Respecto a la distribución de antibióticos consumidos según la clasificación *AWaRe* recogida en la **tabla 28**, destaca que, a pesar de la situación excepcional, el porcentaje de utilización de los antibióticos *Acces* fue similar al de los años previos (40,46%), y disminuyó el porcentaje global de utilización de antibióticos *Reserve* (2,15% en 2020 vs. 3,76% en 2019).

TABLA 28. DISTRIBUCIÓN DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS *AWaRe* EN 2020

Grupo	DOT/100 PD hospital	DOT/100PD médicas pediátricas	DOT/100PD quirúrgicas pediátricas	DOT/100PD UCI-N	DOT/100PD UCI-P
<i>ACCESS</i>	20,09	20,57	32,50	15,53	21,23
<i>WATCH</i>	28,61	37,51	21,86	11,44	47,74
<i>RESERVE</i>	1,07	1,97	0,30	0,08	0,80
<i>ACCESS/TOTAL ANTIBIÓTICOS</i>	40,46%	34,25%	59,45%	57,41%	30,43%

Abreviaturas: DOT: *Days of therapy*; PD: *patient days*; U: unidades; UCI-N: unidad de cuidados intensivos neonatales; UCI-P: unidad de cuidados intensivos pediátricos

El mayor uso de antibióticos *Acces* se observó en las unidades quirúrgicas y la UCI-N que representó el 63,4% y el 58,9% respectivamente del consumo de antibióticos en cada una de estas unidades, seguidas de las unidades médicas (36,2%) y la UCI-P (30,1%) con un menor consumo.

5.6 Evolución del gasto directo en antimicrobianos

Desde el inicio del programa PROA-NEN en 2015, el gasto directo en el antimicrobianos disminuyó de forma importante. En 2019 el gasto en antimicrobianos fue de 879.293 €, un 27,3% inferior al gasto anual en 2015 (1.165.424 €). El **ahorro acumulado entre 2015 y 2019 estimado fue de 1.348.579,9 €**.

En la **figura 31** se muestra la evolución del gasto anual en antimicrobianos global y detallado por grupo terapéutico (antibióticos y antifúngicos). Se puede observar que el gasto en antifúngicos representó el 84,6% del gasto total en antimicrobianos por lo que el descenso que se observó de la curva del gasto en antimicrobianos fue paralelo al de este tipo de antimicrobianos. Por el contrario, se produjo un ligero aumento en cuanto al gasto en antibióticos pero que no comportó un impacto importante en el gasto global.

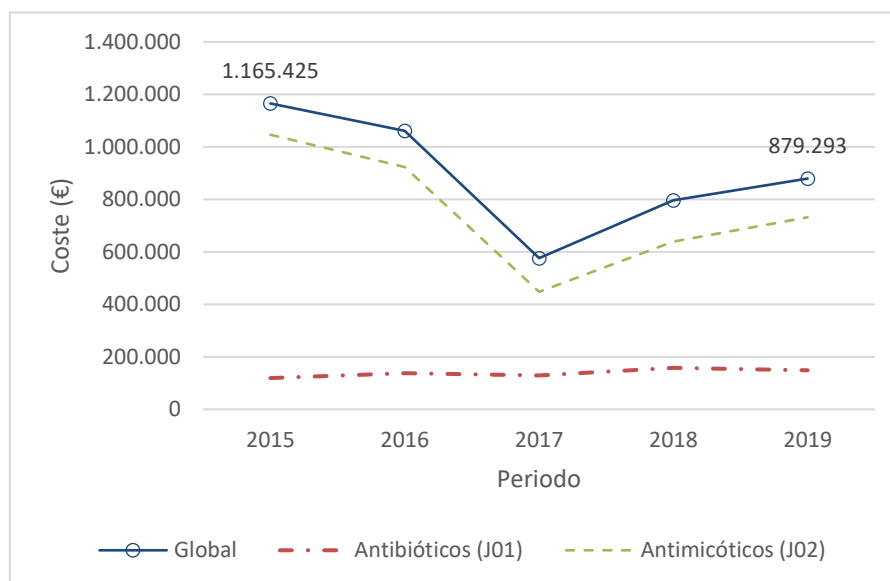


FIGURA 31. EVOLUCIÓN DEL GASTO ECONÓMICO (€) EN ANTIMICROBIANOS

Es importante tener presente que durante el periodo del estudio se autorizaron la comercialización de especialidades genéricas de 7 fármacos (2 antibióticos y 5 antimicóticos) y se iniciaron la comercialización de 4 nuevos antimicrobianos (3 antibióticos y 1 antimicótico) con su potencial afectación sobre el cálculo de la evolución del gasto directo en antimicrobianos en nuestro centro. Los años de autorización de cada uno de ellos se detallan en la **tabla 29**.

TABLA 29. AÑOS DE AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS Y NUEVOS ANTIMICROBIANOS

Autorización comercialización de genéricos	Año
Linezolid	2016
Voriconazol	2016
Caspofungina	2017
Daptomicina	2018
Anidulafungina	2018
Posaconazol jarabe	2020
Micafungina	2020
Nueva comercialización	Año
Ceftarolina fosamilo	2014
Ceftolozano tazobactam	2016
Ceftazidima avibactam	2017
Isavuconazol	2017

A continuación, se analiza la evolución del gasto económico de manera separada para antibióticos (J01) y antifúngicos (J02).

5.6.1 Evolución del gasto en antibióticos (J01)

El gasto global en antibióticos mantuvo una tendencia de ligero ascenso (**Figura 32**), sin que ello haya comportado un impacto importante en el gasto global en antimicrobianos, tal y como se ha comentado anteriormente.

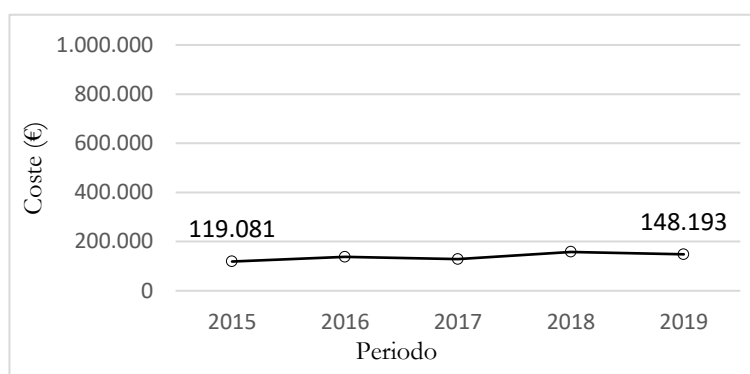


FIGURA 32. EVOLUCIÓN DEL COSTE GLOBAL EN ANTIBIÓTICOS (J01)

En la **tabla 30** se detalla el coste anual de las diferentes familias de antibióticos responsables del 90% del gasto. Destacan los carbapenems como la familia que han contribuido con un mayor gasto en antibióticos (26,4%) juntamente con las combinaciones de penicilinas con inhibidores de betalactamasas que fueron responsables del 16,2% del gasto en antibióticos. En los últimos tres años, las cefalosporinas de 3ª generación han sufrido un aumento considerable del gasto, debido a la incorporación de las nuevas combinaciones de cefalosporinas e inhibidores de betalactamasas (ceftazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam).

TABLA 30. EVOLUCIÓN DEL GASTO DE LOS PRINCIPALES SUBGRUPOS DE ANTIBIÓTICOS (J01)

Subgrupo de Antibióticos (J01)	2015	2016	2017	2018	2019
J01DH - Derivados del carbapenem	40.581	44.639	20.974	41.551	34.844
J01CR - Combinaciones de penicilinas incl. Inhibidores de beta-lactamasas	25.710	23.371	15.808	20.550	26.290
J01DD - Cefalosporinas de 3ª generación	6.869	6.714	34.195	19.572	36.636
J01XA - Glicopéptidos antibacterianos.	5.317	19.835	18.084	21.023	10.738
J01XB - Polimixinas	10.111	12.239	7.613	6.329	6.478
J01XX - Otros antibacterianos.	11.506	2.200	4.723	9.309	1.516
J01DC - Cefalosporinas de 2ª generación.	4.362	5.067	6.089	6.406	6.562
J01DI - Otras cefalosporinas y penemes		9.092		10.587	203
J01DE Cefalosporinas de 4ª generación	3.359	2.885	5.973	3.703	3.386

5.6.2 Evolución del gasto en antimicóticos (J02)

El gasto global en antimicóticos ha disminuido de manera sustancial durante el periodo de estudio 2015-2019, a pesar de que presentó una curva en forma de ‘V’ tal y como se observa en la **figura 33**. Esto contribuyó de manera muy positiva a la disminución del gasto en antimicrobianos en el total del hospital.

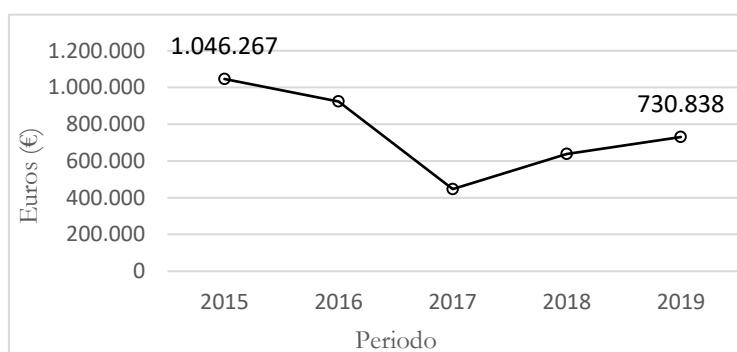


FIGURA 33. EVOLUCIÓN DEL COSTE GLOBAL EN ANTIMICÓTICOS (J02)

En la **figura 34** se detalla el gasto en anfotericina B liposomal, triazoles y equinocandinas. Cabe destacar que la evolución en el gasto de los triazoles se vio muy influenciada por los cambios en el coste unidad de las distintas especialidades que han ocurrido durante el periodo de estudio, debido a la autorización de comercialización de genéricos (voriconazol y posaconazol) como la autorización de un nuevo antifúngico de la familia de los triazoles (isavuconazol).

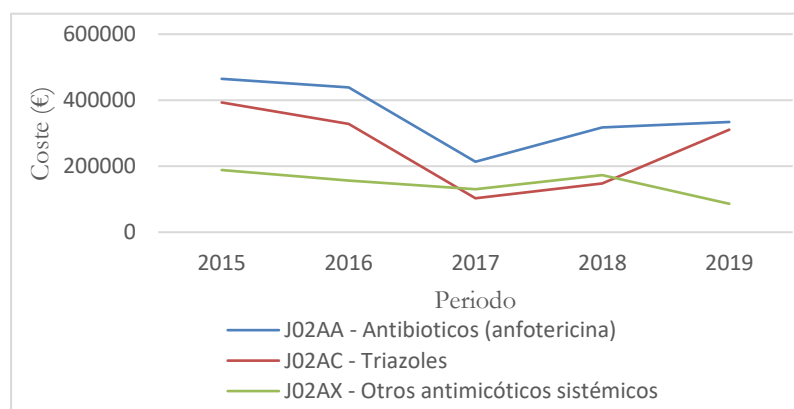


FIGURA 34. EVOLUCIÓN DEL COSTE EN ANTIBIÓTICOS (J01) POR SUBFAMILIA DE ANTIBIÓTICOS

5.6.3 Preparación centralizada de antimicrobianos sistémicos para la administración intravenosa en el Servicio de Farmacia

Desde el PROA-NEN se potencia la preparación centralizada en el Servicio de Farmacia de los antimicrobianos de administración intravenosa de alto coste económico promoviéndose un aprovechamiento de viales como estrategia de optimización y disminución del gasto en antimicrobianos. Esta iniciativa ha comportado un ahorro del gasto anual en antimicrobianos de un 30-35%, suponiendo un ahorro acumulado entre 2015 y 2019 de 1.210.376 € (ahorro medio anual de 242.00 € anuales). En la **figura 35** se detallan el número de preparaciones elaboradas y en la **figura 36** se presenta la estimación del gasto económico anual en euros sin preparación centralizada y con preparación centralizada en el Servicio de Farmacia.

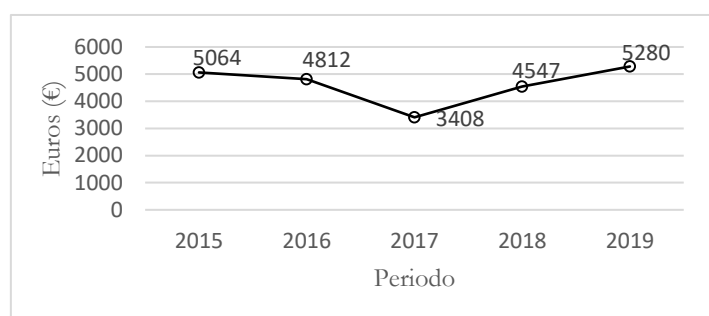
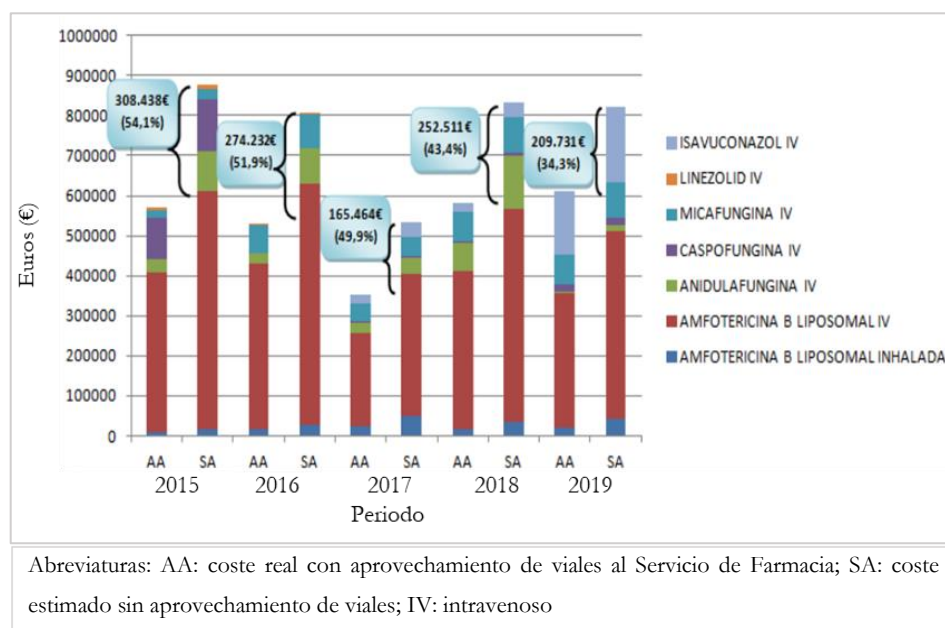


FIGURA 35. NÚMERO DE PREPARACIONES DE ANTIMICROBIANOS PREPARADAS DE MANERA CENTRALIZADA EN EL SERVICIO DE FARMACIA



Abreviaturas: AA: coste real con aprovechamiento de viales al Servicio de Farmacia; SA: coste estimado sin aprovechamiento de viales; IV: intravenoso

FIGURA 36. AHORRO ECONÓMICO DE LA PREPARACIÓN CENTRALIZADA DE ANTIMICROBIANOS

5.7 Aceptación de las acciones formativas PROA-NEN por parte de los profesionales: asesorías clínicas y cursos formativos

Se realizaron un total de 26.545 asesorías PROA-NEN con *feedback* entre el 2016 y 2020. En los años 2016 y 2017 se llevaron a cabo 5.046 y 5.114 asesorías respectivamente y estas aumentaron de manera importante en 2018 y 2019, en los que se realizaron 5.754 y 5.849 asesorías. De nuevo, debido a la situación pandémica, en 2020 se realizaron un número inferior, aunque no despreciable, de asesorías PROA-NEN (4.782 asesorías).

La valoración de la percepción de las asesorías entre los profesionales se realizó el año 2018 mediante una encuesta de valoración a 155 profesionales (68 médicos residentes y 87 facultativos especialistas) de las diferentes subespecialidades de pediatría y cirugía pediátrica del centro, así como a facultativos especialistas en farmacia hospitalaria y microbiología.

La encuesta fue contestada por 113 profesionales y la gran mayoría de ellos (el 81,5% facultativos especialistas y el 77,1% de residentes) refirieron estar familiarizados con el programa PROA-NEN. Así mismo, el 94% de los especialistas encuestados afirmaron que en su Unidad/Servicio se realizaban asesorías con *feedback* de manera rutinaria.

La aceptación de las asesorías fue positiva, con una valoración global de 8,3 sobre 10, así como una valoración favorable a la metodología utilizada en las asesorías obteniendo una valoración de 8,7 sobre 10 como se representa en la **figura 37**. El 92% consideró que el formato presencial de las asesorías era mejor que el digital y todos vieron positiva su realización en su práctica clínica diaria. De igual modo, los encuestados consideraron positivamente la participación de un farmacéutico y/o de un microbiólogo en las asesorías (con puntuaciones de 7 y 9 sobre 10, respectivamente).

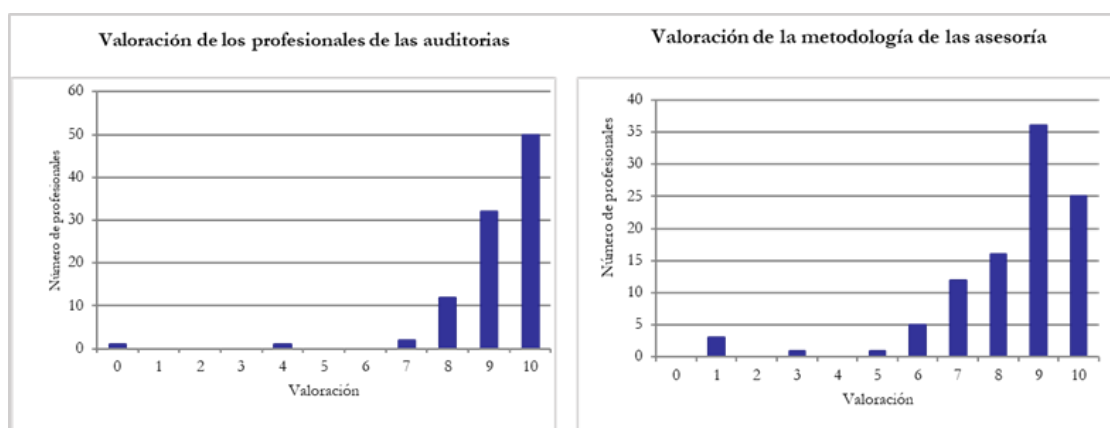


FIGURA 37. VALORACIÓN DE LA REALIZACIÓN DE LAS ASESORÍAS Y DE LA METODOLOGÍA DE LAS ASESORÍAS POR PARTE DE LOS PROFESIONALES

Sobre la toma de decisiones clínicas, el 92% de los encuestados afirmaron que las asesorías con *feedback* afectaban a su prescripción de antimicrobianos y en un 80% de casos ajustaba la prescripción a las recomendaciones acordadas en las asesorías. En referencia a las acciones formativas, solo el 40% de los médicos residentes y el 50% de los facultativos especialistas refirieron haber asistido a las sesiones presenciales de formación continuada PROA-NEN; con una valoración positiva por parte de quienes las habían recibido y una puntuación global de 8 sobre 10.

Se realizó un curso formativo PROA-NEN de manera anual, cuya coordinación fue impulsado des del grupo *core* del PROA-NEN. A los distintos cursos presenciales asistieron un total de 95 profesionales: 27 en 2016, 23 en 2017, 29 en 2018 y 16 en 2019. La encuesta de valoración entregada al final de cada curso fue contestada por 44 (46,3%) de los asistentes, y se valoró muy positivamente la formación con una puntuación media global de 3,68 sobre una escala de 4. Posteriormente, en 2019 se diseñó el curso Play-PROA, una plataforma digital formativa que permitió flexibilizar la asistencia en el curso independientemente a los distintos horarios y organización de la actividad asistencial de los profesionales a la vez que, con la incorporación de las nuevas tecnologías en las acciones formativas, permitió elaborar contenido formativo más innovador para aumentar así el interés de los profesionales. El curso Play-PROA se centró en la resolución de 15 casos clínicos pediátricos interactivos con una duración estimada de 10 horas. La iniciativa formativa Play-PROA fue cursada por 42 asistentes que finalizaron el curso y otros 17 iniciaron el curso, pero no lograron acabar todos los casos en el periodo en el que estuvo abierta la plataforma formativa. La encuesta de valoración del curso fue contestada por 36 (85,7%) alumnos con valoración muy satisfactoria de un 3,86 sobre una escala de 4.

6. Discusión

El presente trabajo muestra que la implantación de un PROA no restrictivo y específico para la población pediátrica ingresada en un hospital de tercer nivel, el PROA-NEN, permite mejorar el uso de los antimicrobianos, así como contribuir en la mejora de los indicadores clínicos y microbiológicos a la vez que consigue disminuir el gasto directo asociado. Nuestro estudio constata que las acciones no restrictivas impulsadas en el PROA-NEN, como las asesorías y la formación a los profesionales, son acciones bien valoradas por los profesionales clínicos del hospital y ejercen una influencia positiva en la toma de decisiones de la prescripción de los antimicrobianos.

En los últimos años, ha aumentado de forma importante el número de publicaciones relacionadas con los PROA, y prueba de ello es que solamente en el año 2020, se publicaron más de 1.500 artículos científicos relacionados con los PROA (o ASP en inglés). En ellos se demuestra que los PROA son programas de calidad asistencial estratégicos que reducen el uso inapropiado de antimicrobianos, las resistencias y los costes en antimicrobianos como ya se ha comentado en la introducción de este trabajo. Ciertamente es que los distintos trabajos publicados presentan diferencias metodológicas importantes y su distribución mundial todavía es muy irregular.[134]

A pesar de los esfuerzos en los últimos años, los PROA en pediatría todavía están menos desarrollados que en la población adulta y, en ocasiones, los datos publicados pediátricos provienen de estudios de adultos en los que se han incluido pacientes pediátricos. [87,115] En 2018 se publicaron los resultados del *Sharing Antimicrobial Reports for Pediatric Stewardship* (SHARP) [41] en el que se describían los resultados de una encuesta en la que participaron 26 hospitales pediátricos en Estados Unidos y en la que se recogían las principales actividades e indicadores que realizaban en los distintos PROA. El 22,2% de los hospitales realizaban acciones restrictivas de pre-autorización para la utilización de determinados antimicrobianos, el 13,9% realizaban asesorías con *feedback* y el 47,2 % realizaban ambos tipos de acciones. La mayoría de los hospitales (80,6%), desarrollaban protocolos de tratamiento de las enfermedades infecciosas y el 72% de los hospitales comunicaron los datos de consumo de antimicrobianos en DOT/1000PD para la realización de informes comparativos del consumo de antimicrobianos entre los hospitales (*benchmarking*).

Recientemente, en 2020, Donà et al. [115] publicaron una revisión de 113 trabajos publicados de PROA en pediatría. La mayoría de los trabajos presentaban una alta variabilidad metodológica entre ellos y eran pocos los estudios que incluían a la totalidad de pacientes ingresados en el hospital (unidades de hospitalización, UCI-P, UCI-N y urgencias) y menos aún estudios que evalúan múltiples indicadores PROA. Así, de todos los trabajos publicados, ninguno incluyó la evaluación concomitante de indicadores de tendencia de consumo, de calidad de la prescripción, indicadores de resultado (clínicos y microbiológicos), indicadores de coste e indicadores de las acciones formativas.

En este sentido, un aspecto relevante de nuestro estudio es el hecho de que se ha realizado una evaluación global del impacto de la implementación del PROA-NEN, englobado el análisis de la evolución de todos estos indicadores y, además, se ha incluido la totalidad de los pacientes ingresados durante todo el periodo de estudio, realizando la evaluación de los resultados de la utilización del total del hospital y detallado por unidades clínicas específicas.

Otro aspecto a destacar es que los estudios publicados son, en su mayoría, de corta duración. En este sentido, la mayor parte de los trabajos descritos en la literatura muestran los resultados de distintas acciones PROA a más corto plazo que los de nuestro estudio.[115]

En la **tabla 31** se han incluido las características y resultados de los principales estudios publicados recientemente llevados a cabo en hospitales pediátricos de tercer nivel con actividad asistencial similar al HUVH y en los que también se ha evaluado los cambios en el consumo de antimicrobianos tras implementar un programa o acciones PROA. A continuación, contrastamos los resultados más destacados obtenidos en el presente trabajo de tesis con los principales resultados obtenidos en estos trabajos publicados.

TABLA 31. PRINCIPALES PUBLICACIONES CON RESULTADOS DE CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS

ESTUDIOS	TIPO DE ESTUDIO	CARACTERISTICAS DE LOS CENTROS	RESULTADOS DE CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS
Newland et al., 2012. Children’s Mercy Hospitals & Clinics. (Estados Unidos) [135]	Unicéntrico. Estudio cuasi-experimental con un grupo control.	Hospital infantil de tercer nivel con 317 camas. Unidades clínicas: UCI-N, UCI-N, OH, cardiopatías congénitas complejas, TOS y TPH.	Antibióticos: 88,3 DOT/100 PD pre-implementación PROA vs. 78,7 DOT/100PD post-PROA (p. valor < 0,001)
Velasco-Armaiz et al., 2020. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, (Catalunya, España) [136]	Unicéntrico. Estudio de series temporales interrumpidas. Cortes transversales de prevalencia.	Hospital infantil de tercer nivel de 268 camas. Subespecialidades médicas y quirúrgicas.	Antimicrobianos: 68,4 DOT/100 <i>days present</i> pre-implementación PROA vs. 65,6 DOT/100 <i>days present</i> post-PROA (p. valor < 0,044) <ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos: 63,4 DOT/100 <i>days present</i> pre-implementación PROA vs. 57,5 DOT/100 <i>days present</i> post-PROA (p. valor < 0,001) • Antifúngicos: 4,9 DOT/100 <i>days present</i> pre-implementación PROA vs. 6,6 DOT/100 <i>days present</i> post-PROA (p. valor < 0,001)
Rahem et al., 2021. CHU-Sainte Justine. Montreal (Canadá)[137]	Unicéntrico. Estudio transversal retrospectivo.	Hospital infantil de tercer nivel de 500 camas. Unidades clínicas: cirugía, neonatología, OH, pediatría, psiquiatría, rehabilitación y UCI-P.	Antimicrobianos: 84,4 DOT/100 PD pre-implementación PROA vs. 81,1 DOT/100PD post-PROA <ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos: 75,6 DOT/100PD pre-implementación PROA vs. 73,1 DOT/100PD • Antifúngicos: 8,8 DOT/100PD pre-implementación PROA vs. 8,0 DOT/100PD post-PROA

Channon et al., 2021. Great Ormond Street Hospital. Londres (UK)[138]	Unicéntrico. Estudio retrospectivo,	Hospital infantil de tercer nivel. Unidades clínicas: especialidades pediátricas médicas y quirúrgicas, neonatos, cardiología, UCIP, TOS, OH y TPH.	<p>Antimicrobianos: 84,4 DOT/100 PD pre-implementación PROA vs 81,1 DOT/100PD post-PROA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos en pacientes no UCI-P: 61,7 DOT/100PD • Antibióticos en pacientes UCI-P: 141,1 DOT/100PD
Hersh et al., 2015. Estados Unidos[139]	Multicéntrico. Estudio series temporales interrumpidas.	31 hospitales infantiles de Estados Unidos.	<p>Antibióticos hospitalares con PROA: 77,5 DOT/100PD pre-implementación PROA vs. 69,3 DOT/100PD</p> <p>Antibióticos hospitalares sin PROA: 77,1 DOT/100PD vs. 70,9 DOT/100PD</p>
Stultz et al., 2018. Estados Unidos[140]	Multicéntrico. Estudio transversal.	54 hospitales con atención a neonatos y 44 hospitales pediátricos. Se excluyeron los hospitales con solo asistencia oncológica.	<p>Antifúngicos en neonatos: 1,4 DOT/100PD</p> <p>Antifúngicos en pediatría: 7,6 DOT/100PD</p>
Informe VINCat pediatría, 2021. Barcelona (Catalunya, España)[121]	Multicéntrico. Estudio transversal.	18 hospitales con atención a pacientes pediátricos.	<p>Antibióticos: 53,5 DOT/100PD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitales nivel 1: 50,8 DOT/100PD • Hospitales nivel 2: 44,9 DOT/100PD • Hospitales nivel 3: 56,0 DOT/100PD
Fernandez-Polo et al. Barcelona, (Catalunya, España) (datos no publicados)	Unicéntrico. Estudio de intervención, cuasiexperimental, series temporales interrumpidas.	Hospital infantil de tercer nivel de 194 camas. Unidades clínicas pediátrica: especialidades pediátricas médicas y quirúrgicas, neonatos, UCI-P, UCI-N, TOS, OH, TPH y FQ, cardiopatías congénitas complejas e inmunodeficiencias.	<p>Antimicrobianos: 70,6 DOT/100 PD pre-implementación PROA vs. 71,9 DOT/100PD post-PROA (p. valor < 0,004)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos: 59,5 DOT/100PD pre-implementación PROA vs. 59,6 DOT/100PD post-PROA (p. valor < 0,011) • Antifúngicos: 11,1 DOT/100PD pre-implementación PROA vs. 12,3 DOT/100PD post-PROA (p. valor < 0,011)
<p>Abreviaturas: DOT: Days of Therapy; FQ: Fibrosis quística; OH: oncohematología; PD: patient days; TOS: trasplante órgano sólido; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; UCI-N: Unidad de cuidados intensivos neonatales; UCI-P: Unidad de cuidados intensivos pediátricos</p>			

6.1 Indicadores de tendencia del consumo de antimicrobianos

Como se ha comentado repetidamente, la monitorización y vigilancia continuada del consumo de los antimicrobianos y de las resistencias antimicrobianas se consideran una de las estrategias fundamentales en los programas PROA para hacer frente al problema de la aparición de resistencia.[91]

Para la cuantificación de la tendencia del consumo de antimicrobianos se ha utilizado la unidad de medida establecida por el VINCat-PROA pediatría, los DOT/100PD.[75] Pero es importante tener presente que diversos trabajos publicados a nivel internacional realizan la evaluación de la tendencia de consumo en base a los DOT/1000PD por lo que, con el fin de establecer comparaciones en unidades de misma magnitud de cálculo y facilitar la lectura e interpretación de esta tesis, los datos de los distintos trabajos publicados se han expresado con los valores equivalentes a DOT/100PD.

Nuestro trabajo ha permitido describir de manera detallada la evolución del consumo de antimicrobianos a lo largo del periodo de estudio, en el que se ha observado una disminución del consumo de antimicrobianos en el total del hospital durante los tres primeros años de implantación del programa (2016-2018), con un repunte del consumo en 2019.

A continuación, contextualizamos nuestros resultados apoyándonos con los resultados publicados en los trabajos multicéntricos o estudios realizados en otros hospitales universitarios de tercer nivel pediátricos que describen los resultados del consumo de antimicrobianos tras la implantación de un PROA pediátrico, especialmente en los destacados anteriormente en la **tabla 31**.

Utilización de los Antibióticos (J01)

Lo más relevante de los resultados obtenidos en nuestro trabajo es la disminución del consumo de antibióticos en las unidades quirúrgicas y en las unidades de alta vulnerabilidad de los pacientes como son aquellos ingresados en la UCI-P y la UCI-N. A diferencia de estas, en las unidades de especialidades médicas se ha observado una utilización estable de los antibióticos, con un ligero aumento en 2019. Este aumento podría ser consecuencia de cambios importantes en la actividad asistencial en 2019, tal y como muestra el aumento de

los valores de PM-GRD. Además, debe considerarse que no solamente hubo un aumento de la complejidad global de los pacientes atendidos en 2019, sino que también hubo un número inferior de estancias hospitalarias. Este hecho, si tenemos en cuenta que las estancias (PD) son el denominador del indicador DOT/100PD, contribuye a un aumento de los valores del indicador de consumo.

Añadido a esto, en 2019 se realizaron un mayor número de TOS, TPH y hubo más días de ingreso de pacientes con FQ que los años previos, como se muestra en la **tabla 6** del apartado Resultados. Además, en 2019 se incrementó el número de pacientes atendidos en OH debido a la derivación reglada a nuestro hospital de pacientes provenientes de dos hospitales pediátricos de nuestro entorno en los que se eliminaron las unidades de OH como parte de la reordenación de la atención oncológica de alta especialización según la Instrucción 04/2018 del CatSalut (<https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/instruccio-04-2018>). Todos estos factores pueden explicar, al menos parcialmente, el aumento en el consumo global de antimicrobianos en el hospital en 2019, y de una manera especial en las unidades médicas pediátricas.

En nuestro entorno sanitario, en 2020, Velasco-Arnaiz et al. [136] publicaron los resultados de la evolución del consumo de antimicrobianos en las unidades de especialidades médicas y quirúrgicas en los dos primeros años (2017-2018) de implantación del programa PROA en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona (PROA-SJD). En este estudio se observaba una disminución de los DOT/100 *days present* de los antimicrobianos entre el periodo de estudio y previamente a la implantación del PROA. En 2015-2016 se registraron 68,4 DOT/100 *days present*, respecto al periodo posterior a la implementación del PROA (2017-2018) en los que se registraron valores de 65,6 DOT/100 *days present*. Respecto a nuestro estudio, a pesar de la diferencia en la duración de ambos estudios (2 años vs. 5 años), podemos afirmar que los valores de consumo de los antimicrobianos en el HUVH en los primeros años de implantación del PROA-NEN son parecidos a los publicados por Velasco-Arnaiz et al. alcanzando incluso valores de consumo ligeramente inferiores en el HUVH en el año 2017 (61,4 DOT/100PD) y en 2018 (60,9 DOT/100PD). Sin embargo, debe de tenerse en consideración que en el estudio de Velasco-Arnaiz et al. utilizaron como denominador la unidad de medida de las estancias calculadas como '*days present*' en lugar de '*patient days*'. El cálculo de ambas unidades presenta ligeras diferencias que comportan que el valor de las

estancias calculadas por '*days present*' sea menor que el cálculo como '*patient days*' y por consiguiente los valores de DOT/100 *days present* pueden ser ligeramente más elevados que si se utiliza como denominador la unidad '*patient days*'. [136]

A pesar de esta consideración, estos resultados confirman que el consumo de antimicrobianos en el HUVH no es más elevado respecto al otro hospital terciario de nuestro entorno sanitario, siendo esto relevante especialmente si se tienen en cuenta las diferencias cuantitativas y cualitativas entre las actividades asistenciales de ambos hospitales. Mientras el Hospital Sant Joan de Déu presenta una casuística mayor de patología comunitaria, el HUVH dispone de la totalidad de los programas de atención a pacientes de alta complejidad que habitualmente requieren tratamientos antimicrobianos (TPH alogénico, FQ, trasplante de pulmón, cardíaco, renal y hepático). A su vez, Velasco-Armaiz *et al.* [121] no incluyeron en su estudio el consumo de antimicrobianos de los pacientes ingresados en las unidades de críticos.

Si contrastamos los resultados del consumo de antimicrobianos de nuestro estudio con trabajos publicados en hospitales universitarios de tercer nivel pediátricos en otros países, observamos que la evolución global del consumo comparte ciertas similitudes y reafirma la calidad del programa PROA-NEN presentado. Si nos fijamos con los resultados que Rahem *et al.* [137] publicaron en 2021 de la evolución en el consumo de antimicrobianos (DOT/100PD) después de la implantación de un PROA en un hospital universitario pediátrico (CHU Sainte Justine) en Montreal, Canadá., observamos que al igual que nuestro estudio, este trabajo incluyó el consumo de antimicrobianos de las unidades quirúrgicas, neonatología, OH, pediatría, rehabilitación, psiquiatría y los pacientes de la unidad de críticos entre los años 2015 y 2019. Se registraron valores de consumo de antibióticos globales de 75,6 DOT/100PD al inicio de la implantación del PROA en 2105 hasta valores de 73,1 DOT/100PD en 2019 siendo estos datos significativamente superiores a los observados en nuestro trabajo (59,4 DOT/100PD en 2015 y 59,6 DOT/100PD en 2019). A pesar de que observaron también una estabilidad en la utilización global de los antibióticos con ciertas variaciones entre los distintos años, la implantación del PROA permitió disminuir el consumo en el 47% de los antibióticos. En nuestro caso, la implantación del PROA-NEN ha permitido disminuir el consumo en el 37% de los antibióticos.

A su vez, Rahem et *al.* [137] también analizaron el consumo de antibióticos detallado por unidades clínicas. Al igual que en nuestro estudio, consiguieron una disminución importante de la utilización de los antibióticos en las unidades quirúrgicas, en las que registraron valores de 88,3 DOT/100PD en 2015/2016 y 45,1 DOT/100PD en 2018/2019. En este caso, los datos muestran que los valores de consumo anteriores al PROA eran más elevados a los que registramos en nuestro estudio al inicio del PROA-NEN (66,8 DOT/100PD en 2015), pero alcanzaron una disminución de la utilización de antibióticos hasta valores inferiores a los que nosotros registramos en 2019 en las unidades quirúrgicas (52,9 DOT/100PD). En este trabajo, al igual que en la presente tesis doctoral, también observaron una disminución en el uso de antibióticos en las unidades de críticos, con valores de 171,7 DOT/100PD en 2015 hasta valores de 132,8 DOT/100PD en 2019. Cabe resaltar que, a pesar de la disminución que lograron, la utilización de antibióticos en la UCI-P de CHU Sainte Justine en Montreal fue superior a la del hospital HUVH con 109,8 DOT/100PD en 2015 y 71,9 DOT/100PD en 2019. La distinta agrupación de las unidades de especialidades médicas (pediatría y OH) no permite realizar una comparación directa del consumo entre ambos trabajos en estas áreas.

Otros trabajos publicados en los que analizó el impacto del PROA, registraron disminuciones del consumo global de antibióticos. De esta manera, Hersh et *al.*[141] publicaron en 2015 un estudio multicéntrico en Estados Unidos en el que valoraron la variación del consumo de antibióticos en 44 hospitales públicos, y observaron que en los hospitales en los que se desarrolló un PROA, la disminución del consumo de antibióticos fue superior a aquellos hospitales en los que no disponían de un PROA (disminución del 11% vs. 8%). Si bien es verdad que en nuestro estudio no se ha observado esta disminución del consumo global de antibióticos, los DOT/100PD presentados en HUVH son similares a los registrados en los hospitales incluidos en este trabajo en Estados Unidos (69,3 DOT/100PD vs. 70,9 DOT/100PD). Otro ejemplo en este sentido sería el trabajo de Newland et *al.* [135] en el que observaron una disminución de la utilización de antibióticos de 88,3 DOT/100PD en los años previos al PROA alcanzando valores de hasta 78,7 DOT/100PD en los dos primeros años de implantación del PROA. En este caso, los valores de consumo de antibióticos son ligeramente superiores a nuestro estudio a pesar de que ambos hospitales disponen de unidades para la atención de pacientes pediátricos de alta complejidad (unidades de críticos, TOS y TPH).

A nivel europeo, es menor el número de trabajos publicados sobre los PROA en pediatría, como y se ha apuntado anteriormente.[109] Destacamos el trabajo publicado en 2021 por Channon et *al.* [138] que describen el consumo de antibióticos de un hospital universitario pediátrico de tercer nivel en Londres (Great Ormond Street Hospital for Children) entre los años 2010 a 2019. En este caso se registró un consumo global de antibióticos en las unidades de pacientes no críticos de 61,7 DOT/100PD, y de 141,3 DOT/100PD en las unidades de pacientes críticos, valores de nuevo superiores a los comunicados en el presente trabajo de tesis.

Antibióticos frente a Gram negativo

En cuanto al tipo de antibiótico utilizado, como se ha descrito en el apartado de resultados de este documento, el grupo de antibióticos con mayor utilización en el HUVH son las combinaciones de penicilinas con inhibidor de beta-lactamasa. De igual manera, este grupo de antibióticos también es el más utilizado en los otros trabajos en los hospitales universitarios pediátricos de tercer nivel anteriormente comentados. [136–138]

Es importante puntualizar que algunas de las variaciones en el consumo total de antibióticos frente a Gram negativo pueden explicarse por los problemas en el suministro temporal de piperacilina-tazobactam ocurridos en 2017. Desde el equipo PROA-NEN se protocolizaron las alternativas terapéuticas durante este periodo, basadas en el uso de cefalosporinas con actividad antipseudomónica, observándose la consiguiente disminución en los DOT/100PD de piperacilina-tazobactam y el aumento de cefepima y ceftazidima en 2017.

Más allá de las modificaciones temporales que esta circunstancia puntual ocasionó en el consumo de antibióticos frente a Gram negativo, de manera global nuestro estudio muestra una disminución importante del consumo de las combinaciones de penicilinas con inhibidor de beta-lactamasa durante el periodo del estudio. Mientras Channon et *al.* [138] también observaron una disminución importante, en su caso esta fue debida a la disminución de piperacilina-tazobactam, y en cambio, los datos publicados del hospital CHU-Sainte Justine mostraron un aumento del uso de AC y piperacilina-tazobactam con valores en 2019 de 2,1 DOT/100PD y 10,5 DOT/100PD, respectivamente. Los autores de este trabajo concluyeron que, en su caso, el aumento en piperacilina-tazobactam, fue debido a un cambio en el protocolo de tratamiento de los pacientes con neutropenia febril (cefepime o

ceftazidima por piperacilina-tazobactam).[137] Los valores tan bajos de consumo de AC en este trabajo probablemente se explican por no disponer en Canadá de la presentación intravenosa de AC en los años en el que se realizó el estudio. De ahí, las diferencias importantes en la utilización de estos dos antibióticos respecto a nuestro estudio (2,1 vs. 7,2 DOT/100PD de AC y 10,5 DOT/100PD vs. 7,04 DOT/100PD de piperacilina-tazobactam). Ciertamente, en nuestro estudio hemos observado que el uso de AC ha disminuido de manera importante durante el periodo de estudio y esta disminución es la que explica la disminución de la ratio de consumo AC/piperacilina-tazobactam. En este sentido, las acciones del PROA-NEN que han contribuido a esta disminución en la utilización global de AC son, en primer lugar, la sustitución de AC por gentamicina o cefuroxima como tratamiento de primera línea de la infección urinaria complicada (ITU) en mayores de 3 meses debido a la alta prevalencia de *E. coli* resistente a AC en nuestro medio. Por otro lado, en las unidades quirúrgicas también se ha producido una disminución estadísticamente significativa del uso de AC. En este sentido, la redacción del protocolo de profilaxis quirúrgica en 2016 y las acciones para disminuir la duración de los tratamientos a través de las asesorías con *feedback* del equipo PROA-NEN han contribuido a esta disminución importante de los DOT/100PD de AC.

Otro de los cambios de consumo más relevantes que hemos observado de los antibióticos frente a Gram negativo es la disminución, de manera especial, en la UCI-P. Así vemos que ha descendido la utilización de las combinaciones de penicilinas con inhibidores de beta-lactamasas, los carbapenems, las cefalosporinas de 3ª generación, los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas. Nuestros datos son concordantes con la evolución de la utilización de los antibióticos antipseudomonónicos en UCI-P que observaron en el Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, en Japón, [142] tras la implementación de un PROA en la unidad de críticos, donde consiguieron también una disminución de los antibióticos con actividad frente a *P. aeruginosa*. En nuestro caso, las acciones PROA-NEN en la UCI-P tales como la implementación de las asesorías con *feedback* con frecuencia bi-semanal con la revisión de todos los tratamientos a las 48-72 horas y la consecuente adecuación a los resultados microbiológicos en los tratamientos empíricos, junto con la elaboración de los protocolos de neumonía asociada a ventilación mecánica e ITU asociada a sondaje vesical han contribuido a esta mejora.

Si nos centramos en el consumo de carbapenems, en nuestro trabajo se observa una estabilización de su uso en el total del hospital con 5,2 DOT/100PD en 2015 y 5,18 DOT/100PD en 2019, a pesar de observar valores inferiores en 2017 y 2018 (3,0 y 3,7 DOT/100PD, respectivamente). Estos datos son ligeramente superiores a otros hospitales como el hospital CHU-Sainte Justine [137], que registraron solamente 2,5 DOT/100PD en carbapenems en 2019 o del Hôpital Necker–Enfants Malades [143], en París, en el que realizaron un estudio específico para analizar la utilización los carbapenems tras la implantación de acciones específicas para su adecuación, y registraron un consumo de carbapenems de 1,2 DOT/100PD. Estos valores tan bajos en el hospital parisino probablemente fueron fruto de la estrategia PROA específica que consistía en la generación de una notificación al equipo PROA por parte del Servicio de Farmacia de todos los nuevos tratamientos con carbapenem y posterior revisión de la adecuación de la continuidad del tratamiento con el equipo prescriptor a las 24-48h de su inicio.

Como era esperable, en nuestro estudio vemos que los carbapenems se utilizan principalmente en los pacientes en UCI-P y de manera positiva es en esta unidad donde se ha conseguido una mayor disminución de su uso (19,2 DOT/100PD en 2015 a 12,0 DOT/100PD en 2019), siendo estos valores similares a los observados en otros centros como el University Children’s Hospital Tübingen, en Alemania, en los que Renk et al. [144] registraron un consumo de carbapenems en UCI-P de 13,4 DOT/100PD.

Si valoramos el uso de los carbapenems solamente en las unidades de especialidades médicas, vemos que nuestro consumo de carbapenems en estas unidades se ha mantenido estable con valores de 5,3 DOT/100PD en 2015 y hasta valores de 5,5 DOT/100PD en 2019, siendo estos equiparables a los observados en nuestro entorno sanitario en el Hospital Sant Joan de Déu en el que registraron un consumo de 5,7 DOT/100 *days present*. [136]

A pesar de esto, los resultados de consumo de carbapenems en nuestro trabajo nos plantean el reto de establecer nuevas acciones específicas para continuar la mejora de su utilización en la línea de las tomadas en el Hôpital Necker–Enfants Malades de París. [143]

Por otro lado, la utilización de las combinaciones de penicilinas con inhibidores de beta-lactamasa y los carbapenems en los pacientes en la UCI-N en el HUVH es bajo (2,5% y 6,3% de las DOT/100PD en antibióticos, respectivamente). Esta baja utilización es relevante si

tenemos en cuenta que los datos a nivel mundial publicados por Prusakov et *al.* [145], en el que se evaluaba la prevalencia del uso de antimicrobianos en neonatos, registraron que de los pacientes que en UCI-N recibieron un antibiótico, el 6,21% fue una de las combinaciones de penicilinas con inhibidores de beta-lactamasa y el 10,35% un carbapenem.

En cuanto a la utilización del resto de antibióticos frente a Gram negativo en la UCI-N, de nuestros resultados también destaca una disminución en la utilización de ampicilina, aminoglucósidos y cefalosporinas de 3ª generación. Estos resultados son concordantes con los obtenidos en otros trabajos como el publicado por Thampi et *al.* [146] en el que analizaron el impacto de las asesorías con *feedback* en una UCI-N en un hospital en Canadá y observaron también una disminución del consumo global de antibióticos en el primer año de implantación del PROA. Así mismo en otros trabajos realizados específicamente en UCI-N observaron una disminución significativa de la utilización de antibióticos, especialmente de ampicilina y, de forma más moderada, de aminoglicósidos y cefotaxima tras la implantación del PROA.[147]

Las acciones PROA-NEN que pueden haber contribuido a la mejora de los resultados en la UCI-N han sido la redacción del protocolo de sepsis neonatal de inicio precoz, sepsis neonatal de inicio tardío y enterocolitis necrotizante. En ellos se han definido los criterios de tratamiento empírico, como en el caso de la sepsis neonatal de inicio precoz en la que se recomienda ampicilina y gentamicina fijando criterios de gravedad en los que está indicado el inicio de cefotaxima. Dado que el tratamiento de la sepsis neonatal es la principal indicación de utilización de antibióticos en UCI-N, y en menor medida la enterocolitis necrotizante[145], es lógico pensar que la focalización de las acciones del PROA-NEN en estas dos entidades ha contribuido a la mejora de la utilización global de los antibióticos en UCI-N.

A pesar de los buenos resultados obtenidos en la UCI-N, el consumo global de los antibióticos en UCI-N en nuestro trabajo fue superior a los publicados por Nzegwu et *al.* [147] (34,9 DOT/100PD vs. 25,8 DOT/100PD), y con ello se consideraran nuevas acciones para seguir con la disminución del consumo de antibióticos en esta unidad.

Antibióticos frente a Gram positivo

Respecto a la evolución de los antibióticos frente a Gram positivo en nuestro estudio destaca la disminución del uso de los glicopéptidos (especialmente vancomicina) en el global del hospital durante los tres primeros años de la implantación del PROA-NEN, a pesar de que en 2019 se objetiva un repunte en su utilización (6,9 DOT/100PD), siendo estos valores similares a los observados por Rahem *et al.* (6,8 DOT/100PD).[137]

Si bien es verdad que en las unidades médicas pediátricas se observa una estabilización del uso de los glicopéptidos, con valores de consumo registrados en 2019 de 5,3 DOT/100PD el uso de los glicopéptidos ha disminuido de manera importante en la UCI-P (21,9 DOT/100PD en 2015 a 14,1 DOT/100PD en 2019). De los estudios publicados anteriormente referenciados, solamente Renk *et al.*[144] publicaron los consumos detallados de los glicopéptidos en la UCI-P. Ellos también observaron una disminución muy importante del uso de los glicopéptidos después de la implantación del PROA (21,1 DOT/100PD hasta 9,0 DOT/100PD).

Probablemente en la disminución global de glicopéptidos en nuestro estudio ha contribuido la elaboración del protocolo de infección relacionada con el catéter venoso central en la UCI-P y evidentemente, las acciones emprendidas dentro del programa Bacteriemia Cero (<https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/vincat/documents/manuals/Manual-VINCat-2019.pdf>). Otras de las acciones PROA-NEN que han contribuido a la disminución del uso de glicopéptidos ha sido la actualización del protocolo de neutropenia febril en el paciente hemato-oncológico en el que se restringió el uso de vancomicina a los casos de shock séptico en paciente con TPH, hemocultivo positivo para una bacteria Gram positivo previo a la identificación definitiva de la especie y de su antibiograma, infección de piel o tejidos blandos, sospecha clínica de infección asociada a catéter o mucositis grave.

En cuanto a la utilización de glicopéptidos en la UCI-N, el consumo de vancomicina también disminuyó ligeramente (7,1 DOT/100PD vs. 6,1 DOT/100PD) a lo largo del periodo de estudio, correspondiendo en 2019 al 17,5% del consumo de antibióticos en la UCI-N, siendo algo superior al registrado por Thampi *et al.* [146]. Este consumo fue inferior a los del estudio multicéntrico publicado por Prusakov *et al.* [145] en el que el 26% de los pacientes en UCI-N en tratamiento con antibióticos recibieron vancomicina.

Por otro lado, Holzmann-Pazgal et al. [148] evaluaron específicamente el impacto de la implementación del PROA sobre el uso de la vancomicina en una UCI-N de 118 camas en el hospital terciario en el Children's Memorial Hermann Hospital en Houston, USA, y en su caso se alcanzó una disminución importante de vancomicina tanto del número de tratamientos (118 vs. 42 episodios) como del número de tratamientos de duración superior a los 3 días (42 vs. 18 episodios).

En nuestro caso, las acciones PROA-NEN que han podido contribuir a la disminución del uso de vancomicina en la UCI-N han sido la actualización del protocolo de sepsis neonatal de inicio tardío, que incorpora un cambio en los criterios de uso empírico de vancomicina (únicamente en pacientes portadores de catéteres vasculares), así como en la duración del tratamiento y la posibilidad de suspensión precoz en caso de cultivos negativos. Asimismo, como ocurre en las otras unidades, todos los tratamientos son valorados periódicamente por el equipo PROA-NEN en las asesorías con *feedback* y se modifican o retiran si no son necesarios lo cual también puede haber acortado su duración. Por el contrario, el diagnóstico en la UCI-N de bacteriemia relacionada con el catéter venoso central puede estar sobreestimado debido a que en muchas ocasiones no es posible realizar un estudio de catéter completo y, además, al tratarse a menudo de pacientes de muy bajo peso, se cursa únicamente un hemocultivo y no los dos recomendados por el programa de bacteriemia cero de VINCat, lo que puede llevar a que se esté utilizando en pacientes que realmente no lo requieran. Este último punto se plantea como una oportunidad de mejora del programa PROA-NEN de la UCI-N para disminuir aún más el uso de la vancomicina en esta unidad.

Al mismo tiempo, de nuestro estudio resalta que el uso de linezolid y daptomicina es residual. De todos modos, es importante tener presente que estos valores pueden ser tan bajos debido a que no se contabiliza en el cálculo de las DOT la potencial utilización de linezolid en domicilio, relativamente habitual en los pacientes con FQ.

Finalmente, aunque se trata de un indicador de utilidad limitada en un entorno con baja prevalencia de SARM como el nuestro, nuestros resultados muestran son positivos teniendo en cuenta el aumento de la ratio antibióticos activos frente a SASM (cloxacilina+cefazolina) respecto a antibióticos activos frente a SARM (vancomicina, teicoplanina, linezolid, y daptomicina), debido principalmente al aumento del consumo de cefazolina.

Con todo ello, podemos afirmar que la evaluación continuada de la utilización de los antibióticos mediante indicadores de tendencia de consumo nos ha permitido conocer en profundidad el uso de los antibióticos en el HUVH y en cada una de las unidades clínicas, tal y como se ha ido detallando. Esta ha sido una herramienta esencial para el diseño constante de acciones en el PROA-NEN que han comportado en definitiva la mejora observada en el uso de los antibióticos. Además, también ha permitido contrastar el consumo de antibióticos en nuestro hospital con el de otros centros (*benchmarking*) con el fin último de encontrar puntos de mejora. Es en este sentido que, como se ha comentado anteriormente, desde el equipo PROA-NEN se ha liderado el desarrollo del programa VINCat-PROA pediatría y el diseño de la herramienta de registro del uso de los antibióticos en los hospitales con atención a pacientes pediátricos hospitalizados en Catalunya para establecer el conocimiento del consumo de antibióticos en nuestro entorno sanitario.

Utilización de los antibióticos según la clasificación *AWaRe*

Pese a todo, debe tenerse en cuenta que el *benchmarking* entre el consumo de hospitales basado en la comparación de valores de DOT/100PD presenta ciertos desafíos. Las diferencias entre las fuentes de información para la obtención de los datos, la distinta manera de agrupación de los datos o las diferencias en el acceso o disponibilidad de los distintos antibióticos en cada país, en ocasiones, comportan diferencias importantes en los valores obtenidos en cada hospital. En consecuencia, debemos tener presente que estas comparaciones siempre deben interpretarse como aproximaciones en las diferencias del uso de los antibióticos. Es por todo este contexto que la OMS ha propuesto la clasificación *AWaRe* como herramienta para el *benchmarking* a nivel global.[55] No obstante, en la actualidad todavía son pocos los trabajos publicados en los que se incluye la evaluación de la evolución del consumo de antibióticos en hospitales pediátricos utilizando la clasificación *AWaRe*. Autores como Donà et al.[149] alertaron de la urgente necesidad de incorporar indicadores de consumo basados en la clasificación *AWaRe*, puesto que esto ofrecería un marco fácilmente interpretable y extrapolable a nivel global sobre la utilización de los antibióticos en pediatría tanto en atención primaria como en los hospitales y con ello, se podría fomentar la disminución de la utilización inapropiada de los antibióticos, especialmente los de amplio espectro.

En nuestro caso, la evaluación de la utilización de los antibióticos según la clasificación *AWaRe* se observa que en el total del HUVH los antibióticos *Access* representan el 43,1% los

Watch el 54,5% y los *Reserve* el 2,4%, con diferencias importantes entre las distintas unidades. En las unidades médicas y en UCI-P, como era esperable, el porcentaje de antibióticos del grupo *Access* es inferior, por debajo del 40% que en las unidades quirúrgicas (63,5%) y en la UCI-N (58,9%), confirmando de nuevo las diferencias en los patrones de utilización de antibióticos entre unidades.

Si contextualizamos nuestros resultados con los publicados en 2019 en un estudio multicéntrico en el que participaron hospitales pediátricos de 56 países del mundo, observamos que existe una enorme heterogeneidad en el porcentaje de utilización de los distintos grupos *AWaRe* entre países y entre centros.[55] Este estudio evaluó sus datos en dos grupos: neonatos y pediatría (en la que se englobaron el consumo de pacientes ingresados en unidades médicas, quirúrgicas y críticos). En relación con la utilización de antibióticos en los pacientes pediátricos el porcentaje de antibióticos *Access* en nuestro centro fue del 43,2%, superior al registrado en países como Estados Unidos, Reino Unido, Canadá, Alemania, Grecia, Rusia y la mayoría de los países del continente asiático. Por el contrario, países como Chile, Bosnia, Japón, Bélgica, Holanda, Sudáfrica, Australia y la propia España presentan un porcentaje de utilización de antibióticos *Access* superior al 50% y de hasta el 60% en el caso de Eslovenia. De todos modos, estos datos deben ser interpretados con cierta precaución teniendo presente que los valores incluyen solamente el registro del consumo de algunos hospitales pediátricos de cada uno de los países y no provienen de registros nacionales de consumo y, por tanto, probablemente existe una alta variabilidad en la participación de hospitales pediátricos con distintos niveles de complejidad asistencial.

Así pues, si nos fijamos concretamente con los resultados publicados en hospitales con atención a pacientes pediátricos de alta complejidad, con una actividad asistencial más parecida a la de nuestro centro, observamos que, de nuevo, existen importantes diferencias. Mientras que en el Great Ormond Street Hospital for Children de Londres el porcentaje de antibióticos *Access* solo significa el 30% [138], en el CHU-Sainte Justine de Montreal [137] supone un 53,9%, encontrándose nuestros datos entre ambos centros.

Por otra parte, en neonatos el uso de antibióticos *Access* es globalmente mayor que en pediatría[55] suponiendo un 67,6% de los tratamientos con un antibiótico *Access* y un 32,1% los *Watch* en el estudio multicéntrico en neonatos de Prusakov et al. [145]. Este porcentaje de utilización de antibióticos *Access* es ligeramente superior al observado en nuestro trabajo

Finalmente, sobre el consumo de los antibióticos *Reserve* nuestros datos muestran que su uso prácticamente se limita en pacientes en las unidades médicas pediátricas. El antibiótico *Reserve* más utilizado fue la colistina en pacientes con FQ en los que, a pesar del bajo número de pacientes tratados con antibióticos *Reserve* es muy bajo, la duración de estos tratamientos en las exacerbaciones respiratorias habitualmente es prolongada. El uso de los antibióticos *Reserve* es minoritario en neonatos, y así en nuestro centro se limita a un 0,4%, unos resultados similares a los observados en el conjunto de hospitales en Europa y Estados Unidos y Canadá.[55,137]

En definitiva, a pesar de que nuestros resultados de consumo según la clasificación *AWaRe* globalmente son positivos, es preciso seguir implantando acciones enfocadas a aumentar la utilización de los antibióticos *Access* y disminuir de la utilización de los antibióticos del grupo *Watch*.

Utilización de antifúngicos (J02)

Los datos publicados sobre la evolución del uso de antifúngicos en pediatría son muy escasos y en ocasiones se limitan a la población neonatal. [140,150] Así, vemos que el consumo de los antifúngicos observados en nuestro estudio (12,3 DOT/100PD en 2019) fue superior a los observados en los principales trabajos publicados. Por ejemplo, los datos presentados por Velasco-Arnaiz et al. [136] fueron de 6,6 DOT/100 *days present* pero se trata de un centro de menor complejidad y no se incluyeron los datos de UCI-P. Los valores del CHU Sainte Justine en Canadá [137] fueron también inferiores (8 DOT/100PD) así como los de un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos y publicado por Stultz et al. [140] en el que participaron 54 centros con atención neonatal y 44 centros pediátricos. En él se registraron 1,4 DOT/100PD en pacientes neonatales y 7,6 DOT/100PD en pediatría.

A pesar de que los antifúngicos sistémicos en nuestro centro se utilizan principalmente en profilaxis y su adecuación a los protocolos es muy elevada como se ha demostrado, nuestros resultados son sensiblemente más elevados respecto a otros centros y además se ha registrado una estabilidad en el consumo por lo que se hace necesaria una revisión de las posibles acciones de mejora.

Por lo que refiere a la distribución en la utilización de los antifúngicos, en nuestro caso observamos que la principal familia de antifúngicos utilizada es la de los triazoles con 6,8 DOT/100PD (2,6 DOT/100PD fluconazol, 2,7 DOT/100PD posaconazol y 0,9 DOT/100PD voriconazol) seguido de amfotericina B liposomal (4,5 DOT/100PD) y, en menor medida, las equinocandinas. Esta distribución en la utilización de los principales antifúngicos presenta diferencias con los observados en el Hospital Sant Joan de Déu en Barcelona, en que a pesar de que los triazoles también son el grupo más utilizados y que la utilización de fluconazol fue parecida (2,8 DOT/100 *days present*) la utilización de posaconazol fue sensiblemente menor (0,8 DOT/100 *days present*) así como, la utilización de amfotericina B liposomal (0,7 DOT/100 *days present*), con una similar utilización de micafungina. [136] De nuevo, las distintas características del centro y la no inclusión de los datos en pacientes críticos en su estudio podrían justificar estas diferencias en los resultados.

De igual forma, los resultados obtenidos en nuestro centro también presentan diferencias importantes con los del CHU-Saint Justine. A pesar de que en ambos centros la utilización de los triazoles fue mayoritaria, el consumo en el hospital canadiense fue inferior con 4,2 DOT/100PD, con una utilización algo superior de fluconazol (3,7 DOT/100PD) y un consumo muy menor de posaconazol (0,2 DOT/100PD). De este estudio destaca una diferencia importante respecto a los resultados de nuestro trabajo y es que el consumo de equinocandinas, especialmente micafungina, fue muy superior al registrado en nuestro centro (2,8 DOT/100PD vs. 0,4 DOT/100PD). Del mismo modo, el consumo observado de antifúngicos en los hospitales pediátricos en Estados Unidos presenta una distribución del uso de los distintos antifúngicos parecida a la del CHU-Saint Justine en Canadá, en la que destacó también un mayor uso de fluconazol y un uso menor de posaconazol y amfotericina B liposomal respecto a nuestros resultados.[137]

Estas diferencias podrían ser debidas a que nuestro protocolo de profilaxis antifúngica en paciente con alto riesgo de sufrir una infección fúngica por hongos filamentosos, como en los casos la leucemia mieloblástica aguda en inducción y en el TPH alogénico en la fase preimplante, se recomienda profilaxis con posaconazol, a pesar de que se utiliza como indicación como *off-label* por disponer de datos publicados a favor de su eficacia y seguridad en los pacientes pediátricos inmunodeprimidos [151], o bien alternativamente, profilaxis con amfotericina B liposomal a dosis bajas cuando por interacciones medicamentosas o ausencia

de tolerancia oral no se recomienda profilaxis con posaconazol. Esta estrategia ha sido recientemente evaluada en nuestra cohorte de pacientes con TPH alogénico, obteniendo resultados favorables en cuanto a efectividad y seguridad.[152]

En definitiva, la tendencia del consumo global de los antifúngicos se ha mantenido estable durante el periodo de estudio y destacan cambios positivos en el perfil de utilización de los distintos antifúngicos. En este sentido se observa un aumento de los triazoles, debido mayoritariamente por el aumento del uso de fluconazol que repercute en un aumento de la ratio entre el consumo de fluconazol respecto al total de triazoles. La introducción de isavuconazol ha sido muy contenida y limitada a casos aislados en los que las alternativas terapéuticas actuales no son adecuadas como en pacientes con insuficiencia renal o interacciones farmacológicas que contraindican el uso de voriconazol (datos propios en fase de publicación).

6.2 Indicadores de la calidad de la prescripción de los antimicrobianos

Uso apropiado de los antibióticos (J01)

El uso apropiado de los antimicrobianos es el principal indicador de proceso que muestra verdaderamente que las acciones del PROA tienen unos resultados que permitirán alcanzar sus objetivos finales. Para ello, desde el inicio del PROA-NEN y a lo largo de los años se ha ido evaluando la adecuación de los tratamientos antibióticos, a pesar de que la realización de estas evaluaciones requiere de la inversión de tiempo y coordinación entre los miembros del *core* del PROA-NEN. Así, tal y como se ha detallado en el [apartado 4.4.2 de método](#), se realizaron 12 cortes transversales de prevalencia en los que se ha visto claramente que la implementación del PROA-NEN ha permitido mejorar progresivamente la adecuación de los tratamientos antibióticos en nuestro centro. De esta manera, vemos que el porcentaje de pacientes que recibe un antibiótico ronda el 40% distribuidos principalmente en las unidades médicas pediátricas (incluida la OH) y, a su vez, los valores de adecuación de los tratamientos han mejorado de manera importante con significación estadística. Es de especial importancia

el hecho de que se observa que la media de adecuación en los dos primeros años (2016-2017) fue del 77,5% y en los cortes realizados en 2018 y 2019 alcanzó el 90%.

Este resultado confirma que más allá de los cambios en el consumo de los antibióticos descritos en los apartados anteriores, la implementación del PROA-NEN ha comportado una mejora creciente alcanzando niveles de adecuación de la prescripción muy elevados. Esto representa un resultado muy positivo de nuestro trabajo, si tenemos en cuenta que, en sí, los programas PROA tienen como objetivo fundamental mejorar la utilización de los antimicrobianos.

Respecto a las experiencias publicadas en esta dirección por otros autores, el porcentaje de pacientes ingresados que reciben un antibiótico oscila entre el 35-45%, datos similares a los de nuestro estudio. [36,137,138,153–156] Cabe destacar que, respecto a la adecuación de los tratamientos, nuestros porcentajes son más elevados que los comunicados en otras publicaciones. Así, dos trabajos multicéntricos en Australia y el Reino Unido reflejaron una adecuación del 82% y 79% de los tratamientos antibióticos, respectivamente.[155,156] Además, recientemente se han publicado los resultados de otro trabajo del *National Antimicrobial Prescribing Survey* (NAPS) en Australia en el que participaron 314 centros que mostraron una adecuación de las prescripciones inferior al de nuestro trabajo, del 80,4%. [53] De la misma manera, los datos registrados en el Hospital Sant Joan de Déu en Barcelona por Velasco-Arnaiz et al.[136] muestran una adecuación del global de los tratamientos del 76%, también sensiblemente inferior en este caso a los valores alcanzados en nuestro centro.

Los valores alcanzados en la elevada adecuación de los tratamientos antibióticos confirman que la elaboración de los protocolos, el seguimiento de los indicadores y la consolidación de las asesorías con *feedback* han contribuido a la mejora de la utilización de los antibióticos. A pesar de que el estudio no ha sido diseñado para evaluar directamente los resultados de las asesorías, sí podemos ver una relación en que los años en los que se logra una mayor adecuación de los tratamientos (2018-2019), coinciden con el periodo en el que se ha realizado un mayor número de asesorías con *feedback* por parte del equipo *core* PROA-NEN. Adicionalmente, las acciones formativas han contribuido en esta mejora, especialmente en la formación de los residentes, ya que muchos de ellos se incorporaron en años posteriores a la implantación del PROA-NEN (2015) y por consiguiente las acciones PROA han formado parte de su aprendizaje desde el inicio, en la utilización adecuada de los antimicrobianos. Esto

podría haber contribuido en la mejora creciente y continuada observada respecto a la adecuación de la prescripción de los antibióticos. Un dato relevante es también la mejora del registro de los datos de la prescripción, fruto de esta cultura del uso óptimo de los antibióticos, y la relación establecida entre el mayor registro de los datos relativos a la prescripción antibiótica en la historia clínica y una mejor adecuación de los tratamientos.

Uso apropiado de los antifúngicos (J02)

La calidad de la prescripción de los antifúngicos es primordial debido a que las infecciones fúngicas están asociadas a una alta morbimortalidad y disponemos de muchas menos opciones terapéuticas. La emergencia de hongos multirresistentes como *Candida auris* o cepas de *Aspergillus* spp. resistentes a los azoles plantea un nuevo reto en el que serán necesarias estrategias dirigidas a la optimización del uso de los antifúngicos. En este sentido, se ha publicado un documento de expertos en el que se proponen 38 indicadores para los programas PROA específicos para los antifúngicos. De los indicadores propuestos, además de los indicadores de consumo que hemos descrito anteriormente en este trabajo, los expertos consideraron de especial interés establecer indicadores de calidad de la utilización de los antifúngicos. De tal manera que establecieron 24 (63%) indicadores de calidad de la prescripción y utilización de los antifúngicos en el manejo de las IFI.[157]

El estudio PROA-FUNGI fue diseñado con anterioridad a la publicación a estas recomendaciones de expertos publicadas por Khanina et al. [157] pero, aun así, se analizaron la mayor parte de los aspectos que posteriormente englobaron estas recomendaciones y en nuestro trabajo se muestra un nivel alto de prescripción óptima de los antifúngicos.

Los pacientes de OH fueron los pacientes que recibieron mayor número de antifúngicos en nuestro centro durante el periodo de estudio, dato que coincide con lo publicado anteriormente.[158,159] Así, en un estudio de cohorte retrospectivo realizado en 25 hospitales pediátricos en Estados Unidos, el 42% de los pacientes que recibieron un antifúngico fueron pacientes con cáncer.[159] En nuestro estudio, los pacientes con TPH correspondieron al 36% de las prescripciones de antifúngicos y al 67% de las prescripciones en pacientes de OH, siendo esto coherente a la actividad asistencial de nuestro centro, hospital de referencia en TPH a nivel estatal. La distribución mayoritaria del uso de antifúngicos en indicaciones profilácticas, es similar a la de un estudio publicado por Santiago-García et al. [59] realizado exclusivamente en pacientes de OH, en el que el 78% de

los tratamientos se realizaron en pacientes con TPH, con una distribución parecida entre profilaxis y tratamiento.[59]

Igualmente, los datos de calidad de la prescripción de los antifúngicos son similares a este mismo estudio limitado a las prescripciones en OH (89% vs. 93%) así como las causas de prescripciones no óptimas.[59] Por contra, un estudio multicéntrico en el Reino Unido publicado por Ferreras-Antolín et al. [62] solamente consideraba que el 34% de las prescripciones como óptimas.

Sorprendentemente, en nuestro estudio, el nivel de prescripciones no óptimas fue mayor en los pacientes que recibieron tratamiento (16%) en comparación con los que realizaron una profilaxis antifúngica (8%). Probablemente, la elaboración de los protocolos, especialmente dirigidos a la profilaxis, ha contribuido a este nivel de adecuación en las profilaxis, de tal manera que se ha observado que se disponía de protocolos en 117 de la 144 (81%) prescripciones profilácticas y, por el contrario, solamente en 40 de las 75 (53%) prescripciones de los tratamientos.

En nuestro estudio, algunas prescripciones incorrectas estaban relacionadas con medicamentos no aprobados para uso pediátrico en el momento del estudio (como anidulafungina o isavuconazol). Aunque estos medicamentos han demostrado beneficios clínicos en adultos, el uso pediátrico debe ser evaluado cuidadosamente y restringido a casos en los que no haya alternativa aprobada para niños.

Con respecto a la dosis, la tasa incorrecta ha sido muy baja (3%), significativamente menor que en un estudio anterior de Lestner et al. [160] en el que encontraron que la dosis inadecuada fue la principal causa de inadecuación, identificando que el 47% de los casos presentaban dosis inferiores a las recomendadas. En nuestro caso, los valores altos de adecuación de la dosificación de los antifúngicos pueden ser debidos al soporte a la prescripción que ofrecen las herramientas de prescripción electrónica y la revisión diaria de todos los tratamientos por parte del Servicio de Farmacia.

Adecuación de la duración de los tratamientos

Por su parte, la disminución en la duración de los tratamientos parece que puede ser una acción estratégica para disminuir la presión que ejercen los antibióticos sobre la aparición de resistencias, a la vez que disminuir el riesgo de efectos secundarios de los antimicrobianos en los pacientes. Todavía son pocos los estudios que aporten evidencias robustas (ensayos

clínicos aleatorizados o revisiones sistemáticas) en la que se establezcan la duración adecuada de los tratamientos antibióticos en muchas de las indicaciones en pediatría, aunque cada vez más esta es una línea de investigación emergente y aparecen publicaciones al respecto que establecen la duración mínima de los tratamientos antimicrobianos y el paso a vía oral que alcanzan los mismos resultados clínicos de curación o mortalidad que los tratamientos tradicionalmente más prolongados.[161]

En el estudio realizado en nuestro trabajo específicamente para evaluar la adecuación de la duración de los tratamientos antibióticos prolongados, se observó que los tratamientos prolongados superiores a los 7 días fueron relativamente frecuentes 6,8% (417/6083) y un porcentaje elevado (81%) se consideraron de duración adecuada, valores inferiores a los observados en la adecuación global de las prescripciones en los cortes transversales descritos anteriormente. Además, en muchas ocasiones los tratamientos con duración no adecuada se observaron en antibióticos de amplio espectro, y concretamente se consideró no adecuada la duración del 45% de los carbapenems. Estos datos instan a seguir definiendo acciones específicas encaminadas a optimizar la duración de los tratamientos antibióticos, como las que en los últimos años se han ido estableciendo.

Respecto a la calidad de la prescripción por unidades clínicas, destaca que en OH presentó un elevado número de tratamientos prolongados, pero en su mayoría se consideraron adecuados teniendo en cuenta que sobre todo fueron tratamientos en pacientes con neutropenia febril y hasta el momento, el protocolo interno de tratamiento recomienda mantener el tratamiento hasta recuperación hematológica. Ciertamente es que en la población adulta existe evidencia publicada a favor de suspender el tratamiento empírico en la neutropenia febril después de 72 horas de apirexia y recuperación clínica independientemente de su recuento de neutrófilos [162], pero de esta estrategia que permite disminuir la duración de los tratamientos en la neutropenia febril todavía no disponemos de suficiente evidencia publicada para poder aplicarlo en la práctica clínica habitual en pediatría. En este sentido, desde el grupo PROA-NEN se ha diseñado un ensayo clínico académico para la evaluación de la seguridad de la retirada precoz de antibióticos en los pacientes con neutropenia febril con marcadores de bajo riesgo de infección bacteriana invasiva (EUDRACT: 2018-000775-32). Actualmente el ensayo está en fase de reclutamiento de pacientes y se espera que próximamente se disponga de los resultados. Si estos son favorables, incorporar esta

estrategia terapéutica en la práctica habitual, puede conformar un impacto positivo con una reducción de la duración de los tratamientos en estos pacientes.

En cuanto a los tratamientos en pacientes de neumología e inmunodeficiencias primarias igualmente poseen cifras elevadas de tratamientos superiores a 7 días, pero en estos casos, también se consideraron adecuados en su mayoría debido a la complejidad de la enfermedad en ambos casos. Sin embargo, en otras unidades como la UCI-P el 50% de las prescripciones prolongadas durante el periodo de estudio se consideraron no adecuadas, pudiéndose justificar este uso prolongado de los antibióticos por el hecho de la difícil diferenciación entre el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica infecciosa de la no infecciosa sumada al relativo bajo rendimiento de los cultivos en el paciente pediátrico.

En el PROA-NEN se ha puesto especial énfasis en diseñar estrategias para la adecuación de la duración de los tratamientos antimicrobianos, particularmente en la profilaxis quirúrgica y en los tratamientos con antibióticos de amplio espectro de tal manera que en los protocolos elaborados se incluyen las evidencias de la duración de los tratamientos y criterios de desescalada de los tratamientos empíricos, y posteriormente, en las asesorías con *feedback*, estos se revisan en cada uno de los pacientes.

En nuestro caso, la valoración de la evolución del porcentaje de tratamientos de más de 7 días (en pacientes no críticos) se mantiene en el 9% de los tratamientos antibióticos y los de más de 14 días en el 3% a lo largo del periodo de estudio (2015-2019). Con todo, fruto de las acciones PROA-NEN, se ha conseguido una disminución importante del porcentaje de tratamientos de más de 7 días en los carbapenems (del 55% al 38%), glicopéptidos (del 35% al 20%) y cefalosporinas de 3ª generación (del 24% al 17%), así como una disminución del porcentaje de tratamientos de más de 14 días de en los carbapenems (de 22% al 8%).

A pesar de estos resultados positivos deben seguirse diseñando acciones para disminuir la duración de los tratamientos e implementar herramientas de diagnóstico y de seguimiento de la evolución clínica que permitan añadir elementos de soporte para la suspensión o desescalada de los tratamientos en los pacientes pediátricos, ya que la respuesta de los equipos prescriptores a las recomendaciones del equipo PROA-NEN observada en nuestro estudio presenta todavía cierto margen de mejora. La incorporación de avances en las técnicas diagnósticas y la utilización de biomarcadores, podría ser una estrategia que permitiría

suspender los tratamientos antibióticos de manera segura y más precoz incluso en los pacientes críticos.[163] En este sentido, a pesar de obtener resultados similares a algunas publicaciones previas, otros trabajos muestran mayor aceptación de las intervenciones, hecho que demuestra la necesidad de nuevas estrategias formativas y de apoyo a la prescripción que aumenten la adherencia de los prescriptores a las recomendaciones PROA-NEN en favor de la disminución de la duración de los tratamientos antibióticos.[135]

6.3 Indicadores clínicos

La mejora de la evolución clínica y curación de los pacientes con patología infecciosa obviamente es el fin último de los PROA y, en este sentido, todas las recomendaciones y guías incluyen indicadores de resultados para medir el impacto de las acciones PROA en los resultados clínicos de los pacientes. Los días de ingreso (*length of stay* (LOS)), la tasa de reingreso, la tasa de curación y la mortalidad asociada al proceso infeccioso se proponen como los principales indicadores clínicos en los PROA. Debe tenerse presente que estos indicadores están fuertemente influenciados por múltiples factores y su evolución evidentemente no depende de manera exclusiva de las acciones de los programas PROA. Además, el diseño de nuestro estudio no permite establecer una relación directa entre las acciones llevadas a cabo en el PROA-NEN y los cambios en los indicadores clínicos y, por consiguiente, la interpretación de los mismos debe tomarse como marcadores de control de un posible efecto negativo en la evolución clínica de los pacientes que hipotéticamente pudiera conllevar la disminución del uso de los antimicrobianos, la disminución de duración de tratamiento o los cambios en la práctica clínica fruto de los nuevos protocolos.

En nuestro caso los indicadores clínicos evaluados no empeoran a lo largo del periodo de implantación del PROA-NEN, incluso en muchos de ellos se observa una cierta mejora. Así, han disminuido los LOS, las tasas de reingreso en los 16-30 días y la tasa de reingreso a los 30 días, y se ha mantenido estable la tasa de reingreso a los 15 días. Esto datos demuestran que los cambios observados en el uso de los antimicrobianos y la disminución de la duración de los tratamientos especialmente de los antibióticos de amplio espectro no han comportado una peor evolución clínica de los pacientes y no se traduce ni en un aumento de los días de ingreso de los pacientes ni en el riesgo de reingreso tras el alta hospitalaria.

A pesar de que son escasos los estudios en pediatría que valoran el impacto en los indicadores clínicos de los PROA, los resultados obtenidos en nuestro trabajo refuerzan los datos obtenidos en trabajos como el publicado por Goldman et al. [164] en el que obtuvieron también una disminución de los reingresos a los 30 días y de los LOS en los pacientes a los que el equipo PROA realizó una intervención de recomendación de suspensión de tratamiento antibióticos o disminución de los días de tratamiento. Otro estudio en el que se obtuvieron resultados positivos en los indicadores clínicos fue el publicado por Lee et al.[122] en los que observaron una disminución de un día en los días de estancia hospitalaria (LOS) y una disminución en las readmisiones a los 30 días. Del mismo modo, en los resultados observados por Velasco et al. estos indicadores clínicos tampoco empeoraban en los primeros dos años de implantación del PROA en su centro.[136]

Tampoco se ha detectado un empeoramiento de los indicadores clínicos específicos durante el periodo de estudio, sin observarse peores resultados clínicos en los pacientes con meningitis, ni un aumento de las bacteriemias por *S. aureus* o de candidemias ni tampoco un aumento en la incidencia de *C. difficile*. Estos indicadores presentan la limitación de presentar una baja incidencia en pediatría y es difícil poder observar algunas diferencias y de nuevo, deben interpretarse como un indicador de alarma en caso de aparición de cambios importantes. Además, los resultados de las detecciones de *C. difficile* deben valorarse con cautela en el paciente pediátrico, especialmente en el de menor edad.

Finalmente, es muy relevante la disminución observada de la mortalidad asociada a infección, dato que coincide con los observado en otros trabajos. [164,165] De nuevo, debido a que en la edad pediátrica afortunadamente la mortalidad intrahospitalaria es muy baja este es un indicador que suscita cierta controversia en pediatría.[166] A pesar de ello, los resultados obtenidos en nuestro estudio confirman que la implementación del PROA-NEN y el impacto en la utilización de los antimicrobianos no ha comportado un aumento en la mortalidad asociada a infección y con ello reafirma la importancia en la continuidad de la implementación de nuevas acciones para el uso óptimo de los antimicrobianos.

6.4 Indicadores microbiológicos de resistencias

Uno de los aspectos necesarios para combatir la emergencia y diseminación de bacterias resistentes a los antimicrobianos pivota en torno a la vigilancia y monitorización de la resistencia antibiótica de bacterias clave, causantes de aquellas infecciones que generan un mayor consumo de antimicrobianos.

Es bien conocido que la resistencia bacteriana a un antimicrobiano puede ser natural (resistencia intrínseca) o adquirida. Dentro de la resistencia adquirida, destaca la que aparece como consecuencia de las mutaciones cromosómicas generadas por la presión selectiva ejercida con determinados antimicrobianos y en la que, por tanto, el consumo previo de este tipo de fármacos es un factor determinante fundamental. Los mecanismos extracromosómicos, sin embargo, están caracterizados por la adquisición de genes exógenos generalmente mediante un proceso de conjugación, en la que este gen o genes codificadores de resistencia se obtiene de plásmidos, transposones, secuencias de inserción e integrones. Así pueden transferirse horizontalmente y diseminarse con facilidad intra e interespecie. La presencia de estos mecanismos de resistencia extracromosómica o plasmídicos va a estar especialmente influenciada por la epidemiología local y la política de control de las infecciones en cada centro, aunque la selección de cepas resistentes por este mecanismo también se haya relacionado de forma inequívoca con el consumo previo de antimicrobianos.

En este sentido, de los datos registrados a lo largo del periodo de estudio, la tendencia de descenso de *Enterobacter cloacae* con hiperproducción de su AmpC cromosómica puede significar un descenso de la presión antibiótica en el hospital, mientras que el discreto aumento de *Pseudomonas aeruginosa* extremadamente resistente (XDR) es un hecho a vigilar en los próximos años por ver si es un fenómeno puntual o existe una tendencia al alza y por el impacto que pueden tener, en estos casos, los reservorios ambientales. Vale la pena destacar el hecho de que la presencia de carbapenemasas en el hospital y en esta población en concreto es anecdótica y deben hacerse todos los esfuerzos posibles para que siga siendo así. Respecto a las infecciones por bacterias Gram positivas multirresistentes, los datos registrados confirman que el hospital sigue libre de enterococos resistentes a los glucopéptidos. El número absoluto de pacientes SARM se desvió en el año 2017 y tras revisar retrospectivamente caso por caso, se comprobó que esta desviación era puntual y no

obedecía a la presencia de un brote intrahospitalario sino principalmente a cepas de origen comunitario asociadas a infecciones de tejidos blandos.

Como se observa en los datos expuestos y se recoge de la literatura científica, en los últimos años, la aparición y diseminación de bacterias resistentes a múltiples familias de antimicrobianos ha aumentado tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad. Este hecho tiene un gran impacto, incluso en la población pediátrica, normalmente menos afectada por este fenómeno. La presencia de infecciones ocasionadas por bacterias resistentes obliga a utilizar antimicrobianos más tóxicas o menos eficaces, lo que conlleva a una mayor morbilidad y mortalidad y, en definitiva, un aumento del tiempo de hospitalización y de los costes derivados de la infección [28,167]

En España existen pocos datos de resistencia publicados en población pediátrica si bien es cierto que en Catalunya el VINCat PROA pediatría ha empezado a informar datos de resistencia en la comunidad y está trabajando para conseguir recopilar los datos hospitalarios. Atendiendo a una comunicación presentada en el *European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID) de 2020 (Abstract number: 5143: First paediatric antimicrobial resistance surveillance network, including community and healthcare settings, carried out by 13 hospitals in Catalonia, Spain)* que recoge los datos de resistencia de 2018 de 13 hospitales, los datos HUVH incluido en esta serie serían similares en cuanto al porcentaje de SARM (10%) y de enterococos resistentes a la vancomicina (ninguno) mientras que serían superiores respecto a la resistencia en Gram negativos: *Pseudomonas aeruginosa* XDR (11,8% vs 5,8%), *Escherichia coli* BLEE (8,3% vs 5,3%) y *Klebsiella pneumoniae* BLEE (20,6% vs. 11,9%) e inferiores en cuanto al porcentaje de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasa (>0,3% vs. 1,5%). Hay que tener presente que la práctica totalidad de los centros incluidos presentan una menor complejidad asistencial.

Si atendemos a la información publicada por otros centros en relación a la población pediátrica, el Hospital de la Paz refiere en un artículo reciente datos de aislados productores de carbapenemasas recogidos durante 13 años y, sobre una serie de 38 pacientes, encuentra que todos los pacientes poseen al menos una comorbilidad - más de la mitad (52,6%) habrían recibido un TOS - y en más de la mitad de los casos la colonización intestinal o del catéter precedía a la infección (52,6%); en esta serie la mortalidad cruda a los 30 días fue de 18,4%(7/38); y aquella directamente relacionada de un 10,5% siendo los factores

relacionados estadísticamente (p. valor < 0,05) con esta mortalidad, el ingreso en UCI pediátrica y una terapia empírica inicial inadecuada.[168]

Por otro lado, la Sociedad Española de Pediatría refiere en un documento de consenso publicado en 2019 entre los factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias productoras de BLEE, el ingreso hospitalario previo, la cirugía o antibioterapia recientes (principalmente con cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y carbapenems), y la presencia de enfermedad crónica. En este mismo trabajo se relaciona la hiperproducción de la beta-lactamas de tipo AmpC en las especies que poseen una enzima inducible, a la exposición a beta-lactámicos, principalmente cefalosporinas y penicilinas.[169]

En los últimos años se ha evidenciado un incremento progresivo en la incidencia de infecciones por bacterias multirresistentes, que también se objetiva en el HUVH. Aunque estas infecciones son comparativamente menos frecuentes en población pediátrica que en adultos, no por ello son menos relevantes. Su tratamiento supone un reto importante, con la complicación adicional de que muchos de los nuevos fármacos no tienen aprobado su uso en este tipo de población por falta de ensayos clínicos que garanticen un uso seguro. Es por ello por lo que los programas de optimización del uso de los antimicrobianos se han convertido en una necesidad en cualquiera de los ámbitos asistenciales, debiendo ir siempre acompañados de una adecuada vigilancia epidemiológica y una política activa de control de la infección.

6.5 Uso de los antimicrobianos en 2020: impacto de la COVID-19

La aparición de la pandemia por el SARS-CoV-2 cambió la actividad asistencial de todo el sistema sanitario y por supuesto también de todas las unidades clínicas pediátricas del HUVH. Disminuyeron el número de estancias hospitalarias, la atención médica en urgencias y consultas externas y se habilitaron camas de UCI-P para la atención de gestantes con COVID-19, entre otras medidas. Además, parte de los profesionales tuvieron que trasladarse a las unidades de adultos y dar apoyo para hacer frente al aumento de pacientes adultos hospitalizados. Durante unos meses se limitaron los TOS y los TPH a los pacientes urgentes y se pospuso toda actividad quirúrgica no urgente. A pesar de la situación sanitaria crítica derivada de la pandemia COVID-19, el equipo PROA-NEN mantuvo las actividades de

asesorías con *feedback* (aunque con menos frecuencia y en formato no presencial), la monitorización de los indicadores de consumo e indicadores clínicos y microbiológicos, así como también el curso formativo *on-line* Play-PROA.

Por todo ello, en 2020 se produjo una disminución del 16,4% del consumo de antibióticos y un 19,76% de antifúngicos. Esta disminución, contraria a lo observado en la población adulta, también se constató en otros hospitales pediátricos.[126,170] Respecto a la utilización de antibióticos según la clasificación *AWaRe* no se observaron cambios en el porcentaje de uso de los antibióticos *Access* y, por el contrario, si se observó una disminución del porcentaje global de utilización de antibióticos *Reserve* respecto el año 2019, especialmente utilizado en pacientes con FQ y TPH cuyos ingresos disminuyeron drásticamente durante el 2020.

6.6 Indicadores del gasto directo en antimicrobianos

La sostenibilidad de los sistemas sanitarios son una prioridad global para poder garantizar la salud de la población. Para ello son necesarias estrategias que permitan maximizar los resultados en salud debido a los recursos financieros limitados de los distintos sistemas sanitarios. Desde este punto de vista, los PROA, como programas transversales de calidad asistencial deben contemplar acciones que proporcionen un mejor coste por beneficio ganado en el tratamiento de las infecciones.[171–173] Así, existen varios trabajos que muestran resultados favorables en esta dirección con una disminución de las estancias hospitalarias de los pacientes y de los costes directos en antimicrobianos, tanto en población adulta como en pediatría. [171–176]

En nuestro trabajo, a pesar de no ser un estudio diseñado para el análisis farmacoeconómico de coste-efectividad o coste-utilidad como tal, sí se han identificado posibles acciones para disminuir los costes e incluido indicadores para monitorizar el impacto económico del programa. Los resultados obtenidos en nuestro trabajo de la evaluación del impacto económico sobre el gasto en antimicrobianos muestran una disminución de las estancias hospitalarias, con la disminución de los LOS durante el periodo de estudio, así como un ahorro de hasta un 27,3% del gasto global en antimicrobianos, consiguiendo así un ahorro acumulado entre 2015 y 2019 de más de 1.300.000 € (aproximadamente 260.000€ anuales) pese a la incorporación en los últimos años de los nuevos antibióticos y antifúngicos de alto

coste por unidad. Este ahorro económico es muy superior a los obtenidos en otro estudio en pediatría realizado entre el 2005 y 2011 en los que se incluyó la valoración de costes que estimó un ahorro anual de 103.787 dólares (aproximadamente 90.000 € anuales).[176]

De las acciones específicas para la disminución del gasto en antimicrobianos se identificó que la preparación centralizada en el Servicio de Farmacia con aprovechamiento de viales de los antifúngicos de administración intravenosa de alto coste (amfotericina B liposomal, voriconazol, isavuconazol y equinocandinas) aportaba un ahorro económico importante. Esta actividad aprovecha los recursos que dispone el Servicio de Farmacia para la elaboración de medicamentos en el área estéril de preparación y, junto a la coordinación con el equipo PROA-NEN, ha permitido fomentar la comunicación entre los distintos profesionales a fin de maximizar el número de preparaciones de los tratamientos susceptibles a ser preparados en el Servicio de Farmacia. Con esta sola acción se ha logrado que el gasto en antifúngicos fuera un 30-35% inferior comparado con la preparación no centralizada, hecho de especial importancia en un grupo de antimicrobianos con un peso tan elevado en el gasto global como representan los antifúngicos.

Estos datos, complementarios al resto de resultados expuestos en este trabajo, respaldan la viabilidad del PROA-NEN y justifican la necesidad de dotar y mantener en el tiempo los recursos técnicos y profesionales destinados al programa.

6.7 Aceptación de las acciones formativas PROA

Los equipos PROA establecen distintas estrategias para poder lograr los objetivos fijados. Clásicamente se han definido dos modelos de acciones PROA: un modelo de PROA restrictivo, cuyas acciones están centradas en la restricción del uso de los antibióticos mediante formularios de pre-autorización y en los que se limita el uso de determinados antimicrobianos seleccionados según la autorización del equipo PROA, o bien un modelo no restrictivo basado en acciones formativas y de asesorías prospectivas con *feedback* con los equipos prescriptores. A pesar de que son muchas las publicaciones con resultados positivos en la mejora del uso de antimicrobianos en ambos modelos, hasta la fecha no existe suficiente evidencia para establecer cuál de los dos modelos es más eficaz. [88,177–180]

En nuestro caso, tal y como se ha presentado anteriormente, el PROA-NEN es un programa no restrictivo. Los datos publicados en distintos trabajos en los que se ha evaluado el impacto de las acciones formativas y de las asesorías prospectivas con *feedback* en el ámbito hospitalario en pediatría muestran una disminución del uso de antimicrobianos y una mejora de la prescripción.[135,178] Queda todavía por estandarizar cuál debe ser la metodología para realizar las asesorías con *feedback*, pues los distintos trabajos presentan acciones y resultados diferentes.[179,180]

Un aspecto crucial en los PROA no restrictivo es la aceptación y valoración de las asesorías por parte de los profesionales de las distintas unidades o servicios clínicos. En nuestro caso, la valoración realizada mediante encuestas de satisfacción mostró una valoración global muy positiva por parte de los profesionales prescriptores, y se constató que las asesorías tienen una importante repercusión que se traslada a la práctica clínica y que la metodología utilizada (presencial y no restrictiva) se adapta a las necesidades de los distintos equipos médicos. A partir de las valoraciones de los profesionales se detectó la necesidad de flexibilizar las acciones formativas regladas (cursos formativos) y es por ello que se diseñó un curso formativo transmedia de resolución de casos clínicos utilizando herramientas innovadoras y de gamificación, el curso Play-PROA (<https://playproa.vallhebron.com/>). En este sentido, la realización de esta acción formativa innovadora fue excelentemente valorada por los profesionales.

Sabiendo que una de las principales dificultades para el buen uso de los antimicrobianos es la falta de formación y actualización continuada en los avances en el manejo de las enfermedades infecciosas y el uso de los antimicrobianos [181], la continuidad y ampliación de las asesorías con *feedback* y el desarrollo de nuevas acciones formativas en plataformas digitales, tanto para los profesionales del HUVH como dirigidas a profesionales de otros centros sanitarios, son estrategias de futuro del PROA-NEN en aras de seguir mejorando el conocimiento del manejo de las patologías infecciosas y el uso de los antimicrobianos en pediatría.

Por último, el impacto del PROA-NEN no se ha limitado solamente a los resultados en la mejora de la utilización de los antimicrobianos obtenidos en el HUVH durante los 5 primeros años de implantación, descritos anteriormente en el apartado resultados de este trabajo, sino que, el programa ha ejercido un liderazgo como referente para la implantación de PROA en

otros hospitales pediátricos en nuestro entorno sanitario. Los equipos PROA se enfrentan a ciertas dificultades para la implantación de los PROA en los hospitales. Así se observó en una encuesta publicada en 2021 por Pauwels et *al.* [181] en la que participaron 243 hospitales (se incluyeron 12 hospitales pediátricos) de 74 países de los distintos continentes. Las principales dificultades que destacaban los profesionales para la implementación de los PROA fueron la falta de tiempo para trabajar en las actividades PROA, la falta de conocimiento sobre buenas prácticas de prescripción y la falta de financiación dedicada al programa PROA.

En nuestro caso, en 2015 se solicitó el apoyo de la dirección del centro y la destinación de recursos humanos y tecnológicos para su implementación. A lo largo de los cinco años se ha conseguido mejorar los recursos disponibles específicos para la consecución del programa, con la contratación de una pediatra y una farmacéutica a tiempo parcial, así como el desarrollo de herramientas informáticas para la obtención de los datos para los indicadores de tendencia de consumo de antimicrobianos, con la colaboración de los profesionales del departamento de sistemas de la información del hospital. Ha sido fundamental el diseño de indicadores relevantes y realizables teniendo en cuenta los recursos disponibles. Con ello, se ha logrado obtener datos precisos de utilización de los antimicrobianos procedentes del registro de enfermería y, de forma no menos importante, se ha desarrollado la automatización de algunos de los indicadores de utilización de antimicrobianos. Fruto de este trabajo, y la posterior colaboración de profesionales de otros hospitales, actualmente todos los hospitales del Institut Català de la Salut (ICS), disponen de una herramienta común de gestión de los datos relativos a la utilización de los antimicrobianos y de informes automatizados comunes que facilitan y homogenizan la obtención de los datos para el cálculo de los indicadores de proceso comunes. De igual modo, se ha conseguido la inclusión de *KPI* en el cuadro de mando del ICS.

Así, los resultados obtenidos de la implementación del PROA-NEN han sido motor de cambio en el entorno de los PROA en pediatría en Catalunya, con la creación del grupo VINCat-PROA-Pediatría y ha ejercido una importante influencia para el desarrollo de otros programas PROA pediátricos en Catalunya.[128],[136] En 2020, después de dos años de trabajo colaborativo, el programa VINCat-PROA-Pediatría ha desarrollado una plataforma de registro de los datos de consumo de antimicrobianos basados en los DOT/100PD de manera

que actualmente todos los hospitales catalanes que atiendan a pacientes pediátricos pueden registrar los datos de consumo de antimicrobianos. Fruto de ello, este año 2021 se ha publicado el primer informe del VINCat-PROA-Pediatría con los datos de consumo en DOT/100PD del 2020 sobre un total de 136.279 estancias en 18 hospitales pediátricos catalanes, que corresponden al 53,7% de la población pediátrica atendida a nivel hospitalario en Catalunya.[121]

6.8 Limitaciones del estudio y puntos de mejora

Limitaciones del estudio

Es evidente que un trabajo como el que aquí se presenta tiene algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio unicéntrico centrado en el consumo a nivel hospitalario, con lo que las acciones y resultados se enmarcan en el contexto de las características del HUVH y con ello, para las extrapolaciones de los resultados a otros centros deben valorarse las posibles diferencias entre centros. Además, nuestro estudio no incluye el uso de los antimicrobianos en atención primaria. A pesar de ello, hemos comparado nuestros resultados principalmente con hospitales pediátricos de tercer nivel con características asistenciales parecidas (TOS, OH, TPH, cirugía cardíaca, UCI-P, UCI-N, i en algún caso FQ) publicados recientemente para contextualizar nuestros resultados. En este sentido, la comparación que pueda realizarse con otros hospitales o *benchmarking*, deberán siempre considerarse el marco asistencial de cada centro.

Por otro lado, una de las limitaciones principales es inherente a las unidades de medida utilizadas para el cálculo de los indicadores de consumo. Los DOT se obtienen del registro de administración electrónica de enfermería y, por tanto, no incluyen las administraciones en áreas donde no se dispone de registro electrónico de administración como es el caso de los quirófanos u hospital de día. Tampoco reflejan las prescripciones de antibióticos en la alta domiciliaria en receta electrónica con lo que no se evalúa la prescripción de los antibióticos en urgencias dónde habitualmente se indica el tratamiento antibiótico, pero este se realiza de manera ambulatoria en el domicilio ni los tratamientos administrados en el programa de tratamiento antibiótico endovenosos a domicilio, hecho que puede subestimar la duración de los tratamientos. Además, los DOT globales pueden sobreestimar el consumo cuando se

utilizan combinaciones de antibióticos (cada antibiótico contabiliza una DOT) respecto a la administración de un antibiótico de amplio espectro (que contabiliza solamente una DOT por administración).[77] A pesar de conocer estas limitaciones, se ha optado por utilizar esta unidad de medida, ya que actualmente es la que está más ampliamente aceptada en las recomendaciones de PROA en pacientes pediátricos y ha permitido establecer comparaciones con la mayoría de trabajos realizados en los últimos años en pediatría. Además, para ampliar el conocimiento del uso de los antimicrobianos, este indicador cuantitativo de consumo se ha evaluado conjuntamente con el resto de los indicadores de proceso y resultados que se han expuesto también en este estudio.

Otra limitación que presenta el trabajo es debida a que se describe el consumo del total de los antimicrobianos y por unidad de tratamiento de manera global sin desarrollar el análisis específico asociado a patología clínica, ya que en nuestro programa de prescripción electrónica la prescripción de un tratamiento no está asociada a un diagnóstico y por tanto no se han podido detectar cambios de patrón de utilización de antimicrobianos específicos por etiología. Esta limitación también está presente en el cálculo de los indicadores clínicos y microbiológicos. Este punto claramente deberá ser una prioridad en los próximos años en los distintos programas PROA para seguir avanzando en el conocimiento y mejora del uso de los antimicrobianos en pediatría.

En este sentido, debido a que la evaluación continuada de los indicadores de calidad de la prescripción requiere de recursos humanos y materiales inasumibles, la valoración de la calidad de prescripción se ha realizado mediante cortes transversales de prevalencia y por tanto los resultados provienen de una muestra y no de la evaluación de las prescripciones de la totalidad de la cohorte que ha recibido antimicrobianos durante el periodo de estudio. Para ello, son necesarios el desarrollo e incorporación de nuevas herramientas informáticas que faciliten la identificación y seguimiento continuo y, además, una apuesta seria para dotar a los equipos PROA de recursos humanos adecuados para poder realizar las acciones que conlleva este seguimiento continuo de la adecuación de la utilización de los antimicrobianos.

Respecto a los indicadores clínicos y microbiológicos, es evidente que estos pueden estar influenciados por múltiples factores además de la cantidad y calidad de la prescripción de antimicrobianos, por lo que su interpretación debe ser cuidadosa. Además, la baja mortalidad asociada a infecciones en pediatría, así como la baja frecuencia de ciertas infecciones causadas

por microorganismos resistentes en pediatría hace que no se disponga de suficiente potencia para el análisis de los resultados. A pesar de ello, consideramos que es importante conocer la evaluación de estos indicadores de resultados para confirmar que el conjunto de las acciones de los distintos programas de calidad asistencial del hospital, en los que se incluye el PROA-NEN, logran el objetivo final común que es la mejora de la salud de los pacientes.

Finalmente, la valoración de las acciones formativas fue evaluada a través de una encuesta de valoración voluntaria, por lo que no se dispone de la valoración de aquellos profesionales que no realizaron la encuesta, posiblemente menos vinculados a una buena cultura de los antimicrobianos. De todas maneras, hay que remarcar que el porcentaje de profesionales que respondieron las encuestas fue elevado y representan la valoración de la mayoría de los profesionales a los que iba dirigida la encuesta.

Puntos de mejora

Los resultados obtenidos han permitido detectar algunos puntos de mejora respecto al uso de los antimicrobianos, así como al desarrollo interno y externo del programa. Así, se ha identificado un uso relativamente elevado de carbapenems y antifúngicos respecto a otros centros pediátricos con actividad asistencial similar al HUVH. A pesar de que la evaluación de la calidad de la prescripción confirma que mayoritariamente estos tratamientos se consideran adecuados, parece necesario definir nuevas acciones dirigidas a la disminución de su utilización usando como modelo las implementadas en otros hospitales para adaptarlas localmente. Y en esta misma dirección, es preciso establecer nuevas estrategias de mejora para incrementar la proporción del uso de los antibióticos *Access* respecto al global de antibióticos, a fin de alcanzar los objetivos establecidos por la OMS con valores en torno al 60% del consumo de los antibióticos *Access*.

Uno de los mayores retos logrados en la consecución de este trabajo ha sido la colaboración con el departamento de sistemas de la información del HUVH y del ICS para la automatización del cálculo de los distintos indicadores de proceso con el desarrollo de herramientas informáticas de acceso multiusuario que permiten actualmente la consulta *online* de los datos a tiempo real. Estas herramientas ofrecen la posibilidad de monitorización continua de los distintos indicadores y la identificación de manera precoz de posibles puntos de mejora. Es imprescindible seguir trabajando conjuntamente en su desarrollo y

automatización para asegurar la continuidad del programa a largo plazo, especialmente a nivel de la atención en urgencias y atención primaria y en los programas de TADE.

Así mismo, se hace evidente la necesidad de dotar de suficientes recursos profesionales expertos en el manejo del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas en pediatría para mantener y ampliar las unidades clínicas en las que se realizan de manera periódica acciones de asesoría con *feedback* y acciones formativas. La constatación del ahorro económico que ha comportado el programa refuerza la viabilidad de esta apuesta por parte de la dirección asistencial.

Finalmente, un punto clave fruto del trabajo del equipo PROA-NEN ha sido la extensión del programa PROA-NEN a otros centros hospitalarios a nivel nacional. La experiencia de nuestro centro en la implementación del PROA-NEN ha contribuido en la creación del grupo VINCat-PROA pediatría del CatSalut. Con ello actualmente se dispone de una red de profesionales (pediatras, farmacéuticos y microbiólogos) dedicados al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas en pediatría en Catalunya que permitirá disponer de registros multicéntricos de la utilización de los antimicrobianos, indicadores clínicos y resistencias frente a antimicrobianos en Catalunya. Es imprescindible mantener este esfuerzo de liderazgo para aplicar las distintas mejoras del PROA-NEN también en este ámbito.

6.9 Futuras líneas de trabajo

1. Introducción de nuevas estrategias de análisis a partir de modelos de *machine learning* para evaluar el uso de antimicrobianos relacionado con la actividad asistencial y patrones de utilización de los antimicrobianos en indicaciones clínicas concretas.
2. Realización de estudios de utilidad de biomarcadores para el seguimiento de los tratamientos antimicrobianos: IL-6 en sepsis neonatal precoz y tardía y IL-8 en la neutropenia febril.
3. Incorporación de la evaluación de indicadores en atención primaria y urgencias como indicadores básicos en el PROA-NEN.
4. Ampliación de las acciones formativas innovadoras con herramientas de gamificación extendidas a atención primaria.
5. Desarrollo de una red de hospitales en España para el registro de indicadores de consumo que permita unificar los criterios de definición de los indicadores y homogenizar las unidades de medida del uso de los antimicrobianos en la población pediátrica.
6. Establecimiento de vínculos con los principales centros hospitalarios pediátricos referentes en PROA a nivel internacional para realizar estudios de investigación colaborativos para la mejora de la utilización de los antimicrobianos.
7. Certificación del PROA-NEN como programa PROA excelente por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y el PRAN.

7. Conclusiones

1. La implementación de un programa PROA no restrictivo específico en pediatría, el PROA-NEN, ha permitido una mayor adecuación de la utilización de los antibióticos y antifúngicos contribuyendo en la mejora de los indicadores clínicos y microbiológicos, así como en la disminución del gasto económico en antimicrobianos.
2. El uso de los antibióticos en el Hospital Infantil Vall d'Hebron Barcelona Campus Hospitalari es similar al observado en otros hospitales pediátricos de complejidad asistencial similar.
3. Las acciones llevadas a cabo por el PROA-NEN han permitido contener el consumo global de antimicrobianos, con una disminución del uso de antibióticos en la Unidad de cuidados intensivos pediátricos, la Unidad de cuidados intensivos neonatales y las unidades quirúrgicas pediátricas, así como de la duración de los tratamientos antibióticos de amplio espectro de forma global.
4. La situación de pandemia de COVID-19 no ha comportado un aumento del uso de los antibióticos ni antifúngicos.
5. Las acciones formativas y de asesoría con *feedback* realizadas por el equipo PROA-NEN han sido bien valoradas por los profesionales del centro y contribuyen positivamente en la toma de decisión en el manejo clínico de los pacientes con patología infecciosa o con riesgo de infección.

8. Bibliografía

1. Gould K. Antibiotics: From prehistory to the present day. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016;71:572–5.
2. Bassett EJ, Keith MS, Armelagos GJ, Martin DL, Villanueva AR. Tetracycline-labeled human bone from ancient Sudanese Nubia (A.D. 350). *Sciens.* 1980;209:1532–4.
3. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: Lessons learned and challenges for the future. *Front. Microbiol.* 2010;1:1–7.
4. Scorzoni L, de Paula e Silva ACA, Marcos CM, Assato PA, de Melo WCMA, de Oliveira HC, et al. Antifungal therapy: New advances in the understanding and treatment of mycosis. *Front. Microbiol.* 2017;8:1–23.
5. Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. *Rev. Infect. Dis.* 1988;10:677–8.
6. Medeiros A a. Recent increases in resistance: mechanisms and organisms. Evolution and Dissemination of β -Lactamases Accelerated by Generations of β -Lactam Antibiotics. *Clin. Infect. Dis.* 1997;24:19–45.
7. CDC. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services 2013 [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
8. Martínez-Martínez L, Calvo J. Development of resistances to antibiotic drugs: causes, consequences and importance to the public health system. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2010;28 Suppl 4:4–9.
9. Fevre C, Jbel M, Passet V, Weill F-X, Grimont PAD, Brisse S. Six groups of the OXY beta-Lactamase evolved over millions of years in *Klebsiella oxytoca*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005;49:3453–62.

10. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* 2016;387:176–87.
11. Baquero F, Negri M. Antibiotic-Selective Environments. 1998;27:5–11.
12. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet. Infect. Dis.* 2013;13:1057–98.
13. Aminov RI. The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Environ. Microbiol.* 2009;11:2970–88.
14. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Recomendación del Consejo 2002/77/CE relativa a la utilización prudente de los agentes antimicrobianos en la medicina humana. DOCE núm L034 de 5/2/2002. 2002;13–6.
15. Almagor J, Temkin E, Benenson I, Fallach N, Carmeli Y. The impact of antibiotic use on transmission of resistant bacteria in hospitals: Insights from an agent-based model. *PLoS One* 2018;13:1–14.
16. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect. Dis.* 2014;14:13.
17. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Popul. Biol. Med. Sci.* 1999;96:1152–6.
18. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579–87.
19. van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J,

- Goossens H, et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 2008;14:1722–30.
20. Nasrin D, Collignon PJ, Roberts L, Wilson EJ, Pilotto LS, Douglas RM. Effect of beta lactam antibiotic use in children on pneumococcal resistance to penicillin: prospective cohort study. *BMJ* 2002;324:28–30.
21. McMahon BJ, Hennessy TW, Bensler JM, Bruden DL, Parkinson AJ, Morris JM, et al. The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections. *Ann. Intern. Med.* 2003;139:463–9.
22. Arason VA, Kristinsson KG, Sigurdsson JA, Stefánsdóttir G, Mölstað S, Gudmundsson S. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. *BMJ* 1996;313:387–91.
23. García-Rey C, Aguilar L, Baquero F, Casal J, Dal-Ré R. Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *J. Clin. Microbiol.* 2002;40:159–64.
24. Bronzwaer SLAM, Cars O, Buchholz U, Mölstað S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg. Infect. Dis.* 2002;8:278–82.
25. ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals [Internet]. 2015. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ecdcfsaema-first-joint-report-integrated-analysis-consumption-antimicrobial>
26. ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals: Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistan [Internet]. 2017. Available from:

- <https://op.europa.eu/es/publication-detail/-/publication/f1f5e352-a5b4-11e8-99ee-01aa75ed71a1/language-en>
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe JIACRA España. Primer análisis integrado del consumo de antibióticos y su relación con la aparición de resistencia. [Internet]. 2018. Available from: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/informe-jiacra-espana>
 28. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2019;19:56–66.
 29. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. The review on Antimicrobial Resistance. [Internet]. 2014. Available from: <https://amr-review.org>
 30. O'Neill J. Tackling Drug-resistant infections globally: final report and recommendations [Internet]. 2016. Available from: [https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final paper_with cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf)
 31. Diario Oficial de la Unión Europea. Recomendación del consejo de 9 de junio de 2009 sobre la seguridad de los pacientes, en particular la prevención y lucha contra las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (2009/C 151/01) [Internet]. 2009. Available from: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009H0703\(01\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009H0703(01)&from=EN)
 32. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Antimicrobial resistance - policy insights. OECD; 2016. [Internet]. Paris: 2016. Available from: www.oecd.org/health/antimicrobial-resistance.htm
 33. World Health Organization. (2019). The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/327957>.

34. WHO. Adopt AWaRe: Handle antibiotics with care [Internet]. 2019. Available from: <https://adoptaware.org>
35. Science M, Timberlake K. Antifungal stewardship: A budding branch of antimicrobial stewardship. *Pediatr. Blood Cancer* 2020;67:e28145.
36. Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H, Calle GM, et al. The worldwide antibiotic resistance and prescribing in european children (ARPEC) point prevalence survey: Developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016;71:1106–17.
37. Gerber JS, Newland JG, Coffin SE, Hall M, Thurm C, Prasad PA, et al. Variability in antibiotic use at children’s hospitals. *Pediatrics* 2010;126:1067–73.
38. Grohskopf LA, Huskins WC, Sinkowitz-Cochran RL, Levine GL, Goldmann DA, Jarvis WR. Use of antimicrobial agents in United States neonatal and pediatric intensive care patients. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005;24:766–73.
39. Levy ER, Swami S, Dubois SG, Wendt R, Banerjee R. Rates and appropriateness of antimicrobial prescribing at an academic children’s hospital, 2007-2010. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2012;33:346–53.
40. Rutledge-Taylor K, Matlow A, Gravel D, Embree J, Le Saux N, Johnston L, et al. A point prevalence survey of health care-associated infections in Canadian pediatric inpatients. *Am. J. Infect. Control* 2012;40:491–6.
41. Newland JG, Gerber JS, Kronman MP, Meredith G, Lee BR, Thurm C, et al. Sharing antimicrobial reports for pediatric stewardship (SHARPS): A quality improvement collaborative. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2018;7:124–8.
42. Kronman MP, Hersh AL, Feng R, Huang YS, Lee GE, Shah SS. Ambulatory visit rates and antibiotic prescribing for children with pneumonia, 1994-2007. *Pediatrics* 2011;127:411–8.

43. Bielicki JA, Lundin R, Sharland M. Antibiotic resistance prevalence in routine bloodstream isolates from children's hospitals varies substantially from adult surveillance data in Europe. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2015;34:734–41.
44. Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. *Pediatrics* 2013;132:1146–54.
45. Esposito S, Bianchini S, Argentiero A, Neglia C, Principi N. How does one choose the appropriate pharmacotherapy for children with lower respiratory tract infections? *Expert Opin. Pharmacother.* 2020;1–9.
46. Suwantarant N, Logan LK, Carroll KC, Bonomo RA, Simner PJ, Rudin SD, et al. The Prevalence and Molecular Epidemiology of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae Colonization in a Pediatric Intensive Care Unit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2016;37:535–43.
47. Fanelli U, Chiné V, Pappalardo M, Gismondi P, Esposito S. Improving the Quality of Hospital Antibiotic Use: Impact on Multidrug-Resistant Bacterial Infections in Children. *Front. Pharmacol.* 2020;11:1–10.
48. Tsai M-H, Chu S-M, Hsu J-F, Lien R, Huang H-R, Chiang M-C, et al. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU. *Pediatrics* 2014;133:e322-9.
49. Kosecka-Strojek M, Sadowy E, Gawryszewska I, Klepacka J, Tomasik T, Michalik M, et al. Emergence of linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* in the tertiary children's hospital in Cracow, Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39:1717–25.
50. Basmaci R, Bielicki J, Daniels R, Kissoon N, Ellis S, Balasegaram M, et al. Management of children with multidrug-resistant sepsis in low-income and middle-income countries. *Lancet. Child Adolesc. Heal.* 2018;2:8–10.
51. Hersh AL, Shapiro DJ, Zhang M, Madaras-Kelly K. Contribution of Penicillin Allergy

- Labels to Second-Line Broad-Spectrum Antibiotic Prescribing for Pediatric Respiratory Tract Infections. *Infect. Dis. Ther.* 2020;9:677–81.
52. Brogan T V, Thurm C, Hersh AL, Gerber JS, Smith MJ, Shah SS, et al. Variability in Antibiotic Use Across PICUs. *Pediatr. Crit. Care Med. a J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* 2018;19:519–27.
53. McMullan BJ, Hall L, James R, Mostaghim M, Jones CA, Konecny P, et al. Antibiotic appropriateness and guideline adherence in hospitalized children: Results of a nationwide study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020;75:738–46.
54. Kyo M, Ohshimo S, Kosaka T, Fujita N, Shime N. Impact of inappropriate empiric antimicrobial therapy on mortality in pediatric patients with bloodstream infection: a retrospective observational study. *J. Chemother.* 2019;31:388–93.
55. Hsia Y, Lee BR, Versporten A, Yang Y, Bielicki J, Jackson C, et al. Use of the WHO Access, Watch, and Reserve classification to define patterns of hospital antibiotic use (AWaRe): an analysis of paediatric survey data from 56 countries. *Lancet Glob. Heal.* 2019;7:e861–71.
56. Hamdy RF, Zaoutis TE, Seo SK. Antifungal stewardship considerations for adults and pediatrics. *Virulence* 2017;8:658–72.
57. Ramos Amador J, Francisco L, Daoud Z. Infección fúngica invasora en niños: diferencias y homologías con el adulto. *Rev. Española Quimioter.* 2016;29:59–65.
58. Ramos JT, Romero CA, Belda S, Candel FJ, Gallego BC, Fernández-Polo A, et al. Clinical practice update of antifungal prophylaxis in immunocompromised children. *Rev. Esp. Quimioter.* 2019;32:410–25.
59. Santiago-García B, Rincón-López EM, Ponce Salas B, Aguilar de la Red Y, Garrido Colino C, Martínez Fernández-Illamazares C, et al. Effect of an intervention to improve the prescription of antifungals in pediatric hematology-oncology. *Pediatr. Blood Cancer* 2020;67:e27963.

60. World Health Organization. (2015). Global action plan on antimicrobial resistance. World Health Organization. [Internet]. 2015. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>
61. Anderson M, Schulze K, Cassini A, Plachouras D, Mossialos E. A governance framework for development and assessment of national action plans on antimicrobial resistance. *Lancet Infect. Dis.* 2019;19:e371–84.
62. Ferreras-Antolín L, Irwin A, Atra A, Dermirjian A, Drysdale SB, Emonts M, et al. Neonatal Antifungal Consumption Is Dominated by Prophylactic Use; Outcomes From The Pediatric Antifungal Stewardship. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2019;38:1219–23.
63. European Centre for Disease Prevention and. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections: surgical site infections. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019. 2019; Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-SSI.pdf
64. WHO CIA List. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine [Internet]. 2017. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255027/1/9789241512220-eng.pdf?ua=1><http://www.oalib.com/references/1801489>http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77376/1/9789241504485_eng.pdf
65. TATFAR Reports and Publications. 2009 EU-U.S. Summit Declaration [Internet]. 2009. Available from: https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/nov-3-2009-summit-declaration_en0_508.pdf
66. Albiger B, Knisely J. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance : Progress report Recommendations for future collaboration between the US and EU 2014. 2014; Available from: https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/TATFAR-Progress_report_2014.pdf
67. Pollack ALA, Plachouras D, Gruhler H, Sinkowitz-cochran R. Transatlantic

- Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR) Summary the modified Delphi process for common structure and process indicators for hospital antimicrobial stewardship programs [Internet]. 2015. Available from: https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/TATFAR_Rec1-FinalReport_2015.pdf
68. D’Atri F, Arthur J, Blix HS, Hicks LA, Plachouras D, Monnet DL, et al. Targets for the reduction of antibiotic use in humans in the Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR) partner countries. *Euro Surveill* 2019;24:1800339.
 69. The Council of the European Union. Council conclusions on the impact of antimicrobial resistance in the human health sector and in the veterinary sector – a “One Health” perspective [Internet]. 2012. Available from: http://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/en/lssa/131126.pdf
 70. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos [Internet]. 2015. Available from: <http://www.resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/plan-nacional-frente-la-resistencia-los-antibioticos>
 71. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Plan Nacional Frente a la Resistencia a los Antibióticos 2019-2021 [Internet]. 2019. Available from: <https://www.resistenciaantibioticos.es>
 72. ECDC. Antimicrobial consumption in the EU/EEA – Annual Epidemiological Report 2019. [Internet]. 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2020>
 73. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, 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.
74. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm. Hosp.* 2012;36:33.e1-33.e30.
 75. Manual VINCat-PROA pediatría. © 2018, Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Edita: Direcció General de Salut Pública. Departament de Salut. Dipòsit legal: B 23446-2014. Número Internacional Normalitzat de Publicacions en Sèrie: ISSN 2385-6211. D.
 76. Policy Statement on Antimicrobial Stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2012;33:322–7.
 77. Gerber JS, Jackson MA, Tamma PD, Zaoutis TE, Maldonado YA, O’leary ST, et al. Policy Statement: Antibiotic stewardship in pediatrics. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2021;10:641–9.
 78. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? *Clin. Microbiol. Infect.* 2017;23:793–8.
 79. Dyar OJ, Beović B, Pulcini C, Tacconelli E, Hulscher M, Cookson B, et al. ESCMID generic competencies in antimicrobial prescribing and stewardship: towards a European consensus. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019;25:13–9.
 80. WHO. Global Framework for Development & Stewardship to Combat Antimicrobial Resistance Draft In collaboration with. WHO/EMP/IAU/2018.05. 2018;Available from: https://www.who.int/phi/news/WHO_OIE_FAO_UNEP_Working_paper_of_the_framework_FINAL.pdf

81. Powell N, Davidson I, Yelling P, Collinson A, Pollard A, Johnson L, et al. Developing a local antimicrobial resistance action plan: the Cornwall One Health Antimicrobial Resistance Group. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017;72:2661–5.
82. Mendelson M, Morris AM, Thursky K, Pulcini C. How to start an antimicrobial stewardship programme in a hospital. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019;26:447–53.
83. Pulcini C, Binda F, Lamkang AS, Trett A, Charani E, Goff DA, et al. Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019;25:20–5.
84. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin. Infect. Dis.* 2016;62:e51–77.
85. US Department of Health and Human Services C. CDC: Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs:2019 [Internet]. Atlanta: 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>
86. Gerber JS, Jackson MA, Tamma PD, Zaoutis TE. Antibiotic Stewardship in Pediatrics. *Pediatrics* 2021;147:e2020040295.
87. Probst V, Islamovic F, Mirza A. Antimicrobial stewardship program in pediatric medicine. *Pediatr. Investig.* 2021;5:229–38.
88. 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.
89. Rodríguez-Baño J, Pérez-Moreno MA, Peñalva G, Garnacho-Montero J, Pinto C, Salcedo I, et al. Outcomes of the PIRASOA programme, an antimicrobial stewardship programme implemented in hospitals of the Public Health System of Andalusia, Spain: an ecologic study of time-trend analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020;26:358–

- 65.
90. Gutiérrez-Urbón JM, Gil-Navarro MV, Moreno-Ramos F, Núñez-Núñez M, Paño-Pardo JR, Periañez-Párraga L. Indicators of the hospital use of antimicrobial agents based on consumption. *Farm. Hosp.* 2019;43:94–100.
91. Brotherton AL. Metrics of Antimicrobial Stewardship Programs. *Med. Clin. North Am.* 2018;102:965–76.
92. Grau S, Bou G, Fondevilla E, Nicolás J, Rodríguez-Maresca M, Martínez-Martínez L. How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2013;31:16–24.
93. Howard P, Huttner B, Beovic B, Beraud G, Kofteridis DP, Pardo JP, et al. ESGAP inventory of target indicators assessing antibiotic prescriptions: A cross-sectional survey. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017;72:2910–4.
94. van den Bosch CMA, Geerlings SE, Natsch S, Prins JM, Hulscher MEJL. Quality Indicators to Measure Appropriate Antibiotic Use in Hospitalized Adults. *Clin. Infect. Dis.* 2015;60:281–91.
95. Thern J, de With K, Strauss R, Steib-Bauert M, Weber N, Kern W V. Selection of hospital antimicrobial prescribing quality indicators: a consensus among German antibiotic stewardship (ABS) networkers. *Infection* 2014;42:351–62.
96. Pollack LA, Plachouras D, Sinkowitz-Cochran R, Gruhler H, Monnet DL, Weber JT. A concise set of structure and process indicators to assess and compare antimicrobial stewardship programs among EU and US Hospitals: Results from a multinational expert panel. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2016;37:1201–11.
97. Ministerio de Sanidad. Patrones de mortalidad en España, 2017. Madrid:Ministerio de Sanidad,2020 [Internet]. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/mortalidad.htm>

98. Folgori L, Ellis SJ, Bielicki JA, Heath PT, Sharland M, Balasegaram M. Tackling antimicrobial resistance in neonatal sepsis. *Lancet Glob. Heal.* 2017;5:e1066–8.
99. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Røttingen JA, Klugman K, et al. Access to effective antimicrobials: A worldwide challenge. *Lancet* 2016;387:168–75.
100. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: An updated systematic analysis. *Lancet* 2015;385:430–40.
101. Halpern SA. *American Pediatrics: The Social Dynamics of Professionalism, 1880–1980*. Berkeley: University of California Press. 1988.
102. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology - Drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N. Engl. J. Med.* 2003;349:1157–67.
103. Kearns GL. Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: overcoming the challenges. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000;106:S128–38.
104. Berdkan S, Rabbaa L, Hajj A, Eid B, Jabbour H, Osta N El, et al. Comparative Assessment of Off-label and Unlicensed Drug Prescriptions in Children: FDA Versus ANSM Guidelines. *Clin. Ther.* 2016;38:1833–44.
105. Folgori L, Bielicki J, Ruiz B, Turner MA, Bradley JS, Benjamin DK, et al. Harmonisation in study design and outcomes in paediatric antibiotic clinical trials: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 2016;16:e178–89.
106. Thompson G, Barker CI, Folgori L, Bielicki JA, Bradley JS, Lutsar I, et al. Global shortage of neonatal and paediatric antibiotic trials: rapid review. *BMJ Open* 2017;7:e016293.
107. Gidey MT, Gebretsadkan YG, Tsadik AG, Welie AG, Assefa BT. Off-label and unlicensed drug use in Ayder comprehensive specialized hospital neonatal intensive

- care unit. *Ital. J. Pediatr.* 2020;46:41.
108. Tersigni C, Venturini E, Montagnani C, Chiappini E, de Martino M, Galli L. Antimicrobial stewardship in children: more shadows than lights? *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2019;17:871–6.
109. Brett A, Bielicki J, Newland JG, Rodrigues F, Schaad UB, Sharland M. Neonatal and Pediatric Antimicrobial Stewardship Programs in Europe—Defining the Research Agenda. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013;32:e456–65.
110. Godbout EJ, Pakyz AL, Markley JD, Noda AJ, Stevens MP. Pediatric Antimicrobial Stewardship: State of the Art. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2018;20:39.
111. Principi N, Esposito S. Antimicrobial stewardship in paediatrics. *BMC Infect. Dis.* 2016;16:1–8.
112. Newland JG, Hersh AL. Purpose and design of antimicrobial stewardship programs in pediatrics. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010;29:862–3.
113. McPherson C, Lee BR, Terrill C, Hersh AL, Gerber JS, Kronman MP, et al. Characteristics of pediatric antimicrobial stewardship programs: Current status of the sharing antimicrobial reports for pediatric stewardship (SHARPS) collaborative. *Antibiotics* 2018;7:1–6.
114. Sweileh WM. Bibliometric analysis of peer-reviewed literature on antimicrobial stewardship from 1990 to 2019. *Global. Health* 2021;17:1–14.
115. Donà D, Barbieri E, Daverio M, Lundin R, Giaquinto C, Zaoutis T, et al. Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: a systematic scoping review. 2020;3:1–12.
116. Kopsidas I, Vergnano S, Spyridis N, Zaoutis T, Patel S. A survey on national pediatric antibiotic stewardship programs, networks and guidelines in 23 European countries. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020;39:E359–62.

117. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC classification index with DDDs, 2021. Oslo, Norway 2020. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>
118. Villanueva-Bueno C, Montecatine-Alonso E, Jiménez-Parrilla F, Fernández-Llamazares CM, Manrique-Rodríguez S, Zamora-Flores E, et al. Antimicrobial defined daily dose in neonatal population. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2021;25:S0213-005X(21)00191-9.
119. Montecatine-Alonso E, Gil-Navarro M-V, Fernández-Llamazares CM, Fernández-Polo A, Soler-Palacín P, Llorente-Gutiérrez J, et al. Antimicrobial defined daily dose adjusted by weight: a proposal for antibiotic consumption measurement in children. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2019;37:301–6.
120. Benić MS, Milanič R, Monnier AA, Gyssens IC, Adriaenssens N, Versporten A, et al. Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: Results from a systematic review and international multidisciplinary consensus procedure. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018;73:vi50–8.
121. Informe VINCat.Vigilància de la infecció nosocomial als hospitals de Catalunya (VINCat). Scientia (2020) Published by Servei Català de la Salut. Departament de Salut.
122. Lee BR, Goldman JL, Yu D, Myers AL, Stach LM, Hedican E, et al. Clinical Impact of an Antibiotic Stewardship Program at a Children’s Hospital. *Infect. Dis. Ther.* 2017;6:103–13.
123. Williams TC, Sinha I, Barr IG, Zambon M. Transmission of paediatric respiratory syncytial virus and influenza in the wake of the COVID-19 pandemic. *Euro Surveill.* 2021;26:1–9.
124. Díaz Pérez D, Lorente Sorolla M, González Lago S, Osona B. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the use of the emergency department and admissions in a tertiary hospital. *An. Pediatr.* 2021;94:125–6.

125. Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, Cardinale F, Trobia G. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc. Heal.* 2020;4:e10–1.
126. Velasco-Arnaiz E, López-Ramos MG, Simó-Nebot S, Jordan I, Ríos-Barnés M, Urrea-Ayala M, et al. Pediatric antimicrobial stewardship in the COVID-19 outbreak. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2021;42:642–4.
127. Vickers AJ. How many repeated measures in repeated measures designs? Statistical issues for comparative trials. *BMC Med. Res. Methodol.* 2003;3:1–9.
128. Gencat. Programa de vigilància de les infeccions nosocomials als hospitals de Catalunya (VINCat). General. Catalunya [Internet] 2018;2018:4–154. Available from: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/vincat/documents/objectiu_2/resultats_2011/Informe-2018-Bacteriemia.pdf
129. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) C. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813–21.
130. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012;18:268–81.
131. Mendoza-Palomar N, Garcia-Palop B, Melendo S, Martín MT, Renedo-Miró B, Soler-Palacin P, et al. Antifungal stewardship in a tertiary care paediatric hospital: the PROAFUNGI study. *BMC Infect. Dis.* 2021;21:1–7.
132. Melendo S, Fernández-Polo A, Castellnou Asens I, Mendoza-Palomar N, Barnés-Mayolas M, Soler-Palacín P, et al. Prescription quality of prolonged antibiotherapy in

- pediatrics. Impact of ASP program interventions. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2020;39:134–8.
133. Leverstein-van Hall MA, Waar K, Muilwijk J, Stuart JC, Sabbeon LJM, Frenay HME, et al. Consequences of switching from a fixed 2:1 ratio of amoxicillin/clavulanate (CLSI) to a fixed concentration of clavulanate (EUCAST) for susceptibility testing of escherichia coli. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013;68:2636–40.
134. Green SB, Stover KR, Barber K, Bouchard JL, Brown ML, Deri CR, et al. A Baker's Dozen of Top Antimicrobial Stewardship Intervention Publications in 2020. 2020;1–10.
135. 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.
136. Velasco-Arnaiz E, Simó-Nebot S, Ríos-Barnés M, López Ramos MG, Monsonís M, Urrea-Ayala M, et al. Benefits of a Pediatric Antimicrobial Stewardship Program in Antimicrobial Use and Quality of Prescriptions in a Referral Children's Hospital. *J. Pediatr.* 2020;225:222-230.e1.
137. Rahem LR, Franck B, Roy H, Lebel D, Ovetchkine P, Bussi eres J-F. Profile of Antimicrobial Use in the Pediatric Population of a University Hospital Centre, 2015/16 to 2018/19. *Can. J. Hosp. Pharm.* 2021;74:21–9.
138. Channon-Wells S, Kwok M, Booth J, Bamford A, Konstanty P, Hatcher J, et al. The use of continuous electronic prescribing data to infer trends in antimicrobial consumption and estimate the impact of stewardship interventions in hospitalized children. *J. Antimicrob. Chemother.* 2021;76:2464–71.
139. Hersh AL, De Lurgio SA, Thurm C, Lee BR, Weissman SJ, Courter JD, et al. Antimicrobial stewardship programs in freestanding children's hospitals. *Pediatrics* 2015;135:33–9.

140. Stultz JS, Kohinke R, Pakyz AL. Variability in antifungal utilization among neonatal, pediatric, and adult inpatients in academic medical centers throughout the United States of America. *BMC Infect. Dis.* 2018;18:1–9.
141. Hersh AL, De Lurgio SA, Thurm C, Lee BR, Weissman SJ, Courter JD, et al. Antimicrobial stewardship programs in freestanding children’s hospitals. *Pediatrics* 2015;135:33–9.
142. Aizawa Y, Suwa J, Higuchi H, Fukuoka K, Furuichi M, Kaneko T, et al. Antimicrobial Stewardship Program in a Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr. Infect Dis Soc.* 2018;7:e156–9.
143. Poline J, Postaire M, Parize P, Pilmis B, Bille E, Zahar JR, et al. Stewardship program on carbapenem prescriptions in a tertiary hospital for adults and children in France: a cohort study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021;40:1039–48.
144. Renk H, Sarmisak E, Spott C, Kumpf M, Hofbeck M, Hölzl F. Antibiotic stewardship in the PICU: Impact of ward rounds led by paediatric infectious diseases specialists on antibiotic consumption. *Sci. Rep.* 2020;10:1–8.
145. Prusakov P, Goff DA, Wozniak PS, Cassim A, Scipion CEA, Urzúa S, et al. A global point prevalence survey of antimicrobial use in neonatal intensive care units: The no-more-antibiotics and resistance (NO-MAS-R) study. *EClinicalMedicine* 2021;32:100727.
146. Thampi N, Shah PS, Nelson S, Agarwal A, Steinberg M, Diambomba Y, et al. Prospective audit and feedback on antibiotic use in neonatal intensive care: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr* 2019;19:105.
147. Nzegwu NI, Rychalsky MR, Nallu LA, Song X, Deng Y, Natusch AM, et al. Implementation of an antimicrobial stewardship program in a neonatal intensive care unit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2017;38:1137–43.
148. Holzmann-Pazgal G, Khan AM, Northrup TF, Domonoske C, Eichenwald EC.

- Decreasing vancomycin utilization in a neonatal intensive care unit. *Am. J. Infect. Control* 2015;43:1255–7.
149. Donà D, Sharland M. The Urgent Need for Simple and Globally Applicable Quality Indicators of Optimal Prescribing for Children Using the Access, Watch, Reserve (AWaRe) System. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2021;10:845–6.
150. Eguiguren L, Newland JG, Kronman MP, Hersh AL, Gerber JS, Lee GM, et al. The current state of antifungal stewardship among pediatric antimicrobial stewardship programs. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2020;41:1279–84.
151. Vicenzi EB, Cesaro S. Posaconazole in immunocompromised pediatric patients. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2018;16:543–53.
152. Mendoza-Palomar N, Soques E, Benitez-Carabante MI, Gonzalez-Amores M, Fernandez-Polo A, Renedo B, et al. Low-dose liposomal amphotericin B for antifungal prophylaxis in paediatric allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020;75:2264–71.
153. Tersigni C, Montagnani C, D’Argenio P, Duse M, Esposito S, Hsia Y, et al. Antibiotic prescriptions in Italian hospitalised children after serial point prevalence surveys (or pointless prevalence surveys): Has anything actually changed over the years? *Ital. J. Pediatr.* 2019;45:1–4.
154. Tribble A, Lee B, Handy L, Gerber JS, Hersh AL, Kronman M, et al. Appropriateness of Antibiotic Prescribing in U. S. Children’s Hospitals: A National Point Prevalence Survey. *Open Forum Infect. Dis.* 2017;4:S497–8.
155. Gharbi M, Doerholt K, Vergnano S, Bielicki JA, Paulus S, Menson E, et al. Using a simple point-prevalence survey to define appropriate antibiotic prescribing in hospitalised children across the UK. *BMJ Open* 2016;6:1–8.
156. Osowicki J, Gwee A, Noronha J, Palasanthiran P, McMullan B, Britton PN, et al. Australia-wide point prevalence survey of the use and appropriateness of

- antimicrobial prescribing for children in hospital. *Med. J. Aust.* 2014;201:657–62.
157. Khanina A, Urbancic KF, Haeusler GM, Kong DCM, Douglas AP, Tio SY, et al. Establishing essential metrics for antifungal stewardship in hospitals: The results of an international Delphi survey. *J. Antimicrob. Chemother.* 2021;76:253–62.
 158. Santiago-García B, Rincón-López EM, Ponce Salas B, Aguilar de la Red Y, Garrido Colino C, Martínez Fernández-Llamazares C, et al. Effect of an intervention to improve the prescription of antifungals in pediatric hematology-oncology. *Pediatr. Blood Cancer* 2020;67:e27963.
 159. Prasad PA, Coffin SE, Leckerman KH, Walsh TJ, Zaoutis TE. Pediatric Antifungal Utilization. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008;27:1083–8.
 160. Lestner JM, Versporten A, Doerholt K, Warris A, Roilides E, Sharland M, et al. Systemic Antifungal Prescribing in Neonates and Children: Outcomes from the Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) Study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015;59:782–9.
 161. McMullan BJ, Hall L, James R, Mostaghim M, Jones CA, Konecny P, et al. Antibiotic appropriateness and guideline adherence in hospitalized children: results of a nationwide study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020;75:738–46.
 162. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Falantes J, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4:e573–83.
 163. Nijman RG, Oostenbrink R, Moll HA, Casals-Pascual C, von Both U, Cunnington A, et al. A Novel Framework for Phenotyping Children With Suspected or Confirmed Infection for Future Biomarker Studies. *Front. Pediatr.* 2021;9:688272.
 164. Goldman JL, Newland JG, Price M, Yu D, Lee BR. Clinical impact of an antimicrobial stewardship program on high-risk pediatric patients. *Infect. Control Hosp.*

- Epidemiol. 2019;40:968–73.
165. Horikoshi Y, Suwa J, Higuchi H, Kaneko T, Furuichi M, Aizawa Y, et al. Sustained pediatric antimicrobial stewardship program with consultation to infectious diseases reduced carbapenem resistance and infection-related mortality. *Int. J. Infect. Dis.* 2017;64:69–73.
 166. Gerber JS, Jackson MA, Tamma PD, Zaoutis TE. Policy statement. Organizational Principles to Guide and Define the Child Health Antibiotic Stewardship in Pediatrics. *Pediatrics* 2004;113:1545–7.
 167. Tillotson GS, Zinner SH. Burden of antimicrobial resistance in an era of decreasing susceptibility. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2017;15:663–76.
 168. Ara-Montojo MF, Escosa-García L, Alguacil-Guillén M, Seara N, Zozaya C, Plaza D, et al. Predictors of mortality and clinical characteristics among carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections in Spanish children. *J. Antimicrob. Chemother.* 2021;76:220–5.
 169. Aguilera-Alonso D, Escosa-García L, Goycochea-Valdivia WA, Soler-Palacín P, Saavedra-Lozano J, Rodrigo C, et al. Position statement of the Spanish Association of Paediatrics-Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (AEP-SEIP) on the treatment of multidrug-resistant bacterial infections. *An. Pediatr.* 2019;91:351.e1-351.e13.
 170. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. 2020;27:520–31.
 171. Ibrahim NH, Maruan K, Mohd Khairy HA, Hong YH, Dali AF, Neoh CF. Economic Evaluations on Antimicrobial Stewardship Programme: A Systematic Review. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2017;20:397–406.
 172. Cunha CB. The Pharmacoeconomic Aspects of Antibiotic Stewardship Programs.

- Med. Clin. North Am. 2018;102:937–46.
173. Naylor NR, Zhu N, Hulscher M, Holmes A, Ahmad R, Robotham J V. Is antimicrobial stewardship cost-effective? A narrative review of the evidence. *Clin. Microbiol. Infect.* 2017;23:806–11.
 174. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 2019;8:1–13.
 175. Zachariah P, Newland JG, Gerber JS, Saiman L, Goldman JL, Hersh AL. Costs of Antimicrobial Stewardship Programs at US Children’s Hospitals. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2016;37:852–4.
 176. Sick AC, Lehmann CU, Tamma PD, Lee CKK, Agwu AL. Sustained savings from a longitudinal cost analysis of an internet-based preapproval antimicrobial stewardship program. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2013;34:573–80.
 177. Mehta JM, Haynes K, Paul Wileyto E, Gerber JS, Timko DR, Morgan SC, et al. Comparison of Prior Authorization and Prospective Audit with Feedback for Antimicrobial Stewardship and for the Centers for Disease Control and Prevention Epicenter Program. 2014;35:1092–9.
 178. Lighter-Fisher J, Desai S, Stachel A, Pham VP, Klejmont L, Dubrovskaya Y. Implementing an Inpatient Pediatric Prospective Audit and Feedback Antimicrobial Stewardship Program Within a Larger Medical Center. *Hosp. Pediatr.* 2017;7:516–22.
 179. Livorsi DJ, Heintz B, Jacob JT, Krein SL, Morgan DJ, Perencevich EN. Audit and Feedback Processes Among Antimicrobial Stewardship Programs: A Survey of the Society for Healthcare Epidemiology of America Research Network. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2016;37:704–6.
 180. Langford BJ, Brown KA, Chan AJ, Downing M. High versus low intensity: What is the optimal approach to prospective audit and feedback in an antimicrobial

- stewardship program? *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2019;40:1344–7.
181. Pauwels I, Versporten A, Vermeulen H, Vlieghe E, Goossens H. Assessing the impact of the Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance (Global-PPS) on hospital antimicrobial stewardship programmes: results of a worldwide survey. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 2021;10:138.

9. Anexos

Anexo 1. Clasificación AWaRe de la OMS (2019). Adaptado del The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use.

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

The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use				
To assist in the development of tools for antibiotic stewardship at local, national and global levels and to reduce antimicrobial resistance, the Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification of antibiotics was developed – where antibiotics are classified into different groups to emphasize the importance of their appropriate use.				
This classification is intended to be used as a tool for countries to better support antibiotic monitoring and stewardship activities. It is not intended as model for the inclusion of antibiotics on national essential medicine lists. Antibiotics classified under AWaRe and also included on the WHO Model Lists of Essential Medicines are indicated in the worksheets.				
Antibiotic	Class	ATC code	Category	Listed on EML 2019
Amikacin	Aminoglycosides	J01GB06	Access	Yes
Amoxicillin	Penicillins	J01CA04	Access	Yes
Amoxicillin/clavulanic Acid	Beta lactam - beta lactamase inhibitor	J01CR02	Access	Yes
Ampicillin	Penicillins	J01CA01	Access	Yes
Ampicillin/sulbactam	Beta lactam - beta lactamase inhibitor	J01CR01	Access	No
Arbekacin	Aminoglycosides	J01GB12	Watch	No
Azithromycin	Macrolides	J01FA10	Watch	Yes
Azlocillin	Penicillins	J01CA09	Watch	No
Aztreonam	Monobactams	J01DF01	Reserve	No
Bacampicillin	Penicillins	J01CA06	Access	No
Benzathine benzylpenicillin	Penicillins	J01CE08	Access	Yes
Benzylpenicillin	Penicillins	J01CE01	Access	Yes
Biapenem	Carbapenems	J01DH05	Watch	No
Carbenicillin	Carboxypenicillins	J01CA03	Watch	No
Cefacetrile	First-generation cephalosporins	J01DB10	Access	No
Cefactor	Second-generation cephalosporins	J01DC04	Watch	No
Cefadroxil	First-generation cephalosporins	J01DB05	Access	No
Cefalexin	First-generation cephalosporins	J01DB01	Access	Yes
Cefalotin	First-generation cephalosporins	J01DB03	Access	No
Cefamandole	Second-generation cephalosporins	J01DC03	Watch	No
Cefapirin	First-generation cephalosporins	J01DB08	Access	No
Cefatrizine	First-generation cephalosporins	J01DB07	Access	No
Cefazedone	First-generation cephalosporins	J01DB06	Access	No
Cefazolin	First-generation cephalosporins	J01DB04	Access	Yes
Cefbuperazone	Second-generation cephalosporins	J01DC13	Watch	No
Cefcapene pivoxil	Third-generation cephalosporins	J01DD17	Watch	No
Cefdinir	Third-generation cephalosporins	J01DD15	Watch	No
Cefditoren pivoxil	Third-generation cephalosporins	J01DD16	Watch	No
Cefepime	Fourth-generation cephalosporins	J01DE01	Watch	No
Cefetamet pivoxil	Third-generation cephalosporins	J01DD10	Watch	No
Cefixime	Third-generation cephalosporins	J01DD08	Watch	Yes
Cefmenoxime	Third-generation cephalosporins	J01DD05	Watch	No
Cefmetazole	Second-generation cephalosporins	J01DC09	Watch	No
Cefminox	Second-generation cephalosporins	J01DC12	Watch	No
Cefodizime	Third-generation cephalosporins	J01DD09	Watch	No
Cefonidicid	Second-generation cephalosporins	J01DC06	Watch	No
Cefoperazone	Third-generation cephalosporins	J01DD12	Watch	No
Ceforanide	Second-generation cephalosporins	J01DC11	Watch	No
Cefoselis	Fourth-generation cephalosporins	to be assigned	Watch	No
Cefotaxime	Third-generation cephalosporins	J01DD01	Watch	Yes
Cefotetan	Second-generation cephalosporins	J01DC05	Watch	No
Cefotiam	Second-generation cephalosporins	J01DC07	Watch	No
Cefotiam hexetil	Second-generation cephalosporins	J01DC07	Watch	No
Cefoxitin	Second-generation cephalosporins	J01DC01	Watch	No
Cefozopran	Fourth-generation cephalosporins	J01DE03	Watch	No
Cefpiramide	Third-generation cephalosporins	J01DD11	Watch	No
Cefpirome	Fourth-generation cephalosporins	J01DE02	Watch	No
Cefpodoxime proxetil	Third-generation cephalosporins	J01DD13	Watch	No
Cefprozil	Second-generation cephalosporins	J01DC10	Watch	No
Cefradine	First-generation cephalosporins	J01DB09	Access	No
Cefroxadine	First-generation cephalosporins	J01DB11	Access	No
Ceftaroline fosamil	Fifth-generation cephalosporins	J01DI02	Reserve	No
Ceftazidime	Third-generation cephalosporins	J01DD02	Watch	Yes
Ceftazidime-avibactam	Third-generation cephalosporins	J01DD52	Reserve	Yes
Ceftazam pivoxil	Third-generation cephalosporins	J01DD18	Watch	No
Ceftazone	First-generation cephalosporins	J01DB12	Access	No
Ceftibuten	Third-generation cephalosporins	J01DD14	Watch	No
Ceftizoxime	Third-generation cephalosporins	J01DD07	Watch	No
Ceftobiprole medocaril	Fifth-generation cephalosporins	J01DI01	Reserve	No
Ceftolozane-tazobactam	Fifth-generation cephalosporins	J01DI54	Reserve	No
Ceftriaxone	Third-generation cephalosporins	J01DD04	Watch	Yes
Cefuroxime	Second-generation cephalosporins	J01DC02	Watch	Yes
Chloramphenicol	Amphenicols	J01BA01	Access	Yes



Chlortetracycline	Tetracyclines	J01AA03	Watch	No
Ciprofloxacin	Fluoroquinolones	J01MA02	Watch	Yes
Clarithromycin	Macrolides	J01FA09	Watch	Yes
Clindamycin	Lincosamides	J01FF01	Access	Yes
Clofocetol	Phenol derivatives	J01XX03	Watch	No
Clometocillin	Penicillins	J01CE07	Access	No
Cloxacillin	Penicillins	J01CF02	Access	Yes
Colistin	Polymyxins	J01XB01	Reserve	Yes
Dalbavancin	Glycopeptides	J01XA04	Reserve	No
Dalfopristin-quinupristin	Streptogramins	J01FG02	Reserve	No
Daptomycin	Lipopeptides	J01XX09	Reserve	No
Delafloxacin	Fluoroquinolones	J01MA23	Watch	No
Dibekacin	Aminoglycosides	J01GB09	Watch	No
Dicloxacillin	Penicillins	J01CF01	Access	No
Dirithromycin	Macrolides	J01FA13	Watch	No
Doripenem	Carbapenems	J01DH04	Watch	No
Doxycycline	Tetracyclines	J01AA02	Access	Yes
Enoxacin	Fluoroquinolones	J01MA04	Watch	No
Ertapenem	Carbapenems	J01DH03	Watch	No
Eravacycline	Tetracyclines	J01AA13	Reserve	No
Erythromycin	Macrolides	J01FA01	Watch	No
Faropenem	Penems	J01DI03	Reserve	No
Fleroxacin	Fluoroquinolones	J01MA08	Watch	No
Flomoxef	Second-generation cephalosporins	J01DC14	Watch	No
Flucloxacillin	Penicillins	J01CF05	Access	No
Flumequine	Fluoroquinolones	J01MB07	Watch	No
Fosfomicin (IV)	Phosphonics	J01XX01	Reserve	Yes
Fosfomicin (oral)	Phosphonics	J01XX01	Watch	No
Fusidic Acid	Steroid antibacterials	J01XC01	Watch	No
Garenoxacin	Fluoroquinolones	J01MA19	Watch	No
Gatifloxacin	Fluoroquinolones	J01MA16	Watch	No
Gemifloxacin	Fluoroquinolones	J01MA15	Watch	No
Gentamicin	Aminoglycosides	J01GB03	Access	Yes
Imipenem/cilastatin	Carbapenems	J01DH51	Watch	No
Isepamicin	Aminoglycosides	J01GB11	Watch	No
Josamycin	Macrolides	J01FA07	Watch	No
Kanamycin	Aminoglycosides	J01GB04	Watch	No
Lataxoxef	Third-generation cephalosporins	J01DD06	Watch	No
Levofloxacin	Fluoroquinolones	J01MA12	Watch	No
Lincomycin	Macrolides	J01FF02	Watch	No
Linezolid	Oxazolidinones	J01XX08	Reserve	Yes
Lomefloxacin	Fluoroquinolones	J01MA07	Watch	No
Lymecycline	Tetracyclines	J01AA04	Watch	No
Mecillinam	Penicillins	J01CA11	Access	No
Meropenem	Carbapenems	J01DH02	Watch	Yes
Meropenem-vaborbactam	Carbapenems	J01DH52	Reserve	Yes
Metacycline	Tetracyclines	J01AA05	Watch	No
Metronidazole (IV)	Imidazoles	J01XD01	Access	Yes
Metronidazole (oral)	Imidazoles	P01AB01	Access	Yes
Mezlocillin	Penicillins	J01CA10	Watch	No
Micronomicin	Aminoglycosides	to be assigned	Watch	No
Midecamycin	Macrolides	J01FA03	Watch	No
Minocycline (IV)	Tetracyclines	J01AA08	Reserve	No
Minocycline (oral)	Tetracyclines	J01AA08	Watch	No
Moxifloxacin	Fluoroquinolones	J01MA14	Watch	No
Nafcillin	Penicillins	J01CF06	Access	No
Neomycin	Aminoglycosides	J01GB05	Watch	No
Netilmicin	Aminoglycosides	J01GB07	Watch	No
Nitrofurantoin	Nitrofurantoin	J01XE01	Access	Yes
Norfloxacin	Fluoroquinolones	J01MA06	Watch	No
Ofloxacin	Fluoroquinolones	J01MA01	Watch	No
Oleandomycin	Macrolides	J01FA05	Watch	No
Omadacycline	Tetracyclines	to be assigned	Reserve	No
Oritavancin	Glycopeptides	J01XA05	Reserve	No
Oxacillin	Penicillins	J01CF04	Access	No
Oxytetracycline	Tetracyclines	J01AA06	Watch	No
Panipenem	Carbapenems	to be assigned	Watch	No
Pazufloxacin	Fluoroquinolones	J01MA18	Watch	No
Pefloxacin	Fluoroquinolones	J01MA03	Watch	No
Penamcillin	Penicillins	J01CE06	Access	No
Pheneticillin	Penicillins	J01CE05	Watch	No
Phenoxyethylpenicillin	Penicillins	J01CE02	Access	Yes
Piperacillin	Penicillins	J01CA12	Watch	No

Piperacillin/tazobactam	Beta lactam - beta lactamase inhibitor (anti-pseudomonal)	J01CR05	Watch	Yes
Pivampicillin	Penicillins	J01CA02	Access	No
Pivmecillinam	Penicillins	J01CA08	Access	No
Plazomicin	Aminoglycosides	to be assigned	Reserve	Yes
Polymyxin B	Polymyxins	J01XB02	Reserve	Yes
Pristinamycin	Streptogramins	J01FG01	Watch	No
Procaine benzylpenicillin	Penicillins	J01CE09	Access	Yes
Prulifloxacin	Fluoroquinolones	J01MA17	Watch	No
Ribostamycin	Aminoglycosides	J01GB10	Watch	No
Rifabutin	Rifamycins	J04AB04	Watch	No
Rifampicin	Rifamycins	J04AB02	Watch	No
Rifamycin	Rifamycins	J04AB03	Watch	No
Rifaximin	Rifamycins	A07AA11	Watch	No
Roxithromycin	Macrolides	J01FA06	Watch	No
Rufloxacin	Fluoroquinolones	J01MA10	Watch	No
Sisomicin	Aminoglycosides	J01GB08	Watch	No
Sitafloxacin	Fluoroquinolones	J01MA21	Watch	No
Sparfloxacin	Fluoroquinolones	J01MA09	Watch	No
Spectinomycin	Aminocyclitols	J01XX04	Access	Yes
Spiramycin	Macrolides	J01FA02	Watch	No
Spiramycin/metronidazole	Combination of antibiotics	J01RA04	Watch	No
Streptomycin	Aminoglycosides	J01GA01	Watch	No
Sulbenicillin	Penicillins	J01CA16	Watch	No
Sulfadiazine/trimethoprim	Trimethoprim - sulfonamide combinations	J01EE02	Access	No
Sulfamethizole/trimethoprim	Trimethoprim - sulfonamide combinations	J01EB02	Access	No
Sulfamethoxazole/trimethoprim	Trimethoprim - sulfonamide combinations	J01EE01	Access	Yes
Sulfametrole/trimethoprim	Trimethoprim - sulfonamide combinations	J01EE03	Access	No
Sulfamoxole/trimethoprim	Trimethoprim - sulfonamide combinations	J01EE04	Access	No
Sultamicillin	Beta lactam - beta lactamase inhibitor	J01CR04	Access	No
Tebipenem	Carbapenems	J01DH06	Watch	No
Tedizolid	Oxazolidinones	J01XX11	Reserve	No
Teicoplanin	Glycopeptides	J01XA02	Watch	No
Telavancin	Glycopeptides	J01XA03	Reserve	No
Telithromycin	Macrolides	J01FA15	Watch	No
Temocillin	Carboxypenicillins	J01CA17	Watch	No
Tetracycline	Tetracyclines	J01AA07	Access	No
Thiamphenicol	Amphenicols	J01BA02	Access	No
Ticarcillin	Carboxypenicillins	J01CA13	Watch	No
Tigecycline	Glycylcyclines	J01AA12	Reserve	No
Tobramycin	Aminoglycosides	J01GB01	Watch	No
Tosufloxacin	Fluoroquinolones	J01MA22	Watch	No
Trimethoprim	Trimethoprim	J01EA01	Access	No
Vancomycin (IV)	Glycopeptides	J01XA01	Watch	Yes
Vancomycin (oral)	Glycopeptides	A07AA09	Watch	Yes

Anexo 2. Composición del equipo PROA-NEN

Profesional	Cargo	Posición y servicio
Pere Soler Palacín (PSP)	Coordinador, miembro del <i>core</i>	Facultativo especialista, Unidad de Patología Infecciosa i Inmunodeficiencias de Pediatría, Servicio de Pediatría
Aurora Fernàndez Polo (AFP)	Coordinadora, miembro del <i>core</i>	Farmacéutica especialista, Servicio de Farmacia
Susana Melendo Pérez (SMP)	Miembro del <i>core</i>	Facultativo especialista, Unidad de Patología Infecciosa i Inmunodeficiencias de Pediatría, Servicio de Pediatría
Natàlia Mendoza Palomar (NMP)	Miembro del <i>core</i>	Facultativo especialista, Unidad de Patología Infecciosa i Inmunodeficiencias de Pediatría, Servicio de Pediatría
M, Nieves Larrosa Escartín (MNLE)	Miembro del <i>core</i>	Facultativa especialista, Servicio de Microbiología
Montse Pujol Jover	Miembro del grupo	Facultativa especialista, Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
Yolanda Castilla Fernández	Miembro del grupo	Facultativa especialista, Servicio de Neonatología
Laura Alonso García	Miembro del grupo	Facultativa especialista, Servicio de Oncología i Hematología Pediátricas,
Sergio López Fernández	Miembro del grupo	Facultativo especialista, Servicio de Cirugía Pediátrica
José Àngel Rodrigo Pendas	Miembro del grupo, Representante del grupo de control de la infección	Facultativo especialista, Servicio de Medicina Preventiva-Control de la infección
Elisa Navarro Royo	Miembro del grupo	Enfermera, Servicio de Medicina Preventiva-Control de la infección
Mònica Vila de Muga	Miembro del grupo, Representante de atención primaria	Pediatría Territorial, Servicio de Atención Primaria Muntanya, Gerencia Territorial de Barcelona
Javier Juamperez Goñi	Miembro del grupo	Facultativo especialista, Unidad Funcional de Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico, Servicio de Pediatría
Núria Wörner Tomasa	Miembro del grupo	Facultativa especialista, Unidad Urgencias Pediátricas Servicio de Pediatría
Ignacio Iglesias Serrano	Miembro del grupo	Facultativa especialista, Unidad de Alergia, Neumología y Fibrosis Quística Pediátricas, Servicio de Pediatría
María Estrella Barceló	Miembro del grupo	Facultativa especialista, Área Medicamento SAP Muntanya
Jorgina Vila	Miembro del grupo	Facultativo especialista, Unidad de Pediatría, Servicio de Pediatría

Anexo 3. Encuestas de valoración de la percepción de los profesionales sobre las asesorías PROA-NEN

QÜESTIONARI PER A L'AVALUACIÓ DE LA QUALITAT DE LES AUDITORIES I ACCIONS FORMATIVES EN EL MARC DEL PROA-NEN (RESIDENTS)

Per tal d'avaluar la qualitat de les auditories (o consultories actives) i les accions formatives realitzades per part del PROA-NEN és necessària la teva opinió com a professional mèdic. Et preguem que responguis totes les preguntes d'aquest qüestionari de forma anònima. Respondre aquest qüestionari et portarà menys de 3 minuts.

MOLTES GRÀCIES PER LA TEVA COL-LABORACIÓ

I. Dades de filiació					
Any de residència	R1	R2	R3	R4	R5
Has rotat per la unitat d'infeccioses durant la teva residència?	SI		NO		NS/NC
Estàs familiaritzat amb el programa PROA-NEN?	SI		NO		NS/NC

II. Valoració de la metodologia de les auditories												
En quin percentatge dels serveis/unitats on has rotat es fan auditories del PROA-NEN?	0-25%			25-50%			50-75%			75-100%		
Del 0 (molt malament) al 10 (molt bé), com avalues la freqüència amb que es realitzen les auditories als diferents serveis/unitats on has rotat?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Del 0 (molt malament) al 10 (molt bé), com values els professionals que les realitzen?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Del 0 (molt poc) al 10 (molt), com de necessària creus que és la presència d'un <u>microbiòleg</u> a les auditories?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Del 0 (molt poc) al 10 (molt), com de necessària creus que és la presència d'un <u>farmacèutic</u> a les auditories?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Creus que és adequat el format com es realitzen les auditories?	SI			NO			NS/NC					
Creus que seria millor si es realitzessin només en format digital a través de la Història Clínica?	SI			NO			NS/NC					



QÜESTIONARI PER A L'AVALUACIÓ DE LA QUALITAT DE LES AUDITORIES I ACCIONS FORMATIVES EN EL MARC DEL PROA-NEN (FACULTATIUS ESPECIALISTES)

Per tal d'avaluar la qualitat de les auditories (o consultories actives) i les accions formatives realitzades per part del PROA-NEN és necessària la teva opinió com a professional mèdic. Et preguem que responguis totes les preguntes d'aquest qüestionari de forma anònima. Respondre aquest qüestionari et portarà menys de 3 minuts.

MOLTES GRÀCIES PER LA TEVA COL-LABORACIÓ

I. Dades de filiació				
Quin és el teu càrrec?	Cap de servei	Cap de secció	Facultatiu especialista	Altres (especificar): _____
Estàs familiaritzat amb el programa PROA-NEN?	SI	NO	NS/NC	

II. Valoració de la metodologia de les auditories												
Es fan sessions d'auditoria del PROA-NEN al teu servei/unitat?	SI			NO			NS/NC					
Del 0 (molt malament) al 10 (molt bé), com avalués la durada de les auditories i la freqüència amb les que es realitzen en el seu servei/unitat?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Del 0 (molt malament) al 10 (molt bé), com valores els professionals que les realitzen?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Del 0 (molt poc) al 10 (molt), com de necessària creus que és la presència d'un <u>microbiòleg</u> a les auditories?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Del 0 (molt poc) al 10 (molt), com de necessària creus que és la presència d'un <u>farmacèutic</u> a les auditories?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Creus que és adequat el format com es realitzen les auditories?	SI			NO			NS/NC					
Creus que seria millor si es realitzessin només en format digital a través de la Història Clínica?	SI			NO			NS/NC					

Quina és la teva satisfacció global envers aquestes auditories?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
III. Valoració de la repercussió de les auditories en les decisions clíniques												
Afecten les auditories a la teva forma de prescripció?	SI			NO			NS/NC					
Del 0 (mai) al 10 (sempre), en quin grau la teva prescripció s'ajusta a la recomanada pels especialistes en malalties infeccioses a les auditories?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Veus positiva en la teva pràctica diària la realització d'auditories?	SI			NO			NS/NC					
La assistència a les auditories ha disminuït el teu nombre d'interconsultes a la unitat d'infeccioses l'últim any?	SI			NO			NS/NC					
IV. Valoració de les accions i necessitats formatives												
Has assistit a alguna de les accions formatives que s'han realitzat en el context del PROA-NEN el passat 2017?	SI			NO			NS/NC					
Del 0 (molt poc) al 10 (molt), quan útils t'han resultat?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
T'agradaria rebre més formació sobre antimicrobians? Sobre quins temes? Proposa'n un màxim de 4. (P.e.: teràpia antifúngica, tractament empíric en bacterièmies...)	SI			NO			NS/NC					
	1. 2. 3. 4.											
Tens alguna proposta de millora per les auditories del PROA-NEN?												
<p>Moltes gràcies de nou per la teva col·laboració. La teva opinió és molt important per a nosaltres.</p> <p>Per a més informació sobre el projecte PROA-NEN (Programa per a la optimització de l'ús d'antibiòtics a pediatria) visita la web http://www.upiip.com/cat/proa/programa-optimizacion-de-antibioticos-proa</p>												
Treball de final de Grau de Medicina- Miriam Morey Olivé												


Anexo 4. Clasificación ATC de los grupos terapéuticos antibacterianos de uso sistémico (J01) y Antimicóticos de usos sistémico (J02)

01 ANTIBACTERIANOS PARA USO SISTEMICO				
Subgrupo farmacológico (nivel ATC3)	Substancia química (nivel ATC5)	Grupo químico (nivel ATC4)		
J01A TETRACICLINAS	J01AA TETRACICLINAS	J01AA01 DEMECLOCICLINA J01AA02 DOXICICLINA J01AA03 CLORTETRACICLINA	J01AA07 TETRACICLINA J01AA08 MINOCICLINA J01AA12 TIGECICLINA	
J01B ANFENICOLES	J01BA ANFENICOLES	J01BA01 CLORANFENICOL J01BA02 TIANFENICOL		
J01C ANTIBACTERIANOS BETA LACTAMICOS, PENICILINAS	J01CA PENICILINAS CON ESPECTRO AMPLIADO	J01CA01 AMPICILINA J01CA02 PIVAMPICILINA J01CA03 CARBENICILINA J01CA04 AMOXICILINA J01CA06 BACAMPICILINA	J01CA10 MEZLOCILINA J01CA12 PIPERACILINA J01CA13 TICARCILINA J01CA51 AMPICILINA, COMBINACIONES CON	
	J01CE PENICILINAS SENSIBLES A LA BETA LACTAMASA	J01CE01 BENCILPENICILINA J01CE02 FENOXIMETILPENICILINA J01CE08 BENZATINA BENCILPENICILINA	J01CE09 PENICILINA PROCAINA J01CE10 FENOXIMETILPENICILINA BENZATINA J01CE30 COMBINACIONES	
	J01CF PENICILINAS RESISTENTES A LA BETA LACTAMASA	J01CF01 DICLOXACILINA J01CF02 CLOXACILINA		
	J01CG INHIBIDORES DE LA BETA LACTAMASA	J01CG01 SULBACTAM J01CG02 TAZOBACTAM		
	J01CR COMBINACIONES DE PENICILINAS, INCLUYENDO INHIBIDORES DE LA BETA LACTAMASA	J01CR02 AMOXICILINA E INHIBIDORES DE LA BETA LACTAMASA J01CR04 SULTAMICILINA J01CR05 PIPERACILINA E INHIBIDORES DE LA BETA LACTAMASA		
J01D OTROS ANTIBACTERIANOS BETA LACTAMICOS	J01DB CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACION	J01DB01 CEFALEXINA J01DB03 CEFALOTINA J01DB04 CEFAZOLINA	J01DB05 CEFADROXILO J01DB08 CEFAPIRINA J01DB09 CEFRADINA	
	J01DC CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACION	J01DC01 CEFOXITINA J01DC02 CEFUROXIMA J01DC03 CEFAMANDOL J01DC04 CEFACLOR	J01DC06 CEFONICIDA J01DC09 CEFMETAZOL J01DC10 CEFPROZILLO J01DC12 CEFMINOX	
	J01DD CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACION	J01DD01 CEFOTAXIMA J01DD02 CEFTAZIDIMA J01DD03 CEFsulODINA J01DD04 CEFTRIAXONA J01DD07 CEFTIZOXIMA J01DD08 CEFIXIMA	J01DD12 CEFOPERAZONA J01DD13 CEFPODOXIMA J01DD14 CEFTIBUTENO J01DD16 CEFDITORENO J01DD52 CEFTAZIDIMA E INHIBIDORES DE LA BETA LACTAMASA	
	J01DE CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACION	J01DE01 CEFEPIMA J01DE02 CEFPIROMA		
	J01DF MONOBACTAMICOS	J01DF01 AZTREONAM		
	J01DH DERIVADOS DEL CARBAPENEM	J01DH02 MEROPENEM J01DH03 ERTAPENEM J01DH04 DORIPENEM J01DH51 IMPENEM Y CILASTATINA J01DH52 MEROPENEM Y VABORBACTAM		
	J01DI OTRAS CEFALOSPORINAS	J01DI01 CEFTOBIPROL MEDOCARILLO J01DI02 CEFTAROLINA FOSAMILO J01DI54 CEFTOLOZANO E INHIBIDORES DE LA BETA LACTAMASA		
	J01E SULFONAMIDAS Y TRIMETOPRIMA	J01EA TRIMETOPRIMA Y DERIVADOS	J01EA01 TRIMETOPRIMA	
		J01EC SULFONAMIDAS DE ACCION INTERMEDIA	J01EC01 SULFAMETOXAZOL J01EC02 SULFADIAZINA	
		J01EE COMBINACIONES DE SULFONAMIDAS Y TRIMETOPRIMA, INCLUYENDO DERIVADOS	J01EE01 SULFAMETOXAZOL Y TRIMETOPRIMA J01EE02 SULFADIAZINA Y TRIMETOPRIMA J01EE04 SULFAMOXOL Y TRIMETOPRIMA J01EE05 SULFADIMIDINA Y TRIMETOPRIMA J01EE07 SULFAMERAZINA Y TRIMETOPRIMA	
J01F MACROLIDOS, LINCOSAMIDAS Y ESTREPTOGRAMINAS		J01FA01 ERITROMICINA J01FA02 ESPIRAMICINA J01FA03 MIDECAMICINA J01FA06 ROXITROMICINA J01FA07 JOSAMICINA	J01FA09 CLARITROMICINA J01FA10 AZITROMICINA J01FA13 DIRITROMICINA J01FA15 TELITROMICINA	
	J01FF LINCOSAMIDAS	J01FF01 CLINDAMICINA J01FF02 LINCOMICINA		
	J01FG ESTREPTOGRAMINAS	J01FG02 QUINUPRISTINA/DALFOPRISTINA		

J01G AMINOGLUCOSIDOS ANTIBACTERIANOS	J01GA ESTREPTOMICINAS	J01GA01 ESTREPTOMICINA	
	J01GB OTROS AMINOGLUCOSIDOS	J01GB01 TOBRAMICINA J01GB03 GENTAMICINA J01GB04 KANAMICINA	J01GB06 AMIKACINA J01GB07 NETILMICINA J01GB08 SISOMICINA
J01M QUINOLONAS ANTIBACTERIANAS	J01MA FLUOROQUINOLONAS	J01MA01 OFLOXACINO J01MA02 CIPROFLOXACINO J01MA03 PEFLOXACINO J01MA04 ENOXACINO J01MA06 NORFLOXACINO	J01MA09 ESPARFLOXACINO J01MA11 GREPAFLOXACINO J01MA12 LEVOFLOXACINO J01MA13 TROVAFLOXACINO J01MA14 MOXIFLOXACINO
	J01MB OTRAS QUINOLONAS	J01MB01 ROXOXACINO J01MB02 ACIDO NALIDIXICO J01MB03 ACIDO PIROMIDICO	J01MB04 ACIDO PIPEMIDICO J01MB05 ACIDO OXOLINICO J01MB06 CINOXACINO
J01R COMBINACIONES DE ANTIBACTERIANOS	J01RA COMBINACIONES DE ANTIBACTERIANOS	J01RA03 CEFUROXIMA, COMBINACION CON OTROS ANTIBACTERIANOS J01RA04 ESPIRAMICINA, COMBINACION CON OTROS ANTIBACTERIANOS J01RA05 LEVOFLOXACINO Y ORNIDAZOL J01RA06 CEFEPIME Y AMIKACINA J01RA08 TETRACICLINA Y OLEANDOMICINA	J01RA09 OFLOXACINO Y ORNIDAZOL J01RA10 CIPROFLOXACINO Y METRONIDAZOL J01RA11 CIPROFLOXACINO Y TINIDAZOL J01RA12 CIPROFLOXACINO Y ORNIDAZOL J01RA13 NORFLOXACINO Y TINIDAZOL
J01X OTROS ANTIBACTERIANOS	J01XA GLICOPEPTIDOS ANTIBACTERIANOS	J01XA01 VANCOMICINA J01XA02 TEICOPLANINA J01XA04 DALBAVANCINA	
	J01XB POLIMIXINAS	J01XB01 COLISTINA J01XB02 POLIMIXINA B	
	J01XC ESTEROIDES ANTIBACTERIANOS	J01XC01 ACIDO FUSIDICO	
	J01XD DERIVADOS IMIDAZOLICOS	J01XD01 METRONIDAZOL J01XD03 ORNIDAZOL	
	J01XE DERIVADOS DEL NITROFURANO	J01XE01 NITROFURANTOINA	
	J01XX OTROS ANTIBACTERIANOS	J01XX01 FOSFOMICINA J01XX02 XIBORNOL J01XX04 ESPECTINOMICINA J01XX07 NITROXOLINA	J01XX08 LINEZOLID J01XX09 DAPTOMICINA J01XX10 BACITRACINA J01XX11 TEDIZOLID
J02 ANTIMICOTICOS PARA USO SISTEMICO			
Subgrupo farmacológico (nivel ATC3)	Substancia química (nivel ATC5)	Grupo químico (nivel ATC4)	
J02A ANTIMICOTICOS PARA USO SISTEMICO	J02AA ANTIBIOTICOS	J02AA01 AMFOTERICINA B LIPOSOMAL B	
	J02AB DERIVADOS IMIDAZOLICOS	J02AB01 MICONAZOL J02AB02 KETOCONAZOL	
	J02AC DERIVADOS TRIAZOLICOS	J02AC01 FLUCONAZOL J02AC02 ITRACONAZOL J02AC03 VORICONAZOL J02AC04 POSACONAZOL J02AC05 ISAVUCONAZOL	
	J02AX OTROS ANTIMICOTICOS PARA USO SISTEMICO	J02AX01 FLUCITOSINA J02AX04 CASPOFUNGINA J02AX05 MICAUFUNGINA J02AX06 ANIDULAFUNGINA	

Anexo 5. Clasificación de los antimicrobianos, Documento de política de antiinfecciosos HUVH (2015)

Disponible: https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Pol%C3%ADtica%20antiinfecciosos%20-%20gener%202015%20V_2,0.pdf

	MANUAL	CODI	DATA	VERSIÓ
	Política d'antiinfecciosos		Gener 2015	2.0
	Creació/Modificació			Pàgina: 8

Classificació dels antibiòtics en pediatria

I – ANTIINFECCIOSOS D'ÚS RESTRINGIT (RESERVA)	
Ia – Seguiment obligat a les 48 h	Ib- Seguiment periòdic del consum
cloramfenicol daptomicina ertapenem fidaxomicina linezolid tigeciclina ceftarolina (pendent d'avaluació)	cefepima colistina (parenteral) doxiciclina imipenem meropenem

II – ANTIINFECCIOSOS AMB POSSIBLE IMPACTE ECOLÒGIC, TOXICITAT O COST ELEVAT	
amikacina (parenteral) aztreonam cefotaxima ceftazidima ceftriaxona ciprofloxacina	gentamicina (parenteral) levofloxacina piperacil·lina-tazobactam teicoplanina tobramicina (parenteral) vancomicina

III – ANTIINFECCIOSOS D'ÚS LLIURE	
Antibiòtics β -lactàmics	
Penicil·lins d'espectre reduït penicil·lina G benzatina (parent.) penicil·lina G procaïna (parent.) penicil·lina G sòdica (parent.) penicil·lina V (oral) Penicil·lins d'ampli espectre amoxicil·lina (oral) ampicil·lina (parent.) amoxicil·lina i àc. clavulànic (oral i parent.) sulbactam (parent.) Penicil·lins antiestafilocòccics cloxacil·lina (oral i parent.)	Cefalosporines 1a gen. cefalexina (oral) cefazolina (parent.) Cefalosporines 2a gen. cefuroxima (parent.) cefuroxima-axetil (oral) cefotaxina (parent.)
Aminoglicòsids	Macròlids
neomicina (oral) paromomicina (oral)	azitromicina (oral i parent.) claritromicina (oral) eritromicina (oral i parent.)
Anaerobicides	Altres antiinfecciosos
dindamicina (oral i parent.) metronidazol (oral i parent.)	fosfomicina-trometamol (oral) norfloxacina rifampicina (oral i parent.) sulfadiazina (oral) sulfasalazina (oral) trimetoprim-sulfametox. (oral i parent.)

