



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

IMPACTO DE INTERVENCIONES EDUCATIVAS COMO PARTE DE UN PROGRAMA PARA EL USO OPTIMIZADO DE ANTIMICROBIANOS

David Ernesto Salcedo Torres

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia
2019

IMPACTO DE INTERVENCIONES EDUCATIVAS COMO PARTE DE UN PROGRAMA PARA EL USO OPTIMIZADO DE ANTIMICROBIANOS

David Ernesto Salcedo Torres

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Medicina Interna

Director:

Doctor Juan Pablo Osorio Lombana

Codirector:

Doctor Carlos Humberto Saavedra Trujillo

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2019

(Dedicatoria)

A mi familia, novia, amigos y todos mis profesores, que han contribuido y motivado a seguir siempre hacia adelante y jamás rendirme.

Agradecimientos

A mis padres por el apoyo brindado, compartir mis ilusiones y sueños. Por ser el principal motor que mueve mi ser.

A mi abuela, quien es una de las personas que más admiro en mi vida, por todas sus enseñanzas.

A Mónica, quien me ha acompañado y apoyado durante la residencia. Por su ayuda para sacar adelante este proyecto.

Al Doctor Carlos Humberto Saavedra Trujillo, un admirable maestro dedicado a los estudiantes, de quien he aprendido lecciones valiosas que guardare para mi vida profesional y personal.

Al Doctor Juan Pablo Osorio Lombana, de quien admiro su dedicación a la academia, y el querer ser mejor cada día, quien ha sido un gran guía en la realización de este proyecto.

Contenido

	Pág.
1. Lista de tablas y figuras.....	3
2. Lista de abreviaturas.....	4
3. Resumen.....	5
4. Resumen en inglés.....	6
5. Introducción	7
6. Justificación	11
7. Marco teórico.....	12
8. Objetivos.....	23
9. Materiales y métodos	25
10. Resultados.....	31
11. Discusión.....	39
12. Limitaciones	40
13. Conclusiones.....	41
14. Referencias.....	42

1. Lista de tablas y figuras

Pág.

Tabla 1: Características generales de las prescripciones.....	32
Tabla 2: Cumplimiento de la a guía de infección de vías urinarias institucional por mes.....	34
Tabla 3: Análisis bivariado del cumplimiento a la guía de infección de vías urinarias por Período.....	35
Tabla 4: Consumo promedio por antibiótico periodos antes y después hospitalización (no UCI) DDD.....	38
Tabla 5: Consumo promedio por antibiótico periodos antes y después Unidad de cuidado Crítico.....	38
Tabla 6: Consumo promedio por antibiótico periodos antes y después.....	38
Figura 1: Porcentaje de cumplimiento a la guía de infección de vías urinarias institucional...	34
Figura 2: Motivos de no cumplimiento a la guía de infección de vías urinarias institucional por periodo.....	36
Figura 3: Consumo de antibióticos área de hospitalización (no UCI) en DDDs.....	37
Figura 4: Consumo de antibióticos área UCI en DDDs.....	37

2. Lista de abreviaturas

Abreviatura	Término
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
<i>PROA</i>	Programa para el uso Optimizado de Antimicrobianos
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
IDSA	Infectious disease society of America
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America
OMS	Organización Mundial de la salud
GREBO	Grupo para el control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá
ATC	Anatómica, Terapéutica Química

3. Resumen

Objetivo: Evaluar los efectos de la implementación de estrategias educativas post prescripción, sobre la calidad de la prescripción en pacientes hospitalizados y el consumo antibiótico.

Materiales y métodos: Estudio cuasi experimental, de tipo antes y después, no controlado, evaluando el impacto de intervenciones educativas, sobre las prescripciones y consumo de antibióticos, Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, hospitalizados, recibiendo tratamiento antibiótico parenteral para infección urinaria,

Resultados: Se incluyeron 231 pacientes en el estudio, 103 pacientes para el periodo antes de la intervención (febrero y marzo de 2019) 41 pacientes del mes de abril, mes durante el cual se inició la intervención y 87 para el periodo después de la intervención (mayo y junio de 2019). El consumo promedio de todos los antibióticos observados, en el periodo antes, correspondiente al área de hospitalización fue de 5.34 dosis diarias definidas (DDD) y en Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) de 19.72 DDDs, y en el periodo después fue de 5.27 DDDs en el área no UCI y en UCI 14.33 DDDs, con un valor de p en 0.982 y 0.705 respectivamente. Durante el periodo antes en el área de hospitalización el cumplimiento de la guía para el tratamiento de infección de vías urinarias fue 58.82%, en UCI del 55.55%, y en los dos 58.25%, mientras que en el periodo del después el cumplimiento fue del 67,60% para hospitalización, 68,75% en unidad de cuidado crítico, y del 67,81% de ambos, con unos resultados de p de 0.258, 0.429 y 0.175 respectivamente, al comparar las diferencias en los porcentajes de los periodos correspondientes al antes y después.

Conclusiones: Después de las intervenciones educativas aumentó el porcentaje de cumplimiento a la guía institucional, y disminuyó el consumo antibiótico, diferencias que

fueron estadísticamente no significativas, lo cual puede estar en relación con el tiempo de observación y tamaño de la muestra.

Palabras clave: Intervenciones educativas, prescripciones, cumplimiento a la guía, consumo de antibióticos, hospitalización y UCI

4. Resumen en ingles

Objective: Evaluate the effects of the implementation of post-prescription educational strategies, on the quality of prescription in hospitalized patients and antibiotic consumption.

Methods:

Quasi-experimental, before and after study, uncontrolled, evaluating the impact of educational interventions, on antibiotics prescriptions and consumption. Including patients over 18 years of age, hospitalized, receiving parenteral antibiotic treatment for urinary infection.

Results:

Patients were included in the study, 103 patients for the period before the intervention (February and March 2019), 41 patients for the month of April, month during which the intervention began and 87 patients for the after the intervention period (May and June 2019). The average consumption of all antibiotics observed, in the before period, corresponding to the hospitalization area was 5.34 defined daily doses (DDDs) and in Intensive Care Unit (ICU) 19.72 DDDs, and in the after period it was 5.27 DDDs in the hospitalization area (non-ICU) and 14.33 DDDs in ICU, with a p value of 0.982 and 0.705 respectively. During the before period in the hospitalization (non ICU) area, the compliance to the institutional guideline for the treatment of urinary tract infection was 58.82%, 55.55% in the ICU, and 58.25% in both areas, while in the after period the compliance was 67.60% for hospitalization area (non ICU), 68.75% in the ICU and 67.81% in both, with p values of 0.258, 0.429 and 0.175 respectively, comparing the differences in the percentages of before and after periods.

Conclusions: After educational interventions, the percentage of compliance with the institutional guideline increased, and antibiotic consumption decreased, differences that

were statistically non-significant, which may be related to the observation time and sample size.

Keywords: Educational interventions, prescriptions, compliance to the guideline, antibiotic consumption, hospitalization and ICU

5. Introducción

Con la introducción de la terapia antibiótica, el desarrollo de selección natural en los microorganismos y la evolución de los mismos, se han generado múltiples mecanismos de resistencia bacteriana, produciendo pérdida de la sensibilidad natural a los antibióticos y transmisión de los diferentes mecanismos de resistencia entre especies bacterianas (1,2). La pérdida de sensibilidad a los antimicrobianos se ha resuelto parcialmente mediante el desarrollo de nuevos grupos farmacológicos o modificación de los previamente existentes, sin embargo, no es posible mantener este modelo a largo plazo (3).

La disminución de la eficacia de la terapia antibiótica se ha convertido en un problema de la atención en salud, cada vez es más complicado acertar en la elección empírica del tratamiento, en especial en pacientes con infecciones graves, lo que conduce a peores resultados clínicos (4). Esta situación se ha denominado “*crisis antibiótica*” y se considera un preludio de una era “*post antibiótica*” (5); con el aumento de la resistencia bacteriana en una proporción mayor al desarrollo de nuevos antibióticos, se espera que este escenario empeore en los próximos años, convirtiéndose en un problema de salud pública y un reto en la investigación farmacéutica. (6–8). Acorde a los datos de los centros para el control y prevención de enfermedades (CDC), se considera la aparición de gérmenes resistentes una crisis a nivel mundial, en Europa se documentan 25 mil muertes anualmente a causa de la resistencia antibiótica y en los Estados Unidos más de 23 mil muertes anuales(9).

La aparición de bacterias resistentes se ve favorecida por la presión selectiva (fuerza externa que reduce el éxito de reproducción de algunos individuos en la población), ocasionada por la exposición a los antibióticos (10), la intensidad con la que ocurre este

evento se ha relacionado en algunos estudios con el volumen consumido de antimicrobianos (11,12).

Existe evidencia que asocia el uso inapropiado de antibióticos con un mayor consumo de antimicrobianos y el aumento de la resistencia bacteriana (13–15).

Los antibióticos son uno de los medicamentos más utilizados en los hospitales, con prescripciones entre el 25 al 40% de los pacientes (16) y representan aproximadamente el 30 % del presupuesto de farmacia a nivel hospitalario (17). El uso de antibióticos de manera intrahospitalaria se puede mejorar en 30% al 50% de los casos (18–20), las principales razones de esta elevada cifra incluyen: el desconocimiento de la epidemiología local, la sensación de seguridad excesiva por parte del prescriptor, la cual se puede ver representada en tratamientos prolongados o innecesarios; y el requerimiento de formación específica y actualizada para la selección y posología del antimicrobiano adecuado (21).

La actividad del antibiótico es obtenida a un costo de desarrollar resistencia por el patógeno y existe una importante interrelación entre el huésped, el microorganismo y los antimicrobianos, lo que hace que la prescripción de antibióticos sea una decisión compleja (22)

6. Justificación

La apropiada prescripción de los antibióticos es necesaria ya que dependiendo del uso de estos medicamentos se puede disminuir la aparición de cierto tipo de microorganismos resistentes, mejorar el pronóstico de los pacientes y disminuir la probabilidad de presentar efectos adversos relacionados (3). Adicionalmente, el elevado número de antimicrobianos disponibles, la necesidad de interpretar la información microbiológica y la creciente complejidad clínica en la evaluación de los pacientes, hace entendible la dificultad de la toma de decisiones en esta área, traducido en tratamientos inapropiados, sub-óptimos o no indicados (23).

Existen estrategias dirigidas a atenuar el problema; las cuales se han dividido en 3 componentes: favorecer y agilizar el desarrollo y comercialización de nuevos antimicrobianos, optimizar los mecanismos de control de la infección en los centros sanitarios y optimizar del uso de los antimicrobianos (3).

Es imperativo desarrollar e identificar medidas costo efectivas, encaminadas al apropiado uso de antimicrobianos, las cuales permitan mejorar los posibles desenlaces clínicos de los pacientes, disminuir los gastos para el sistema de salud y probablemente disminuir la aparición de gérmenes multirresistentes (24).

En Colombia pueden ser útiles estudios que midan la eficiencia de intervenciones educativas como parte de un PROA, dado que documentar evidencia que identifique intervenciones de bajo costo y efectivas, soportaría el uso de estas intervenciones en el futuro.

Los programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) son esenciales para mejorar el uso de antibióticos en el ámbito hospitalario, proporcionando a los prescriptores las herramientas necesarias para determinar una terapia efectiva, con la menor cantidad de eventos adversos y probablemente disminución de la aparición de resistencia a los antimicrobianos.

El presente estudio busca evaluar el efecto de intervenciones educativas, como parte de un PROA en un hospital universitario de tercer nivel, medidas que serán implementadas de manera post-prescripcional.

7. Marco teórico

ESTADO DEL ARTE

Los programas institucionales de optimización de tratamientos antibióticos (PROA), denominados en inglés “*antimicrobial stewardship programs*”, donde el término “*stewardship*” hace referencia a la responsabilidad de cuidar u organizar algo que no es propio (3), se definen como un esfuerzo mantenido en una institución sanitaria para optimizar el uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados con la intención de mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizar los efectos adversos asociados al uso de antimicrobianos (incluyendo aparición de gérmenes resistentes y control de infecciones) y garantizar la utilización de tratamientos costo-eficaces (25).

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA por sus siglas en inglés) y las guías de la Sociedad Americana de Epidemiología del Cuidado de la Salud (SHEA) de 2016, recomiendan, con un nivel de recomendación fuerte a favor,

incluir la pre-autorización de prescripción y las revisiones post-prescripcionales con retroalimentación en los PROA, con el fin de reducir el uso de antibióticos en el contexto clínico (26). Sin embargo, no todas las instituciones disponen de la cantidad de recursos para implementar ambas estrategias, es por ello que se han desarrollado estudios comparándolos, demostrando que las intervenciones post-prescripcionales con revisión y retroalimentación tienen mayor impacto en la disminución de días de terapia antibiótica (27). La auditoría prospectiva con intervención y retroalimentación ha demostrado disminuir el número de prescripciones inapropiadas, disminución en las tasas de infecciones por *Clostridium difficile*, y las tasas de infecciones nosocomiales causadas por Enterobacterias multiresistentes (28,29). En los estudios realizados, las intervenciones que han llevado a estos desenlaces se han comunicado de manera escrita y verbal a los prescriptores (30).

El desarrollo de programas institucionales de optimización de tratamientos antibióticos (PROA), denominados en inglés “*antimicrobial stewardship programs*”, han mostrado ahorro en el consumo de antibióticos (30); estudios reportan disminuciones de la duración de la terapia antibiótica entre 0.6 a 3.3 días y disminución en los gastos a nivel hospitalario mensuales entre el 12 hasta el 73% lo que se considera tiene un valor para la gerencia sanitaria actual, que tiene el reto de ser eficiente (31)(32), tanto en hospitales universitarios como en centros comunitarios (30).

Acorde a la Organización mundial de la salud (OMS) y su registro de consumo a nivel mundial de antibióticos, reportan una gran variación en la cantidad y tipo de antibióticos consumidos, siendo en algunos países muy alto sugiriendo un sobre uso, y en otros países bajo, lo cual podría indicar acceso limitado, y con base en los datos recolectados confirman la necesidad de reforzar las políticas que aseguren un uso apropiado de antimicrobianos, y la implementación de PROAs (33).

Desde el año 2015, la OMS adoptó un plan de acción global, con 5 objetivos principales, mejorar el conocimiento y entendimiento de la resistencia antimicrobiana, fortalecer la vigilancia e investigación, disminuir la incidencia de infecciones, optimizar el uso de medicamentos antimicrobianos y asegurar una inversión sustentable en contener la resistencia a los antimicrobianos, específicamente en relación con el cuarto punto solicitan proveer PROAs que monitoricen y promuevan un uso de antimicrobianos acorde a estándares internacionales en orden de asegurar la correcta escogencia del medicamento y su dosis con base en la evidencia(34).

Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana a los antibióticos fue descrita en paralelo con el primer uso antibiótico, y un nexo entre la exposición y la resistencia fue reconocido a final de los años 40s. Hoy en día alrededor del mundo se han descrito gérmenes multidrogo resistentes, como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, con varios clones de estos microorganismos, resistentes a agentes de última línea como es la colistina, creándose una situación problemática en algunos hospitales para algunos pacientes (35).

El aumento en la aparición de microorganismos multidrogo resistentes, lleva a una de dos consecuencias: incremento en la proporción de terapias antimicrobianas inapropiadas o a un mayor consumo de antibióticos de amplio espectro (36), lo que a su vez genera un círculo vicioso entre el consumo de antibióticos y la aparición de nuevos gérmenes resistentes a estos antibióticos de amplio espectro (35). La prevalencia de gérmenes resistentes a carbapenémicos y colistina se encuentra en ascenso, impactando en morbilidad, mortalidad y costos hospitalarios, especialmente en la Unidad de cuidados intensivos (37)(38).

El uso de antimicrobianos es un determinante clave para la selección de bacterias resistentes. La exposición acumulada, especialmente a carbapenémicos, aumenta

la probabilidad de aparición de portadores de organismos multidrogo resistentes (39).

Existen diferentes factores de riesgo asociados a la aparición de gérmenes multidrogo resistentes, incluyendo exposición a antibióticos (en los últimos 90 días), duración de la hospitalización, uso de dispositivos invasivos, inmunosupresores y colonización en el hospital y en la comunidad (40). La asociación entre el consumo antibiótico y la resistencia bacteriana ha sido documentada en hospitales, unidades de cuidado de adultos mayores, instalaciones de cuidado primario, en múltiples países (41).

Las amenazas más serias en UCI, incluyen Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, Enterobacterias resistentes a carbapenémicos, o desrepresión AmpC, *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, *Pseudomonas aeruginosa* multidrogo resistente, y *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (42).

En la capital colombiana se dispone de registros del comportamiento de la resistencia por parte del Grupo para el Control de la Resistencia Antimicrobiana en Bogotá (GREBO), encontrando que los microorganismos más frecuentemente aislados (servicios de hospitalización y unidades de cuidado crítico) corresponde a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. Lo más relevante es el aumento en el porcentaje de resistencia en especial a carbapenémicos por parte de *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. La mayor preocupación actualmente es *Pseudomonas aeruginosa* ya que se han observado niveles de resistencia a carbapenémicos del 20% aproximadamente y además se reportan casos de resistencia a colistina. Al evaluar la frecuencia de beta lactamasas de espectro extendido en Enterobacterias se detecta que ha aumentado en comparación con el año previo (2015) (24% en *K. pneumoniae* y 16% en *E. coli*), lo que conlleva a que deben mantenerse la sospecha de infección por microorganismos que expresan esta betalactamasa teniendo en cuenta factores de riesgo. En Gram positivos, se observa también

cambio en porcentajes de resistencia, por una parte *S. aureus* el cual es uno de los microorganismo más frecuente, ha presentado un leve aumento de la frecuencia de resistencia a meticilina (43).

Programas de optimización de tratamiento de antibióticos

Para los PROA se han descrito un gran variedad de estrategias: grupos multidisciplinarios, educación médica en prescripción de antimicrobianos, ciclos de antibióticos, restricción del uso de antibióticos, terapias combinadas, optimización de dosis y conversión de administración parenteral a oral(44). Todas estas pueden clasificarse en 3 grupos: educativas, destinadas a la formación de prescriptores (basadas en guías de práctica clínica y protocolos institucionales) y en algunos casos pacientes; restrictivas, las cuales son interpretadas generalmente como limitantes para la autonomía del prescriptor (por ejemplo: formatos para la formulación, pre autorizaciones y alertas electrónicas); de ayuda a la prescripción, desencadenadas al momento de realizar la prescripción del antimicrobiano (por ejemplo aplicaciones en dispositivos electrónicos, ayudas o información en la historia clínica)(3). Con el fin de reducir la prescripción excesiva de antibióticos, se han comparado los resultados de las medidas restrictivas y las no restrictivas; un metanálisis que incluyó 89 estudios (45), encontró que las medidas restrictivas son más rápidas, soportando su uso en contexto de una necesidad urgente para disminuir las prescripciones excesivas, sin ser estadísticamente superiores para mejorar la prescripción de antibióticos. Finalmente, las medidas restrictivas se equiparán con las no restrictivas después de 6 meses de implementación (45).

En el contexto del paciente crítico se han desarrollado y estudiado principalmente dos estrategias respecto a la optimización del uso de antibiótico: la primera consiste en la instauración de un tratamiento empírico y la reducción del espectro antibiótico una vez se ha identificado un microorganismo; esta estrategia es conocida como desescalamiento. Diversos estudios han demostrado que es una medida segura,

sin diferencias en la mortalidad, y con menores recurrencias en el grupo de desescalamiento (46). La segunda estrategia es la rotación de antibióticos, respecto a la cual se disponen de estudios contradictorios en cuanto a la disminución de bacterias multirresistentes, especialmente cuando se trata de bacilos Gram negativos (47,48). Hoy en día no se recomienda (3).

Componentes Educativos a incluir en el PROA en UCI

Los PROA en el caso de pacientes críticamente enfermos, representados principalmente por la implementación de guías específicas, educación focalizada a la mejora en escogencia, dosificación y duración de la terapia antibiótica en orden para mejorar resultados, disminuye el desarrollo de resistencia (35).

Componentes sugeridos como PROA específicos de UCI (35):

- Mejorar comunicación entre el laboratorio y el grupo clínico
- Registro y uso la información acerca de la resistencia local, para el desarrollo de guías locales de tratamiento antibiótico
- Acercamiento multidisciplinario (especialista en enfermedades infecciosas, microbiólogos, farmacéuticos, médicos de cuidado intensivo, enfermeras)
- Discusión semanal de casos
- Educación específica y entrenamiento a médicos de la UCI, que incluyan los siguientes temas:
 - Buena calidad en la toma de muestras biológicas, para aislamiento de microorganismo
 - Selección de antimicrobiano empírico acorde a escenario clínico (Examen clínico, sospecha de sitio de infección, factores de riesgo para germen resistente, epidemiología local)
 - Parámetros farmacocinéticos y fármacodinámicos de los agentes antimicrobianos usados
 - Desescalamiento terapéutico

- Reducción sistemática de la duración del tratamiento antibiótico acorde evolución clínica o cinética de biomarcadores (ejemplo: procalcitonina)
- Monitorización y retroalimentación, de la prescripción de antimicrobianos y los patrones de resistencia.

1.1 Programas institucionales de optimización de tratamientos antibióticos

Los PROA deben incluir siempre actividades e intervenciones educativas, lo que contribuye a la formación continuada y mejoran procesos de gestión en la institución, considerándose dentro de los programas de calidad (49). Las principales áreas para la organización de actividades educativas sobre la utilización de antibióticos en los hospitales son: principios del buen uso de antibióticos, consecuencias del uso inadecuado de antibióticos, epidemiología local, espectro y seguridad de los principales antibióticos, diagnóstico etiológico de los principales síndromes de las enfermedades infecciosas, tratamiento antibiótico empírico y optimización posterior del mismo, duración de los tratamientos antibióticos, optimización de la dosificación de antimicrobianos, uso de antibióticos en profilaxis quirúrgica (3).

En los PROA se deben establecer objetivos clínicos, microbiológicos, y económicos e indicadores para monitorizar cada uno de estos parámetros (45,50), con el fin de evaluar el impacto de las medidas establecidas. Es fundamental que las instituciones monitoricen el consumo de antibióticos y las resistencias bacterianas, dado que esta información es esencial para detectar problemas susceptibles de corrección (3).

Calidad de prescripción

Lo apropiado de un tratamiento hace referencia a la actividad del medicamento frente al patógeno causal de la infección de acuerdo a los resultados de microbiología (3), respecto a considerar un tratamiento como inapropiado, se

considera aquel que es probable que tenga muy poco o ninguno beneficio para el paciente o su uso supere el riesgo al beneficio(51).

La evaluación de la calidad de prescripción puede ser transversal (en un día concreto), determinando el porcentaje de prescripciones adecuadas o inadecuadas, o longitudinal (a lo largo de toda la prescripción), midiendo los días de tratamiento inadecuado y los días de tratamientos innecesarios. Para comparar la calidad de las prescripciones se tomará como patrón de referencia, las recomendaciones de los protocolos institucionales, o en su defecto las guías de práctica clínica nacionales o internacionales (3). Se determinará entonces un tratamiento como apropiado a aquel que es activo frente al patógeno causal de la infección y adecuado si además de ser apropiado, es correcto en dosificación, duración y vía de administración, siguiendo las recomendaciones vigentes (3), que en el caso de este estudio se usaran las recomendaciones de la guía de práctica clínica para infección de vías urinarias institucional.

Se ha demostrado que el tratamiento antibiótico acorde a guías de práctica clínica (internacionales) disminuye la mortalidad en pacientes que ingresan a la UCI con infecciones graves como neumonía adquirida en la comunidad o meningitis (52). La implementación de protocolos locales, ha demostrado disminuir la duración del tratamiento antibiótico, sin un impacto sobre la mortalidad en este escenario, lo que demuestra que la adherencia a las recomendaciones de los protocolos institucionales son estrategias seguras, aunque los estudios no han demostrado una disminución de la mortalidad (53,54).

Medición del consumo de antibióticos

La medición del consumo de antibióticos, permite monitorizar la evolución del consumo de antimicrobianos en la institución de forma global o por áreas, por grupos de fármacos e incluso comparar instituciones entre sí. La unidad de medida más empleada es la dosis diaria definida (DDD), cuya definición corresponde a la dosis media de mantenimiento diaria de un fármaco utilizado para su principal

indicación en el adulto, permite establecer comparaciones de manera generalizada, pero presenta limitaciones en población pediátrica, con enfermedad renal y con enfermedad hepática (55,56).

El número de DDDs es un cálculo obtenido de multiplicar la cantidad de medicamento dispensado, por un factor de conversión. Cada medicamento tiene un factor de conversión determinado acorde al sistema de clasificación DDD/ATC (Anatómica, Terapéutica Química), sistema coordinado por la Organización mundial de la salud (OMS). Para la expresión de los datos, se han establecido tasas, en el caso de pacientes hospitalizados corresponde a DDD por 100 paciente - día, donde un día (cama) es definido como un día durante el cual una paciente es confinado a una cama y pasa la noche en el hospital (57)

8. Objetivos

1.2 Objetivo General

Evaluar los efectos de la implementación de estrategias educativas post prescripción, sobre el consumo y la prescripción apropiada de antimicrobianos en una institución de tercer nivel, en pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección de vías urinarias.

1.3 Objetivos Específicos

- 1.3.1 Medir el porcentaje de cumplimiento a la guía de práctica clínica institucional de las prescripciones antes y después de la implementación de las intervenciones educativas,
- 1.3.2 Identificar las razones más frecuentes de prescripciones no adheridas a la guía de la institución.
- 1.3.3 Evaluar el impacto sobre el consumo de los antibióticos de interés, midiendo la dosis media de mantenimiento diaria del fármaco (cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenémicos y quinolonas), antes y después de la implementación de las intervenciones educativas como parte del PROA.

9. Materiales y métodos

Diseño del estudio

Estudio cuasi experimental, de antes-después, no controlado.

Población

Pacientes mayores de 18 años, hospitalizados en el Hospital Universitario Nacional, con diagnóstico de infección de vías urinarias en tratamiento antibiótico parenteral.

Tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se tomó como referencia el estudio de Cisneros JM y colaboradores(58), por ser similar al estudio a realizar, en el cual se midió de manera trimestral el porcentaje de prescripciones de antibióticos inapropiadas al inicio de la instauración de un PROA, encontrando una diferencia del 26% en las proporciones de las prescripciones catalogadas como inapropiadas (disminuyeron). Se calculó el tamaño de la muestra con el programa EPIDAT versión 3.1 con una confianza 95%, un error tipo I de 0.05 y una potencia del 80%. Se requiere un tamaño de 53 mediciones emparejadas, para demostrar una asociación estadísticamente significativa.

Criterios de Selección

Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años
- Hospitalizados (incluyendo Unidad de cuidados intermedios e intensivos)
- Recibiendo tratamiento antibiótico empírico parenteral para infección de vías urinarias

Criterios de Exclusión

- Información clínica incompleta, con pérdida mayor del 10%.

Lugar de ejecución del estudio

El estudio se realizó en los servicios de hospitalización y unidades de cuidados intensivos adultos de un hospital de tercer nivel del Bogotá

Definición de variables

Cumplimiento de la prescripción

Antibiótico activo frente al patógeno causal de la infección, correcto en dosificación, duración, y vía de administración, que sigue las recomendaciones vigentes de tratamiento de acuerdo a la guía de práctica clínica institucional.

Motivo de no cumplimiento de la prescripción

Razón por la que se considera la prescripción no se encuentra acorde a las recomendaciones de la guía institucional (Ausencia de infección, no efectivo para el espectro empírico, farmacocinética desfavorable para la indicación, dosis errada, combinación no indicada, posible efecto adverso, daño colateral)

Consumo antibiótico

Dosis diaria definida por 100 días cama en el hospital (DDD)

Área de hospitalización

Área donde fue realizada la prescripción evaluada (hospitalización o unidad de cuidado crítico)

Complicación de la infección de vías urinarias

Pacientes con alteración anatómica o funcional del tracto urinario o comorbilidades, se considera cursan con infección de vías urinarias complicada

Clasificación de la infección de vías urinarias

Tipo de compromiso que presenta el paciente (infección de vías urinarias alta o baja).

Sexo

Condición orgánica que diferencia masculino de femenino

Antibiótico formulado

Nombre específico del antibiótico

Intervenciones educativas

La intervención se dirigió al personal prescriptor o involucrado directamente en la prescripción, incluyendo médicos hospitalarios y residentes de los servicios de medicina interna.

La intervención consistió en la realización grupos focales, reuniones con idealmente máximo 15 personas, con un moderador (el investigador), encargado de dirigir la discusión del tema, con el objetivo de brindar información relevante y actualizada desde el punto de vista terapéutico, con socialización de las recomendaciones respecto al tratamiento de primera línea para infección de vías urinarias complicada y no complicada, con un aprendizaje basado en problemas (casos clínicos). Se suministró información con su respectiva bibliografía, con base conceptual la guía institucional y los estudios que soporten las recomendaciones aportadas. Se utilizaron medios audiovisuales por medio de presentaciones de power point, y evaluaciones escritas abiertas en cada caso

clínico respecto a cada decisión terapéutica, con una posterior retroalimentación e interacción entre los integrantes del grupo. Todo el material educativo, fue revisado y avalado por el grupo del programa de uso optimizado de antibióticos del Hospital Universitario Nacional. La guía institucional de práctica clínica para el tratamiento de infección de vías urinarias, corresponde a una adopción de la guía “EAU guidelines on Urologica Infections” de la asociación Europea de Urología del 2018(59).

Recolección de la información y procesamiento

La información se recolectó a partir de la revisión de las historias clínicas, para la identificación de cada caso de infección de vías urinarias se utilizó el censo institucional de los médicos hospitalarios, en el cual se registran diariamente los diagnósticos de cada paciente hospitalizado. Se incluyeron como criterios de búsqueda, todo paciente mayor de 18 años, con diagnóstico de infección de vías urinarias, pielonefritis, sepsis de origen urinario y cistitis de presunto origen infeccioso, recibiendo antibiótico parenteral de manera empírica.

El servicio de farmacia del Hospital Universitario Nacional suministro los datos del consumo mensual de cada uno de los antibióticos observados en el estudio. No se recolectaron datos personales de los pacientes, los datos se almacenaron codificados, y se tabularon en un archivo de Excel.

La recolección y registro de datos se realizó por el investigador y la verificación de los datos digitados, como parte de un control de calidad se realizó por un ayudante en investigación externo, obteniendo una doble verificación de los datos registrados.

La medición de las variables se realizó de manera mensual tanto en el área de hospitalización como unidad de cuidado crítico, para completar un periodo total de

recolección correspondiente a 2 meses antes, un mes durante el cual se inició la intervención y 2 meses después.

Análisis de datos

Se realizó un análisis inicial descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables categóricas se describen en medidas de frecuencia y porcentajes y las variables continuas se describen por medio de medias aritméticas.

Se calcularon las proporciones de las prescripciones de antibióticos consideradas como adheridas y no adheridas a la guía institucional para el diagnóstico y tratamiento para infección de vías urinarias de los periodos antes y después, se calcularon las DDDs de cada uno de los antibióticos a estudio y se obtuvo el promedio del consumo total, durante el periodo de observación antes y después de la intervención. Los datos recolectados de la intervención se compararon usando la prueba de Chi cuadrado para las variables categóricas y la prueba de T Student para las cuantitativas, se aplicó la prueba de normalidad de Shapiro Wilk. Considerando una p estadísticamente significativa en ambos casos menor de 0.05.

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico electrónico computarizado SPSS v. 22 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, versión 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) Con licencia para la Universidad Nacional de Colombia.

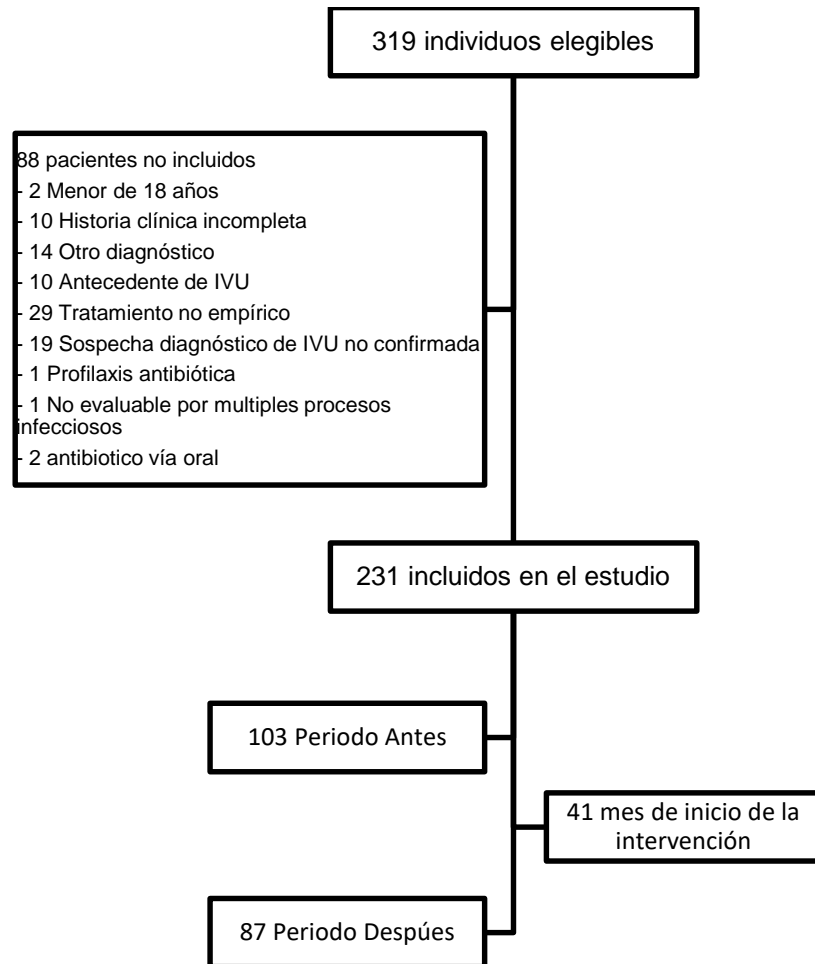
Consideraciones éticas

De acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 en su artículo 11, esta propuesta de investigación se considera con riesgo mínimo, no se modifican directamente las conductas médicas, ni se realiza ninguna intervención directa sobre el paciente, la intervención se realiza sobre los prescriptores.

En ningún momento se modifican las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, por lo que se considera seguro para el paciente. El estudio no recopila datos personales de pacientes, se recolecta la información acerca de decisiones sobre prescripciones y medición de consumo de medicamentos. No se registran y por tanto no se revelan datos de forma individual y se presentará la información de una serie de conductas sobre un grupo de pacientes.

El manejo de los registros de la historia clínica y demás documentos consultados, se realizará bajo las más estrictas normas de confidencialidad, con aprobación de los comités institucionales de investigación y ética.

10. Resultados



Se realizó la intervención en el Hospital Universitario Nacional con disponibilidad aproximada de 230 camas incluyendo el área de hospitalización y unidad de cuidado crítico, la cual inició el 17 de abril de 2019, con una última intervención el 13 de junio de 2019, y un total de 48 médicos a los cuales se les aplicó la intervención y 5 encuentros como grupos focales.

Se incluyeron un total de 231 pacientes en el estudio, del total de historias revisadas potencialmente elegibles, no se incluyeron al estudio 88 pacientes.

103 pacientes hacen parte al periodo antes de la intervención (febrero y marzo de 2019) 41 pacientes del mes de abril (no incluido en los periodos antes y después, ya que durante ese mes se inició la intervención), 87 para el periodo después de la intervención (mayo y junio 2019).

Del todas las prescripciones, 192 corresponden a pacientes del área de hospitalización (no UCI), siendo el prescriptor más frecuente en esta área, medicina general con un total de 129 prescripciones y el antibiótico más frecuentemente prescrito fue la cefazolina con 104 formulaciones (ver tabla 1).

Tabla 1. Características generales de las prescripciones

	Febrero	Marzo	abril	Mayo	Junio
Pacientes analizados - n	55	48	41	56	31
Pacientes hombres n (%)	16 (29,09)	25 (52,08)	17 (41,46)	25 (44,64)	14 (45,16)
Prescripción en hospitalización (no UCI) n (%)	45 (81,81)	40 (83,33)	36 (87,80)	42 (75,00)	29 (93,54)
– Medicina general	32 (71,11)	28 (70,00)	30 (83,33)	25 (59,52)	14 (48,27)
– Medicina Interna	10 (22,22)	10 (25,00)	5 (13,88)	14 (33,33)	11 (37,93)
– Urología	1 (2,22)	2 (5,00)	5 (13,88)	2 (4,76)	4 (13,79)
– Cirugía general	2 (4,44)	--		1 (2,38)	--
IVU complicada n (%)	40 (72,72)	44 (91,66)	31 (75,60)	48 (85,71)	27 (87,09)

IVU alta n (%)	44 (80,00)	42 (87,50)	33 (80,48)	51 (91,07)	27 (87,09)
Antibiótico					
– Ampicilina sulbactam	3 (5,45)	6 (12,50)	--	6(10,71)	2 (6,45)
– Piperacilina tazobactam	16 (29,09)	9 (18,75)	11 (26,82)	13 (23,21)	10 (32,25)
– Cefazolina		22 (45,83)			
– Cefalotina	27 (49,09)	--	23 (56,09)	27 (48,21)	5 (16,12)
– Ceftriaxona	--	3 (6,25)	--	1 (1,78)	2 (6,45)
– Cefepime	5 (9,09)	2 (4,16)	2 (4,87)	4 (7,14)	3 (9,67)
– Meropenem	2 (2,63)		--	--	--
– Ertapenem		4 (8,33)			6 (19,35)
– Ciprofloxacina	1 (1,81)	1 (2,08)	5 (12,19)	5 (8,92)	2 (6,45)
– Gentamicina	--	1 (2,08)	--	--	--
	1 (1,81)	--	--	--	1 (3,22)
	--	--	--	--	--

Durante el periodo antes se documentó un cumplimiento de la guía para el tratamiento de infección de vías urinarias del 58.82% en el área de hospitalización (no UCI) y en la UCI del 55.55%, y el porcentaje en las dos áreas es de 58.25%, mientras en el periodo del después el cumplimiento fue del 67,60% para hospitalización, 68,75% en unidad de cuidado crítico, y del 67,81% de ambos, con unos resultados de p de 0.258, 0.429 y 0.175, respectivamente de las diferencias en los porcentajes de los periodos comprendidos entre antes y después (ver tabla 2 y 3).

Tabla 2. Cumplimiento a la guía de infección de vías urinarias institucional por mes

Área/mes	Febrero	Marzo	abril	Mayo	Junio
Hospitalización (no UCI) – n (%)	26 (57.77%)	24 (60%)	26 (72.22%)	27 (64.28%)	21 (72.41%)
UCI – n (%)	6 (60%)	4 (50%)	4 (80%)	9 (64.28%)	2 (100%)
Hospitalización (no UCI) y UCI – n (%)	32 (58.18%)	28 (58.33%)	30 (73.17%)	36 (64.28%)	23 (74.19%)

Figura 1. Porcentaje de cumplimiento a la guía de infección de vías urinarias institucional

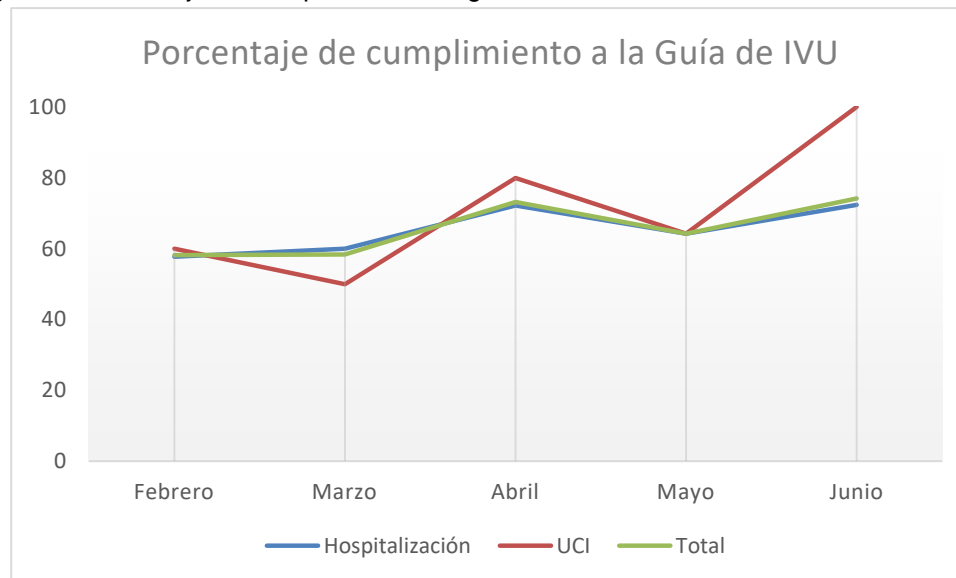
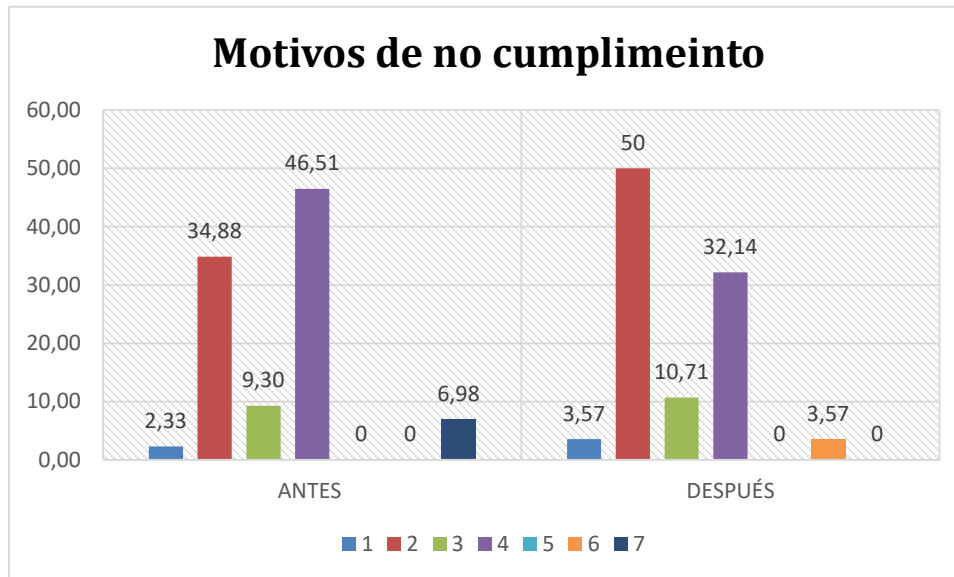


Tabla 3. Análisis bivariado de cumplimiento a la guía de infección de vías urinarias por período

Área/período	Antes	Después	Valor de p
Hospitalización (no UCI) – n (%)	50 (58.82%)	48 (67.60%)	0.258
UCI – n (%)	10 (55.55%)	11 (68.75%)	0.429
Hospitalización (no UCI) y UCI – n (%)	60 (58.25%%)	59 (67.81%)	0.175

El motivo más frecuente de no cumplimiento en el periodo antes fue una dosis errada, correspondiente al 46,51% de los casos, mientras en el periodo de después, la principal causa de no cumplimiento corresponde a la prescripción de antibióticos no efectivos para el espectro empírico (figura 2).

Figura 2. Motivos de no cumplimiento a la guía de infección de vías urinarias institucional por periodo



Ausencia de infección (causa 1), no efectivo para el espectro empírico o por resistencia del aislamiento (causa 2), farmacocinética desfavorable para la indicación (causa 3), dosis errada (causa 4), combinación no indicada (causa 5), posible efecto adverso (causa 6), daño colateral (causa 7)

El consumo promedio de antibióticos medidos en DDD en el periodo antes, correspondiente al área no UCI fue de 5.34, y en el periodo después de la misma área fue de 5.27, con diferencias con un valor de p en 0.982. El consumo de DDD en el área de UCI durante el periodo de antes fue de 19.72, y en el periodo después de 14.33, con un valor de p 0.705 (ver tabla 4, 5 y 6).

Figura 3. Consumo de antibióticos área de hospitalización (no UCI) en DDDs

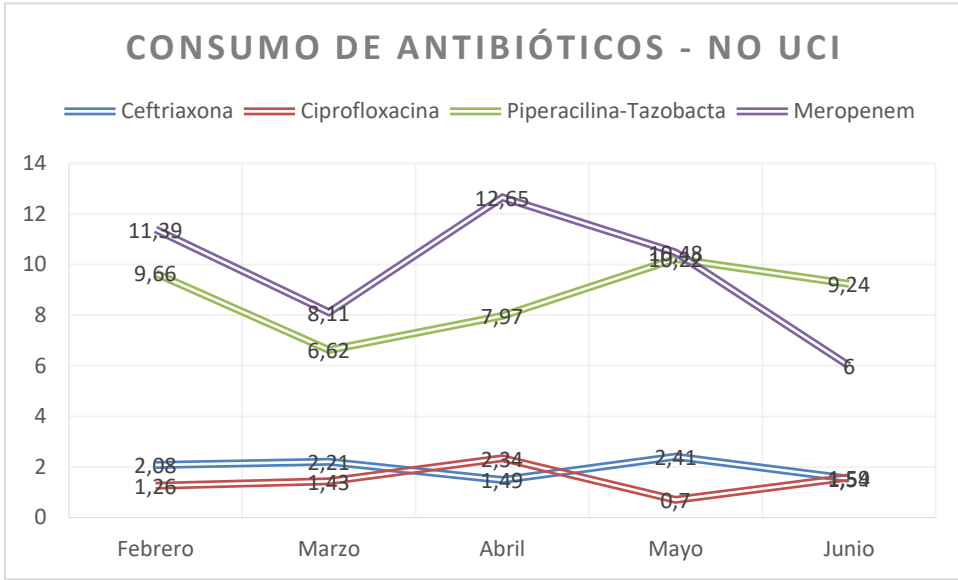


Figura 4. Consumo de antibióticos área UCI en DDDs

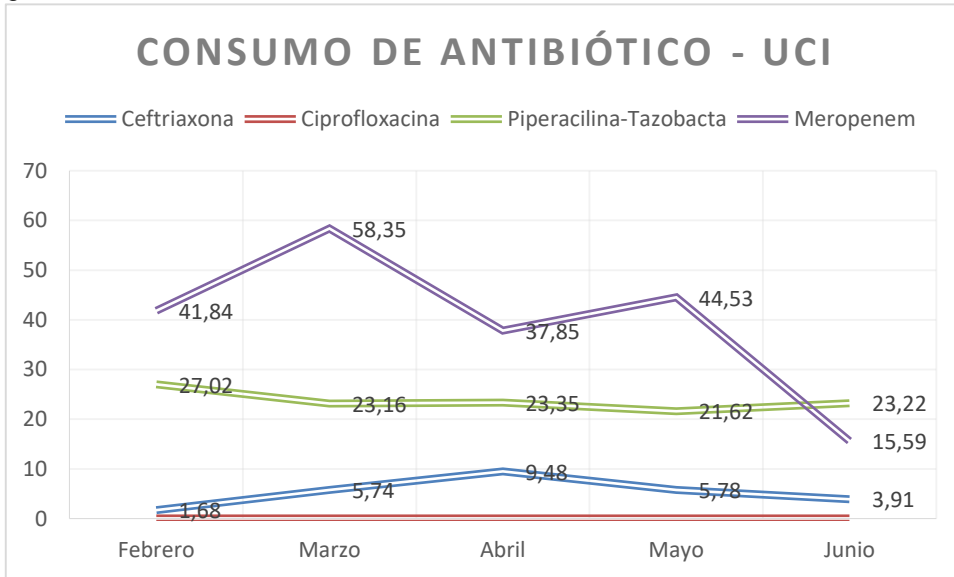


Tabla 4. Consumo promedio por antibiótico periodos antes y después hospitalización (no UCI) DDDs

Periodo/ Antibiótico	Ceftriaxona	Ciprofloxacina	Meropenem	Piperacilina tazobactam
Antes	2.14	1.34	9.75	8.14
Después	1.97	1.14	8.24	9.73

Tabla 5. Consumo promedio por antibiótico periodos antes y después Unidad de cuidado crítico

Periodo/ Antibiótico	Ceftriaxona	ciprofloxacina	Meropenem	Piperacilina tazobactam
Antes	3.71	0.00	50.09	25.09
Después	4.84	0.00	30.06	22.42

Tabla 6. Consumo promedio por antibiótico periodos antes y después

Área/consumo por periodo	Media DDDs antes	Media DDDs después	Valor de p
Hospitalización (no UCI)	5.34	5.27	0.982
UCI	19.72	14.33	0.705

11. Discusión

Nuestro estudio evidencia que la implementación de intervenciones educativas como parte de un programa de uso racional de antibióticos, presentó un aumento de los porcentajes de prescripciones con cumplimiento a la guía institucional desde el primer mes, y al final del periodo del después este aumento fue de 9.56%, comparando tanto el área de hospitalización como el área de UCI y la diferencia de promedio de DDDs al comparar los periodos de antes y después fue de 0,027 DDDs en el área de hospitalización (no UCI) y de 5.39 DDDs en UCI, sin embargo, estos hallazgos en el análisis estadístico no presentaron diferencias significativas.

Cisneros J, et al. Reportan que las prescripciones apropiadas para el tratamiento empírico antes de intervenciones educativas fueron el 44.9% (en nuestro caso fue del 58.25%), y al completar un trimestre presento un aumento de 10.1% en estas prescripciones apropiadas, un valor similar al reportado en nuestro estudio.

Múltiples estudios reportan, respecto a la introducción de programas para uso optimizado de antimicrobianos han demostrado beneficios, tanto en pacientes críticamente enfermos como aquellos en el área general de hospitalización(60). En relación con estos resultados y comparando el tiempo de observación total, el número de pacientes y la magnitud de las intervenciones es significativamente menor, respecto a la literatura publicada de similares características, estudios recientes con miles pacientes incluidos y con periodos de observación de varios años, han presentado diferencias estadísticamente significativas de las intervenciones realizadas como parte de un programa de uso racional de antibióticos, disminuyendo las DDDs después de su implementación, así como los costos a nivel institucional (61).

La mayoría de las intervenciones de los PROA se han asociado con una disminución del consumo tanto en antibióticos de interés como en general. Sin embargo el restringir el uso de ciertos antibióticos se ha asociado con un incremento compensatorio de antibióticos de uso no restringido, un fenómeno descrito como “apretar el globo” (62). En nuestro estudio se puede observar una tendencia similar, dado que el promedio del consumo general fue menor después de las intervenciones, pero al comparar el consumo específico de algunos antibióticos se pudo observar por ejemplo que mientras disminuía el consumo de meropenem, aumentaba el consumo de piperacilina tazobactam.

Un hallazgo a resaltar es el hecho que las intervenciones educativas modifican los motivos de no cumplimiento a la guía institucional a través del tiempo, como se pudo observar en el estudio, información que puede integrarse a los planes de intervenciones de educación a futuro.

Estudios con mayor poder tienen evidencia consistente del beneficio de la implementación de intervenciones educativas, sin embargo, generalmente requieren un alto nivel de organización con un personal entrenado y con un amplio despliegue logístico para la aplicación y desarrollo de las diferentes estrategias, usualmente multimodales. Es por esto que estos programas educativos pueden requerir una inversión inicial, la cual por lo general termina siendo costo efectiva para la mayoría de instituciones en las cuales se aplican(61).

12. Limitaciones

El tiempo de intervención fue corto en comparación con otros estudios, lo cual puede influir en el impacto de la intervención sobre la población observada. Así mismo se contó con una muestra pequeña de pacientes, limitando el poder del estudio.

13. Conclusiones

Las intervenciones educativas como parte de un programa de uso racional de antibióticos aplicadas durante un periodo de tiempo inferior a 3 meses, caracterizadas por reuniones en grupos focales, con discusión de problemas y casos clínicos, con el objetivo de suministrar información al personal médico encargado o en relación directa con la formulación de antibióticos, después de su aplicación se presentó una disminución en el porcentaje de prescripciones adheridas respecto al periodo antes de la intervención, de igual forma se disminuyó el consumo antibiótico, al evaluar estas diferencias no mostraron cambios estadísticamente significativos en un periodo de observación de 5 meses, la tendencia aparenta ser mejorar la calidad de la prescripción y disminuir el consumo antibiótico. Es probable que se requiera un tiempo de intervención mayor, con un mayor número de intervenciones y probablemente una muestra más grande, ya que estudios previos han mostrado ser efectivos mejorando la calidad de la prescripción y reduciendo costos. Las deficiencias en áreas conocimiento referentes al uso optimizado de antimicrobianos son prevalentes, y dado la gravedad del problema de resistencia a antibióticos, programas educacionales deben ser desarrollados.

14. Referencias

1. Clatworthy AE, Pierson E, Hung DT. Targeting virulence : a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nat Chem Biol.* 2007;3(9):541-8.
2. Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance : A Population Perspective. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(4):347-54.
3. 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. *Farmacia Hospitalaria.* 2012;30(1):22.e1–22.e23.
4. European Center for Diseases Control. The bacterial challenge : time to react. 2009.
5. Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(Suppl. 1):i29-36.
6. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad Bugs , No Drugs : No ESKAPE ! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1-12.
7. Infectious Diseases Society of America (IDSA). The 10 x ' 20 Initiative : Pursuing a Global Commitment to Develop 10 New Antibacterial Drugs by 2020. *Clin Infect Dis.* 2010;50(8):1081-3.
8. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Combating Antimicrobial Resistance : Policy Recommendations to Save Lives. *Clin Infect Dis.* 2011;52(Suppl 5):S397-428.
9. CDC. Global Health - Infographics - Antibiotic Resistance The Global Threat [Internet]. 2018. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/oms-amr-amc-report-2016-2018/en/
10. Boeckel TP Van, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010 : an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(8):742-50.
11. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections among Patients in the Emergency Department. *N Engl J Med.* 2006;355:666-74.
12. Laxminarayan R, Heymann D. Challenges of drug resistance in the developing world. *BMJ.* 2012;344:1-4.

13. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabó-Pallás T, Cayuela-Dominguez A, Marquez-Vacaro JA, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis : a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(2):436-41.
14. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of Inappropriate Antimicrobial Therapy Results in a Fivefold Reduction of Survival in Human Septic Shock. *Chest.* 2009;136(5):1237-48.
15. Davey PG, Marwick C. Appropriate vs . inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:15-21.
16. Informe, EPINE. Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España. Sociedad Española de Medicina Preventiva, salud pública e higiene. 2011;
17. John JF, Fishman N. Programmatic Role of the Infectious Diseases Physician in Controlling Antimicrobial Costs in the Hospital. *Clin Infect Dis.* 1997;24:471-85.
18. William E, Bennett J V. Antibiotic Usage in Seven Community Hospitals. *JAMA.* 1970;213(2):264-7.
19. Apisarnthanarak A, Danchaivijitr S, Khawcharoenporn T, Limsrivilai J, Warachan B, Bailey TC, et al. Effectiveness of Education and an Antibiotic-Control Program in a Tertiary Care Hospital in Thailand. *Clin Infect Dis.* 2006;42:768-75.
20. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med.* 2003;163:972-8.
21. Powers JH. Risk Perception and Inappropriate Antimicrobial Use : Yes , It Can Hurt. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1350-3.
22. Pulcini C, Gyssens IC. How to educate prescribers in antimicrobial stewardship practices. *Virulence.* 2013;4(2):192-202.
23. Isturiz RE. Optimizing antimicrobial prescribing. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36(S3):S19-22.
24. Rzewuska M, Charani E, Clarkson JE, Davey PG, Duncan EM, Francis JJ, et al. Prioritizing research areas for antibiotic stewardship programmes in hospitals: a behavioural perspective consensus paper. *Clin Microbiol Infect.* 2018;25(2):6-11.
25. Macdougall C, Polk RE. Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(4):638-56.
26. 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(10):e51-e77.

27. 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(5):537-43.
28. Didiodato G, Mcarthur L. Evaluating the Effectiveness of an Antimicrobial Stewardship Program on Reducing the Incidence Rate of Healthcare- Associated Clostridium difficile Infection : A Non-Randomized , Stepped Wedge , Single- Site , Observational Study. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157671.
29. Solomon DH, Houten L Van, Glynn RJ, Baden L, Curtis K, Schragger H, et al. Academic Detailing to Improve Use of Broad-Spectrum Antibiotics at an Academic Medical Center. *Arch Intern Med*. 2001;161(15):1897-902.
30. 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(2):159-77.
31. Pisonero Socias JJ, Guanche Garcell H, Mir Narbona I, Enseñat Sánchez R, Fiterre Lancis I, García Arzola B. Implementación de un programa de control de antibióticos a nivel hospitalario: Efecto económico. *Rev Cubana Cir [Internet]*. 2014;53(1):52-9.
32. Lee CF, Cowling BJ, Feng S, Aso H, Wu P, Fukuda K, et al. Impact of antibiotic stewardship programmes in Asia: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(4):844-51.
33. World Health Organization. WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption [Internet]. 2018. p. 113. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/oms-amr-amc-report-2016-2018/en/
34. WHO. WHO methodology for a global programme on surveillance of antimicrobial consumption [Internet]. 2014. p. 1-44. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/WHO_AMCsurveillance_1.0.pdf
35. Bassetti M, De Waele JJ, Eggimann P, Garnacho-Montero J, Kahlmeter G, Menichetti F, et al. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Med*. 2015;41(5):776-95.
36. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance , inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock : a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2014;18:596.
37. Bassetti M, Kollef MH, Poulakou G. Principles of antimicrobial stewardship for bacterial and fungal infections in ICU. *Intensive Care Med*. 2017;43(12):1894-7.
38. Álvarez-Lerma F, Grau S, Echeverría-Esnal D, Martínez-Alonso M, Pilar Gracia-Arnillas M, Pablo Horcajada J, et al. A before-and-after study of the effectiveness of

- an antimicrobial stewardship program in critical care. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(4).
39. Barbier F, Luyt CE. Understanding resistance. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):2080-3.
 40. Martín-Loeches I, Diaz E, Vallés J. Risks for multidrug-resistant pathogens in the ICU. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(5):516-24.
 41. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(15):E34763-70.
 42. De Waele JJ, Akova M, Antonelli M, Canton R, Carlet J, De Backer D, et al. Antimicrobial resistance and antibiotic stewardship programs in the ICU: insistence and persistence in the fight against resistance. A position statement from ESICM/ESCMID/WAAAR round table on multi-drug resistance. *Intensive Care Med.* 2018;44(2):189-96.
 43. Boletín GREBO. 2016;9:ISSN 2027-0860.
 44. Bertollo LG, Lutkemeyer DS, Levin AS. Are antimicrobial stewardship programs effective strategies for preventing antibiotic resistance? A systematic review. *Am J Infect Control.* 2018;46(7):824-36.
 45. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD003543.
 46. Morel J, Casotto J, Jospé R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management . A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care.* 2010;14(6):R225.
 47. Raineri E, Crema L, Zoppo SD, Acquarolo A, Pan A, Carnevale G, et al. Rotation of antimicrobial therapy in the intensive care unit : impact on incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29:1015-24.
 48. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bui N, Pereyre S, et al. Strategy of antibiotic rotation: Long-term effect on incidence and susceptibilities of Gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2003;31(7):1908-14.
 49. Donabedian, A. Evaluating the Quality of Medical Care. *Milbank Q.* 2005;83:691-729.
 50. Ramsay C, Brown E, Hartman G, Davey P. Room for improvement : a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing On behalf of the joint BSAC / HIS Working Party on Optimization of Antibiotic. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:764-71.

-
51. Smith DRM, Dolk FCK, Pouwels KB, Christie M, Robotham J V., Smieszek T. Defining the appropriateness and inappropriateness of antibiotic prescribing in primary care. *Antimicrob Chemother.* 2018;73(suppl_2):ii11-8.
 52. Álvarez Lerma F, Sierra Camerino R, Álvarez Rochac L, Rodríguez Colomo Ó. Política de antibióticos en pacientes críticos. *Med Intensiva.* 2010;34(9):600-8.
 53. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2001;29(6):1109-15.
 54. Ferrer R, Artigas A, Levy M, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in Process of Care and Outcome After a Multicenter Severe Sepsis Educational Program in Spain. *JAMA.* 2008;299(19):2294-303.
 55. Vander RHS, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries : results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997 – 2002). *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:159-67.
 56. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, Macdougall C. Measurement of Adult Antibacterial Drug Use in 130 US Hospitals : Comparison of Defined Daily Dose and Days of Therapy. *Clin Infect Dis.* 2007;44:664–670.
 57. Hutchinson JM, Patrick DM, Marra F, Ng H, Bowie WR, Heule L, et al. Measurement of antibiotic consumption : A practical guide to the use of the Anatomical Therapeutic Chemical classification and Defined Daily Dose system methodology in Canada. *Can J Infect Dis.* 2004;15(1):29-35.
 58. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clinical Microbiology and Infection.* enero de 2014;20(1):82-8.
 59. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.
 60. Katsios CM, Burry L, Nelson S, Jivraj T, Lapinsky SE, Wax RS, et al. An antimicrobial stewardship program improves antimicrobial treatment by culture site and the quality of antimicrobial prescribing in critically ill patients. *Crit Care.* 5 de noviembre de 2012;16(6):R216.
 61. Álvarez-Lerma F, Grau S, Echeverría-Esnal D, Martínez-Alonso M, Gracia-Arnillas MP, Horcajada JP, et al. A Before-and-After Study of the Effectiveness of an Antimicrobial Stewardship Program in Critical Care. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy [Internet].* 16 de enero de 2018 [citado 29 de julio de 2019];62(4). Disponible en: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.01825-17>
 62. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* junio de 2011;66(6):1223-30.

