

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

La «intervención del tercer día»: análisis de los factores asociados al seguimiento de recomendaciones sobre la prescripción de antibióticos



Lucía García-San Miguel^{a,*}, Javier Cobo^a, José Antonio Martínez^b, Josep Maria Arnau^c, Javier Murillas^d, Carmen Peña^e, Ferran Segura^f, Montserrat Gurguí^g, Juan Gálvez^h, Montserrat Giménezⁱ, Francesc Gudiol^e y el Grupo REIPI[◇]

^a Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic, Barcelona, España

^c Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, España

^e Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^f Servicio de Medicina Interna, Hospital Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^g Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^h Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España

ⁱ Servicio de Microbiología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de febrero de 2013

Aceptado el 23 de septiembre de 2013

On-line el 9 de mayo de 2014

Palabras clave:

Política de antibióticos

Control de antibióticos

Uso prudente de antimicrobianos

PROA

R E S U M E N

Introducción: Los programas de control de uso de antibióticos suelen incluir intervenciones basadas en recomendaciones no impositivas a los prescriptores. Interesa conocer los factores relacionados con la adherencia a las recomendaciones y su funcionamiento en la práctica real.

Métodos: Estudio multicéntrico, controlado y aleatorizado, realizado en 32 unidades de hospitalización. Especialistas en enfermedades infecciosas revisaron, alrededor del tercer día, las prescripciones de antibióticos, estableciendo recomendaciones. Describimos la implantación de la intervención, analizamos los factores asociados al seguimiento de las recomendaciones y el impacto de la intervención.

Resultados: Se realizaron 3.192 intervenciones. Las fuentes de información empleadas para la elaboración de las recomendaciones variaron significativamente entre los centros. En el 65% se recomendó alguna modificación del tratamiento: suspender los antibióticos (47%), modificar la vía de administración (26%), cambiar o variar el número de antibióticos (27%) y cambiar la dosis (5%). En el 75% se recomendó simplificar el tratamiento. La adherencia fue del 68%, con variaciones significativas entre los centros, y fue mayor cuando se recomendó ajuste de dosis o cambio de vía, durante el primer periodo del estudio y cuando las recomendaciones se realizaban, además de por escrito, verbalmente. No se pudo constatar impacto en el consumo de antibióticos ni en la incidencia de patógenos resistentes.

Conclusiones: Una elevada proporción de tratamientos antibióticos son susceptibles de modificación, generalmente hacia la simplificación. La adherencia a las recomendaciones fue elevada, aunque variable, dependiendo del centro, del tipo de recomendación, del periodo del estudio y de que la recomendación se realizara mediante un comentario verbal además de escrito.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

‘Third day intervention’: An analysis of the factors associated with following the recommendations on the prescribing of antibiotics

A B S T R A C T

Introduction: Stewardship programs on the use of antibiotics usually include interventions based on non-compulsory recommendations for the prescribers. Factors related to the adherence to expert recommendations, and the implementation of these programmes in daily practice, are of interest.

Keywords:

Antibiotic policy

Antibiotic use control

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lgsanmiguel@salud.madrid.org (L. García-San Miguel).

◇ Este trabajo ha sido presentado por Lucía García San Miguel como tema de su tesina en el Máster de Salud Pública de la Escuela Nacional de Sanidad (curso 2010-2011). Los integrantes del grupo REIPI se detallan en el anexo 1.

Rational use of antibiotics Stewardship program

Methods: A randomized, controlled, multicentre intervention study was performed in 32 hospitalization units. Antibiotic prescriptions were evaluated by an infectious disease specialist on the third day. We describe the implementation of the intervention, the factors associated with adherence to recommendations, and the impact of the intervention.

Results: A total of 3,192 interventions were carried out. Information sources used to prepare the recommendations varied significantly between centres. A modification was recommended in 65% of cases: withdrawal (47%), change in administration route (26%), change of drugs or number of antibiotics (27%), and change in dose (5%). Simplification of treatment accounted for 75% of all recommendations. Adherence was 68%, with significant differences between hospitals, and higher when the recommendations consisted of a dose adjustment or change of route, during the first intervention period, and also when recommendations were personally commented on, in addition to writing a note in the clinical chart. We did not find any reduction in antibiotic consumption or variation in the incidence of resistant pathogens.

Conclusions: An important proportion of antibiotic prescriptions may be susceptible to improvement, most of them towards simplification. The adherence to the intervention was high, but significant variations at different centres were observed, depending on the type of recommendation, and the study period. Those recommendations that were personally commented on were more followed more than those only written

© 2013 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

Hasta el 50% de las prescripciones de antibióticos en los hospitales son inapropiadas¹⁻⁴. El sobreuso de los antibióticos contribuye a la aparición resistencias bacterianas, produce efectos secundarios y aumenta los costes. En los pacientes con infecciones por patógenos resistentes hay un incremento significativo de la mortalidad, la estancia hospitalaria y los costes, en comparación con los pacientes con infecciones por patógenos sensibles^{5,6}. Para realizar una selección óptima del antimicrobiano y prescribirlo correctamente en la multitud de escenarios que se encuentran en los pacientes hospitalizados se requiere un buen conocimiento de la epidemiología local, de las resistencias bacterianas y, sobre todo, una formación específica y actualizada en enfermedades infecciosas y antibioterapia. La formación y las competencias de la mayor parte de los profesionales de la medicina resultan a menudo insuficientes para llevar a cabo una prescripción óptima de los antimicrobianos, y ello explicaría por qué es frecuente encontrar errores o aspectos mejorables en gran parte de las prescripciones de estos fármacos. Surge así la necesidad de implementar programas de control del uso de antibióticos.

Estos programas de control pueden estar basados en estrategias educativas (que pretenden mejorar la prescripción de antibióticos incrementando la formación de los médicos)⁷⁻¹⁰ y/o restrictivas, que utilizan medidas impositivas para el uso de determinados fármacos⁷. Ambas aproximaciones han demostrado su eficacia en determinados contextos pero muestran limitaciones. Las estrategias educativas suelen tener escaso impacto si se realizan de manera aislada de otras medidas, y las impositivas generan rechazo entre los profesionales, plantean problemas éticos y, en ocasiones, simplemente desplazan el consumo de un grupo de antimicrobianos a otro⁷. Actualmente, la mayor parte de los expertos propone enfoques más integradores, puestos en práctica por equipos multidisciplinares que respetan la libertad del prescriptor y se centran en la optimización y en la calidad del empleo de antibióticos^{7-9,11}.

Determinadas intervenciones han conseguido reducir el gasto¹²⁻¹⁶, las estancias hospitalarias^{13,14} e incluso la mortalidad de ciertas infecciones graves¹⁴. Aunque algunos estudios han comunicado reducciones en las resistencias bacterianas^{16,17}, debe reconocerse que se trata de un objetivo difícil de estudiar metodológicamente. Una revisión reciente muestra que la reducción de la diarrea por *C. difficile* es un beneficio frecuentemente alcanzado con los programas de control de antibióticos¹⁸.

Los objetivos de este estudio fueron describir la implantación, en 9 hospitales españoles, de una intervención no impositiva de asesoría del uso de antibióticos basada en la emisión de recomendaciones, analizar los factores relacionados con la aceptación de las mismas y explorar el posible impacto de la intervención sobre el consumo de antibióticos y ciertos patógenos nosocomiales.

Material y métodos

Ámbito de la intervención

Intervención realizada en 2004 y 2005 en 9 hospitales terciarios españoles: Complejo Asistencial Son Dureta (Palma de Mallorca), Hospital Clínic (Barcelona), Consorci Hospitalari Parc Taulí (Sabadell), Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona), Hospital Vall d'Hebron (Barcelona), Hospital de Bellvitge (Barcelona), Hospital Germans Trias y Pujol (Barcelona), Hospital Ramón y Cajal (Madrid) y Hospital Virgen de la Macarena (Sevilla). Todos los centros participantes pertenecían a la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI). Este espacio de investigación interterritorial estaba encuadrado dentro de las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS) a través del Instituto de Salud Carlos III y el Ministerio de Ciencia e Innovación.

Diseño

Estudio multicéntrico aleatorizado, basado en la revisión de las prescripciones de antibióticos y la elaboración de recomendaciones realizada por especialistas en enfermedades infecciosas. En cada centro se seleccionaron de forma aleatoria 2 o 4 unidades de hospitalización (UH). Una UH es un control de enfermería con 20-30 camas en el que tanto la patología atendida como el personal de plantilla permanecen estables a lo largo del tiempo. El criterio de inclusión para la posterior aleatorización de las UH fue que estuvieran usando un sistema de dispensación de fármacos mediante «unidosis» controlado desde el Servicio de Farmacia. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: servicios pediátricos y nefrología, por la distorsión sobre el cálculo de las dosis diarias definidas (DDD) o en los que hubiera inmunodeprimidos (oncología, hematología, nefrología, así como aquellos con escasa prescripción de antibióticos (psiquiatría, oftalmología, alergología).

Se establecieron 3 periodos de estudio: enero a junio de 2003 (periodo basal, en el que no se realizó ninguna intervención), enero a junio de 2004 (periodo 1) y de enero a junio de 2005 (periodo 2).

Durante el periodo 1, los investigadores de cada centro realizaron la intervención en la mitad de las UH aleatorizadas en su centro, y en el periodo 2 realizaron la intervención en el resto.

Descripción de la intervención y análisis de los factores asociados al seguimiento

El Servicio de Farmacia facilitó a los infectólogos diariamente, de lunes a viernes, un listado con los tratamientos de 3 o más días de duración en las UH participantes en el estudio. El infectólogo, o un investigador del grupo supervisado por el infectólogo de plantilla, revisaron los tratamientos antibióticos del paciente en ese momento, incluidos los pautados con anterioridad o posterioridad a la alerta, y emitieron recomendaciones. Para llevar a cabo las recomendaciones se siguieron los criterios establecidos previamente por el grupo de investigación, resumidos en un documento disponible para todos los participantes. La recomendación se resumió en 4 categorías: la suspensión, el cambio de fármacos, el cambio de la vía de administración o la variación en el número de antibióticos. Se excluyeron los casos en los que el antibiótico pautado era una profilaxis de larga evolución (por ejemplo, cotrimoxazol en inmunodeprimidos), o un tratamiento para una infección crónica, o si ya había sido pautado por un especialista en enfermedades infecciosas. Las recomendaciones se escribieron en una hoja de diferente color que se adjuntó a la historia clínica del paciente. En ocasiones se estableció una recomendación condicionada a la evolución clínica o a algún resultado de pruebas complementarias. Los responsables del paciente decidieron libremente si modificar la pauta prescrita. Los investigadores, al cabo de 2 o 3 días, comprobaron si la recomendación se había seguido o no (accediendo a la historia clínica, registros de farmacia...), retirando de la historia clínica la hoja de la recomendación. De forma adicional, si lo consideraban necesario, podían realizar una segunda recomendación en función de los nuevos datos microbiológicos o la evolución clínica del paciente. En estos casos, la segunda intervención se registró como una nueva intervención.

Para describir la intervención se recogieron las características generales de cada hospital, habitualmente utilizadas para medir la complejidad de los centros hospitalarios: número de camas, peso medio (complejidad de los procesos codificados mediante el conjunto mínimo básico de datos [GDR]), realización o no de trasplantes y si la intervención la realizaba directamente el especialista en enfermedades infecciosas o el médico investigador contratado para el proyecto con la supervisión firmada del infectólogo de plantilla. Del mismo modo, durante la intervención se anotaron las variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes y los detalles del antibiótico pautado (indicación, duración y vía de administración), el tipo de recomendación realizada, las fuentes de información empleadas y si se siguió o no la recomendación por parte de los médicos responsables del paciente. Se denominó tratamiento empírico al realizado únicamente con datos clínicos y epidemiológicos, y el dirigido cuando se disponía de alguna información microbiológica. Englobamos en el término *simplificación* del tratamiento a aquellas recomendaciones consistentes en reducir el número de fármacos, pasar de la vía intravenosa a la oral o suspender el tratamiento.

La descripción de la intervención y del seguimiento de las recomendaciones se hizo comparando las variables cualitativas mediante las pruebas de la Chi cuadrado y de Fisher, y las continuas mediante las pruebas de t de Student o U de Mann Whitney, según siguieran o no la distribución normal. El nivel de significación se estableció en un valor de p bilateral inferior a 0,01.

Las variables del modelo máximo para la regresión logística multivariable con enfoque predictivo se establecieron entre las que se asociaron significativamente a la adherencia a las recomendaciones, según el criterio de los investigadores. En el análisis

de regresión logística se usó la estrategia hacia atrás de acuerdo con el test de Wald. Se comprobó la colinealidad usando el test de Belsey. Todos los análisis estadísticos se realizaron usando el programa SPSS 11.0. Para el cálculo de las odds ratio y sus intervalos de confianza al 95% se usó la calculadora online disponible en www.hutchon.net/ConfidOR.htm

Análisis del impacto de la intervención

Los sujetos del estudio fueron las UH intervenidas. El consumo de antibióticos se midió mediante el cálculo de DDD¹⁹. Los datos sobre el consumo de antibióticos fueron suministrados por los servicios de Farmacia de cada centro. Para el cálculo de los costes se asignó a cada especialidad farmacéutica un precio por unidad según el catálogo de especialidades farmacéuticas de 2005, editado por el consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos en mayo de 2005. Los laboratorios de Microbiología suministraron la información de los patógenos nosocomiales aislados en cualquier muestra clínica en las UH a estudio en los periodos de estudio y de observación. Los patógenos nosocomiales elegidos para este objetivo fueron *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Acinetobacter baumannii* resistente a imipenem, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem, enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *Candida* spp. y casos nuevos de diarrea por *Clostridium difficile*. Para analizar el impacto de la intervención se calcularon las medias y sus intervalos de confianza al 95% de DDD/100 estancias, gasto total de antibióticos/100 estancias, y patógenos resistentes nosocomiales/1.000 estancias, obtenidas en todas las UH en los 3 periodos del estudio (basal, periodo 1 y periodo 2). Se midieron también la mortalidad intrahospitalaria y los reingresos hospitalarios con objeto de descartar que la intervención pudiera condicionar un efecto negativo sobre los resultados clínicos. Para determinar si hubo diferencias entre los distintos periodos, se compararon los intervalos de confianza, de forma visual, mediante gráficos. Los indicadores de las UH intervenidas en el periodo 1 se compararon con los indicadores de las mismas UH antes y después de la intervención (periodos basal y 2), con el objeto de ver si existía algún efecto por la intervención de forma inmediata y también de forma mantenida, tras su suspensión. De manera similar, las UH intervenidas en el periodo 2 se compararon con las mismas UH en los periodos basal y 1, para observar el efecto inmediato de la segunda intervención frente a los periodos no intervenidos.

Aspectos éticos

Antes de llevar a cabo la intervención se solicitó el acuerdo de los servicios implicados y se llevó a cabo una reunión explicando los procedimientos. Todas las recomendaciones fueron efectuadas directamente o supervisadas por infectólogos de plantilla del hospital. Los datos de los pacientes fueron manejados con estricta confidencialidad, de acuerdo con la ley orgánica 15/1999 del 13 de diciembre. El acceso a la base de datos centralizada en Internet se restringió mediante claves a personas autorizadas. La intervención fue aprobada por los comités éticos de cada hospital.

Resultados

Treinta y dos UH (17 del área médica y 15 del área quirúrgica) participaron en el estudio. Se realizaron un total de 3.192 intervenciones (1.542 en el periodo 1 y 1.650 en el periodo 2). En 3.043 casos (95,3%) se hizo una única intervención y en 149 (4,7%) se realizó una segunda intervención.

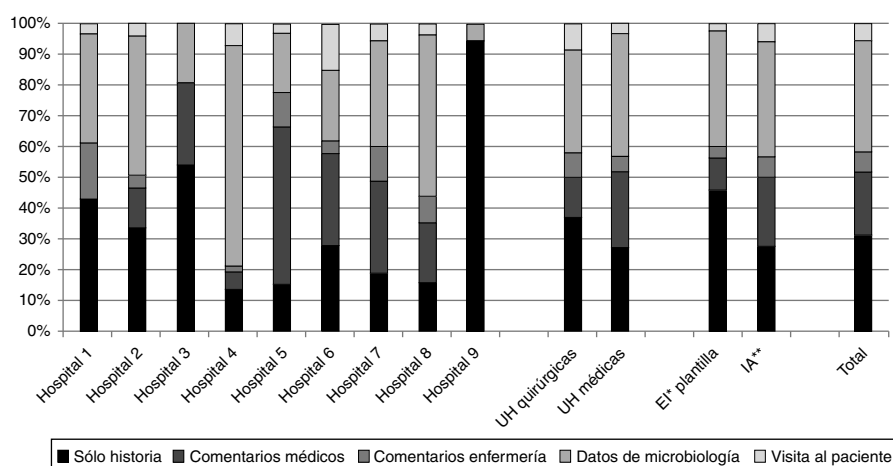


Figura 1. Fuentes de información consultadas para realizar la recomendación. PM: peso medio del hospital (complejidad de los procesos medidos por el conjunto mínimo básico de datos); UH: unidad de hospitalización.

*EI: especialista en enfermedades infecciosas de plantilla.

**IA: investigador asociado al proyecto.

Descripción de los pacientes y de los tratamientos antibióticos

La mediana de edad de los pacientes fue de 68,2 años (rango 6–102) y el índice de Charlson de 2,0 (0–12). Los tratamientos fueron evaluados en una mediana de 3 días después de haber sido prescritos (rango entre 0 y 183). Los antibióticos fueron pautados en el Servicio de Urgencias o en el domicilio (53%), o bien durante el ingreso (47%).

En 2.393 casos (75%) el tratamiento antibiótico fue empírico, en 323 (10%) fue dirigido de acuerdo con la información microbiológica y en 444 casos (14%) se trataba de una profilaxis. La mayoría de los antibióticos (2.162 casos, 69%) se administraban por vía intravenosa, 1.035 (32%) por vía oral y 7 (0,2%) por vía intramuscular.

Para efectuar las recomendaciones, además de consultar la historia clínica, los investigadores utilizaron otras fuentes de información: resultados de laboratorio de microbiología (43,2%), conversaciones con los médicos (22,7%) o el personal de enfermería (8,1%) y visita al paciente (6%). La mayoría de las recomendaciones (77,7%) fueron hechas tan solo por escrito, pero en el 22,1% la recomendación fue también comentada personalmente con el médico responsable. Como puede apreciarse en las figuras 1 y 2, sin embargo, las fuentes de información empleadas y el tipo de interacción con los médicos prescriptores, así como las recomendaciones realizadas verbalmente, variaron considerablemente en los diferentes centros, UH médicas y quirúrgicas intervenidas, y

según el profesional que realizaba la intervención, con un resultado estadísticamente significativo en todas las comparaciones.

En 2.071 casos (64,8%) la recomendación del infectólogo/a consistió en cambiar el tratamiento y/o replantearse el diagnóstico, mientras que en 1.121 casos (35,1%) no se estableció ninguna recomendación específica. En 148 casos se hizo más de una recomendación.

Las recomendaciones de cambio fueron las siguientes: suspender el tratamiento (47,4%), cambiar el tratamiento (19,4%), cambiar el número de antibióticos (7,6%), cambiar la dosis (4,9%), cambiar la vía de administración (26,3%) y realizar una interconsulta formal al infectólogo/a (2,4%). La recomendación consistió en una simplificación del tratamiento (cambio a vía oral, suspensión del antibiótico o reducción del número de antibióticos) en 1.557 casos (75,2% de las recomendaciones).

La frecuencia de cada recomendación fue diferente dependiendo del hospital ($p < 0,001$), y también se observaron diferencias significativas entre UH médicas y quirúrgicas, según la intervención la realizara un investigador asociado al proyecto o un infectólogo de plantilla y según el lugar de la infección (fig. 3).

Análisis de los factores asociados a la adherencia a las recomendaciones del infectólogo

En 1.423 casos de 2.071 (68,3%) en los que se recomendó modificar el tratamiento se siguieron las recomendaciones. Se observó una variación muy grande (entre el 56 y el 91%; $p < 0,001$) según el hospital en el que se realizó el estudio, y también un mayor seguimiento en el primer periodo de intervención comparado con el segundo (76% vs 62%; $p < 0,001$). Por otra parte, algunas recomendaciones fueron más seguidas que otras. Así, el cambio de dosis y de vía de administración fueron las recomendaciones más aceptadas (100 y 87%, respectivamente), mientras que la suspensión del tratamiento fue a la que menos se adhirieron los médicos responsables (64%). La simplificación del tratamiento fue seguida en 1.097 casos de 1.557 (70,5%) Cuando la recomendación fue realizada verbalmente, además de por escrito, el seguimiento fue mayor (79% vs 66%; $p < 0,001$). La adherencia fue mayor ante la recomendación de incrementar el número de antibióticos que ante la de reducirlo (93% vs 69%), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Del mismo modo, cuando se recomendó el cambio de vía de intravenosa a oral fue menos probable que se siguiera la recomendación que cuando se recomendó el paso de vía oral a intravenosa (88% vs 100%).

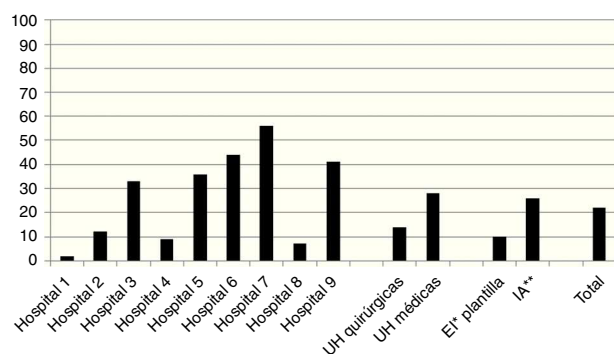


Figura 2. Recomendaciones realizadas verbalmente, además de por escrito, dejando una hoja en la historia clínica.

*EI: especialista en enfermedades infecciosas de plantilla.

**IA: investigador asociado al proyecto.

Tabla 1

Análisis univariable de los factores asociados a la adherencia de las recomendaciones de los infectólogos por parte de los médicos responsables del paciente

Factor	Adherencia, n (%)	No adherencia, n (%)	OR	IC 95%	p
Hospital 1, n = 307	194 (63)	113 (37)	0,06	0,05-0,07	0,024
Hospital 2, n = 365	204 (56)	161 (44)	0,51	0,40-0,64	0,000
Hospital 3, n = 224	204 (91)	29 (9)	5,25	3,29-8,40	0,000
Hospital 4, n = 247	165 (67)	82 (33)	1,31	0,96-1,78	0,490
Hospital 5, n = 197	149 (76)	48 (24)	0,89	0,67-1,20	0,028
Hospital 6, n = 329	233 (71)	96 (29)	1,13	0,87-1,46	0,368
Hospital 7, n = 67	50 (75)	17 (25)	1,35	0,77-2,36	0,288
Hospital 8, n = 237	150 (63)	87 (37)	0,76	0,57-1,01	0,056
Hospital 9, n = 98	74 (75)	24 (24)	1,43	0,89-2,28	0,137
< 800 vs > 800 camas, n = 817	636 (78)	181 (22)	2,08	1,71-2,55	0,000
PM < 1,50 vs > 1,50, n = 1.371	995 (73)	376 (27)	1,69	1,39-2,04	0,000
Trasplante: sin vs con, n = 1.749	1.145 (65)	604 (34)	0,3	0,22-0,42	0,000
UH méd. vs quirúrg., n = 1.111	778 (70)	333 (30)	1,14	0,95-1,38	0,160
Recomendaciones					
Suspender, n = 957	610 (64)	347 (36)	0,63	0,52-0,77	0,000
Cambio número, n = 87	64 (74)	23 (26)	1,27	0,78-2,06	0,338
Cambio vía, n = 402	357 (89)	45 (11)	4,34	3,13-6,02	0,000
Cambio fármacos, n = 260	186 (72)	74 (28)	1,10	0,83-1,48	0,512
Cambio dosis, n = 77	77 (100)				0,000
Simplificación, n = 1.426	1.007 (71)	419 (29)	1,44	1,159-1,79	0,001
Interconsulta, n = 14	10 (71)	4 (29)	0,003	0,002-0,006	1,000
Verbal vs escrita, n = 468	369 (79)	99 (21)	1,95	1,52-2,48	0,000
EI vs IA, n = 1.608	1.145 (71)	463 (29)	1,65	1,33-2,04	0,000
Periodo 1 vs 2, n = 944	721 (76)	223 (24)	1,98	1,63-2,04	0,000

EI: especialista en enfermedades infecciosas de plantilla; IA: investigador asociado al proyecto; PM: peso medio del hospital (complejidad de los procesos medidos por el conjunto mínimo básico de datos); UH: unidad de hospitalización.

Se excluyen los casos con más de una recomendación.

El análisis univariable de los factores asociados al seguimiento de las recomendaciones se resume en la [tabla 1](#).

Modelo de regresión logística multivariable

En el modelo se introdujeron las siguientes variables: los hospitales, el número de camas del hospital (menos de 800 frente a más de 800), el peso medio del hospital (mayor frente a menor de la media de los pesos medios de los 9 hospitales), hospitales con trasplante frente a no trasplante, el periodo de estudio (2004 frente a 2005), recomendaciones realizadas verbalmente frente a las hechas únicamente por escrito, intervención realizada con un investigador asociado o un infectólogo de plantilla, servicios médicos frente a quirúrgicos, recomendaciones de modificación de dosis, cambio de fármacos, suspensión de fármacos y cambio de vía. El valor de referencia elegido para establecer la magnitud de las diferencias encontradas fue el hospital 3, ya que fue el que consiguió los mayores porcentajes de seguimiento a las recomendaciones.

Los resultados de las variables que quedaron asociadas de forma independiente al seguimiento de las recomendaciones se detallan en la [tabla 2](#).

Análisis del impacto de la intervención

No se observaron diferencias significativas entre los periodos de intervención y los previos o posteriores en las distintas UH estudiadas en cuanto al consumo de antibióticos, los costes o la incidencia de patógenos resistentes nosocomiales ([figs. 4 y 5](#)). Tampoco se observaron diferencias en la evolución de los pacientes medida en términos de mortalidad intrahospitalaria y reingresos a los 30 días (datos no mostrados).

Discusión

Nuestro estudio muestra que el 65% de los tratamientos antibióticos prescritos en el hospital son susceptibles de intervenciones de mejora cuando se evalúan alrededor del tercer día de

Tabla 2

Modelo final de la regresión logística multivariable, de las variables asociadas de forma independiente con el seguimiento de las recomendaciones. Las categorías de referencia son el hospital 3 (91% de adherencia a las recomendaciones) y el seguimiento de las recomendaciones

Variable	OR (IC 95%)	p
Hospital 3		0,000
Hospital 1	0,2 (0,1-0,3)	0,000
Hospital 2	0,1 (0,1-0,2)	0,000
Hospital 4	0,2 (0,1-0,2)	0,000
Hospital 5	0,2 (0,1-0,4)	0,000
Hospital 6	0,2 (0,1-0,3)	0,000
Hospital 7	0,2 (0,1-0,4)	0,000
Hospital 8	0,2 (0,1-0,3)	0,000
Hospital 9	0,2 (0,1-0,4)	0,000
Periodo 1	0,5 (0,4-0,6)	0,000
Verbalmente	1,7 (1,3-2,2)	0,000
Modificación dosis	25 (7,1-100)	0,000
Modificación de vía	2,2 (1,7-2,9)	0,000

la prescripción. La mayor parte de las recomendaciones consiste en simplificaciones del tratamiento, y en el 69% de los casos los médicos aceptan las recomendaciones efectuadas por expertos en enfermedades infecciosas.

Sin embargo, llama la atención que, a pesar de haber utilizado los mismos criterios para la elaboración de las prescripciones y de emplear un procedimiento común estandarizado, se hayan encontrado variaciones notables entre los distintos hospitales, tanto en el modo de realizarla como en el grado de adherencia a las recomendaciones. Así, cada equipo parece tener un «modo o estilo de hacer» diferente, y destacan las diferencias en cuanto a la comunicación de los infectólogos con los prescriptores. Mientras que en un hospital solo hablaron con los médicos sobre la prescripción revisada en el 1% de los casos, en otro era una práctica habitual (64%). Creemos importante subrayar este hecho, ya que en la literatura médica sobre política de antibióticos se atribuyen efectos a diferentes intervenciones cuya puesta en práctica puede variar radicalmente según quién lleve a cabo y quién reciba la intervención.

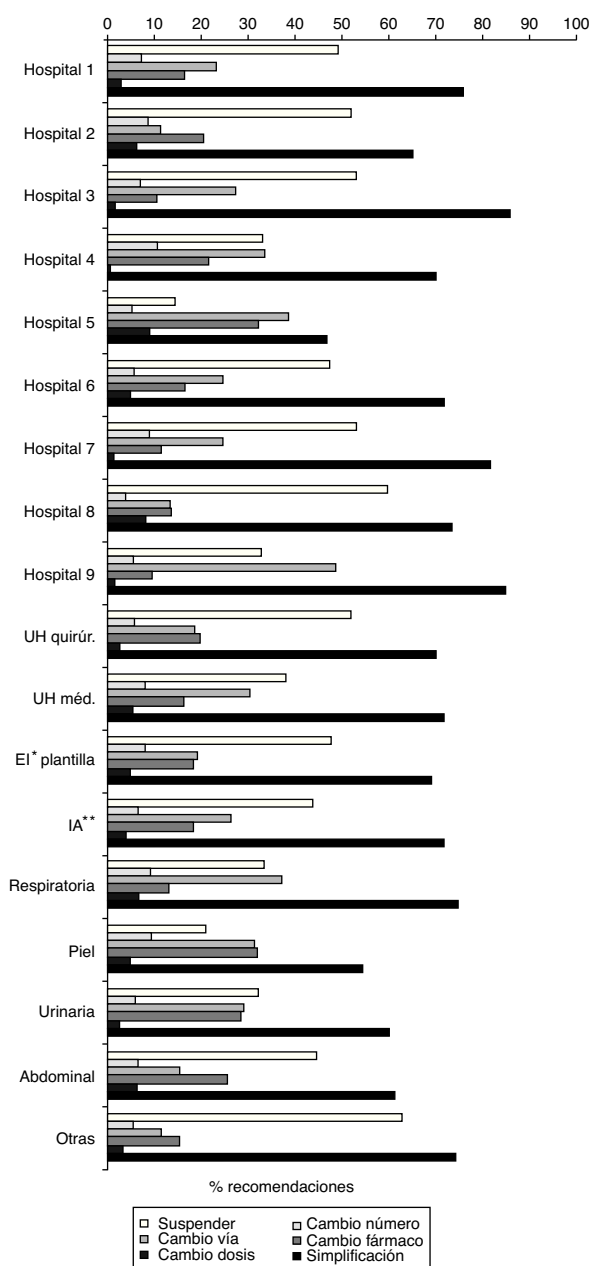


Figura 3. Tipos de recomendaciones realizadas en función del hospital, tipo de unidades de hospitalización, autor de la recomendación y localización de la infección.

*El: especialista en enfermedades infecciosas de plantilla.

**IA: investigador asociado al proyecto.

Puede resultar llamativo el hecho de que hasta el 65% de las prescripciones revisadas fueran susceptibles de modificación. Ello no significa necesariamente que las prescripciones fueran incorrectas, pero sí susceptibles de optimización, y que en una intervención como la descrita se encuentran muchas oportunidades para hacerlo. Aunque el diseño del estudio no permite saber si los clínicos responsables habrían tomado decisiones similares (y en qué momento) de no haberse llevado a cabo la intervención, estudios previos muestran que es inhabitual que los clínicos utilicen, por ejemplo, la información microbiológica para simplificar el tratamiento²⁰.

El porcentaje global de adherencia a las recomendaciones fue del 69%. Otros estudios similares han tenido un porcentaje de respuesta también elevado^{12,21–23}. Sin embargo, el seguimiento fue diferente (entre el 56 y el 91%) en los distintos centros, con un resultado significativamente mayor en el hospital 3 que en el resto. Asimismo

se observa que cuando se hacen recomendaciones verbalmente, en lugar de solo por escrito, la adherencia aumenta, lo que parece lógico, pues la comunicación directa permite muchos más matices y genera más confianza que la establecida, en este caso, mediante un papel escrito en la historia clínica del paciente. Encontramos un seguimiento mayor de las recomendaciones durante el primer periodo de la intervención, lo que sugiere que puede haber un descenso de la eficacia con el tiempo, por ejemplo, por pérdida de la motivación de los que realizan las recomendaciones. Inicialmente se observó un mayor seguimiento cuando las intervenciones las realizaba un investigador asociado junto con el médico de plantilla; ello podría estar en relación con una mejor dotación de medios para la intervención o una mayor disponibilidad y tiempo para realizarlo¹. No obstante, tras ajustar por otros factores, esta relación no fue significativa. Por último, hay que destacar que determinadas recomendaciones son más seguidas que otras. Así, el ajuste de la dosis o el cambio de vía de administración son muy bien aceptados, mientras que la suspensión o la reducción de fármacos lo son menos. Sin duda, más allá de la confianza en el infectólogo, las creencias (identificar el amplio espectro con una mayor potencia o eficacia, asumir que una mayor duración del tratamiento proporcionará mejores tasas de curación, pensar que un tratamiento que funciona no se debe cambiar, etc.) y los factores psicológicos subyacen en las decisiones de los clínicos prescriptores^{1,2,24–26}.

Aunque la intervención no se realizó con ánimo de reducir el uso de antibióticos sino de mejorar la calidad de las prescripciones, es destacable que el 75% de las recomendaciones de cambio fueron dirigidas a simplificar el tratamiento y que, en estos casos, hubo una elevada adherencia a las recomendaciones. Sin embargo, no observamos una reducción en el consumo y el gasto de antibióticos. No obstante, creemos que el diseño del estudio solo habría permitido detectar diferencias en el caso de que el impacto de la intervención hubiera sido muy marcado. Con apenas 14 unidades aleatorizadas en cada grupo, debemos considerar el diseño como exploratorio. Además, como se mencionó anteriormente, parte de los cambios efectuados a raíz de las recomendaciones de simplificación podrían haber sido realizadas por los prescriptores (probablemente algo después), de manera que el impacto sería real, pero moderado. Por último las DDD, como unidad de medida técnica y de comparación utilizada habitualmente en este tipo de estudios, pueden plantear limitaciones en intervenciones basadas en la revisión de las prescripciones. Estudios similares anteriores en nuestro país han cifrado la reducción del consumo en alrededor del 20%²³. Por otra parte, tampoco se observaron efectos de la intervención en la incidencia de patógenos resistentes. La mayoría de los estudios tampoco observan estas diferencias a corto plazo^{11–14,27,28} pero, de nuevo, el método empleado difícilmente podría detectarlo. En cuanto a la mortalidad y los reingresos, tampoco se observaron variaciones en los 3 periodos observados. La intención de incluir estos indicadores en el análisis del estudio fue descartar un posible efecto negativo de la intervención sobre la evolución de los pacientes.

Para poder observar mejor el efecto de la intervención habría sido necesario ampliar en gran medida el número de UH. Además, actualmente se recomienda llevar a cabo análisis de series temporales, observando la tendencia previa y posterior a la intervención mediante medidas del consumo en más puntos a lo largo del tiempo, en lugar de medias del consumo en los diferentes periodos del estudio²⁹. Por último, los indicadores utilizados no se corresponden exactamente con el propósito optimizador de la intervención. Hubiera sido necesario medir la calidad de la prescripción en una muestra de pacientes de los grupos intervenidos y no intervenidos.

En conclusión, este estudio muestra que un porcentaje muy significativo de los tratamientos antibióticos empleados en los hospitales es susceptible de intervención, mediante recomendaciones realizadas por expertos en antibioterapia, alrededor del tercer día

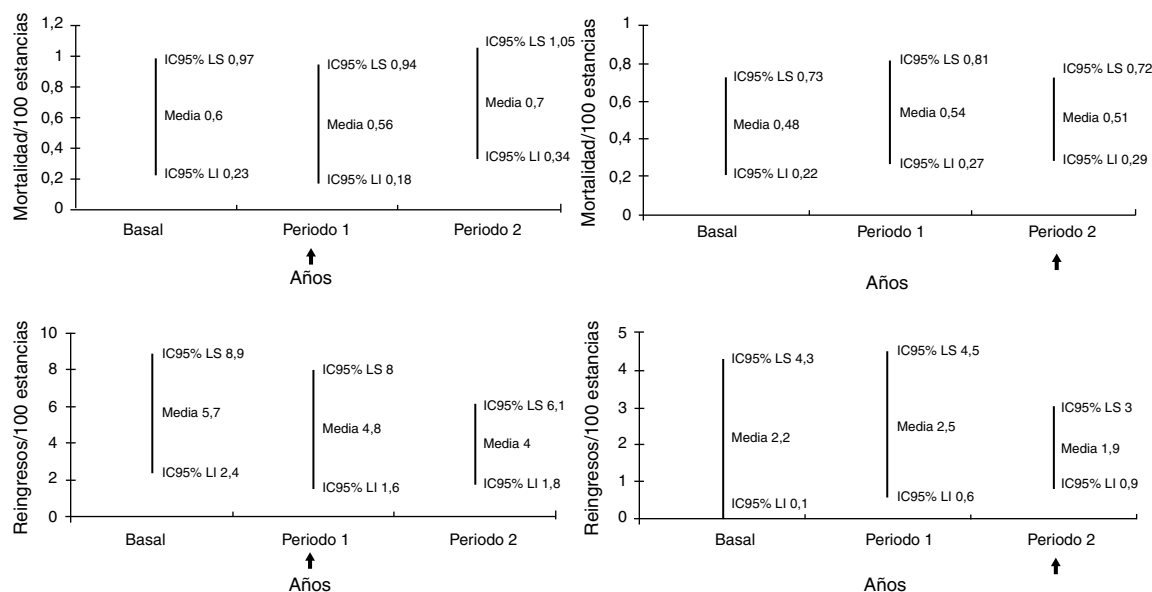


Figura 4. Comparación de las medias e intervalos de confianza al 95% del consumo de antibióticos y el gasto en las unidades de hospitalización intervenidas en el periodo 1 o periodo 2 (marcadas con flechas), respecto a los periodos basales y de no intervención.

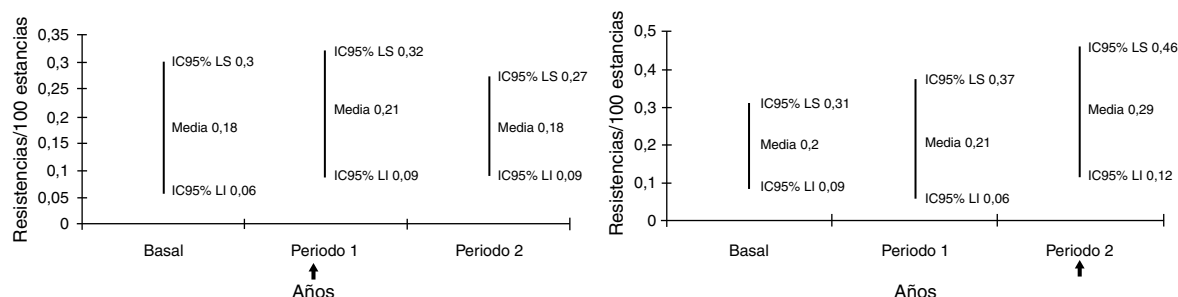


Figura 5. Comparación de las medias e intervalos de confianza al 95% de la incidencia de patógenos resistentes en las unidades de hospitalización intervenidas en el periodo 1 o periodo 2 (marcadas con flechas), respecto a los periodos basales y de no intervención.

de la prescripción, y que dicha intervención suele consistir en simplificaciones del tratamiento inicial. A pesar de que el diseño de la intervención fue común para los centros participantes, observamos diferencias llamativas en su implementación. Si bien la mayor parte de las recomendaciones son aceptadas, existen variables que se asocian a mayor adherencia, entre las que destacan el comentario verbal al prescriptor y el tipo de recomendación realizada. Finalmente, el diseño del estudio no permite excluir un impacto real sobre el consumo de antibióticos. Creemos que, a pesar de sus limitaciones, nuestro trabajo aporta información útil para el desarrollo de este tipo de intervenciones en los hospitales españoles.

Financiación

Financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III - cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional «Una manera de hacer Europa» FEDER, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD12/0015).

Este estudio ha sido posible gracias a la financiación del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) y forma parte de los proyectos de la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), encuadrada dentro de las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS), a través del Instituto de Salud Carlos III y el Ministerio de Ciencia e Innovación.

Conflicto de intereses

Ningún autor declara conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Víctor Abaira y Alfonso Muriel, del servicio de Bioestadística del hospital Ramón y Cajal de Madrid, por el apoyo estadístico del análisis de los resultados.

A los servicios de Farmacia de los distintos centros por su colaboración, aportando los datos sobre el consumo de antibióticos.

Anexo 1.

Barcelona

Hospital Clínic. Servicio de Medicina Interna: José Antonio Martínez, Merce Piazuelo. Servicio de Farmacia: Esther López

Hospital de Bellvitge. Servicio de Enfermedades Infecciosas: Carmen Peña, Enrique Limón, Francesc Gudiol. Servicio de Farmacia: E. Fondevila

Hospital Germans Trias i Pujol. Microbiología: Montse Giménez Pérez, Sonia Molinos Abós, Maria Dolores Quesada Fernández

Hospital Parc Taulí. Servicio de Medicina Interna: Bernat Font, Ferrán Segura, Marta Durán. Servicio de Farmacia: Anisi Morón

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Unidad de Medicina Interna: José Luis Barrio, Monserrat Gurguí y Ana Coloma. Servicio de Farmacia: Raquel Farré y M.A. Mangues

Hospital Vall d'Hebron. Enfermedades Infecciosas: Dolors Rodríguez. Farmacología Clínica: Antonio Vallano, Josep María Arnau Madrid

Hospital Ramón y Cajal. Servicio de Infecciosas: Javier Cobo, Fabio Grill, Lucía García San Miguel. Servicio de Farmacia: Marta Soler Mallorca

Hospital Son Dureta. Medicina Interna: Javier Murillas, M. Peñaranda. Servicio de Farmacia: M. Pinteño Sevilla

Hospital Virgen Macarena. Enfermedades Infecciosas: Juan Gálvez, Antonio Millán, María del Mar Portillo. Servicio de Farmacia: María Dolores Guerrero

Bibliografía

- Kunin CM, Tupasi T, Craig WA. Use of antibiotics. A brief exposition of the problem and some tentative solutions. *Ann Intern Med.* 1997;79:555–60.
- Kisuule F, Wright S, Barreto J, Zenilman J. Improving antibiotic utilization among hospitalists: A pilot academic detailing project with a public health approach. *J Hosp Med.* 2008;3:64–70.
- Willemsem I, Cooper B, van Buitenen C, Winters M, Andriesse G, Kluytmans J. Improving quinolone use in hospitals by using a bundle of interventions in an interrupted time series analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3763–9.
- Cosgrove SE, Patel A, Song X, Miller RE, Speck K, Banowitz A, et al. Impact of different methods of feedback to clinicians after postprescription antimicrobial review based on the Centers for Disease Control and Prevention's 12 Steps to Prevent Antimicrobial Resistance Among Hospitalized Adults. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:641–6.
- Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in *Enterobacteriaceae* bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:913–20.
- Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1433–7.
- Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis.* 2006;42 Suppl 2: S90–5.
- Grimshaw JM, Shirran L, Thomas R, Mowatt G, Fraser C, Bero L, et al. Changing provider behavior: An overview of systematic reviews of interventions. *Med Care.* 2001;39 8 Suppl 2:II2–45.
- Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess.* 2004;8:iii–v, 1–72.
- Farmer AP, Legare F, Turcot L, Grimshaw J, Harvey E, Mc Gowan JL, et al. Printed educational materials: Effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD004398.
- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rochac L, Asensio A, Calboe E, Cercenado E. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30, 22.e1–22.e23.
- Saizy-Callaert S, Causse R, Furrman C, le Pailh MF, Thebault A, Chouaid C. Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital. *J Hosp Infect.* 2003;53:177–82.
- Fraser GL, Stogsdill P, Dickens Jr JD, Wennberg DE, Smith Jr RP, Prato BS. Antibiotic optimization. An evaluation of patient safety and economic outcomes. *Arch Intern Med.* 1997;157:1689–94.
- Gentry CA, Greenfield RA, Slater LN, Wack M, Huycke MM. Outcomes of an antimicrobial control program in a teaching hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 2000;57:268–74.
- Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saúl M, Salamone I, et al. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis.* 2003;37:180–6.
- Carling P, Fung T, Killian A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24:699–706.
- Feucht CL, Rice LB. An interventional program to improve antibiotic use. *Ann Pharmacother.* 2003;37:646–51.
- Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Holmes A, et al. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:211–6.
- WHO collaborating center for Drugs Statistics Methodology [consultado 29 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.whocc.no/ddd/definition.and.general.considera/>
- Cobo J, Oliva J, Sanz J, Aguado JM, del Pozo J, Moreno S. Influence of microbiological reports on physician's choice of antimicrobial treatment for susceptible pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22:569–72.
- Gums JG, Yancey Jr RW, Hamilton CA, Kubilis PS. A randomized, prospective study measuring outcomes after antibiotic therapy intervention by a multidisciplinary consult team. *Pharmacotherapy.* 1999;19:1369–77.
- Cobo J, Oliva J, Soler M, Martínez-Beltrán J, Pedraza L, Moreno S. Evaluación de un programa de asesoría en terapia antibiótica. *Rev Clin Esp.* 2002;202:78–85.
- Lopez-Medrano F, San Juan R, Serrano O, Chaves F, Lumberas C, Lizasoain M, et al. PACTA: Efecto de un programa no impositivo de control y asesoramiento del tratamiento antibiótico sobre la disminución de los costes y el descenso de ciertas infecciones nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:186–90.
- MacKenzie FM, Monnet DL, Gould IM. Relationship between the number of different antibiotics used and the total use of antibiotics in European hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:657–60.
- Masiero G, Filippini M, Feretich M, Goossens H. Socioeconomic determinants of outpatient antibiotic use in Europe. *Int J Public Health.* 2010;55:469–78.
- Hulscher ME, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: A social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis.* 2010;10: 167–75.
- Gross R, Morgan AS, Kinky DE, Weiner M, Gibson GA, Fishman NO. Impact of a hospital-based antimicrobial management program on clinical and economic outcomes. *Clin Infect Dis.* 2001;33:289–95.
- Lutters M, Harbarth S, Janssens JP, Freudiger H, Herrmann F, Michel JP, et al. Effect of a comprehensive, multidisciplinary, educational program on the use of antibiotics in a geriatric university hospital. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:112–6.
- Ansari F, Gray K, Nathwani D, Phillips G, Ogston S, Ramsay C, et al. Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:842–8.