

Impacto de un Programa de Validación de Antimicrobianos de Uso Restringido en la resistencia microbiana: estudio de intervención antes-después

Doctorando:

Lucrecia García Martínez

Título a que opta

Grado de Doctor en Farmacia

Director

Dr. D. Julián de la Torre Cisneros



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

TITULO: *Impacto de un Programa de Validación de Antimicrobianos de Uso Restringido en la resistencia microbiana: estudio de intervención antes-después*

AUTOR: *Lucrecia García Martínez*

© Edita: UCOPress. 2017
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Hospital Universitario Reina Sofía

IMPACTO DE UN PROGRAMA DE VALIDACIÓN DE ANTIMICROBIANOS DE USO RESTRINGIDO EN LA RESISTENCIA MICROBIANA: ESTUDIO DE INTERVENCIÓN ANTES- DESPUÉS

Memoria presentada por:

Lucrecia García Martínez

Licenciada en Farmacia, para optar al grado de Doctor

Tesis doctoral realizada bajo la dirección del

Prof. Dr. Julián De la Torre Cisneros

Programa de Doctorado de Biomedicina

La doctoranda

Lucrecia García Martínez

El director de tesis

Prof. Dr. Julián De la Torre Cisneros



TÍTULO DE LA TESIS:

IMPACTO DE UN PROGRAMA DE VALIDACIÓN DE ANTIMICROBIANOS DE USO RESTRINGIDO EN LA RESISTENCIA MICROBIANA: ESTUDIO DE INTERVENCIÓN ANTES-DESPUÉS

DOCTORANDO/A: LUCRECIA GARCÍA MARTÍNEZ

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

Dña Lucrecia García Martínez presenta un trabajo original en el que se evalúa el impacto de un Programa de Optimización de Utilización de Antimicrobianos en el perfil de resistencias del hospital y, en concreto, la optimización de uso del Linezolid en las resistencias de gram positivos. Este Programa está enmarcado en el Programa integral de prevención, control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, y uso apropiado de los antimicrobianos (PIRASOA) de la Consejería de Salud y el Servicio Andaluz de Salud.

Los resultados de este trabajo han sido publicados en Journal of Antimicrobial Chemotherapy con el título "Impact of the PROVAUR stewardship programme on linezolid resistance in a tertiary university hospital: a before-and-after interventional study", revista científica de reconocido prestigio internacional en el campo de las enfermedades infecciosas. Así mismo, parte de estos resultados se han presentado en varios congresos.

El desarrollo de la tesis le ha permitido adquirir conocimientos científicos, técnicos y metodológicos que le habilitan para desarrollar otros proyectos de investigación.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 23 de marzo de 2017

Firma del/de los director/es

Fdo.: Prof. Dr. Julián De la Torre Cisneros
Catedrático de Medicina

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a todos aquellos que de una forma u otra han estado a mi lado para conseguir este reto.

A mi director de tesis:

Prof. Dr Julián De la Torre, el verdadero artífice de este trabajo, por su generosidad al abrirme las puertas de algo que me parecía impensable. Por su perseverancia y empuje sin los cuales no habría llegado nunca.

A mi jefe por su apoyo cuando lo he necesitado. A mis compañeros, por la paciencia que han tenido conmigo.

A todo el equipo de antibióticos de mi hospital por creer en este proyecto.

A mi familia.

A mis padres Adolfo y María del Carmen quienes me inculcaron que con trabajo y esfuerzo todo es posible y a mis hermanos María del Carmen, Elena y Adolfo a los que admiro profundamente y de los que siempre sigo aprendiendo y en especial a mi hermana Elena, compañera de aventuras en el hospital, que en todo momento me ha prestado su ayuda incondicional.

A mi marido Joaquín y a mis hijos Joaquín, Javier y Carmen. Los grandes sufridores en esta batalla. Por su gran paciencia y amor.

“La vida siempre encuentra su camino. La carrera sigue en
marcha”.

(Jeff Goldblum en *Parque Jurásico*)

RESUMEN

Introducción: Existe escasa evidencia del impacto de programas de optimización del uso de antimicrobianos sobre las resistencias microbianas.

Objetivo: Estudiar la eficacia y seguridad de un paquete de medidas educacionales y de intervención para optimizar el uso de linezolid y el impacto en las resistencias.

Método: Se diseñó un estudio cuasi-experimental del tipo antes-después de la implantación de un programa de optimización de uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados con infecciones por gram positivos y tratados con linezolid.

Resultados: La intervención redujo el consumo de linezolid un 76%. El riesgo de resistencias a linezolid de *Staphylococcus coagulasa-negativa* (SCoN) (OR=0.37; 95% CI=0.27–0.49; P<0,001) y de *Enterococcus faecalis* (OR=0,44; 95% CI=0,21–0,90; P=0.03) fue menor durante el período de intervención que durante el período de pre-intervención.

Conclusiones: un programa para optimizar el uso de linezolid puede contribuir a la reducción de las resistencias de SCoN y *E. faecalis* a dicho antibiótico.

DESCRIPTORES

Linezolid, programas de optimización de uso de antimicrobianos, farmacorresistencia microbiana, resistencia a linezolid

ABSTRACT

Background: There is little evidence of the impact of antimicrobial stewardship programmes on antimicrobial resistance.

Objectives: To study the efficacy and safety of a package of educational and interventional measures to optimize linezolid use and its impact on bacterial resistance.

Methods: A quasi-experimental study was designed and carried out before and after implementation of a stewardship programme in hospitalized patients with Gram-positive infections treated with linezolid.

Results: The intervention reduced linezolid consumption by 76%. The risk of linezolid-resistant CoNS isolates (OR=0.37; 95% CI=0.27–0.49; P<0,001) and Enterococcus faecalis (OR=0,44; 95% CI=0,21–0,90; P=0.03) during the intervention period was lower than in the pre-intervention period.

Conclusions: A programme to optimize linezolid use can contribute to reducing the resistance rate of CoNS and E. faecalis to this antibiotic.

DESCRIPTORS

Linezolid; drug resistance; antimicrobial stewardship programs; antibiotic stewardship programs ; linezolid resistance

ÍNDICE GENERAL

LISTA DE TABLAS	V
LISTA DE FIGURAS.....	VII
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	XI
INTRODUCCIÓN	1
SITUACIÓN ACTUAL DEL USO DE ANTIMICROBIANOS.....	1
LA MULTIRRESISTENCIA: IMPORTANCIA.....	9
SOBREUSO DE ANTIMICROBIANOS Y RESISTENCIAS	13
<i>¿Existen datos de que la emergencia de resistencias a linezolid en bacterias Gram positivas se relaciona con el sobreuso?.....</i>	<i>22</i>
PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS.....	28
<i>Concepto</i>	<i>28</i>
<i>Tipos de programas.....</i>	<i>29</i>
<i>Eficacia demostrada de los programas de optimización de uso de antimicrobianos.....</i>	<i>31</i>
SEVERIDAD E IMPORTANCIA DEL PROBLEMA DE LAS RESISTENCIAS DE LOS MICROORGANISMOS GRAM POSITIVOS	34
HIPÓTESIS	39
OBJETIVOS: PRINCIPAL Y SECUNDARIOS.	39

<i>Objetivo principal</i>	39
<i>Objetivos secundarios</i>	39
MATERIAL Y MÉTODO	43
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	43
<i>Descripción del programa</i>	44
<i>Revisión de las indicaciones en la literatura</i>	47
ASPECTOS ÉTICOS.....	49
VARIABLES Y DEFINICIONES	49
<i>1. Evaluación de las resistencias a linezolid, daptomicina y vancomicina de cepas de Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SAMR), Staphylococcus coagulasa negativo (SCoN) y Enterococcus spp.</i>	49
<i>2. Evaluación de la adecuación</i>	51
<i>3. Evaluación de la mortalidad</i>	51
<i>4. Evaluación del consumo y coste</i>	52
<i>5. Evaluación del grado de aceptación del programa</i>	52
ESTADÍSTICA	53
RESULTADOS	57
1. EVALUACIÓN DE LAS RESISTENCIAS.....	57

1.1. Impacto sobre gram positivos en general	57
1.2. Impacto sobre <i>Staphylococcus coagulasa negativo (SCoN)</i>	60
1.3. Impacto sobre <i>Staphylococcus aureus</i>	66
1.4. Impacto sobre <i>Enterococcus faecalis</i>	68
1.5. Impacto sobre <i>Enterococcus faecium</i>	72
2. EVALUACIÓN DE LA ADECUACIÓN.....	75
3. EVALUACIÓN DE LA MORTALIDAD.....	76
4. EVALUACIÓN DEL CONSUMO Y EL COSTE.....	78
5. EVALUACIÓN DEL GRADO DE ACEPTACIÓN DEL PROGRAMA	80
DISCUSIÓN.....	85
1. EVALUACIÓN DE LAS RESISTENCIAS.....	85
2. EVALUACIÓN DE LA ADECUACIÓN.....	90
3. EVALUACIÓN DE LA MORTALIDAD.....	92
4. EVALUACIÓN DEL CONSUMO Y EL COSTE.....	93
5. EVALUACIÓN DEL GRADO DE ACEPTACIÓN DEL PROGRAMA	96
6. LIMITACIONES	97
CONCLUSIONES.....	103
REFERENCIAS.....	107

BIBLIOGRAFÍA	121
ANEXOS	125
ANEXO A. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA DE LAS INDICACIONES DE LINEZOLID	125
ANEXO B. PUBLICACIONES REALIZADAS.....	141

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Consumos anuales por subgrupo terapéutico del grupo J01 en Hospital Reina Sofía de Córdoba.....	7
Tabla 2 Actividades realizadas en los periodos de pre-intervención e intervención del programa PROVAUR.....	45
Tabla 3. Indicaciones de linezolid aprobadas institucionalmente en el periodo preintervención y de intervencióón	48
Tabla 4 Cuestionario de satisfacción para los prescriptores del programa PROVAUR.....	53
Tabla 5. Diferencias de los períodos pre y de intervención del porcentaje y de la densidad de incidencia de la resistencia a linezolid usando un modelo de regresión lineal (método Bootstrap) sin ajuste	59
Tabla 6. Diferencias de los períodos pre y de intervención del porcentaje y de la densidad de incidencia de la resistencia a linezolid usando un modelo de regresión lineal (método Bootstrap) ajustado por consumo.....	59
Tabla 7. Resumen de resultados de las variables de estudio por año para SCoN.....	62
Tabla 8. Diferencias entre períodos pre y de intervención del porcentaje y de la densidad de incidencia de la resistencia a linezolid de SCoN usando un modelo de regresión lineal (método Bootstrap) sin ajuste	63
Tabla 9. Diferencias entre períodos pre y de intervención del porcentaje y de la densidad de incidencia de la resistencia a linezolid de SCoN usando un modelo de regresión lineal (método Bootstrap) ajustado por consumo.....	63

Tabla 10. Resumen de resultados de las variables de estudio por año para <i>Staphylococcus aureus</i>.	67
Tabla 11. Diferencias entre períodos pre y de intervención del porcentaje y de la densidad de incidencia de la resistencia a linezolid de SARM usando un modelo de regresión lineal (método Bootstrap).	68
Tabla 12. Diferencias entre períodos pre y de intervención del porcentaje y de la densidad de incidencia de la resistencia a linezolid de <i>E. faecalis</i> usando un modelo de regresión lineal (método Bootstrap).	70
Tabla 13. Resumen de las variables de estudio por año para <i>Enterococcus faecalis</i>.	71
Tabla 14. Resumen de resultados de las variables de estudio en 1 año para <i>Enterococcus faecium</i>.	74
Tabla 15. Intervención y uso apropiado	76
Tabla 16. Impacto de la intervención en la supervivencia de eventos centinela	77
Tabla 17. Impacto de la intervención sobre el consumo de antimicrobianos	79

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Consumo en DDD 1000 habitantes-día de antibacterianos de uso sistémico (grupo J01).** *(Tomada de: Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2014. ECDC)..... 5*
- Figura 2. Tendencia de los consumos de antibacterianos de uso sistémico (grupo J01) en el ámbito comunitario en España.** *..(Tomada de: Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2014. ECDC) 6*
- Figura 3. Contribución de diferentes factores en la generación de resistencias.** *Infografía que muestra la posible contribución de cada factor en la resistencia microbiana. La contribución relativa, la evidencia científica y la población afectada (tamaño de la burbuja) fueron obtenidas mediante método Delphi. (Tomada de: Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. Lancet 2016; 387:176-87) 15*
- Figura 4. Ventana de selección de mutantes y concentración para la prevención de mutantes (MPC).** *La figura muestra tres situaciones diferentes cuando se administra un antibiótico. Las curvas representan la farmacocinética del antibiótico y los cuadrados la población bacteriana. (A) La curva del antibiótico está por debajo de la CMI; no hay selección de una subpoblación resistente. (B) La curva está principalmente dentro de la ventana de selección de mutantes; se seleccionan una subpoblación resistente. (C) La curva supera la concentración para la selección de mutantes; las bacterias sensibles son inhibidas y la subpoblación de resistentes puede evitarse. (Tomada de: Canton R, Morosini MI. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. FEMS Microbiol Rev 2011; 35:977-91)..... 19*

Figura 5. Diagrama de cómo las bacterias se hacen resistentes. *Si una población se enfrenta a una alta concentración de antibióticos, las cepas resistentes preexistentes serán seleccionadas, eventualmente estableciendo una población bacteriana altamente resistente. Alternativamente, si una población encuentra concentraciones de antibióticos muy por debajo de la CMI, la plétora de mecanismos discutidos en el texto podría aumentar la variabilidad genética de esa población, aumentando las posibilidades de desarrollo de resistencia a antibióticos de alto y bajo nivel. Además, la selección de resistencia a antibióticos aumenta la proporción de cepas mutator en la población, aumentando la probabilidad de resistencia incluso a antibióticos no relacionados.* (Tomada de: Rodriguez-Rojas A, Rodriguez-Beltran J, Couce A, Blazquez J. Antibiotics and antibiotic resistance: a bitter fight against evolution. *Int J Med Microbiol* 2013; 303:293-7) **21**

Figura 6. Estructura secundaria del bucle peptidil transferasa del ARNr 23S. (Tomada de: Long KS, Munck C, Andersen TM, et al. Mutations in 23S rRNA at the peptidyl transferase center and their relationship to linezolid binding and cross-resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4705-13) **23**

Figura 7. DDD de linezolid por 1000 estancias-día frente a la densidad de incidencia de cepas resistentes a linezolid, por semestre, desde noviembre 2011 a octubre 2014. La flecha indica el momento de la intervención. Pre 1S, primer semestre antes de la intervención; pre 2S, segundo semestre antes de la intervención; 1S post, primer semestre después de la intervención; 2S post, segundo semestre después de la intervención; 3S post, tercer semestre posterior a la intervención; 4S post, cuarto semestre posterior a la intervención. **65**

Figura 8. Distribución de participantes de la encuesta de satisfacción **80**

Figura 9. Satisfacción media en función del cargo. **81**

**Figura 10. Satisfacción media en función del tipo de Unidad de Gestión
Clínica 81**

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

1000 e día: 1000 estancias-día

ADN: ácido desoxirribonucleico

AEMPS: de las siglas Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

ARN: ácido ribonucleico

Cfr: de las siglas en inglés “chloramphenicol-florfenicol resistance”

CLSI: de las siglas en inglés de “Clinical and Laboratory Standard Institute”

CMI: concentración mínima inhibitoria

DDD: dosis diaria definida

DI: densidad de incidencia

ECDC: de las siglas en inglés “European Centre for Disease Prevention and Control”

ESGAP: de las siglas en inglés “ESCMID Study Group for Antibiotic Policies”

ESCMID: de las siglas en inglés “European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases”

EUCAST: de las siglas en inglés “The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing”

EVP: entrevista de validación de la prescripción

IC: intervalo de confianza

IRAS: Infecciones relacionadas con la Asistencia Sanitaria

MDR: de las siglas en inglés “multidrug resistant”

MPC: concentración preventiva de mutantes

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: odds ratio

PDR: de las siglas en inglés “pandrug-resistant”

PhLOPSA: fenotipo que confiere resistencia a fenicoles, lincosamidas, oxazolidinonas y estreptogramina A

PROA: Programa de optimización de utilización de antimicrobianos

PTC: de las siglas en inglés “centro peptidiltransferasa”

RD: resistencia a daptomicina

RL: resistencia a linezolid

RM: resistencia a meticilina

RV: resistencia a vancomicina

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

S_{Co}N: *Staphylococcus* coagulasa negativo

SD: desviación estándar

SOS: de las siglas en inglés “Save Our Souls”

STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

XDR: de las siglas en inglés “extensively resistant”

IMPACTO DE UN PROGRAMA DE VALIDACIÓN DE ANTIMICROBIANOS DE USO RESTRINGIDO EN LA RESISTENCIA MICROBIANA: ESTUDIO DE INTERVENCIÓN ANTES-DESPUÉS

Introducción

Introducción

Situación actual del uso de antimicrobianos

La introducción de la terapia antimicrobiana ha sido un avance sin precedentes en la medicina. En la edad moderna, estos fármacos han permitido el tratamiento de procesos infecciosos graves en pacientes neutropénicos sometidos a tratamiento antineoplásico intensivo, la terapia inmunosupresora en los pacientes trasplantados es posible gracias a su existencia y su utilización de forma profiláctica en el paciente quirúrgico.

En los pacientes sometidos a tratamiento antineoplásico intensivo, la fiebre se produce durante la neutropenia inducida por la quimioterapia: en el 10-50% de los pacientes con tumores sólidos y en más del 80% de los pacientes con enfermedades hematológicas. [1] Las localizaciones más frecuentes de infección en neutropenia son el tracto gastrointestinal, pulmón y piel. La bacteriemia ocurre en el 10-25% de los pacientes con neutropenia. Al principio del desarrollo de la terapia citotóxica predominaban los patógenos gram negativos, pero a partir de los años 80 los gram positivos se hicieron más comunes. [2] Estos cambios son el resultado de la evolución continua en el uso de antimicrobianos, la resistencia a antimicrobianos, los cambios en la práctica clínica. El mayor uso de catéteres permanentes con la consecuente colonización e infección por la flora de la piel por bacterias gram positivas constituye el principal factor. [3]

Las infecciones han constituido la mayor amenaza del éxito de un trasplante y son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con neutropenia febril tras el trasplante de órgano sólido y de células hematopoyéticas. [4]La incidencia de infección bacteriana en el receptor de trasplante de órgano sólido oscila entre 21-68% dependiendo del órgano transplantado.[5] Existen múltiples factores que predisponen a las infecciones en los receptores de trasplantes de órganos que se pueden categorizar según estén presentes antes del trasplante en el receptor o en el donante y los que se presentan intra o post trasplante. La inmunosupresión es el principal factor de riesgo que se da en el postransplante. La mayoría de los procesos infecciosos ocurren en los 180 días postrasplante. [6] Ante una sospecha de infección es necesario el inicio del tratamiento antibiótico empírico adecuado. El retraso en el tratamiento empírico adecuado está relacionado con un aumento de la mortalidad. [7]

Por otra parte, los pacientes receptores de trasplante tienen un elevado riesgo de contraer infecciones por bacterias multirresistentes por múltiples causas como la terapia inmunosupresora que requieren, las estancias prolongadas, la exposición a la profilaxis pre y post trasplante y al tratamiento de infecciones. [6]

La infección del sitio quirúrgico es la primera causa de infección nosocomial según el estudio Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) 2015. Los pacientes que desarrollan infección del sitio quirúrgico tienen mayor mortalidad, prolongan su estancia y suponen un mayor coste. [8] El em-

pleo de la profilaxis antibiótica ha demostrado reducción de las tasas de infección, morbilidad y mortalidad en el paciente quirúrgico.

Sin embargo, el abuso de los antimicrobianos ha impulsado la expansión incesante de las resistencias lo que ha conllevado la pérdida de eficacia de los mismos. Debido a la amplia disponibilidad, bajo coste y relativa seguridad, los antimicrobianos encabezan el grupo de medicamentos peor usados.

Existe una preocupación mundial y es que nos enfrentamos a la era post-antibiótica causada por este uso imprudente de los antimicrobianos. La incidencia de infecciones por microorganismos resistentes va en aumento tanto a nivel mundial como en nuestro medio mientras que el desarrollo de nuevos fármacos sigue estancado. [9, 10]

La Organización Mundial de la Salud (OMS) llevó a cabo una encuesta en 2015 entre personas de 12 países sobre el uso de antibióticos, el conocimiento de los antibióticos y su resistencia. Esta encuesta permitió corroborar que el uso de antibióticos está muy extendido (el 65% de los encuestados había tomado antibióticos en los últimos 6 meses y de ellos el 35% lo había hecho en el último mes) especialmente entre personas jóvenes y países con menos recursos. Respecto al nivel de conocimiento de los antibióticos el 25% de los encuestados pensaba que es aceptable tomar un antibiótico cuando lo recomienda un amigo o un familiar si se trata de la misma enfermedad, el 32% creía que debían dejar de tomar el antimicrobiano cuando se sentían mejor y un 64% opinó que el

resfriado o la gripe debía tratarse con antibióticos. En cuanto al nivel de comprensión de la resistencia a los antibióticos, la mayoría identificó bien qué acciones se podían emprender para abordar el tema de la resistencia (lavado de manos, evitar contacto con personas enfermas, vacunación al día, ...), pero existía el concepto erróneo de que la resistencia a antibióticos se produce cuando el cuerpo se vuelve resistente y un 44% pensaba que la resistencia es un problema sólo para las personas que toman antibióticos con regularidad.

Datos de uso en diferentes países muestran una gran variabilidad mundial. Los datos sobre el consumo de antimicrobianos en 2014 recogidos en el Informe Anual del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) muestran que el consumo total de antibióticos del grupo J01 en el ámbito de la comunidad en la UE fue de 21,6 dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día; existiendo gran variabilidad entre países con un consumo de 10,58 en Holanda y países como Grecia con un consumo de 34,04 DDD por 1000 habitantes y día. Durante el mismo período, el consumo de antibióticos en el sector hospitalario (expresado en DDD por 1.000 habitantes y día) mostró una tendencia creciente significativa. Este informe sitúa a España en la media de los países de Europa con un consumo en DDD por 1000 habitantes y día de 21,64 en el ámbito comunitario (datos de consumo en recetas) y una tendencia creciente (Figuras 1 y 2). No hay datos en el ámbito hospitalario de España.

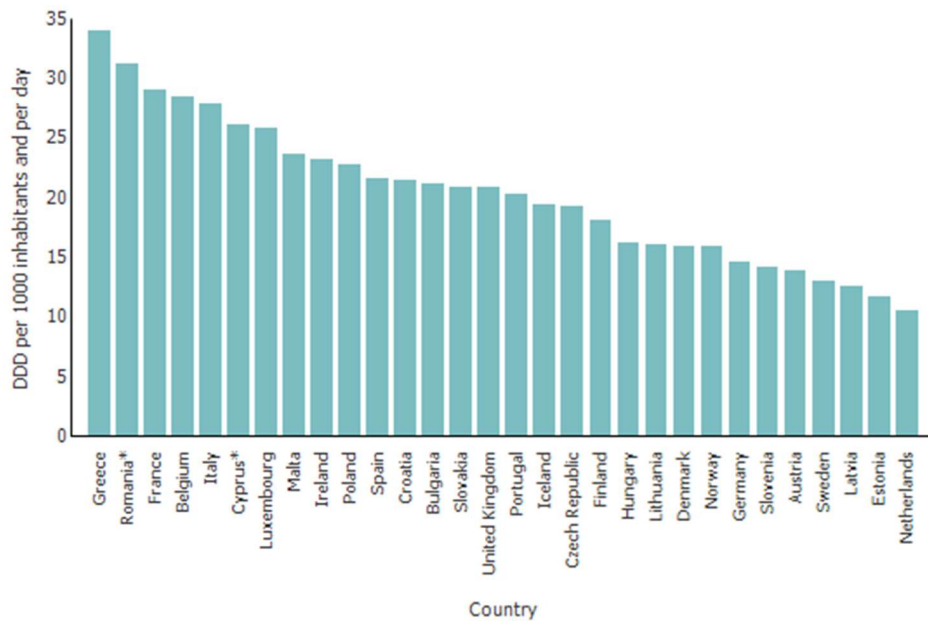
Consumption of Antibacterials For Systemic Use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2014

Figura 1. Consumo en DDD 1000 habitantes-día de antibacterianos de uso sistémico (grupo J01). (Tomada de: *Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2014. ECDC*)

Trend of the consumption of antimicrobials in ATC group J01 (antibacterials for systemic use) in the community (primary care sector) in Spain from 1997 to 2014

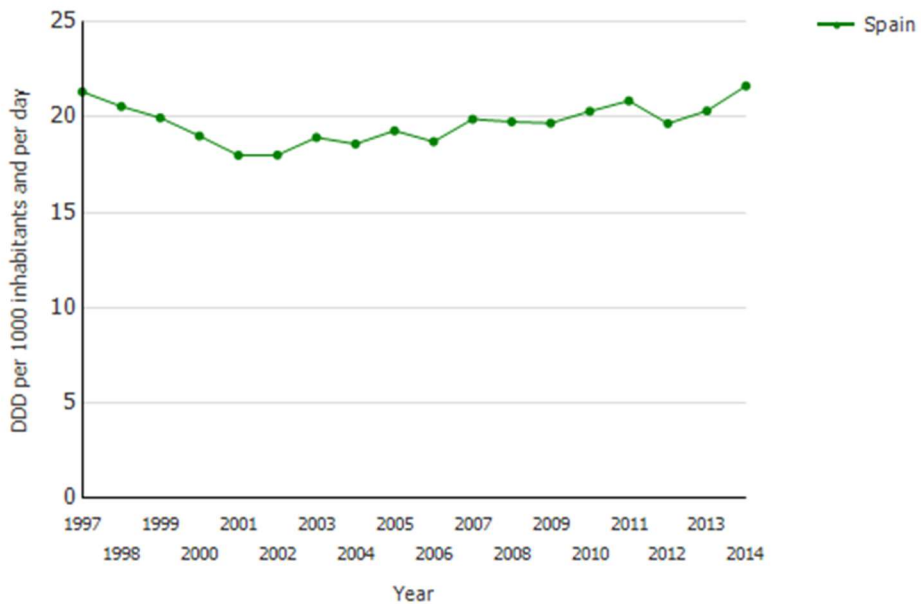


Figura 2. Tendencia de los consumos de antibacterianos de uso sistémico (grupo J01) en el ámbito comunitario en España. ..(Tomada de: Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2014. ECDC)

Aunque la gran mayoría de los antibióticos se consume en el ámbito de la comunidad, es decir, fuera de los hospitales, el consumo de antibióticos en los hospitales es un importante motor de la propagación de bacterias resistentes a múltiples fármacos responsables de las infecciones asociadas a la salud.

En nuestro centro, en la etapa previa a la implantación del programa los datos de consumo antimicrobianos nos indicaban que

su uso estaba lejos de ser racional. Globalmente el consumo en nuestro centro era de 842,49 y 822,19 DDD 1000 estancias-día en 2011 y 2012 respectivamente. Los datos por grupos terapéuticos se detallan en la Tabla 1. Linezolid pertenece al grupo J01XX.

Tabla 1 Consumos anuales por subgrupo terapéutico del grupo J01 en Hospital Reina Sofía de Córdoba

Grupo Terapéutico	2011	2012
J01CR Comb.penicilinas,inclu inhib de beta-lactamasas	192,61	205,59
J01MA Fluoroquinolonas	166,09	156,64
J01DH Carbapenemas	105,24	108,99
J01DD Cefalosporinas de 3ª generacion	78,87	77,01
J01DB Cefalosporinas de 1ª generacion	36,56	36,94
J01XA Glucopéptidos	33,96	30,74
J01CA Penicilinas de amplio espectro	29,06	24,14
J01EE Combinaciones de sulfamidas y trimetoprim	24,00	22,84
J01XX Otros antibacterianos	27,33	22,26
J01GB Otros aminoglucósidos	20,80	20,71
J01DC Cefalosporinas de 2ª generacion	20,88	19,84
J01XD Imidazoles	18,27	18,29
J01CF Penicilinas resistentes a beta-lactamasas	25,54	18,01
J01XB Otros antibacterianos: polimixinas	11,65	13,98
J01FF Lincosamidas	11,38	13,20
J01FA Macrólidos	11,60	10,27
J01AA Tetraciclinas	9,61	9,55
J01CG Inhibidores de beta-lactamasas	5,87	5,28
J01DE Cefalosporinas de 4ª generacion	10,56	4,87
J01CE Penicilinas sensibles a Beta-Lactamasas	1,68	1,86
J01DF Monobactamas	0,93	1,19

Numerosos estudios han demostrado que muchos países con alto consumo de antimicrobianos derivado de una prescripción inadecuada tienen elevada incidencia de resistencia de determinados microorganismos y de forma recíproca que países con altas tasas de resistencia tienen altas tasas de consumo de antimicrobianos. [11, 12] [13] La prescripción adecuada de antimicrobianos está directamente relacionada con la evolución del paciente, sus efectos adversos, es más coste-efectiva y contribuye a evitar la emergencia de resistencias.

Los antimicrobianos son medicamentos que están al alcance de cualquier médico lo que implica que pueda existir una gran variabilidad en los perfiles de prescripción. El grado de formación, motivación, la carga de trabajo, la especialidad, el acceso a técnicas diagnósticas son factores que influyen en esta variabilidad y, por tanto, existe un alto riesgo de uso inadecuado.

Entre los principales errores que se detectan están el retraso en el inicio del tratamiento antimicrobiano, un conocimiento limitado de la epidemiología local de resistencia, fármaco, dosis y vía inadecuados, no desescalada de los tratamientos empíricos, ausencia de cultivos, duración excesiva de los tratamientos y la utilización inadecuada de la profilaxis antibiótica cuando no es necesaria.[14]

Está muy extendido el uso de antimicrobianos y algunos estudios estiman que en un 50% son inapropiados [15]. Un estudio reciente llevado a cabo por Fleming-Dutra et al en EEUU en el ámbito ambulatorio estimó que el 30% de las prescripciones de ATB

eran inadecuadas. [16] Los resultados de un meta-análisis mostraron una fuerte evidencia de asociación entre la prescripción de antimicrobianos en el ámbito comunitario y la generación de resistencias. La probabilidad de aislamiento de bacterias resistentes estaba fuertemente asociada al número y a la duración de ciclos de antimicrobianos prescritos en los 12 meses previos.[17]

En términos generales, el uso inapropiado de los antimicrobianos favorece el desarrollo de resistencias microbianas e incrementa la morbilidad y la mortalidad [18].

La multirresistencia: importancia

A la aparición de las resistencias como consecuencia del elevado consumo hay que añadir un factor de complicación que es la presencia de la doble y múltiple resistencia. La reducción principalmente en el uso de un único antibiótico puede no resultar en la reducción esperada de la resistencia, debido a fenómenos de coselección de la resistencia o co-resistencia causada por el uso continuo de otros antimicrobianos. [19] El fenómeno de la co-resistencia es definido como la presencia de varios mecanismos de resistencia por mutación o adquisición de genes de resistencia por transferencia genética horizontal. La consecuencia es la aparición de fenotipos de bacterias multirresistentes que afectan a varias clases de antimicrobianos. En ambientes con alta presión antibiótica como los hospitales, los antimicrobianos inducen la evolución selectiva de las bacterias. En este proceso, un único antimicrobiano puede generar diferentes aislamientos multirresistentes y diferen-

tes antimicrobianos pueden seleccionar un microorganismo multiresistente.

El problema de la multiresistencia es un problema acuciante en el mundo desarrollado. [20, 21] Hoy día la gran amenaza de las resistencias la constituyen las bacterias gram negativas que son capaces de acumular resistencias a todos (panresistentes, PDR) o a casi todos los antibióticos disponibles (MDR, XDR). Sin embargo, siguen siendo un gran problema las resistencias por bacterias gram positivas incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) a nivel hospitalario y *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilinas y macrólidos a nivel comunitario con prevalencias entorno al 25-30%. Además, estamos asistiendo a un aumento progresivo de la incidencia de infecciones por gram positivos no sólo por el aumento de los patógenos clásicos sino también por el aumento de las infecciones causadas por patógenos considerados menos patógenos como son los estafilococos coagulasa negativa (SCoN) en pacientes inmunodeprimidos y portadores de dispositivos intravasculares y material protésico. [22, 23]

Las infecciones por microorganismos multiresistentes son una importante causa de morbilidad, mortalidad y de elevado gasto sanitario para los sistemas públicos de salud. [24, 25] Filice [26] y cols, analizaron el coste que suponen los pacientes con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y demostraron que las infecciones por SARM constituyen una tremenda carga para los hospitales en términos de morbilidad, mortalidad y coste.

La lucha contra la resistencia de los antibióticos es una prioridad para la OMS. La resistencia a los antimicrobianos se considera una amenaza grave para la salud mundial ya que causa unas 700.000 muertes por año, según se estima y, a falta de una acción eficaz, se prevé que para 2050 cause 10 millones de fallecimientos anuales. De ahí que la OMS haya preparado un proyecto de plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos que pretende sensibilizar y fomentar las mejores prácticas entre los profesionales públicos, políticos, de salud y agricultura. Algunos autores denominan a esta situación como el “tsunami silencioso”. [10, 27]

En Europa se producen aproximadamente 110.000 muertes cada año asociadas directa o indirectamente a infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y muchas de estas infecciones son causadas por bacterias resistentes. Aproximadamente 25.000 de estas muertes son atribuidas a cinco bacterias resistentes y coste sanitario adicional con pérdida de productividad incluida que supone 1,5 billones de euros al año. (ECDC, 2009)

Numerosos países han puesto en marcha planes con el objetivo de reducir las resistencias a antimicrobianos. Tal es el caso de EEUU que en marzo de 2015 puso en marcha el Plan Nacional de la Casa Blanca para combatir la resistencias bacterianas con el objetivo de reducir en un 50% las prescripciones inadecuadas en el ámbito ambulatorio para el año 2020 o la propuesta del Informe O'Neill al gobierno británico que recoge diez recomendaciones entre las que incluyen aumentar el conocimiento, mejorar los tratamientos actuales, prevenir infecciones, mejorar la vigilancia de las

resistencias y la reducción del uso de antimicrobianos en la agricultura y su diseminación al medio ambiente. En España para abordar esta situación, el Ministerio de Sanidad diseñó en junio de 2014 el Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos para la vigilancia, control, prevención, investigación, comunicación y formación. Entre las líneas estratégicas del Plan se incluyen la Vigilancia del Consumo y de la Resistencia a los Antibióticos y el Control de las Resistencias bacterianas. Previamente, en España, distintas sociedades científicas impulsadas por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas (SEIMC) y de forma consensuada con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) elaboraron un documento de consenso para la implantación de programas de optimización de uso de antimicrobianos. [28] En Andalucía, en 2013, se puso en marcha el Programa Integral de prevención, control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y uso apropiado de los antimicrobianos (PIRASOA).

Sobreuso de antimicrobianos y resistencias

Mediante un proceso de evolución darwiniana los microorganismos han desarrollado mecanismos para evadir la destrucción de muchas sustancias tóxicas. Los microorganismos se adaptan a los antibióticos porque se adaptan a un nuevo cambio ambiental. La mayoría de los fármacos antimicrobianos son producidos a partir de microorganismos, incluyendo hongos y bacterias saprófitas, o son modificaciones sintéticas de los mismos (p.e sulfamidas, quinolonas, linezolid). Una de las terribles consecuencias de esta evolución es la emergencia y diseminación de la resistencia a los antimicrobianos.[29] La resistencia antimicrobiana podría considerarse simplemente como el resultado de la competencia darwiniana. La aparición de resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno natural, pero, la exposición a los antimicrobianos en los diferentes ámbitos de la salud, la agricultura, la ganadería y el medio ambiente la están impulsando. Los antimicrobianos influyen en esto, no sólo ejerciendo una presión selectiva, sino también mediante la inducción de transferencia de determinantes de resistencia entre microorganismos. [30]

La transferencia de material genético entre microorganismos puede llevarse a cabo principalmente a través tres vías: la transformación mediante la cual la bacteria es capaz de incorporar ADN libre del medio a su propio cromosoma; la transducción o transferencia de ADN de una bacteria a otra por la participación de bacteriófagos (virus que infectan bacterias) y la conjugación que es el mecanismo de transferencia más preocupante en la que a través de

un pilus o “pequeño tubo” se transfiere material genético de una bacteria a otra.

Entre humanos, la transmisión oral-fecal juega un papel importante entre las enterobacterias y la transmisión sexual también ha contribuido (p.e *Neisseria gonorrhoeae*). A este modelo de transmisión dinámica se añade la que tiene lugar en el ámbito de la salud como es el caso de la transmisión *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en el que las largas estancias hospitalarias y la transmisión a través de las manos están contribuyendo a ello. [30]

La transmisión potencial de microorganismos resistentes desde animales a humanos y su asociación con el uso creciente de antimicrobianos se conoce desde los años 60. Las bacterias y los elementos genéticos móviles que confieren resistencia persisten en la piel de los animales y en las heces y por diversos medios pueden transferirse entre bacterias y las bacterias llegar a los seres humanos (probablemente a través de la cadena alimentaria). Sin embargo, a pesar de este conocimiento no hubo hasta el año 2006 una prohibición europea y fuera de la Unión Europea aún sigue ocurriendo. [30]

El uso de metales en la agricultura (p.e el cobre como bactericida o fungicida) e incluso la existencia natural de metales en algunas áreas geográficas podrían seleccionar resistencias. Otros factores que influyen son el tratamiento de aguas residuales y la contaminación de la industria farmacéutica.

La siguiente infografía (Figura 3) muestra la contribución potencial de diferentes factores a la generación de resistencias antimicrobianas. [30]

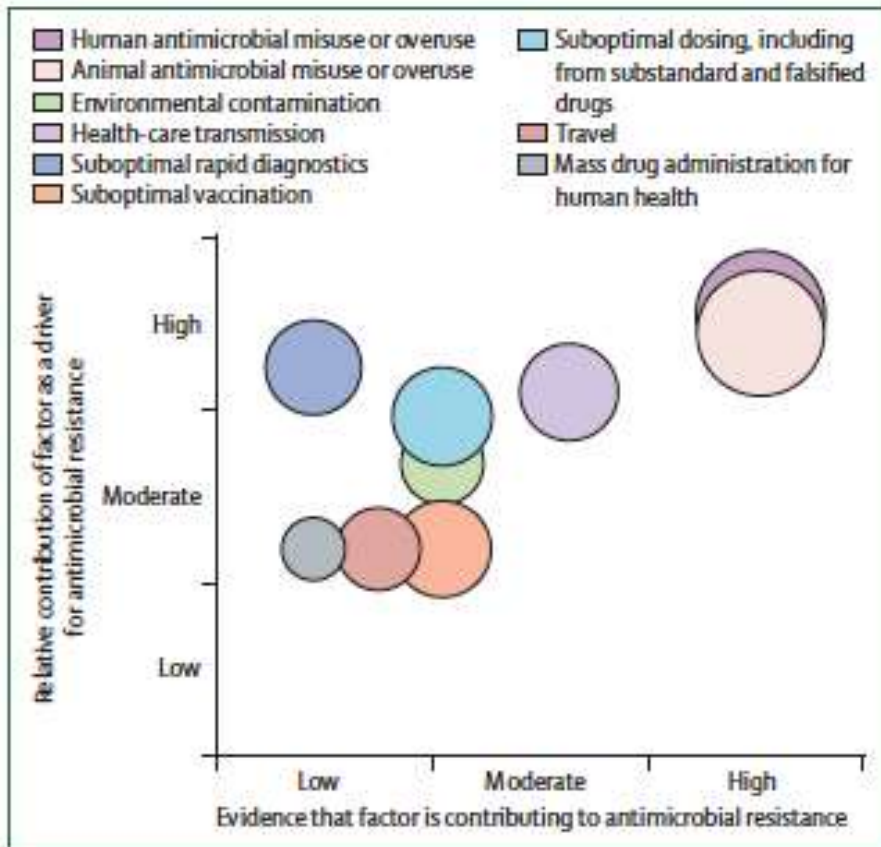


Figura 3. Contribución de diferentes factores en la generación de resistencias. Infografía que muestra la posible contribución de cada factor en la resistencia microbiana. La contribución relativa, la evidencia científica y la población afectada (tamaño de la burbuja) fueron obtenidas mediante método Delphi. (Tomada de: Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* 2016; 387:176-87)

La exposición a los antimicrobianos sigue siendo el factor más importante que determina la emergencia y diseminación de las resistencias. [13, 31]

La asociación de la resistencia con una disminución del fitness[32] (o capacidad de un genotipo o individuo de sobrevivir y reproducirse) ha alimentado la esperanza de que una reducción del consumo de antibióticos pueda conducir a una reducción de la frecuencia de aparición de bacterias resistentes por selección natural. Es decir, si las cepas resistentes a antimicrobianos tienen menor fitness (entendido como menor capacidad de crecimiento y de inducir infección) que las cepas sensibles, podríamos pensar que si disminuimos la presión selectiva de los antimicrobianos esto conduciría a una pérdida en la competición darwiniana de las cepas resistentes frente a las sensibles. Sin embargo, esto no siempre es así. Existen tres hipótesis de por qué no siempre la disminución de la presión selectiva de los antimicrobianos conduce a una disminución de la resistencias[33]:

- a) **Co-selección:** este fenómeno implica que las bacterias son resistentes a varios antibióticos a la vez y los genes de resistencia están contenidos en el mismo plásmido. De esta manera se puede seleccionar resistencia a un antibiótico por el uso de otros cuyos genes de resistencia están localizados en el mismo plásmido.
- b) El fitness cost o coste biológico inducido por mutaciones de resistencia se traduce en una reducción en la velocidad de crecimiento, virulencia y transmisión. Cuando la bacteria re-

sistente está en presencia del antibiótico, tiene ventaja sobre la bacteria sensible porque, aunque crezca más despacio, al menos puede vivir. En ausencia del antibiótico, las bacterias sensibles irían poco a poco reemplazando a las bacterias resistentes por poseer una mayor velocidad de crecimiento. Sin embargo, en muchas ocasiones no ocurre esta sustitución de poblaciones resistentes por poblaciones bacterianas sensibles en ausencia de antibiótico. Esto es debido a la producción, al azar, de “**mutaciones compensatorias**” en la bacteria resistente que permiten compensar su mayor “coste biológico”, incrementándose su velocidad de crecimiento (fitness). Así por ejemplo, la modificación de la diana como la *gyrA* de las fluorquinolonas hace a las cepas que la contienen tener potencialmente menor fitness o mayor coste biológico. Sin embargo, otras mutaciones compensatorias restablecen su fitness a niveles de la cepa salvaje permitiendo su proliferación y persistencia incluso en ausencia de la fluorquinolona.[30]

- c) **Coste pleiotrópico** de las resistencias: las mutaciones inducen un coste que pueden ser muy variable incluyendo mutaciones “libre de coste” (“no fitness cost”) con fitness indistinguibles de su ancestro sensible (cepa salvaje) en ausencia de antibiótico. Esta mutación “libre de coste” puede incluso conferir ligera ventaja a la cepa resistente frente a la cepa salvaje.

Por lo tanto, la reversibilidad en la práctica clínica es lenta o inexistente y las causas son la co-resistencia, la variabilidad del

“fitness cost” que inducen las mutaciones y los mecanismos compensatorios. Este conocimiento de las resistencias podría utilizarse para reducir la probabilidad de resistencias mediante la selección de antibióticos (nuevos y antiguos) cuyos mecanismos de resistencias confieran alto “fitness cost” y cuyos mecanismos de compensación sean bajos.

Aunque la emergencia de la resistencia in vivo por exposición a antimicrobianos no es conocida en detalle se ha introducido el concepto de “ventana de selección de mutantes”. Esto quiere decir que la aparición de la resistencia se produce en el rango de concentración denominado ventana de selección de mutantes. El margen inferior corresponde a la concentración mínima inhibitoria de las células susceptibles, mientras que el límite superior, llamada la concentración preventiva de mutantes (MPC), restringe el crecimiento de toda la población, incluyendo la de los mutantes resistentes. Al combinar conceptos farmacocinéticos / farmacodinámicos y una estrategia MPC, la selección de mutantes resistentes se puede limitar. El tratamiento precoz que evite un aumento del tamaño del inóculo, así como un régimen que restrinja el tiempo de permanencia dentro de la ventana de selección de mutantes puede reducir la probabilidad de aparición de los mutantes resistentes. Figura 4.

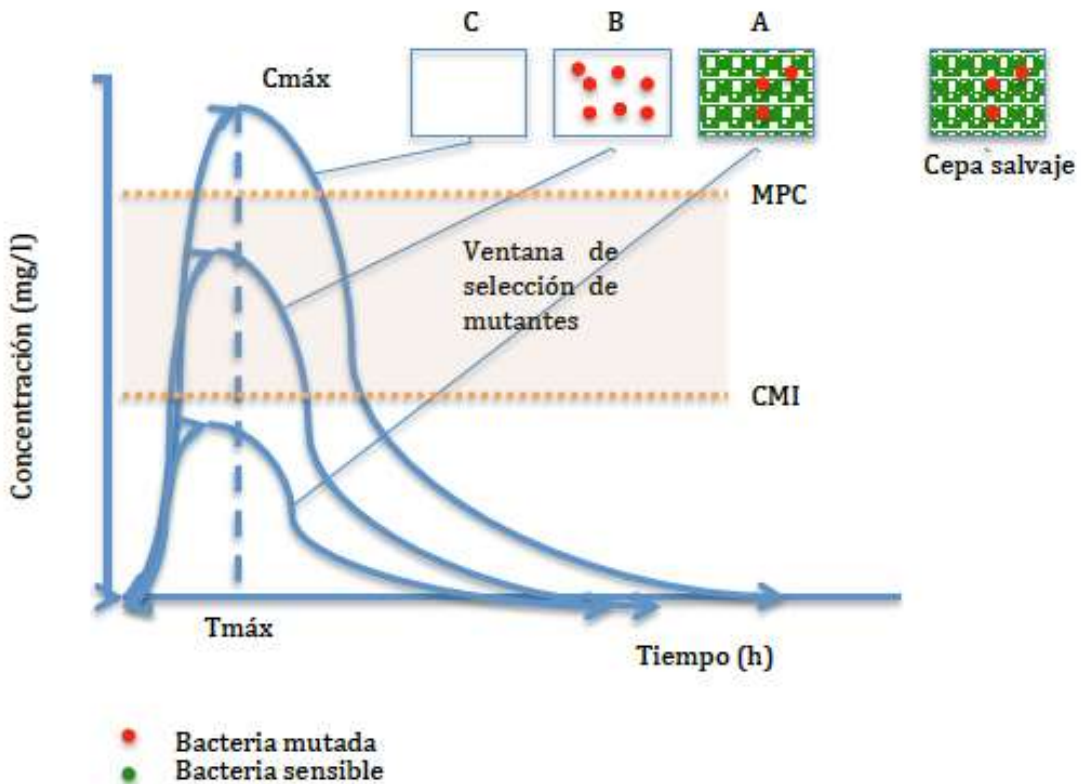


Figura 4. Ventana de selección de mutantes y concentración para la prevención de mutantes (MPC). La figura muestra tres situaciones diferentes cuando se administra un antibiótico. Las curvas representan la farmacocinética del antibiótico y los cuadrados la población bacteriana. (A) La curva del antibiótico está por debajo de la CMI; no hay selección de una subpoblación resistente. (B) La curva está principalmente dentro de la ventana de selección de mutantes; se seleccionan una subpoblación resistente. (C) La curva supera la concentración para la selección de mutantes; las bacterias sensibles son inhibidas y la subpoblación de resistentes puede evitarse. (Tomada de: Canton R, Morosini MI. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. *FEMS Microbiol Rev* 2011; 35:977-91)

Mientras que la mutación espontánea, la recombinación y la transferencia horizontal son las principales causas de este fenómeno, recientes investigaciones indican que concentraciones subletales de los antibióticos también pueden fomentar la resistencia y aumentar la virulencia (Figura 5). Pueden producir cambios genéticos por diferentes vías que incluyen el aumento de radicales libres dentro de la célula, inducir la respuesta mediada por SOS (respuesta “Save Our Souls” que es el sistema de reparación de emergencia que se activa cuando existe daño en el ADN), alterar el metabolismo de los nucleótidos o afectar directamente al ADN. [29] Existen múltiples situaciones de exposición a dosis subóptimas de antimicrobianos: infradosificación (en niños, en obesos, inadecuada frecuencia de administración), inadecuada absorción de fármacos (malnutrición, interacción con otros fármacos), elevación inusual del volumen de distribución de fármacos (embarazo) o rápido aclaramiento. [30, 34]

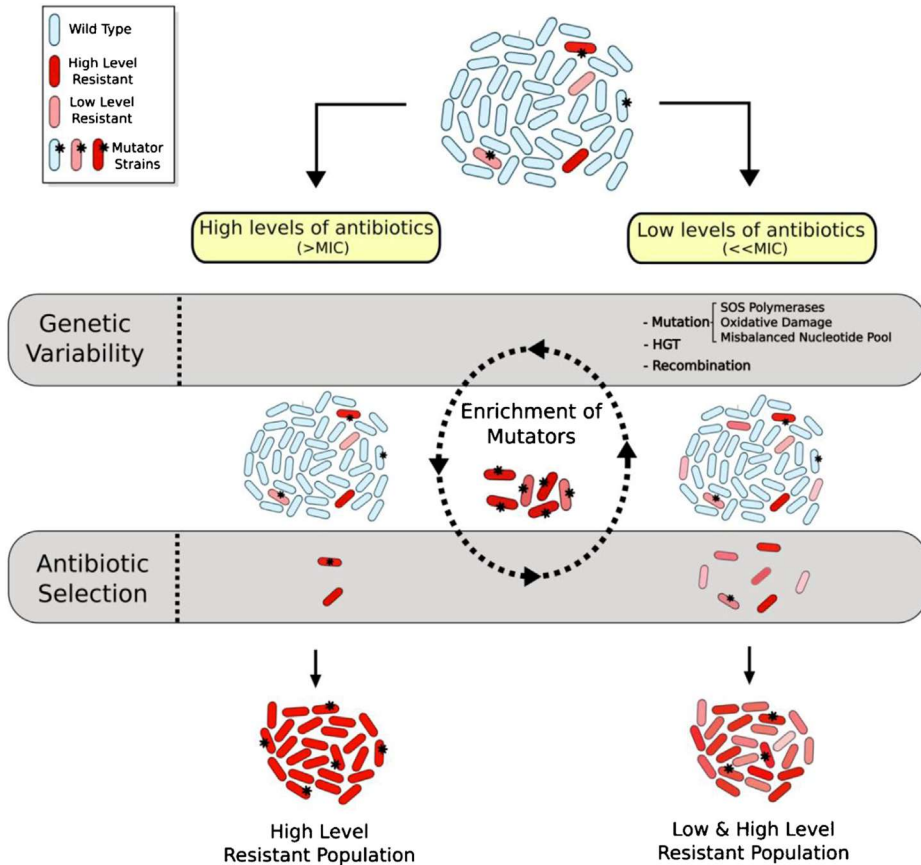


Figura 5. Diagrama de cómo las bacterias se hacen resistentes. Si una población se enfrenta a una alta concentración de antibióticos, las cepas resistentes preexistentes serán seleccionadas, eventualmente estableciendo una población bacteriana altamente resistente. Alternativamente, si una población encuentra concentraciones de antibióticos muy por debajo de la CMI, la plétora de mecanismos discutidos en el texto podría aumentar la variabilidad genética de esa población, aumentando las posibilidades de desarrollo de resistencia a antibióticos de alto y bajo nivel. Además, la selección de resistencia a antibióticos aumenta la proporción de cepas mutador en la población, aumentando la probabilidad de resistencia incluso a antibióticos no relacionados. (Tomada de: Rodríguez-Rojas A, Rodríguez-Beltrán J, Couce A, Blázquez J. Antibiotics and antibiotic resistance: a bitter fight against evolution. *Int J Med Microbiol* 2013; 303:293-7)

¿Existen datos de que la emergencia de resistencias a linezolid en bacterias Gram positivas se relaciona con el sobreuso?

La resistencia a linezolid se ha asociado con tratamientos prolongados con este fármaco y con la diseminación de clones resistentes favorecida por la presión selectiva ejercida por este antibiótico. [22] [35] Este problema es especialmente importante en infecciones nosocomiales por *Staphylococcus coagulasa negativa* (SCoN), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y otras bacterias Gram positivas como *Enterococcus* spp.

El linezolid es el primer miembro de la familia de las oxazolidinonas que fue introducido en la práctica clínica en los Estados Unidos en el año 2000. Está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y de neumonías causadas por bacterias Gram positivas, incluidos los enterococos, los estreptococos y SARM (según ficha técnica); además, está aceptado su uso para el tratamiento de infecciones por *E. faecium* resistente a la vancomicina (incluyendo casos con bacteriemia concomitante).

Su naturaleza sintética implica baja probabilidad de resistencia a través de los mecanismos de resistencia natural. [36]

Linezolid es un agente bacteriostático que inhibe la síntesis proteica de las bacterias mediante la unión al ARN ribosómico 23S y más específicamente con ocho nucleótidos (G2061, A2451, C2452, A2503, U2504, G2505, U2506 y U2585) y con las proteínas ribosómicas L3, L4 y L22. Esta unión causa rigidez del nucleótido

U2585 cuya flexibilidad es crucial para la unión del ARNt al sitio PTC o centro peptidiltransferasa. Figura 6.

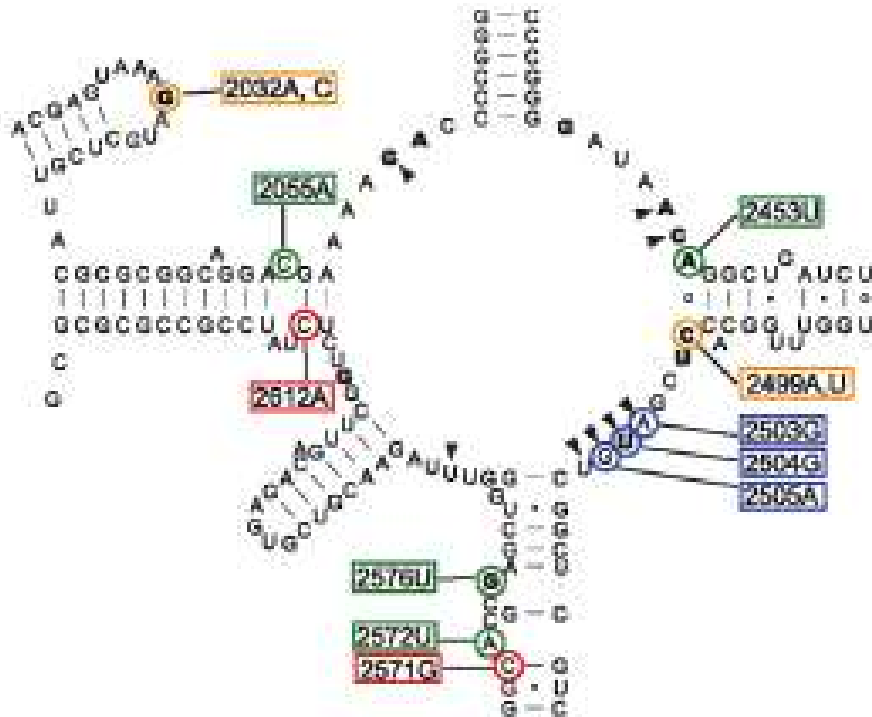


Figura 6. Estructura secundaria del bucle peptidil transferasa del ARNr 23S. (Tomada de: Long KS, Munck C, Andersen TM, et al. *Mutations in 23S rRNA at the peptidyl transferase center and their relationship to linezolid binding and cross-resistance. Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4705-13)

La resistencia a linezolid se produce por tres mecanismos aislados o en asociación:

- a) Mutaciones de nucleótidos directamente implicados en la unión al linezolid o de nucleótidos situados en posiciones más alejadas (2032, 2062, 2447, 2453, 2499, 2500, 2576, y 2608) [37, 38]. Que confiere resistencia cruzada al linezolid y a las pleuromutilinas.
- b) Mutaciones de los genes que codifican para las proteínas L3 y L4 que confiere resistencia a linezolid, macrólidos y cloranfenicol.
- c) Metilación del nucleótido A2503 por parte de la enzima metiltransferasa *cfr* (gen de resistencia cloranfenicol–florfenicol). Este mecanismo de resistencia está mediado por plásmidos por lo que tiene un alto potencial de diseminación. Se han detectado portadores incluso sin exposición previa a linezolid. Confiere un fenotipo multirresistente a 5 clases de antimicrobianos (fenicoles, lincosamidas, oxazolidinonas, pleuromutilinas y estreptogramina) o fenotipo PhLOPSA.[37] [39]

Entre estos mecanismos de resistencia, el principal es el de las mutaciones del dominio V del ARNr 23S y en concreto la mutación G2576U (del gen *rrn*) es la más frecuente. El número de alelos mutados se correlaciona con el incremento de la concentración mínima inhibitoria (CMI).[40] Este mecanismo de resistencia está asociado con el uso prolongado de linezolid. [41] [42]

Las mutaciones L3 y L4 son más comunes en estafilococos coagulasa negativos. [36]

En el caso de las resistencias mediadas por el gen *cfr* estas suelen ser de bajo nivel. Se observan valores de CMI en el rango de

la sensibilidad (≤ 4 mg/l), principalmente *Staphylococcus aureus*, lo que unido al potencial de transmisibilidad hace que sea necesario implantar medidas de vigilancia. [36] [39] Sánchez García et al relacionaron este mecanismo de resistencia con el consumo de linezolid en el contexto de un brote de *Staphylococcus aureus* resistente a linezolid en una Unidad de Cuidados Intensivos.[43] Morales et al describieron el primer brote de resistencia a linezolid mediada por el gen *cfr* en SAMR en pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos probablemente asociado al uso estandarizado de linezolid en la neumonía asociada a ventilación mecánica. [44]

Los programas de vigilancia ZAAPS y LEADER han monitorizado sistemáticamente las resistencias a linezolid desde 2002 y 2004 respectivamente.[45] [46] Las primeras notificaciones de resistencias a linezolid fueron esporádicas y estaban relacionadas con exposiciones al fármaco prolongadas (>21 días) y con procedimientos invasivos, compromiso de órganos y presencia de material extraño. Ambos programas de vigilancia han coincidido en los bajos niveles de resistencia a linezolid, 0,03% a estafilococo y 1,83% a enterococo y $< 1,2\%$ de resistencia a estafilococo y enterococo en los programas LEADER y ZAAPS respectivamente. Estos bajos porcentajes de resistencia a linezolid pueden ser debidos a la necesidad de que se den mutaciones en varias de las copias del gen 23S ARNr presentes en las especies clínicas más relevantes, [36, 47] así como a la naturaleza sintética del linezolid. Por ejemplo 4 copias están presentes en *Enterococcus faecalis*, y 5-6 copias en *Enterococcus faecium* y *Staphylococcus aureus*. [48] La presencia de

resistencia mediada por mutación de una, varias o todas las copias puede estar asociada con el nivel de resistencia.[49]

Resistencias a linezolid en estafilococos

El mecanismo de resistencia al linezolid más frecuentemente detectado en estafilococos se produce por la mutación G2576T (según la numeración para *Escherichia coli*) del dominio V del gen ARNr 23S. La resistencia al linezolid también puede producirse por mutaciones en las proteínas ribosomales L3 o L4, y por la presencia del gen *cfr*, mediada por plásmidos.

Resistencia de *Staphylococcus aureus* a linezolid

La resistencia de *Staphylococcus aureus* a linezolid es aún rara. La resistencia a este antibiótico ha sido asociada a con sustituciones en el dominio V del gen ARNr 23S, particularmente G2447T, T2500A, G2576T. El dominio V del *S.aureus* contiene 5 copias del gen 23S ARNr. La presencia de resistencia mediada por mutación de una, varias o todas las copias puede estar asociada con el nivel de resistencia. Existe resistencia cruzada con cloranfenicol, quinupristin dada la proximidad de G2576T y los nucleótidos con los que interactúan en su mecanismo de acción. [47]

También se ha visto la mutación de las proteínas ribosomales L3 y L4 y la modificación de la adenosina en posición 2503 del 23s ARNr mediada por el gen móvil *cfr* que confiere resistencia cruzada con cloranfenicol. De nuevo, parece que ésta se debe a la proximidad de A2503 y G2576.

Resistencia de SCoN a linezolid

Entre los SCoN, *Staphylococcus epidermidis* es el más frecuente y el de mayor relevancia. Se han documentado los tres mecanismos de resistencia en aislamientos de SCoN resistente a linezolid (mutaciones en el ARNr 23S, en las proteínas L3 y/o L4 o por adquisición a través de plásmidos del gen metiltransferasa *cfr*). [50]

Resistencia de Enterococos a linezolid

El principal mecanismo de resistencia a linezolid asociado a enterococo es la mutación G2576T del ARNr 23S [48] normalmente asociado a tratamientos prolongados con linezolid en casos esporádicos de transmisión nosocomial entre pacientes. También se han detectado genes de multirresistencia *cfr* (PhLOPSA) en aislamientos de enterococos asociados a elementos móviles.[51] [52] Recientemente se ha detectado un nuevo gen de resistencia en enterococos que es *optrA* que confiere resistencia a oxazolidinas y fenicoles en *E.faecalis* y *E.faecium*. [53]

En general, los aislamientos de *Enterococcus faecalis* siguen siendo susceptibles a linezolid, ampicilina y glucopéptidos en más de un 98% mientras que *Enterococcus faecium* muestra fenotipos de multirresistencia.[45]

Programas de optimización del uso de antimicrobianos

Concepto

El aumento de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) y la crisis en la producción de antimicrobianos augura un futuro peor con más infecciones por microorganismos multirresistentes y antimicrobianos menos eficaces. Por ello en las últimas décadas ha aumentado el interés por el desarrollo de programas encaminados a conseguir una utilización más adecuada de los antibióticos en el medio hospitalario y ambulatorio. Múltiples organizaciones y sociedades científicas han emitido recomendaciones. En 2007, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) y la Sociedad de Epidemiología Hospitalaria de América (SHEA) proporcionaron directrices para el desarrollo de programas institucionales para la optimización de uso de antimicrobianos[15]. En España se ha hecho una adaptación de estas directrices materializándose en un documento a iniciativa del Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas (SEIMC) [28]. Este documento ha sido elaborado y consensuado además con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH). En Andalucía, se llevaron a cabo distintas iniciativas en distintos centros, algunas de las cuales estaban bien estructuradas [54, 55] y en 2013 la Consejería de Salud y el SAS aprobaron el Programa Integral de Prevención, Control de las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria y Uso Apropiado de los Antimicrobianos (PIRASOA). Este pro-

grama integra los subprogramas IRAS y PROA con los objetivos de la reducción de la infección relacionada con la asistencia sanitaria y la optimización del uso de antimicrobianos hasta alcanzar el nivel de los países europeos con mejores indicadores respectivamente.

El término anglosajón equivalente del programa PROA sería “antimicrobial stewardship” que pretende aunar dos objetivos, el de garantizar un tratamiento eficaz para los pacientes con infección y el de minimizar los daños colaterales causados por el uso de los antimicrobianos. En el documento de consenso de la Infectious Diseases Society of America (IDSA), la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) y la Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) se definen como *“intervenciones coordinadas designadas para mejorar y medir el uso apropiado de los antimicrobianos mediante la selección de un régimen óptimo incluyendo dosis, duración y vía de administración.”*

Tipos de programas

Los programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) comprenden dos grupos de intervenciones. El primer grupo lo componen intervenciones orientadas al paciente y relacionadas con recomendaciones a nivel de paciente como son la adherencia a guías, extracción de cultivos del sitio de infección, etc. Las segundas están enfocadas a la consecución de objetivos e implican básicamente dos tipos de estrategias: persuasivas y restrictivas. [56] [57]

Las medidas *persuasivas* incluyen: distribución de material educativo, reuniones formativas, consensos locales, visitas educativas, líderes de opinión locales, recordatorios verbales, en papel o informáticos y auditorías con retroalimentación.

Las medidas *restrictivas* incluyen: informes selectivos de sensibilidad del laboratorio, restricción de medicamentos con autorización de las prescripciones por parte de médicos especialistas en enfermedades infecciosas, o de microbiólogos o farmacéuticos, sustituciones terapéuticas, paradas automáticas, estrategias de rotación de antimicrobianos, etc.

Aunque la evidencia está basada en comparaciones indirectas de estudios, una revisión [56] que evalúa el impacto de intervenciones para la mejora de la prescripción de antimicrobianos en los hospitales sugiere que las restrictivas son más eficaces a corto plazo por lo que pueden ser efectivas en situaciones de necesidad, aunque con peor aceptación por parte del personal facultativo y las persuasivas tienen mejor aceptación del personal facultativo.

Un paso primordial en la implantación de estos programas es el desarrollo de guías específicas de tratamiento dirigido, empírico y profilaxis antimicrobiana no sólo como eje vertebral para las recomendaciones de los equipos sino también como recurso educativo. [58, 59]

Eficacia demostrada de los programas de optimización de uso de antimicrobianos

Aunque existen diferentes estrategias nacionales e internacionales [15], no existe un consenso claro sobre cómo evaluar el impacto de las diferentes intervenciones. [56, 57] Los efectos (clínicos y de consumo) obtenidos son difíciles de comparar y/o evaluar. Hay multitud de métodos para evaluar intervenciones, pero en general, carecen de uniformidad. [60, 61] Algunas intervenciones podrían incluso ser redundantes o contraproducentes, aunque en general, los resultados publicados suelen ser favorables. [56]

Existen múltiples objetivos de los programas de optimización de uso de antimicrobianos, sin embargo, desde el punto de vista de la salud pública, las metas prioritarias deberían ser la reducción de las resistencias bacterianas y la preservación de los antimicrobianos disponibles. Aunque hay ejemplos de programas que demuestran reducciones del consumo de antimicrobianos, hay pocos que estudien sobre el impacto en las resistencias y, si los hay, pocos que hayan demostrado reducción de las resistencias. [24] Sin embargo, es útil tener en cuenta otros beneficios además de la reducción de la resistencia que justifican la existencia de estos programas. La optimización de los tratamientos en cuanto a la selección del antimicrobiano, la dosis, la pauta y la duración del tratamiento para maximizar la curación y minimizar los efectos indeseables como la aparición de resistencias a nivel individual, la infección por *Clostridium difficile* y los efectos secundarios son objetivos que justifican sobradamente la implantación. El uso de antimicrobianos se ha

asociado a un gran número de eventos adversos y se ha estimado que causan más de 142.000 visitas anuales a emergencias (casi cuatro quintas partes son reacciones alérgicas). [62] Otro objetivo particularmente importante para los gestores es la reducción del coste.

La idea de que es necesario mejorar el uso de los antimicrobianos está bastante generalizada, sin embargo, esto no se ha traducido aún en una estrategia real y coordinada que amplíe las posibilidades de éxito. En el año 2011, una encuesta nacional llevada a cabo en hospitales, reveló que sólo el 40% de ellos llevaba a cabo alguna actividad de monitorización y mejora de uso de antimicrobianos. (Plan Estratégico Nacional) Una encuesta internacional realizada por investigadores de la ESGAP (ESCMID Study Group for Antibiotic Policies) en el año 2015 sobre la implantación de estos programas mostró una amplia variabilidad en todo el mundo. [63]

Existen muchos tipos de intervenciones que promueven el uso adecuado de los antibióticos como son guías de tratamiento (empírico, dirigido, profilaxis), medidas educacionales, formularios restrictivos, revisión de tratamientos tras la prescripción, sistemas de ayuda a la prescripción, rotación de antibióticos. Las instituciones con programas de optimización de antimicrobianos suelen implantar combinaciones de estas estrategias. Sin embargo, su evaluación no siempre es posible.

El uso de guías de tratamiento ha demostrado reducir costes y resistencias sin producir efectos deletéreos sobre los pacientes. Experiencias llevadas a cabo utilizando formularios restrictivos también ha tenido impacto sobre el coste y sobre las resistencias.

Estrategias consistentes en la evaluación del tratamiento tras la prescripción han demostrado reducir el tratamiento inadecuado, el coste, las infecciones por *Clostridium difficile* y las infecciones por bacterias multirresistentes. La rotación de antimicrobianos o “antibiotic cycling” consiste en la sustitución periódica de una clase de antibióticos por otra clase o su combinación con el similar espectro, pero con diferentes mecanismos de resistencia. De esta forma se pretende disminuir las resistencias. Los resultados de los estudios sobre rotación de antimicrobianos no son concluyentes lo que unido a la baja calidad metodológica de los mismos hace que los autores no la recomienden de forma rutinaria o aislada.

La mayoría de los estudios que evalúan la mortalidad concluyen que no está comprometida y que los programas de optimización de uso de antimicrobianos son seguros.

Un reciente metaanálisis que evalúa los efectos de programas que incluyen intervenciones orientadas al paciente como son la desescalada terapéutica, terapia secuencial, ajuste en insuficiencia renal, adherencia a guías de tratamiento, monitorización de fármacos, realización de cultivos, etc sobre resultados clínicos mostró que estas intervenciones pueden tener beneficios significativos sobre resultados clínicos, efectos adversos y coste. [57]

Finalmente, la última revisión realizada por Davey y col, que incluyó 221 estudios demostró con un alto nivel de evidencia que las intervenciones conducen a una mejora de la adecuación de los tratamientos y reducción del uso innecesario de antimicrobianos. Con un nivel de evidencia moderado se encontró que este tipo de

programas reducen la estancia hospitalaria sin aumentar la mortalidad. [64]

Severidad e importancia del problema de las resistencias de los microorganismos Gram positivos

La multirresistencia representa una carga importante para los sistemas sanitarios en todo el mundo. Se estima un coste económico de 1,5 billones de euros en Europa (OMS, 2012) asociado a la multirresistencia. [33]

Durante las últimas décadas se ha producido un aumento de la resistencia de los microorganismos Gram positivos a los antimicrobianos clásicos y una emergencia de resistencia a los nuevos antimicrobianos. Este hecho es especialmente importante en el medio hospitalario.

Según el estudio Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) 2016, el 30,89% de las infecciones nosocomiales corresponden a microorganismos gram positivos. De ellas, un 9,88% corresponden a infecciones por *S.aureus*, un 6,16% a infecciones por *S.epidermidis* y un 11,56% a enterococos. En España la resistencia a meticilina está en torno al 25-30% y al 50% para *S.aureus* y SCoN respectivamente mientras que la de enterococo a vancomicina está en un 5% constituyendo los principales retos terapéuticos. Sin embargo, en las unidades de cuidados intensivos empieza a ser preocupante la resistencia a los antimicrobianos nuevos como linezolid y daptomicina. [65] De hecho los datos del estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial

en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN) 2015 muestran unos niveles de resistencia de SCoN a linezolid de 24,39%.

En nuestro centro durante el período de pre-intervención se alcanzó un porcentaje de resistencia a linezolid de 1,788 IC 95% (1,167-2,517). Para *E.faecium* 1.79 IC 95% (0,47-3,67); *E.faecalis* 0,958 IC 95% (0,479-1,396); *S.aureus* 0,42 IC 95% (0,13-0,66); SCoN 3,988 IC 95%(2,599-5,187). Aunque la resistencia a linezolid sigue teniendo valores muy bajos los valores encontrados en nuestro centro son muy superiores a los hallados en la literatura como lo demuestra los informes de los programas LEADER y ZAAPS con porcentajes de resistencia de 0,03% a estafilococo y 1,83% a enterococo y < 1,2% de resistencia a estafilococo y enterococo respectivamente. De ahí que sea necesaria la implantación de estrategias para prevenir el aumento de estas resistencias y su diseminación.

La reducción del uso innecesario de antimicrobianos es necesario no sólo para reducir la tasa de resistencia a los mismos en la comunidad sino también para la seguridad de los pacientes individuales dada la alta tasa de eventos adversos (alergias, sobredosis, interacciones, ...) y el desarrollo de infecciones secundarias como la infección por *Clostridium difficile*.

Hipótesis y objetivos



Hipótesis

Un programa de optimización del uso de linezolid basado en una serie de medidas educativas y de intervención permite reducir su consumo y las resistencias sin incrementar la mortalidad y es bien aceptado por los médicos prescriptores.

Objetivos: principal y secundarios.

Objetivo principal

Evaluar el impacto de un programa de optimización de uso de linezolid en las resistencias de *Staphylococcus* spp. y *Enterococcus* spp. al mismo.

Objetivos secundarios

1. Analizar el riesgo de resistencias a vancomicina y daptomicina a lo largo del período de estudio.
2. Evaluar la mejora en la adecuación de la prescripción del linezolid.
3. Evaluar la mortalidad cruda a los 14 y 30 días de los siguientes “procesos centinela:
 - Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM).
 - Neumonía asociada a ventilación mecánica (global y por SARM).
4. Evaluar el consumo en DDD/1000 estancias-día y coste (en euros) de linezolid, daptomicina, vancomicina.

5. Conocer la opinión de los facultativos sobre la intervención y su proceso de implantación.

Material y método

Material y método

Diseño del estudio

Para dar respuesta a los objetivos planteados se desarrolló un estudio cuasi-experimental en dos períodos antes-después. Los dos períodos a que hace referencia son: 1 año antes de la implantación del programa (de noviembre 2011 a octubre de 2012) y 2 años después del inicio del programa (de noviembre de 2012 a octubre de 2014). La implantación del programa se inicia el 1 de noviembre de 2012. Este estudio fue llevado a cabo en todas las plantas de hospitalización del hospital.

El ámbito del estudio fue el Hospital Universitario Reina Sofía (HURS) que es un hospital de tercer nivel de 1.300 camas en el que existe un Programa Institucional de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA) y un equipo de antibióticos compuesto por expertos en el uso de antimicrobianos pertenecientes a diferentes unidades clínicas y coordinados por infectólogos. Las actividades del PROA siguen las recomendaciones establecidas en el documento de consenso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. En el marco del PROA se estableció este Programa de Validación de la Indicación de Antibióticos de Uso Restringido (PROVAUR).

Descripción del programa

PROVAUR es un Programa para la Validación de Uso de Antimicrobianos de Uso Restringido que se plantea como estrategia dentro del Programa Institucional de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROA). Es un programa institucional respaldado por la Comisión de Infecciones y la Comisión de Farmacia y Terapéutica. La dirección del programa es responsabilidad de la Dirección Médica del hospital, quien establece los objetivos inmediatos del programa y el equipo de responsables. Los responsables de validación son los directores/jefes o personas en quien ellos deleguen. En algunos casos las UGC han solicitado la validación externa por la UGC de Enfermedades Infecciosas. Todos los responsables de validación constituyen el grupo de validadores PROVAUR. Las actividades que se realizaban antes de la intervención y el paquete de medidas en que consistió la intervención se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2 Actividades realizadas en los periodos de pre-intervención e intervención del programa PROVAUR.

Periodos	Actividad
Preintervención	<ol style="list-style-type: none"> 1. El linezolid se dispensó tras justificación escrita no normalizada de la indicación para la que se prescribía. 2. Trimestralmente la farmacia hacía un informe de gasto farmacéutico global a cada servicio. 3. Existía un “programa de bacteriemias” activo que consistía en una consulta no solicitada en todos los casos de bacteriemia que realizaba un experto en enfermedades infecciosas. Incluía recomendaciones no estructuradas de manejo del paciente y de tratamiento dirigido. 4. Existía un programa de interconsultas solicitadas a expertos en enfermedades infecciosas. 5. Ayuda experta por solicitud en la dosificación y monitorización farmacocinética de vancomicina
Intervención	<ol style="list-style-type: none"> 1. La intervención fue autorizada institucionalmente 2. La intervención se explicó a todos los jefes de servicio. Estos aceptaron por escrito la intervención y designaron un responsable del programa en su servicio. 3. La intervención se explicó a cada servicio en sesiones clínicas educativas. 4. La Comisión de Farmacia y Terapéutica actualizó las indicaciones de linezolid que fueron comunicadas a todos los servicios prescriptores. 5. Se estableció un formulario de prescripción estandarizado mediante selección de la indicación aprobada para la que se prescribía el fármaco. 6. La prescripción era validada en el siguiente día

Periodos	Actividad
	laborable por un miembro del equipo de antibióticos.
7.	Trimestralmente la farmacia hacía un informe de gasto farmacéutico global a cada servicio.
8.	Semestralmente se presentaba las DDD/1000 estancias-día y el gasto global y por antimicrobiano en una reunión a la que asistían el Director asistencial, los directores de unidad clínica y el equipo de antibióticos.
9.	Se mantuvo el programa de bacteriemias y consultoría experta.
10.	Se mantuvo la ayuda experta por solicitud en la dosificación y monitorización farmacocinética de vancomicina. En los pacientes con prescripciones no validadas de linezolid se realizó un asesoramiento no solicitado en la dosificación y monitorización de vancomicina cuando estaba indicada.

La actividad central de esta intervención consistió en una entrevista personal entre el responsable del paciente que indicaba el tratamiento con linezolid y el experto del equipo de antibióticos en la que se revisaba el caso y se analizaba conjuntamente la adecuación de la prescripción y las alternativas terapéuticas (entrevista de validación de la prescripción, EVP). El médico responsable del paciente no tenía que coincidir con el que había prescrito el antimicrobiano. Para que la indicación fuera validada por el experto debía ajustarse a la indicación aprobada institucionalmente recogidas en

la Tabla 3. La validación se comunicaba telefónicamente o por email a la farmacia que continuaba dispensando el fármaco. Los antibióticos no validados fueron sustituidos por tratamientos alternativos recomendados por los expertos. Todos los pacientes fueron seguidos hasta el alta o la muerte y se evaluó la supervivencia a los 14 y 30 días. Los datos fueron recogidos por investigadores no ciegos.

Revisión de las indicaciones en la literatura

Las indicaciones de linezolid fueron establecidas institucionalmente en el marco de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Reina Sofía. Para establecer las indicaciones de uso se realizó una revisión sistemática de la literatura por parte de expertos en enfermedades infecciosas. Los estudios se obtuvieron a través de la base de datos PubMed utilizando los siguientes términos de búsqueda: linezolid AND outcome OR efficacy OR mortality OR death. Se seleccionaron estudios observacionales o randomizados que analizaran los parámetros de eficacia: curación clínica, curación microbiológica, mortalidad, complicaciones o recurrencia. En el caso de estudios observacionales se exigió que se utilizaran métodos aceptados para controlar las variables confundentes (diseños controlados o análisis multivariantes o estratificados). Las indicaciones seleccionadas entre las establecidas en la literatura fueron discutidas y finalmente establecidas como política antibiótica institucional.

La estrategia de búsqueda encontró 152 artículos. Tras revisar los abstract, 71 artículos se revisaron globalmente y 67 fueron

seleccionados de acuerdo con los criterios preestablecidos (ver referencias en Anexo A). Las indicaciones aprobadas institucionalmente en cada periodo se aportan en la Tabla 3.

Tabla 3. Indicaciones de linezolid aprobadas institucionalmente en el periodo preintervención y de intervención

Periodo	Indicación autorizada
Preintervención	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de la neumonía nosocomial cuando no esté indicada la vancomicina.
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> - Neumonía nosocomial por <i>Staphylococcus</i> spp. meticilin resistente (incluida neumonía asociada a ventilación mecánica) con demostración microbiológica. - Infecciones del sistema nervioso central por <i>Staphylococcus</i> spp. - Infecciones graves demostradas por <i>Staphylococcus</i> spp. con concentración mínima inhibitoria a Vancomicina >1.5. mg/L - Intolerancia o toxicidad a vancomicina. - Tratamiento de infecciones graves por Gram positivos meticilín resistentes en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina menores de 50 ml/min/m² o sometidos a técnicas de depuración extrarrenal) - Tratamiento de segunda línea de tuberculosis multiresistente cuando no existen otras alternativas. - Tratamiento de segunda línea de infecciones multiresistentes raras como nocardiosis cuando no existen otras alternativas.

En los 6 meses previos, actividades no estructuradas de control de uso de antimicrobianos fueron llevadas a cabo, especialmente de aquellos antimicrobianos de alto impacto económico (linezolid, tigeciclina, daptomicina) que podrían afectar a los resultados de las resistencias. Cualquier otra intervención simultánea para el control de las infecciones llevada a cabo en el hospital o en la comunidad no han sido estudiadas.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Córdoba con número de referencia 3130 (LGM-LIN-2016-01) y clasificado por la AEMPS como “Estudio Post-autorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo”. Los datos recogidos fueron anonimizados por lo que no se requirió el consentimiento informado.

Variables y definiciones

1. Evaluación de las resistencias a linezolid, daptomicina y vancomicina de cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR), *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCoN) y *Enterococcus* spp.

La variable principal de este estudio cuasi-experimental fue el porcentaje y densidad de incidencia de cepas resistentes a linezolid de SAMR, SCoN y *Enterococcus* spp. Otras variables secundarias

fueron: (i) riesgo de resistencia a daptomicina y vancomicina, (ii) el grado de adecuación del linezolid, (iii) la mortalidad cruda a los 14 y 30 días de procesos centinela (bacteriemia por SARM, neumonía asociada a ventilación mecánica global y por SARM), (iv) consumos en dosis diaria definida por cada 1000 estancias-día (DDD/1000 estancias-día) y coste de linezolid, daptomicina y vancomicina, (v) el grado de aceptación del programa.

Para el análisis del perfil de resistencias de *Staphylococcus* spp y *Enterococcus* spp a linezolid se consideraron los cultivos positivos en cada uno de los periodos de estudio obtenidos de la base de datos de Microbiología. Se calculó el porcentaje de resistencia como número de aislamientos resistentes/número total de aislamientos x 100 y la densidad de incidencia de resistencia como número de aislamientos resistentes/1000 estancias de estos microorganismos resistentes.

Siguiendo las recomendaciones de la última revisión sistemática existente [56] este análisis se realizó también a los 2 años siguientes al inicio de la implantación del programa. En cuanto a los aislamientos estudiados, sólo se consideró un aislamiento por paciente.

Se examinaron todas las muestras clínicas y se consideró el primer aislamiento obtenido de cada microorganismo.

2. Evaluación de la adecuación.

Para la valoración de la adecuación en ambos períodos se incluyeron todos los tratamientos con linezolid correspondientes a pacientes hospitalizados obtenidos de la aplicación Farmatools® de donde se extrajo una muestra representativa de cada período. Se recogieron los datos de la historia clínica, datos microbiológicos y de laboratorio. La información fue disociada por lo que no se requirió el consentimiento informado según la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999 de 13 de diciembre.

La prescripción de linezolid se consideró apropiada cuando se adecuó a las indicaciones autorizadas institucionalmente y se procedió a su validación. En el periodo preintervención la adecuación de la prescripción fue valorada mediante un análisis retrospectivo de las prescripciones realizadas.

3. Evaluación de la mortalidad

Para la variable mortalidad cruda a los 14 y 30 días:

La población de estudio fueron los pacientes con alguno de los procesos considerados centinela: bacteriemia por SARM, neumonía asociada a ventilación mecánica global y por SARM [12]. Los pacientes se identificaron a través del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del hospital. Se utilizó la variable de resultado: mortalidad cruda a los 14 días y los 30 días para lo que se revisaron las historias clínicas y se contactó telefónicamente cuando fue necesario.

4. Evaluación del consumo y coste

La evaluación del consumo y coste de linezolid, daptomicina y vancomicina se realizó mediante la variable dosis diaria definida por cada 1000 estancias-día (DDD/1000 estancias-día) en ambos periodos. Los datos se obtuvieron a partir de la aplicación Farmatools® de la Unidad de Gestión Clínica de Farmacia. La DDD se calculó siguiendo la Metodología del sistema ATC/DDD desarrollado por el “Drug Utilization Research Group” y el “Nordic Council of Medicines”, revisado y actualizado periódicamente por el “WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology”. Disponible en Web: <http://www.whocc.no>. El coste de los antimicrobianos fue calculado en euros (precio negociado) usando los datos obtenidos de la aplicación de farmacia Farmatools®.

5. Evaluación del grado de aceptación del programa

La aceptación del programa se evaluó usando un cuestionario anónimo y voluntario en el cual se requirió la opinión sobre la utilidad del programa. Este cuestionario se distribuyó a 250 profesionales de los servicios más implicados en el contexto de sesiones informativas dirigidas a facultativos y llevadas a cabo durante el primer trimestre del año 2014 con el objetivo de recabar información acerca del conocimiento del programa. En la Tabla 4 se recoge el contenido del cuestionario.

Tabla 4 Cuestionario de satisfacción para los prescriptores del programa PROVAUR

1. ¿Conoce qué es PROVAUR?	Sí o No
2. ¿Piensa que es útil?	Sí o No
3. ¿Está satisfecho con el programa?	Sí o No
4. Por favor, cuantifique el grado de satisfacción.	1-10

El estudio se adaptó a las recomendaciones STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology). La declaración STROBE proporciona recomendaciones generales para estudios observacionales descriptivos y aquellos que investigan asociaciones entre variables de exposición de resultados en salud.

Estadística

Los resultados se expresaron como la media, la desviación estándar (SD) y el intervalo de confianza del 95% para el caso de los datos cuantitativos. Los datos cualitativos se resumieron mediante frecuencias y porcentajes.

Para evaluar si existe relación entre el consumo de antimicrobiano y la incidencia de resistencias (variable cualitativa dicotómica) se emplearon modelos de regresión logística. Es decir, se utilizaron modelos de regresión logística para determinar los cam-

bios significativos en el riesgo de resistencia entre el período pre y período de intervención. Se obtuvieron medidas de la OR.

Se aplicaron modelos de regresión lineal al porcentaje y la densidad de incidencia de la resistencia a los antimicrobianos para determinar cambios significativos en los valores de los períodos pre y de intervención. Dada la supuesta falta de normalidad para las variables de respuesta, las estimaciones se obtuvieron utilizando el método de bootstrap. Se estimaron las diferencias entre los períodos pre y de intervención (β).

Por otra parte, cuando era posible, para estimar la tendencia a lo largo del tiempo se empleó un análisis de regresión segmentada, en particular modelo de regresión lineal mediante joint-point con transformación logarítmica.

El análisis se realizó en SPSS versión 19. Se estableció un nivel de significación estadística del 5%.

Resultados

Resultados

1. Evaluación de las resistencias

Se evaluaron los aislamientos de *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCoN) y *Staphylococcus aureus*, con una media mensual de aislamientos (del total de las cuatro bacterias) de 539,58 (SD = 56,87); durante la pre-intervención de un total de 6.664 aislamientos la media mensual fue 555,33 (SD = 65,66) y durante el período de intervención de un total de 12.761 aislamientos, la media fue de 531,71 (SD = 51,63), siendo la diferencia de los aislamientos entre períodos no significativa ($p = 0,246$). Los resultados durante los dos años de intervención fueron: durante el primer año de intervención 553,83 aislamientos (SD = 50,27) y durante el segundo año de intervención 509,58 aislamientos (SD = 44,49). No se encontró diferencia significativa entre los años de estudio ($p = 0,08$).

1.1. Impacto sobre gram positivos en general

En el análisis de regresión logística, el riesgo de aislamientos resistentes a linezolid es menor durante la intervención que en el período pre-intervención ($p < 0,001$) y una OR=0,39 (IC 95%: 0,30-0,50). Esto quiere decir que la probabilidad de aislamientos resistentes a linezolid durante la pre-intervención es 2,56 veces mayor ($1/0,39$) que durante la intervención. La reducción del riesgo es debida a la reducción del consumo de linezolid, ya que la OR ajustada por DDD/ estancias-día de linezolid consumidas antes y du-

rante la intervención fue casi un 1 siendo el cambio en la probabilidad explicado por la cantidad de linezolid consumido (OR = 1,06 por unidad de aumento de DDD/1000 estancias-día del consumo de linezolid; $p < 0,001$; IC del 95%: 1,028 a 1,10).

En el análisis de regresión lineal, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje y la densidad de incidencia de resistencia a linezolid entre ambos períodos. En particular, el porcentaje de resistencia a linezolid fue 1,23% mayor durante el período pre-intervención ($p < 0,001$) y la densidad de incidencia fue 0,08 mayor durante la pre-intervención ($p < 0,02$). Ver Tabla 5. Estas diferencias fueron sólo debidas a la disminución del consumo de linezolid ya que un modelo ajustado al consumo indica que ningún cambio del porcentaje o de la densidad de incidencia de la resistencia a linezolid entre el período pre y de intervención sea debida a un factor diferente del consumo ($p = 0,95$ y $p = 0,79$ para el porcentaje y la densidad de incidencia respectivamente). Tabla 6

Tabla 5. Diferencias de los períodos pre y de intervención del porcentaje y de la densidad de incidencia de la resistencia a linezolid usando un modelo de regresión lineal (método Bootstrap) sin ajuste

	Intervalo de confianza al 95%				
	β	Error estándar	Límite inferior	Límite superior	P
%RL	1.23	0.35	0.57	1.90	<0.001
DI RL	0.08	0.03	0.03	0.13	0.02

β -estimated diferencia en la densidad de incidencia o % resistencia (pre-post)

Tabla 6. Diferencias de los períodos pre y de intervención del porcentaje y de la densidad de incidencia de la resistencia a linezolid usando un modelo de regresión lineal (método Bootstrap) ajustado por consumo.

	Ajustado por DDD por 1000e (Bootstrap)				
	Intervalo de confianza al 95%				
	β	Error estándar	Límite inferior	Límite superior	p
%RL	0,05	0,71	-1,34	1,48	0,95
DI RL	-0,02	0,06	-0,13	0,09	0,79

β -estimated diferencia en la densidad de incidencia o % resistencia (pre-post)

1.2. Impacto sobre *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCoN)

Se evaluaron un total de 2702 y 5050 aislamientos de SCoN en el período pre y de intervención respectivamente. La densidad de incidencia y el porcentaje de resistencia pre y de intervención se recogen en la Tabla 7.

En total durante la pre-intervención hubo cuatro aislamientos resistentes a vancomicina, ninguno resistente a daptomicina, y ciento ocho aislamientos resistentes a linezolid. En el período de intervención, el número de aislamientos resistentes a vancomicina, daptomicina y linezolid fue de nueve, tres y setenta y seis respectivamente.

En el análisis de regresión logística, el riesgo de aislamientos de SCoN resistentes a la vancomicina no fue significativamente diferente durante la pre y la intervención (OR = 1,21; IC del 95%: 0,37-3,92; $p = 0,75$). El riesgo de aislamientos de SCoN resistentes a linezolid durante la intervención fue menor que en el período pre-intervención ($p < 0,001$) con una OR=0,37 (IC 95%: 0,27-0,49). Por lo tanto la probabilidad de resistencia durante el período pre-intervención fue 2,70 veces mayor que durante la intervención. De hecho, la reducción del riesgo de resistencias a linezolid fue debida a la reducción del consumo ya que un modelo ajustado por el consumo de linezolid en DDD 1000 estancias-día mostró un cambio en las probabilidades explicado por la cantidad de linezolid consumido (OR=1,07 por cada unidad de aumento de DDD 1000 estancias-día e linezolid; $p < 0,001$; 95% CI: 1.03-1.11). La regresión logística (y las estimaciones de OR) no es aplicable para

el análisis de los casos de resistencia a daptomicina, ya que no se observaron casos de resistencia antes de la intervención.

En análisis de regresión lineal, se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de resistencia a linezolid (2,54% mayor en el período pre con $p < 0,001$) y densidad de incidencia de la resistencia a linezolid (0,24 más alta en el período pre con $p < 0,001$) entre ambos períodos. Ver Tabla 8. Estas diferencias fueron debidas a la disminución del consumo de linezolid puesto que en el modelo ajustado por el consumo de linezolid se obtiene que tanto el cambio del porcentaje como el de la densidad de incidencia de la resistencia a linezolid entre ambos períodos se debe al diferente consumo de linezolid. Tabla 9.

El porcentaje y la densidad de la incidencia de la resistencia a vancomicina y a daptomicina no fueron significativamente diferentes durante la pre y la intervención.

Tabla 7. Resumen de resultados de las variables de estudio por año para SCoN.

	Pre-Intervención		Primer año de Intervención		Segundo año de Intervención	
	95% Intervalo de confianza		95% Intervalo de confianza		95% Intervalo de confianza	
	Media (S.E.)	[L.I.;L.S]	Media (S.E.)	[L.I.;L.S]	Media (S.E.)	[L.I.;L.S]
Aislamientos	225.58(4.67)	[215.26;234.51]	232.17(10.36)	[212.23;252.45]	188.67(7.32)	[172.47;202.53]
DI aislamientos	9.66(0.26)	[9.19;10.17]	10.27(0.37)	[9.51;10.98]	8.55(0.33)	[7.8;9.21]
%RV	0.14(0.07)	[0.05;0.31]	0.25(0.09)	[0.07;0.44]	0.09(0.05)	[0.03;0.22]
DI RV	0.013(0.007)	[0.004;0.029]	0.026(0.01)	[0.007;0.047]	0.008(0.004)	[0.003;0.019]
%RD	0(0)	[0;0]	0.033(0.031)	[0.024;0.141]	0.085(0.046)	[0.029;0.217]
DI RD	0(0)	[0;0]	0.003(0.003)	[0.002;0.014]	0.008(0.004)	[0.003;0.019]
%RL	3.988(0.609)	[2.599;5.187]	1.871(0.304)	[1.26;2.661]	1.037(0.233)	[0.388;1.477]
DI RL	0.381(0.057)	[0.258;0.49]	0.188(0.029)	[0.129;0.252]	0.089(0.02)	[0.034;0.127]
%RM	71.01(0.84)	[68.72;72.12]	69.03(0.86)	[67.12;70.73]	68.12(1.36)	[64.59;70.32]
DI RM	6.85(0.14)	[6.58;7.09]	7.09(0.27)	[6.49;7.58]	5.82(0.25)	[5.31;6.3]
R-Vancomycin	0.33(0.03)	[0.16;0.11]	0.58(0.23)	[0.15;1.09]	0.17(0.09)	[0.06;0.43]
R Daptomycin	0.08(0.06)	[0.08;0.06]	0.08(0.08)	[0.06;0.35]	0.08(0.08)	[0.06;0.35]
R Linezolid	9(1.37)	[5.95;11.47]	4.33(0.71)	[2.95;5.88]	2(0.46)	[0.75;2.84]
R Methicillin	160.17(3.81)	[152.09;167.22]	160.17(7)	[146.25;173.78]	128.83(6.16)	[115.2;139.92]

Tabla 8. Diferencias entre períodos pre y de intervención del porcentaje y de la densidad de incidencia de la resistencia a linezolid de SCoN usando un modelo de regresión lineal (método Bootstrap) sin ajuste

	Intervalo de confianza al 95%				p
	β	Error estándar	Límite inferior	Límite superior	
%RL	2.54	0.63	1.25	3.76	0.00
DI RL	0.24	0.06	0.13	0.36	0.00

β -estimated diferencia en la densidad de incidencia o % resistencia (pre-post)

Tabla 9. Diferencias entre períodos pre y de intervención del porcentaje y de la densidad de incidencia de la resistencia a linezolid de SCoN usando un modelo de regresión lineal (método Bootstrap) ajustado por consumo.

	Ajustado por DDD por 1000e (Bootstrap)				p
	β	Error estándar	Límite inferior	Límite superior	
%RL	-0,71	1,28	-3,59	1,34	0,59
DI RL	-0,05	0,12	-0,35	0,12	0,62

β -estimated diferencia en la densidad de incidencia o % resistencia (pre-post)

Un análisis de regresión segmentado fue aplicado al porcentaje y la densidad de incidencia de resistencias a linezolid para de-

terminar la tendencia de la resistencia de linezolid y detectar cambios a lo largo del estudio. La incidencia de la resistencia de SCoN a linezolid en el período de intervención disminuyó todo el tiempo. El análisis de regresión segmentado aplicado al porcentaje de resistencia de SCoN a linezolid mensual mostró una reducción de 2,37% 6 meses previos a la intervención y una progresiva reducción media mensual de 0,10% durante la intervención ($p < 0,001$). Figura 7

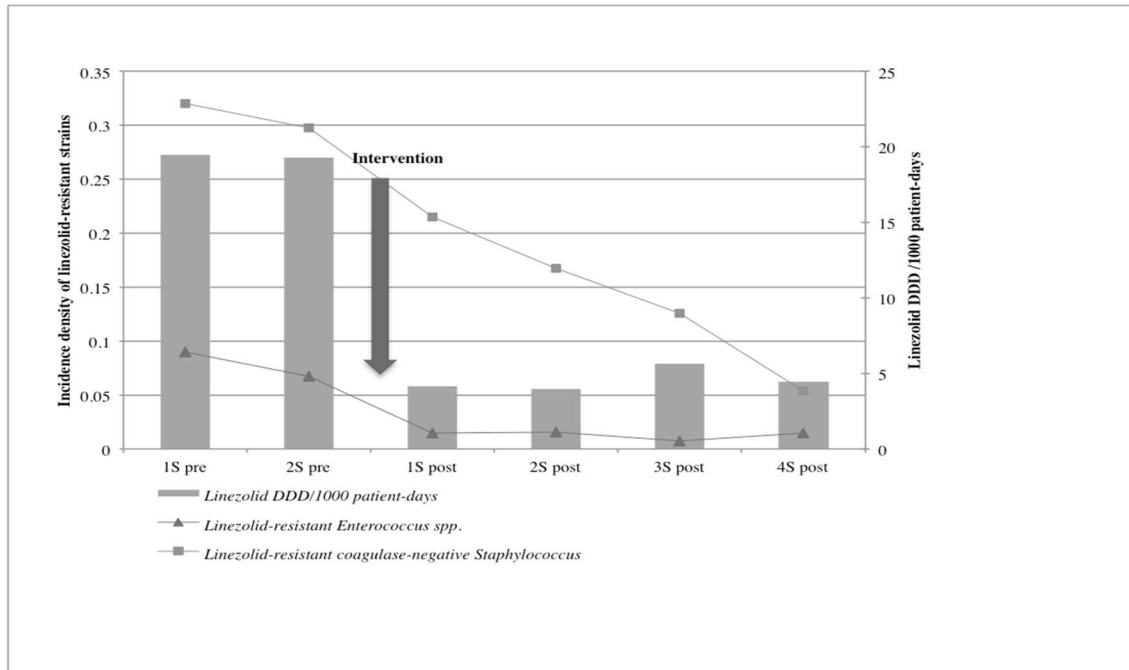


Figura 7. DDD de linezolid por 1000 estancias-día frente a la densidad de incidencia de cepas resistentes a linezolid, por semestre, desde noviembre 2011 a octubre 2014. La flecha indica el momento de la intervención. Pre 1S, primer semestre antes de la intervención; pre 2S, segundo semestre antes de la intervención; 1S post, primer semestre después de la intervención; 2S post, segundo semestre después de la intervención; 3S post, tercer semestre posterior a la intervención; 4S post, cuarto semestre posterior a la intervención.

1.3. Impacto sobre *Staphylococcus aureus*

Un total de 1.872 y de 4.137 aislamientos de *Staphylococcus aureus* en el período pre y de intervención fueron evaluados. La densidad de incidencia y el porcentaje de resistencia pre y de intervención se incluyen en la Tabla 10.

En total durante el período pre-intervención hubo un aislamiento resistente a vancomicina, ocho aislamientos resistentes a linezolid, setecientos treinta y dos aislamientos resistentes a meticilina. Después de la intervención, el número de aislamientos resistentes a vancomicina, linezolid y meticilina fue de nueve, dieciséis y mil cuatrocientos cuatro, respectivamente. No se observaron aislamientos resistentes a daptomicina en ningún momento.

En el análisis de regresión logística, la diferencia del riesgo de aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes a vancomicina y a linezolid no fue significativa entre ambos períodos (OR=4,08; IC 95%: 0,51-32,22; p=0,18 y OR= 0,90; IC 95%: 0,39-2,12; p=0,82 respectivamente). La regresión logística (y las estimaciones de OR) no es aplicable para el análisis de los casos de resistencia a la daptomicina, ya que no se observaron casos de resistencia.

En el análisis de regresión lineal, el porcentaje y la densidad de incidencia de la resistencia de *Staphylococcus aureus* a vancomicina y a linezolid no fueron diferentes de forma significativa durante los períodos pre y de intervención.

Tabla 10. Resumen de resultados de las variables de estudio por año para *Staphylococcus aureus*.

	Pre-Intervención		Primer año de intervención		Segundo año de intervención	
	95% Intervalo de confianza		95% Intervalo de confianza		95% Intervalo de confianza	
	Media (S.E.)	[L.I.;L.S]	Media (S.E.)	[L.I.;L.S]	Media (S.E.)	[L.I.;L.S]
Aislamientos	156(5.8)	[145.01;169.39]	173.33(6.41)	[162.71;187.59]	171.42(7.17)	[156.77;187.02]
DI aislamientos	6.67(0.2)	[6.16;7.06]	7.7(0.27)	[7.3;8.44]	7.75(0.25)	[7.3;8.32]
RV	0.05(0.03)	[0.04;0.16]	0.28(0.13)	[0.1;0.7]	0.16(0.08)	[0.04;0.35]
DIRV	0.003(0.002)	[0.003;0.011]	0.02(0.01)	[0.01;0.06]	0.01(0.01)	[0.003;0.024]
RL	0.42(0.13)	[0.13;0.66]	0.31(0.14)	[0.08;0.72]	0.44(0.11)	[0.25;0.68]
DI RL	0.03(0.01)	[0.01;0.04]	0.03(0.01)	[0.01;0.06]	0.03(0.01)	[0.02;0.05]
RM	39.26(1.42)	[36.48;42.21]	35.85(1.11)	[33.42;38.16]	32.17(1.28)	[29.38;34.8]
DI RM	2.61(0.09)	[2.42;2.77]	2.75(0.1)	[2.53;2.99]	2.48(0.13)	[2.22;2.78]
R-Vancomycin	0.08(0.06)	[0.06;0.28]	0.5(0.22)	[0.2;1.24]	0.25(0.13)	[0.06;0.59]
R Linezolid	0.67(0.21)	[0.22;1.04]	0.58(0.27)	[0.15;1.34]	0.75(0.2)	[0.44;1.23]
R Methicillin	61(2.07)	[56.39;65.07]	62(2.6)	[57.06;67.93]	55(3.43)	[48.74;62.67]

No se observaron casos resistentes a daptomicina

Tabla 11. Diferencias entre períodos pre y de intervención del porcentaje y de la densidad de incidencia de la resistencia a linezolid de SARM usando un modelo de regresión lineal (método Bootstrap).

	Intervalo de confianza 95%				P
	β	Error Estandar	Límite inferior	Límite superior	
%RL	0.04	0.16	-0.27	0.35	0.79
DI RL	0.00	0.01	-0.02	0.02	0.94
%RV	-0.17	0.08	-0.33	-0.02	0.06
DI RV	-0.01	0.01	-0.03	0.00	0.06

β -estimated diferencia en la densidad de incidencia o % resistencia (pre-post)

1.4. Impacto sobre *Enterococcus faecalis*

Un total de 1.791 en el período pre-intervención y 3.118 aislamientos en el período de intervención fueron evaluados. La densidad de incidencia y el porcentaje de resistencia de los períodos pre y de intervención se incluyen en la Tabla 12.

En total durante la pre-intervención hubo ocho aislamientos resistentes a vancomicina, dos aislamientos resistentes a daptomicina, diecisiete aislamientos resistentes a linezolid y casi todos los

aislamientos fueron resistentes a la meticilina (1790). En el período de intervención, el número de aislamientos resistentes a vancomicina, daptomicina y linezolid fue de ocho, dos y trece, respectivamente. Todos los aislamientos fueron resistentes a la meticilina (3118).

El riesgo de aislamientos de *E.faecalis* resistentes a vancomicina y daptomicina fue similar durante el período pre y de intervención (OR=0,57; IC95%:0,21-1,53;p=0,27 y OR=0,57; IC 95%: 0,08-4,08; p=0,58 respectivamente). El riesgo de aislamientos resistentes a linezolid durante la intervención fue menor que en la pre-intervención (p=0,03) con una OR=0,44 (IC 95%: 0,21-0,90). Esto significa que en el período pre-intervención el riesgo de resistencias de *Enterococcus faecalis* a linezolid es de 2,27 veces mayor que durante el período de intervención. De nuevo, la reducción del riesgo de resistencia a linezolid es debida a una reducción del consumo. Esto se demuestra en un modelo ajustado por los consumos de linezolid en DDD 1000 estancias-día que muestra un cambio en la probabilidad explicado por el consumo (OR=1,06 por cada unidad de incremento de DDD 1000 estancias-día de consumo; p< 0,001; IC 95%: 1,05-1,08).

En el análisis de regresión lineal no hubo diferencias en el porcentaje y la DI de la resistencia a linezolid de *E.faecalis* (p>0,05). Tampoco para ninguno del resto de antimicrobianos. Tabla 12.

Se realizaron análisis de regresión segmentada para la densidad de incidencia de los antimicrobianos. No se observó ningún

cambio en la pendiente de la densidad de incidencia de resistente a linezolid ($p = 0,229$).

Tabla 12. Diferencias entre períodos pre y de intervención del porcentaje y de la densidad de incidencia de la resistencia a linezolid de *E. faecalis* usando un modelo de regresión lineal (método Bootstrap).

	Intervalo de confianza 95%				P
	β	Error Estándar	Límite inferior	Límite superior	
%RL	0.57	0.29	0.02	1.13	0.057
ID RL	0.04	0.02	0.00	0.07	0.09

β -estimated diferencia en la densidad de incidencia o % resistencia (pre-post)

Tabla 13. Resumen de las variables de estudio por año para *Enterococcus faecalis*.

	Pre-Intervención		Primer año de Intervención		Segundo año de Intervención	
	95% Intervalo de confianza		95% Intervalo de confianza		95% Intervalo de confianza	
	Media (S.E.)	[L.I.;L.S]	Media (S.E.)	[L.I.;L.S]	Media (S.E.)	[L.I.;L.S]
Aislamientos	149.25(11.94)	[131.14;178.76]	129.67(3.72)	[121.07;136.32]	130.17(6.07)	[118.37;143.75]
DI aislamientos	6.4(0.52)	[5.59;7.78]	5.78(0.23)	[5.3;6.22]	5.91(0.29)	[5.31;6.54]
%RV	0.4(0.18)	[0.1;0.78]	0.23(0.11)	[0.07;0.5]	0.21(0.15)	[0.04;0.62]
DI RV	0.028(0.013)	[0.008;0.054]	0.014(0.007)	[0.004;0.032]	0.015(0.01)	[0.003;0.044]
%RD	0.094(0.055)	[0.043;0.271]	0.063(0.053)	[0.037;0.228]	0.054(0.039)	[0.038;0.185]
DI RD	0.007(0.004)	[0.003;0.019]	0.003(0.003)	[0.002;0.012]	0.003(0.002)	[0.002;0.011]
%RL	0.958(0.231)	[0.479;1.396]	0.245(0.108)	[0.07;0.492]	0.528(0.228)	[0.119;1.05]
DI RL	0.059(0.014)	[0.029;0.084]	0.015(0.007)	[0.004;0.031]	0.034(0.016)	[0.007;0.07]
%RM	99.95(0.03)	[99.84;99.97]	100(0.000)*	-	100(0.000)	-
DI RM	6.4(0.52)	[5.59;7.78]	5.78(0.23)	[5.3;6.22]	5.91(0.29)	[5.31;6.54]
R-Vancomycin	0.67(0.29)	[0.2;1.26]	0.33(0.16)	[0.1;0.74]	0.33(0.24)	[0.07;0.98]
R Daptomycin	0.167(0.097)	[0.08;0.48]	0.08(0.07)	[0.049;0.299]	0.08(0.06)	[0.06;0.28]
R Linezolid	1.42(0.33)	[0.69;2.03]	0.33(0.16)	[0.09;0.68]	0.75(0.34)	[0.15;1.53]
R Methicillin	149.17(11.93)	[131.04;178.71]	129.67(3.72)	[121.07;136.32]	130.17(6.07)	[118.37;143.75]

*Todos los casos fueron 100% resistentes

1.5. Impacto sobre *Enterococcus faecium*

Un total de 294 y 456 aislamientos de *Enterococcus faecium* en el período pre y de intervención respectivamente fueron evaluados. La densidad de incidencia y el porcentaje de resistencia durante los períodos pre y de intervención se incluyen en la Tabla 13.

Durante el período pre intervención no hubo ningún aislamiento resistente a vancomicina, un aislamiento resistente a daptomicina, y siete aislamientos resistentes al linezolid. Después de la intervención el número de aislamientos resistentes a vancomicina, daptomicina y linezolid fueron: tres, cuatro y cero, respectivamente.

En el análisis de regresión lineal no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje y densidad de incidencia de la resistencia a ninguno de los antimicrobianos; $p > 0,10$. No se aplicaron regresiones logísticas para analizar la aparición de resistencias ya que se observaron pocos casos o casi todos los casos eran resistentes, en función del antimicrobiano, por lo que no se obtuvieron resultados robustos.

Se realizaron análisis de regresión segmentada para la densidad de incidencia de los antimicrobianos. Se observó un cambio en la pendiente de la densidad de incidencia de la resistencia a linezolid a lo largo del primer período de 12 meses (pre-intervención). En

particular, durante los primeros seis meses hubo un aumento de la densidad de incidencia de la resistencia a linezolid y durante los últimos seis meses se observó una disminución en la densidad de incidencia de la resistencia a linezolid, con un cambio en la pendiente de $-0,039$ (SE $0,007$; $P < 0,001$). Durante el período de intervención, la estimación de la pendiente es 0 , indicando una densidad de incidencia constante de la resistencia a linezolid.

Tabla 14. Resumen de resultados de las variables de estudio en 1 año para *Enterococcus faecium*.

	Pre-Intervención		Primer año de Intervención		Segundo año de Intervención	
	95% Intervalo de confianza		95% Intervalo de confianza		95% Intervalo de confianza	
	Media (S.E.)	[L.I.;L.S]	Media (S.E.)	[L.I.;L.S]	Media (S.E.)	[L.I.;L.S]
Aislamientos	24.5(2.4)	[19.91;30.07]	18.67(1.18)	[16.05;20.93]	19.33(1.66)	[16.2;22.79]
DI aislamientos	1.04(0.1)	[0.87;1.26]	0.83(0.05)	[0.72;0.91]	0.87(0.07)	[0.74;1.01]
%RV	0(0)	[0;0]	1.27(0.64)	[0.31;2.63]	0(0)	[0;0]
DI RV	0(0)	[0;0]	0.01(0.005)	[0.003;0.021]	0(0)	[0;0]
%RD	0.25(0.19)	[0.19;0.95]	0.9(0.51)	[0.29;2.16]	0.82(0.48)	[0.29;2.13]
DI RD	0.003(0.002)	[0.003;0.013]	0.007(0.003)	[0.003;0.016]	0.01(0)	[0.003;0.021]
%RL	1.79(0.78)	[0.47;3.67]	0(0)	[0;0]	0(0)	[0;0]
DI RL	0.02(0.01)	[0.01;0.05]	0(0)	[0;0]	0(0)	[0;0]
%RM	0(0)	[0;0]	99.48(0.35)	[98.17;99.68]	99.62(0.3)	[98.62;99.74]
DI RM	1.04(0.1)	[0.87;1.26]	0.82(0.05)	[0.71;0.9]	0.87(0.07)	[0.738;1.003]
R-Vancomycin	0(0)	[0;0]	0.25(0.12)	[0.07;0.52]	0(0)	[0;0]
R Daptomycin	0.08(0.06)	[0.06;0.31]	0.17(0.08)	[0.06;0.4]	0.17(0.1)	[0.06;0.41]
R Linezolid	0.58(0.26)	[0.14;1.22]	0(0)	[0;0]	0(0)	[0;0]
R Methicillin	24.5(2.4)	[19.91;30.07]	18.58(1.2)	[15.98;20.89]	19.25(1.65)	[16.12;22.79]

2. Evaluación de la adecuación

Durante el periodo del estudio se realizaron un total de 788 prescripciones de linezolid: 599 en el periodo de pre-intervención y 189 en el periodo de intervención. En todas las prescripciones del periodo de intervención se realizó la correspondiente EVP. Para el análisis de los datos sobre la adecuación se obtuvo una muestra representativa de la población utilizando la calculadora GRANMO (v 7.12 Abril 2012) para dos proporciones independientes: aceptando un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.2 en un contraste bilateral, se precisan 76 sujetos en el período pre intervención y 228 en el período de intervención para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones, que para el período pre se espera sea de 0,4 y el período de intervención de 0,6. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 15%. Se ha utilizado la aproximación del ARCOSENO.

La proporción de tratamiento apropiado es mayor durante la intervención (chi-cuadrado = 14,88; $p < 0,001$) con una OR de uso apropiado casi 3 veces mayor durante la intervención [OR=2,83; IC95% (1,65-4,86); $p < 0,001$]. Ver Tabla 14.

Tabla 15. Intervención y uso apropiado

	Uso inapropiado		Uso apropiado		Total	
	N	%	N	%	N	%
Pre-interv	49	64%	27	36%	76	100%
Interv	89	39%	139	61%	228	100%
Total	138	45%	166	55%	304	100%

3. Evaluación de la mortalidad

En la Tabla 15 se muestra el impacto de la intervención sobre la supervivencia a los 14 y 30 días de tres eventos centinela con alta mortalidad como son la bacteriemia por SARM y neumonía asociada a ventilación mecánica por cualquier bacteria y por SARM. No hubo diferencias significativas en la mortalidad entre ambos períodos para ninguno de los tres eventos centinela ($p=0.827$, $p=0.736$, $p=0.192$ respectivamente para la supervivencia a los 14 días y $p=0.821$, $p=0.841$, $p=0.096$ respectivamente para la supervivencia a los 30 días). Por lo tanto, no hubo más mortalidad durante el período de intervención en el que se disminuyó el consumo de linezolid.

Tabla 16. Impacto de la intervención en la supervivencia de eventos centinela

	Supervivencia a los 14 días			Supervivencia a los 30 días		
	Sí	No	<i>p</i>	Sí	No	<i>p</i>
Bacteriemia por SARM, n (%)						
Pre-intervención (n = 29)	22 (75.9)	7 (24.1)		19 (65.5)	10 (34.5)	
Intervención (n = 50)	39 (78.0)	11 (22.0)	0.827 ^a	34 (68.0)	16 (32.0)	0.821 ^a
Neumonía asociada a ventilación mecánica, n (%)						
Pre-intervención (n = 68)	56 (82.3)	12 (17.6)		42 (61.7)	26 (38.2)	
Intervención (n = 117)	94 (80.3)	23 (19.6)	0.736 ^a	74 (63.2)	43 (36.7)	0.841 ^a
Neumonía asociada a ventilación mecánica por SARM, n (%)						
Pre-intervención (n = 8)	4 (50.0)	4 (50.0)		2 (25.0)	6 (75.0)	
Intervención (n = 14)	12 (85.7)	2 (14.3)	0.192 ^b	10 (71.4)	4 (28.6)	0.096 ^b

Abreviaturas:

n, pacientes con evento vivos al final del período; N, total de pacientes con evento; SARM *Staphylococcus aureus* meticilin resistente

^aChi-square test.

^bFisher's test

4. Evaluación del consumo y el coste

La media mensual de estancias día durante todo el período de estudio (36 meses) fue 22.699,17 (SD= 1.699,81); la media durante el período previo a la intervención 23.432 (SD = 1.799,84) y durante el período de intervención 22.332,75 (SD = 1.557,97), siendo la diferencia entre períodos no significativa ($p = 0,07$). El período de intervención fue de dos años. Durante los primeros 12 meses de la intervención la media mensual de estancias-día fue de 22.568,92 (SD = 1.771,89) y durante los últimos 12 meses, la media fue de 22.096,58 (SD = 1.346,80). No se encontró diferencia significativa en ambos períodos ($p = 0,149$).

El consumo medio mensual de linezolid (dosis diaria definida (DDD) / 1000 estancias-día) fue 9,53 (SD = 7,89); durante el período previo a la intervención 19,44 (SD = 5,55) y durante el período de intervención 4,57 (SD = 1,78). Durante el primer año de la intervención la media de consumo de linezolid fue 4,07 (SD = 1,63) y durante el segundo año de la intervención la media de consumo de linezolid fue de 5,07 (SD = 1,84). La diferencia media del consumo de linezolid en DDD/1000 estancias-día entre el período pre y el de intervención fue de 14,87 (SD = 0,77; IC del 95% (13,31 a 16,38); $p < 0,001$). En la Tabla 16 se muestran los resultados, así como los consumos medios mensuales de daptomicina y vancomicina.

Tabla 17. Impacto de la intervención sobre el consumo de antimicrobianos

	Media DDD/1000e (SD)	P	Gasto (euros)
Linezolid			
- preintervención	19,44 (5,55)	<0,001	624.885,60
- intervención	4,57 (1,78)		126.858,20
Daptomicina			
- preintervención	5,4 (1,80)	0,289	82.151,75
- intervención	2,0 (0,64)		29.243,71
Vancomicina			
- preintervención	18,0 (4,97)	0,441	18.995,26
- intervención	23,1 (5,92)		23.399,38

P valor determinado mediante test de t-Student o test de Mann-Whitney.
Nivel de significación estadística considerado $P \leq 0,05$

5. Evaluación del grado de aceptación del programa

Doscientos cincuenta cuestionarios fueron distribuidos a diferentes facultativos de distintos servicios de los que 228 (91,2%) fueron completados: servicios quirúrgicos (32,4%), servicios médicos (50,4%), cuidados críticos (14,2%) y farmacia (4%).

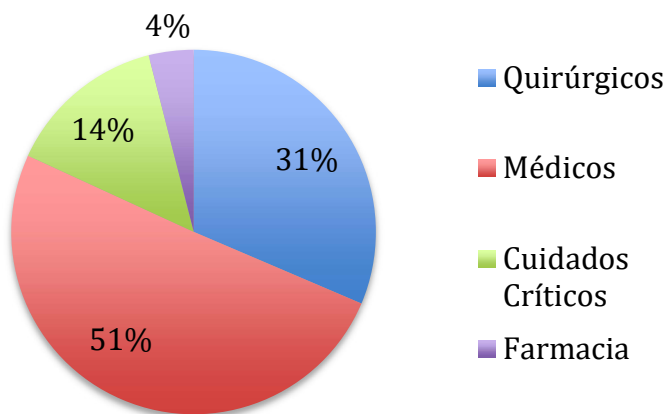


Figura 8. Distribución de participantes de la encuesta de satisfacción

De estos, 206 conocían el programa PROVAUR, 226 (99,1%) facultativos lo consideraron útil y 215 (94,3%) decían estar satisfechos con la implantación del programa.

La satisfacción media fue de 7.91 (SD=1.37; 95% CI 7.72-8.09).

Desglosado según el cargo: director: 8.87 (SD=1.12; 95% CI 8.24-9.49); facultativos especialistas de área 8.01 (SD=1.25; 95% CI 7.78-8.23); jefe sección 8.30 (SD=0.82; 95% CI 7.71-8.89); residentes 7.41 (SD=1.56; 95% CI 7.02-7.81).

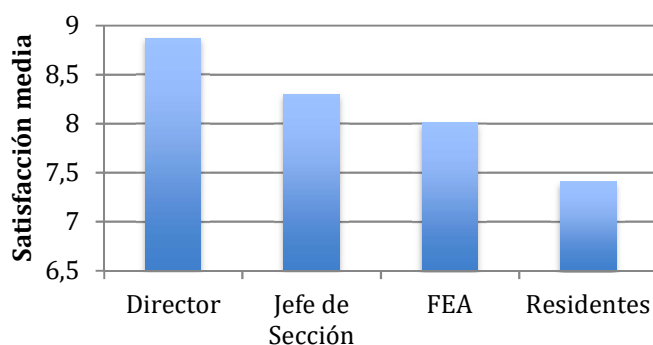


Figura 9. Satisfacción media en función del cargo.

Por tipo de Unidad de Gestión Clínica: quirúrgicos 8.26 (SD=1.05; 95% CI 8.00-8.53), médicos 7.98 (SD=1.33; 95% CI 7.72-8.23), cuidados críticos 6.87 (SD=1.74; 95% CI 6.23-7.51), farmacia 8.11 (SD=0.92; 95% CI 7.39-8.82).

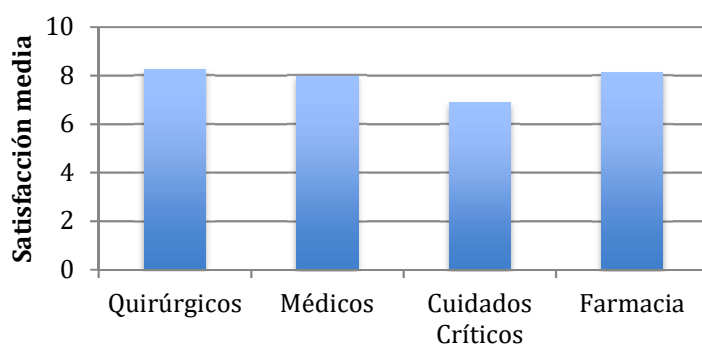


Figura 10. Satisfacción media en función del tipo de Unidad de Gestión Clínica

Discusión

Discusión

1. Evaluación de las resistencias

Los antimicrobianos son fármacos ampliamente utilizados y se estima que entre el 20-50% de las prescripciones son innecesarias o inadecuadas. [15, 16] Esta prescripción inadecuada o innecesaria es una causa común del aumento de la morbi-mortalidad de los pacientes. [3, 4, 6, 8, 18] Además del daño directo a los pacientes individuales contribuye a la generación de resistencias. [12, 13, 66] Las resistencias a los antimicrobianos constituyen actualmente un problema mundial.

El informe Zyvox Anual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) cifró la resistencia a linezolid en el año 2012 en 0,9% para SCoN, en 0,8% para *Enterococcus* spp y <0,1% para SARM. [45] En nuestro centro, el porcentaje de resistencia a linezolid llegó a ser mucho mayor en el período pre-intervención, lo que demuestra que este problema puede estar infravalorado (RL=3,99%; IC95%: 2,87-5,24 y RL=0,96; IC95%:0,48-1,54 para SCoN y *Enterococcus faecalis* respectivamente). El consumo de linezolid en el período pre-intervención alcanzó la cifra de 19,44 DDD 1000 estancias-día (SD = 5,55). En el período de intervención se redujeron las resistencias del SCoN en un 2,54% ($p<0,001$) y el consumo de linezolid se redujo a 4,57 DDD 1000 estancias-día (SD= 1,78) ($p<0,001$). Las resistencias de *Enterococcus faecalis* se redujeron en un 0,57% ($p=0,057$). Figura 7.

Existe suficiente evidencia de que el uso excesivo de linezolid se relaciona con un aumento de la resistencia de las bacterias Gram-positivas para este antibiótico.[35, 50, 67-69] Es razonable, por tanto, optimizar el uso de linezolid en el marco de medidas de control de resistencias. Sin embargo, existen experiencias limitadas que corroboran la utilidad de esta recomendación. [70, 71].

Nuestro estudio muestra una relación temporal entre la implantación del programa y la reducción en la resistencia de *E. faecalis* y SCoN a linezolid asociado con la reducción en el consumo de este antibiótico.

El hallazgo más interesante de nuestro estudio fue que la reducción en el uso de linezolid tuvo un impacto ecológico inmediato sobre la resistencia a linezolid de SCoN y *E.faecalis*.

Mientras que la resistencia de *Staphylococcus aureus* a linezolid sigue siendo bastante baja, la resistencia de SCoN a linezolid es más preocupante porque es 28 veces mayor que la resistencia a *Staphylococcus aureus*. [50] De hecho, el porcentaje de resistencia de SARM a linezolid permaneció excesivamente bajo en nuestro medio 0,42 (IC95%:0,13-0,66) mientras que el % de resistencias a linezolid de SCoN fue mucho mayor alcanzando cifras de 3,99% (IC95%:2,599-5,187). Un factor que contribuye a esto es la mayor facilidad de SCoN de desarrollar resistencia tras la exposición a linezolid. La media de tiempo de tratamiento reportada previo al aislamiento de SCoN resistentes a linezolid es de 11 días frente a los 20 meses de *Staphylococcus aureus*. [50]Esta rapidez en la adquisición de resistencias puede ser debida a la naturaleza altamen-

te plástica del genoma de *Staphylococcus epidermidis* especialmente que le hace tener una enorme flexibilidad para generar continuas variantes fenotípicas y genotípicas [23] así como de la rápida reversión de la mutación tras la disminución del consumo de linezolid. Aunque queda demostrado en este estudio la relación del consumo de linezolid con la disminución de las resistencias y del riesgo de resistencias de SCoN a linezolid en el período de intervención, la tendencia a disminuir las resistencias comenzó en el segundo semestre del período pre-intervención paralelo a una reducción en el consumo lo que se explica por el impacto de las medidas de control no estructuradas en un período de crisis económica. Figura 7

El aislamiento de enterococos resistentes a linezolid sigue siendo raro. En la literatura se han encontrado publicaciones de casos aislados y algunos casos de brotes.[72] *E.faecalis* sigue siendo susceptible a linezolid en un porcentaje elevado. Dado que su principal mecanismo de resistencia está relacionado con la mutación G2576T del ARNr 23S [48] una posible explicación de la mantenida baja incidencia podría ser la redundancia del gen 23S rRNA. Es decir, la necesidad de mutar varios alelos del ARNr 23S para conferir un fenotipo resistente. [40] En nuestro medio alcanzamos un % de resistencia a linezolid de 0.958 (IC95% 0.479-1.396), cifras que están en consonancia con los datos publicados.[45, 46] Aunque no encontramos diferencias significativas en la reducción de las resistencias tras el inicio de la intervención (reducción de 0,57% en el porcentaje de resistencias a linezolid y reducción de 0,04 en la densidad de incidencia de la resistencia a linezolid con una $p=0,057$ y $p=0,09$ respectivamente), sí se demostró una dismi-

nución del riesgo de resistencias (OR=0,44 IC95%: 0,21-0,90; p=0,03). En el período pre-intervención el riesgo de resistencias de *Enterococcus faecalis* a linezolid es de 2,27 veces mayor que durante el período de intervención. La evidencia encontrada en el caso de enterococos es débil y en este sentido un estudio de casos-control llevado a cabo en el sudeste de EEUU para la identificación de predictores del aislamiento de enterococos resistentes a linezolid (*E.faecalis* y *E.faecium*), encontró que los marcadores que más influyeron fueron presencia de dispositivos permanentes, procedimientos invasivos y/o cirugía y la exposición previa a antibióticos incluyendo beta-lactámicos. No demostraron la asociación con la exposición previa a linezolid, aunque sí una tendencia. [73] En el estudio llevado a cabo por McGregor et al [74] en Oregón se encontró asociación entre el uso previo de linezolid y la aparición de aislamientos de enterococos resistentes a linezolid aunque este estudio era un estudio de casos-control de tan sólo 15 casos. Otro estudio retrospectivo demostró una fuerte asociación entre el uso previo de linezolid y la aparición de resistencias a enterococo. Los pacientes con exposición previa tenían 31 veces más probabilidad de tener aislamientos no susceptibles a linezolid (96% *E.faecium*), sin embargo en este mismo estudio el 63% de los pacientes no había estado en tratamiento previo con linezolid lo que abre la posibilidad de la transmisión nosocomial. En este estudio los factores de riesgo asociados al aislamiento de enterococos resistentes a linezolid fueron el transplante de órganos, el tratamiento inmunosupresor incluyendo corticoides, la enfermedad vascular periférica, la nutrición parenteral, la procedencia de centros sociosanitarios y la exposición previa a antibióticos incluyendo linezolid, vancomicina,

piperacilina/tazobactam y cefepima. [75] En nuestro trabajo no analizamos todos los factores de riesgo, pero en el caso de *E.faecalis* con un modelo ajustado por el consumo de linezolid encontramos que la reducción del riesgo producida en el período de intervención estaba fuertemente asociada al consumo del mismo (OR=1,06 por cada unidad de incremento de DDD 1000 estancias-día de consumo; $p < 0,001$; IC 95%: 1,05-1,08).

Nosotros no hallamos asociación entre la disminución del consumo de linezolid y la reducción de la resistencia de *E.faecium* a linezolid.

No encontramos asociación entre la optimización del uso del linezolid y las resistencias de SARM al mismo. El aislamiento de cepas de SARM resistentes a linezolid suele estar asociado al uso prolongado de linezolid. El principal mecanismo de resistencia es la mutación de G2576T asociada al consumo de linezolid. Esto se ha demostrado en un estudio [47] que utilizó la cepa T991 y sus 5 descendientes (T1887, T1888, T1900, T1910 y T2019) seleccionados mediante presión selectiva con linezolid a concentraciones crecientes, de los que T2019 es el derivado más resistente (que contiene mutación en las 5 copias del gen 23S ARNr). Cuando este descendiente se sometió a un medio libre de linezolid, apareció una población con una CMI 2 veces menor que la de la cepa T2019. Por lo tanto se reveló una reversión de la mutación en una de las 5 copias del gen 23S ARNr. La acumulación de mutaciones G2576T en las copias del gen 23s ARNr causa disminución del fitness biológico de *S.aureus*. Sin embargo, también se ha visto que puede estar media-

da por el gen móvil *cfr* y algunos estudios han identificado una alta incidencia de *cfr* entre aislamientos de *S.aureus* resistente a linezolid por lo que estos aislamientos pueden actuar como reservorios para la propagación clonal de las resistencias.[44] Esta podría ser una causa que explique la falta de asociación entre la disminución del consumo y la disminución de la resistencia de SARM a linezolid en nuestro estudio. [76] Por otra parte se ha demostrado que campañas de reducción de antimicrobianos en determinados ámbitos no necesariamente conllevan a disminuciones de resistencias por lo que las verdaderas ganancias se obtienen mediante la coordinación de las intervenciones en los hospitales y en la comunidad, ya que el efecto de una intervención en un entorno dado puede estar fuertemente afectada por factores exógenos.[77]

Por lo tanto, nuestros datos confirman la importancia de optimizar el uso excesivo de linezolid para controlar la aparición de cepas resistentes. Obviamente, la reducción en el uso de linezolid condujo un aumento del uso de vancomicina, aunque no significativo. Esto no resultó en una mayor resistencia a la vancomicina de SCoN, *Enterococcus* spp o SARM durante el período de estudio.

2. Evaluación de la adecuación

Existen numerosas evidencias de que diferentes estrategias institucionales para optimizar el uso de antimicrobianos tienen un impacto inmediato sobre la idoneidad de la prescripción y el consumo.[54, 56, 57, 78] Estos efectos también se han encontrado en nuestro estudio.

La IDSA y la SHEA recomiendan la implantación de intervenciones como la preautorización y/o la auditoría prospectiva con feedback como estrategias para la optimización de uso de antimicrobianos con un grado de recomendación fuerte.[59] Ambas son estrategias que han demostrado reducir el consumo de antimicrobianos y las resistencias sin efectos negativos sobre el paciente. Generalmente se acepta que las intervenciones restrictivas para la optimización del uso de antimicrobianos tienen un efecto inmediato pero son poco aceptadas y difíciles de mantener en el tiempo. [56] Sin embargo, otros programas basados en estrategias educativas no restrictivas pueden ser tan eficaces y más ampliamente aceptados no limitando su utilidad a un solo grupo de antimicrobianos.[54, 79] Por esta razón, la estrategia de intervención utilizada en nuestro programa era una combinación de las estrategias recomendadas por IDSA-SHEA. La principal ventaja de esta estrategia es que los médicos prescriptores no lo perciben como una limitación de su autonomía y además provee de una oportunidad para la educación que induce cambios de comportamiento.[79]

Distintos estudios recogidos en la literatura han empleado diferentes definiciones de uso apropiado. Comunmente la terapia apropiada se define como la selección del antimicrobiano en función del antibiograma. Otras definiciones son el uso coherente con las guías de práctica clínica o las normas aceptadas según el lugar de la infección e incluso protocolos institucionales. [80] [81] Aunque no dispusimos de una definición consensuada de uso apropiado de linezolid, nosotros consideramos apropiada la prescripción

de linezolid cuando se adecuó a las indicaciones autorizadas institucionalmente.

Tras nuestra intervención logramos mejorar la adecuación de los tratamientos con linezolid un 22% con una OR de uso apropiado de casi 3 veces mayor durante el período de intervención. En la literatura encontramos que existe una amplia variabilidad de estudios muy heterogéneos y sólo existen escasos estudios de comparaciones directas entre los diferentes tipos de estrategias de los programas de optimización de antimicrobianos. [82, 83] La información más relevante la obtenemos de comparaciones indirectas en las que el impacto de medidas persuasivas (material educativo, reuniones, auditorías y feedback) sobre la prescripción de antimicrobianos oscila entre un 3,5% y un 42,3% y el impacto de las medidas restrictivas oscila entre un 17,1% y un 40,5%. [56] La estrategia utilizada en nuestro programa fue una combinación de medidas restrictivas (formulario) y medidas persuasivas (auditoría y feed-back). Por lo que nuestros resultados están en consonancia con lo recogido en la bibliografía.

3. Evaluación de la mortalidad

Una de las incógnitas de cualquier programa de adecuación de uso de antimicrobianos que tenga aspectos restrictivos es su seguridad. En teoría, si las indicaciones aprobadas se basan en la mejor evidencia científica y si mejoran el grado de adecuación de la prescripción, la mortalidad no debería aumentar. Este aspecto no ha sido suficientemente estudiado en muchas publicaciones que demuestran la eficacia de los programas de optimización. En gene-

ral, la mayoría de los estudios que evalúan la mortalidad concluyen que ésta no se ve comprometida y, por lo tanto, los programas de optimización de utilización de antimicrobianos son estrategias seguras para los pacientes. [57, 64] Este hecho es especialmente importante para los grupos de pacientes más severos en los que la mortalidad puede ser un resultado importante.

Para estudiar este aspecto, hemos utilizado varios eventos considerados "centinela", ya que se relacionan con una mortalidad significativa (bacteriemia por SARM y la neumonía asociada a ventilación mecánica) y porque en algunos de ellos, tales como la neumonía nosocomial por SARM el uso de linezolid se ha asociado con reducción de la mortalidad. Aunque el programa no mostró mejora significativa de la mortalidad, el hecho de que no incremente ya es un aspecto positivo. Dado que nuestra intervención no afectó a la mortalidad de estos eventos, consideramos que es una estrategia segura.

4. Evaluación del consumo y el coste

El impacto económico de los programas es un aspecto importante. En 2015 se publicaron dos revisiones [84] [85] sobre los aspectos financieros de los programas de optimización del uso de antimicrobianos en las que se concluye que, la gran escasez de estudios económicos y los diferentes métodos de medida, hacen muy difícil sacar conclusiones. Sin embargo, es lógico pensar que si optimizamos la terapia antimicrobiana esto afectará a los costes directos de los fármacos, a las tasas de resistencia, a las estancias medias y definitiva a la calidad y seguridad de la atención al pacien-

te lo que redundará en los costes finales del hospital. En nuestro estudio sólo nos hemos centrado en los costes directos de los fármacos.

El informe Anual del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) del año 2014 situaba a España en la media de los países de Europa con un consumo en DDD por 1000 habitantes y día de 21,64 en el ámbito comunitario (datos de consumo en recetas) y una tendencia creciente. Aunque la gran mayoría de los antibióticos se consume en el ámbito de la comunidad, es decir, fuera de los hospitales, el consumo de antibióticos en los hospitales supone una importante carga para el sistema sanitario debido no sólo al elevado uso inapropiado sino también al alto coste de adquisición de algunos de ellos.

Dado el uso excesivo de linezolid (19,44 DDD / 1000 estancias-día y el 64,4% de las prescripciones inadecuadas) y el alto impacto económico que conlleva, se realizó una revisión institucional de las indicaciones basada en la evidencia científica y se instauró un programa restrictivo basado en una prescripción normalizada según las indicaciones aprobadas. Esta medida restrictiva se complementó con una EVP llevada a cabo por un especialista del equipo de antimicrobianos. La EVP tenía un objetivo fundamentalmente educacional, ya que consistió en una revisión de las indicaciones entre el médico prescriptor y el especialista en antimicrobianos, reflexionando sobre la adecuación de la prescripción de linezolid y las posibles alternativas terapéuticas. Esta EVP se enmarcó dentro de un programa más amplio que incluía a otros antimicrobianos de

uso restringido. Lo que explica que la reducción en el uso linezolid no diera lugar a un aumento en el uso de daptomicina. Durante el período de intervención se alcanzó un consumo de 4,57 DDD/ 1000 estancias-día y una diferencia media del consumo de linezolid en DDD/1000 estancias-día entre el período pre y el de intervención de 14,87 (SD = 0,77; IC del 95% (13,31 a 16,38); $p < 0,001$). No hubo variaciones significativas en los consumos de vancomicina y daptomicina que son las principales alternativas de tratamiento de linezolid. Esto corrobora el hecho de que el exceso de consumo de linezolid en el período de pre intervención se deba a un consumo inapropiado.

El elevado consumo inapropiado unido al alto coste de adquisición supusieron en el período pre intervención un gasto en linezolid de 624.885,60 euros. La diferencia de consumo de linezolid entre ambos períodos fue de 498.027,4 euros. La diferencia de consumo de daptomicina fue de 52.908,04 euros y, aunque menor, también contribuyó al ahorro global. Durante el estudio el precio de adquisición de ambos fármacos no varió.

Teicoplanina no fue analizada en este estudio debido a su bajo consumo en el hospital. Otros antimicrobianos para Gram positivos como tigecilina y ceftarolina tampoco fueron analizados, el primero por estar reservado para infecciones multirresistentes sobre Gram negativas y el segundo por no estar comercializado en España en el momento del estudio.

5. Evaluación del grado de aceptación del programa

Como en otras experiencias previas [54, 86], el programa fue bien aceptado, ya que el 94,3% de los facultativos que estaban familiarizados con el mismo declararon que también estaban satisfechos con él. El grado de satisfacción fue de 7,91 especialmente valorado por los Directores de unidad (8,87). Los que menor grado de satisfacción expresaron, fueron los residentes (7,41). Probablemente, el grado de implicación que conlleva el cargo está relacionado con el grado de satisfacción. Por otra parte, existen estudios que demuestran que los facultativos más jóvenes reciben menos retroalimentación [87] a pesar del reconocimiento de que una retroalimentación estructurada, regular y acompañada de objetivos claros es un factor clave para el desarrollo de estas estrategias y esto, a su vez, está relacionado con cambios de comportamiento de la prescripción y aceptación. [88]El cambio en la percepción de los médicos sobre mejores prácticas podría reducir la prescripción antimicrobiana subóptima.[89, 90]

La combinación de una estrategia restrictiva (formulario) con una persuasiva (entrevista con el especialista en antimicrobianos) hace que la estrategia global sea mejor aceptada.

Respecto al tipo de UGC, las Unidades quirúrgicas lo valoraron mejor que las médicas. Probablemente este tipo de programas tenga mejor aceptación entre aquellas unidades que están menos familiarizadas con el uso de antimicrobianos.

6. Limitaciones

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones.

Se trata de un estudio retrospectivo en el período pre-intervención y se llevó a cabo en un solo centro.

Algunas de las medidas de control económico se tuvieron que aplicar en el segundo semestre del período previo a la intervención. El análisis económico sólo evaluó el coste directo de los fármacos; no se incluyeron otros costes directos ni indirectos.

Por otra parte, en nuestro estudio no se estudiaron los mecanismos de resistencia de linezolid. Por lo tanto, no podemos relacionar el impacto ecológico del programa con un mecanismo particular de resistencia a linezolid. Además, no es posible determinar si el bajo impacto del programa en la resistencia a linezolid de SARM se relaciona con diferentes mecanismos de resistencia. Asumiendo esta limitación, el mecanismo de resistencia linezolid que con más frecuencia está asociado a la presión antibiótica en España es la adquisición de la gen *cfr* y la mutación G2576T. En un estudio llevado a cabo en la UCI de un hospital español [91], entre cuyos objetivos se encontraba la caracterización de los mecanismos de resistencia de SCoN, resultó que el principal mecanismo de resistencia encontrado fue la mutación G2576T y el segundo más frecuente la adquisición del gen *cfr*. Se sabe que el primer mecanismo de resistencia puede ser precedido por un aumento en el consumo de linezolid [92] y que las cepas recuperan la sensibilidad en ausencia de este. Meka et al[49], demostraron que en ausencia de presión anti-

biótica, la restauración de la susceptibilidad a linezolid es posible asociado con la pérdida de la mutación G2576T en la mayoría de las copias del gen ARNr 23S. Este estudio demostró la relación entre la proporción de copias de ARNr 23 S mutadas y el nivel de resistencia. La aparición de cepas con mutaciones G2576T en múltiples copias de 23S rRNA se cree que ocurre a través de un proceso llamado “conversión de genes”. Bajo la presión selectiva del antibiótico, se cree que los genes de tipo salvaje son reemplazados por copias mutantes por recombinación homóloga.

Tsakris[93] demostró en un estudio que la permanencia de una única copia del gen ARNr 23S mutado (tras haber estado un tiempo en ausencia de linezolid) presenta un ratio de re-emergencia de resistencia 1000 veces mayor que la emergencia espontánea de resistencia. Es importante tener en cuenta que una única mutación podría no ser detectada en las pruebas de sensibilidad del laboratorio de microbiología, por lo que los clínicos deben ser cautos a la hora de restaurar el tratamiento con linezolid en pacientes con cepas previamente resistentes incluso si los aislamientos posteriores son sensibles.[49]

Por lo tanto, es razonable pensar que nuestros resultados pueden explicarse por el hecho de que la reducción del consumo de linezolid es beneficiosa para limitar la expresión de estos mecanismos de resistencia. Sin embargo, cuando el mecanismo de resistencia se debe a la presencia del gen *cfrr* esta relación causa-efecto es menos evidente [94]. Esta puede ser una causa de que no se hayan obtenido resultados positivos en los casos de SARM y en

E.faecium. La presencia del gen *cf*r añade mayor gravedad a los pacientes con la detección de estas cepas resistentes, pues la diseminación del correspondiente plásmido favorece la aparición de brotes nosocomiales. La propagación no sólo se ha descrito entre pacientes del mismo hospital, sino además entre pacientes de distintos centros, incluso de distintos países, llegando a la transmisión entre diferentes microorganismos. [95]

Un factor final que lo complica es que las bacterias "resistentes" residen en la comunidad. La mayoría de los pacientes portadores de bacterias "resistentes", proceden de la comunidad. Si un programa de optimización no se implementa a nivel regional, los resultados positivos podrían no ser alcanzables. [96] [78] Nosotros no hemos analizado esta influencia.

En resumen, el mal uso de antimicrobianos acarrea un riesgo para la salud pública y de los pacientes individualmente. Los programas de optimización de uso de antimicrobianos son esenciales para minimizar este uso inadecuado[97] no sólo para evitar la emergencia de resistencias sino también para evitar a los pacientes un riesgo innecesario como son las infecciones por *Clostridium difficile* o reacciones adversas. [62] Nuestro estudio demuestra que la implementación de un programa de optimización de uso de antimicrobianos disminuye la aparición de resistencias, no compromete la seguridad del paciente y además, al incluir aspectos educativos mejora la adecuación de la prescripción de los facultativos y la satisfacción de los mismos. Sin embargo, el conocimiento de los mecanismos de resistencia implicados es esencial. Indagar en los me-

canismos de resistencias nos permitiría reducir la probabilidad de desarrollo de resistencias por ejemplo seleccionando antibióticos con alto fitness cost (coste biológico) y baja probabilidad de mutaciones compensatorias. De la misma manera podría utilizarse este conocimiento para el diseño de nuevas terapias. Y, por otra parte, son necesarias estrategias comunes desde diferentes ámbitos (sanitario, agricultura, ganadería y medio ambiente), así como desde diferentes niveles (hospital y comunidad) y a nivel nacional y supranacional para conseguir de forma eficaz el control de la diseminación de las resistencias.

Conclusiones

Conclusiones

Las conclusiones obtenidas son:

1. Nuestra estrategia de optimización de uso de linezolid conduce a una reducción del consumo de linezolid y de las tasas de resistencia de *E. faecalis* y SCoN a linezolid sin producir los resultados clínicos adversos indeseables.
2. Respecto al riesgo de resistencias a vancomicina y daptomicina a lo largo del período de estudio. No se encontraron diferencias en el riesgo de aislamientos resistentes ni a vancomicina ni a daptomicina entre el período pre-intervención e intervención. Tampoco hubo diferencias en el porcentaje y la densidad de incidencia de resistencias a vancomicina y a daptomicina entre ambos períodos.
3. Tras la implantación del programa hubo una mejora significativa de la adecuación del uso de linezolid de acuerdo a las indicaciones aceptadas en nuestro centro.
4. La mortalidad cruda a los 14 y 30 días los “procesos centinela” (bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, neumonía asociada a ventilación mecánica por cualquier bacteria y por SARM) no fue diferente entre ambos períodos, lo que demuestra que es una estrategia segura.
5. La implantación del programa redujo el consumo en DDD/1000 estancias-día y coste de linezolid de forma significativa y de forma no significativa de daptomicina. Los consumos de vancomicina aumentaron pero no de forma significativa.

6. En general, el programa fue bien aceptado, útil y la gran mayoría de los facultativos estaban satisfechos con la implantación.

Referencias

Referencias

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2011**; 52:427-31.
2. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* **1999**; 29:490-4.
3. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* **2004**; 39 Suppl 1:S25-31.
4. Abbo LM, Ariza-Heredia EJ. Antimicrobial stewardship in immunocompromised hosts. *Infect Dis Clin North Am* **2014**; 28:263-79.
5. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* **1997**; 10:86-124.
6. Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* **2013**; 13 Suppl 4:3-8.
7. Hamandi B, Holbrook AM, Humar A, et al. Delay of adequate empiric antibiotic therapy is associated with increased mortality among solid-organ transplant patients. *Am J Transplant* **2009**; 9:1657-65.
8. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1999**; 20:725-30.
9. Boyles TH, Whitelaw A, Bamford C, et al. Antibiotic stewardship ward rounds and a dedicated prescription chart reduce antibiotic consumption and pharmacy costs

without affecting inpatient mortality or re-admission rates. *PLoS One* **2013**; 8:e79747.

10. Shallcross LJ, Davies SC. The World Health Assembly resolution on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* **2014**; 69:2883-5.
11. Borg MA, Zarb P, Ferech M, Goossens H, Group ARP. Antibiotic consumption in southern and eastern Mediterranean hospitals: results from the ARMed project. *J Antimicrob Chemother* **2008**; 62:830-6.
12. MacKenzie FM, Bruce J, Struelens MJ, et al. Antimicrobial drug use and infection control practices associated with the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in European hospitals. *Clin Microbiol Infect* **2007**; 13:269-76.
13. Canton R, Morosini MI. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. *FEMS Microbiol Rev* **2011**; 35:977-91.
14. Calbo E, Álvarez-Rocha L, Gudiol F, Pasquau J. A review of the factors influencing antimicrobial prescribing. *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2013**; 31:12-5.
15. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* **2007**; 44:159-77.
16. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA* **2016**; 315:1864-73.
17. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **2010**; 340:c2096.

18. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* **1999**; 115:462-74.
19. Dagan R, Barkai G, Givon-Lavi N, et al. Seasonality of antibiotic-resistant streptococcus pneumoniae that causes acute otitis media: a clue for an antibiotic-restriction policy? *J Infect Dis* **2008**; 197:1094-102.
20. Chalfine A, Kitzis MD, Bezie Y, et al. Ten-year decrease of acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia at a single institution: the result of a multifaceted program combining cross-transmission prevention and antimicrobial stewardship. *Antimicrob Resist Infect Control* **2012**; 1:18.
21. RR. R, B. H, I. A, et al. Hospital and Societal Costs of Antimicrobial-Resistant Infections in a Chicago Teaching Hospital- Implications for Antibiotic Stewardship. *Clin Infect Dis* **2009**; 49:1175-84.
22. Cercenado E. Actualización en las resistencias de las bacterias grampositivas. *Medicina Clínica* **2010**; 135:10-5.
23. Schoenfelder SM, Lange C, Eckart M, et al. Success through diversity - how *Staphylococcus epidermidis* establishes as a nosocomial pathogen. *Int J Med Microbiol* **2010**; 300:380-6.
24. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin North Am* **2011**; 25:245-60.
25. Bozkurt F, Kaya S, Tekin R, et al. Analysis of antimicrobial consumption and cost in a teaching hospital. *J Infect Public Health* **2014**; 7:161-9.
26. Filice GA, Nyman JA, Lexau C, et al. Excess costs and utilization associated with methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2010**; 31:365-73.

27. Hoffman SJ, Outterson K, Rottingen JA, et al. An international legal framework to address antimicrobial resistance. *Bull World Health Organ* **2015**; 93:66.
28. Rodriguez-Bano J, Pano-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, et al. [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document]. *Farm Hosp* **2012**; 36:33 e1-0.
29. Rodriguez-Rojas A, Rodriguez-Beltran J, Couce A, Blazquez J. Antibiotics and antibiotic resistance: a bitter fight against evolution. *Int J Med Microbiol* **2013**; 303:293-7.
30. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* **2016**; 387:176-87.
31. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* **2014**; 14:13.
32. Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nat Rev Microbiol* **2010**; 8:260-71.
33. Melnyk AH, Wong A, Kassen R. The fitness costs of antibiotic resistance mutations. *Evol Appl* **2015**; 8:273-83.
34. Hill RL, Kearns AM, Nash J, et al. Linezolid-resistant ST36 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with prolonged linezolid treatment in two paediatric cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* **2010**; 65:442-5.
35. Mulanovich VE, Huband MD, McCurdy SP, et al. Emergence of linezolid-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* in a cancer centre linked to increased linezolid utilization. *J Antimicrob Chemother* **2010**; 65:2001-4.
36. Mendes RE, Deshpande LM, Jones RN. Linezolid update: stable in vitro activity following more than a decade of

- clinical use and summary of associated resistance mechanisms. *Drug Resist Updat* **2014**; 17:1-12.
37. Long KS, Munck C, Andersen TM, et al. Mutations in 23S rRNA at the peptidyl transferase center and their relationship to linezolid binding and cross-resistance. *Antimicrob Agents Chemother* **2010**; 54:4705-13.
 38. Rincon S, Panesso D, Diaz L, et al. [Resistance to "last resort" antibiotics in Gram-positive cocci: The post-vancomycin era]. *Biomedica* **2014**; 34 Suppl 1:191-208.
 39. Morosini MI, Cercenado E, Ardanuy C, Torres C. [Phenotypic detection of resistance mechanisms in gram-positive bacteria]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2012**; 30:325-32.
 40. Marshall SH, Donskey CJ, Hutton-Thomas R, Salata RA, Rice LB. Gene dosage and linezolid resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**; 46:3334-6.
 41. Long KS, Vester B. Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome. *Antimicrob Agents Chemother* **2012**; 56:603-12.
 42. Souli M, Sakka V, Galani I, et al. Colonisation with vancomycin- and linezolid-resistant *Enterococcus faecium* in a university hospital: molecular epidemiology and risk factor analysis. *Int J Antimicrob Agents* **2009**; 33:137-42.
 43. Sanchez Garcia M, De la Torre MA, Morales G, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA* **2010**; 303:2260-4.
 44. Morales G, Picazo JJ, Baos E, et al. Resistance to linezolid is mediated by the *cfr* gene in the first report of an outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* **2010**; 50:821-5.
 45. Mendes RE, Hogan PA, Streit JM, Jones RN, Flamm RK. *Zyvox(R) Annual Appraisal of Potency and Spectrum*

- (ZAAPS) program: report of linezolid activity over 9 years (2004-12). *J Antimicrob Chemother* **2014**; 69:1582-8.
46. Flamm RK, Mendes RE, Hogan PA, et al. Linezolid Surveillance Results for the United States (LEADER Surveillance Program 2014). *Antimicrob Agents Chemother* **2016**; 60:2273-80.
 47. Besier S, Ludwig A, Zander J, Brade V, Wichelhaus TA. Linezolid resistance in *Staphylococcus aureus*: gene dosage effect, stability, fitness costs, and cross-resistances. *Antimicrob Agents Chemother* **2008**; 52:1570-2.
 48. Meka VG, Gold HS. Antimicrobial resistance to linezolid. *Clin Infect Dis* **2004**; 39:1010-5.
 49. Meka VG, Gold HS, Cooke A, et al. Reversion to susceptibility in a linezolid-resistant clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* **2004**; 54:818-20.
 50. Gu B, Kelesidis T, Tsiodras S, Hindler J, Humphries RM. The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*. *J Antimicrob Chemother* **2013**; 68:4-11.
 51. Deshpande LM, Ashcraft DS, Kahn HP, et al. Detection of a New cfr-Like Gene, cfr(B), in *Enterococcus faecium* Isolates Recovered from Human Specimens in the United States as Part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* **2015**; 59:6256-61.
 52. Shen J, Wang Y, Schwarz S. Presence and dissemination of the multiresistance gene cfr in Gram-positive and Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* **2013**; 68:1697-706.
 53. Wang Y, Lv Y, Cai J, et al. A novel gene, *optrA*, that confers transferable resistance to oxazolidinones and phenicols and its presence in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* of human and animal origin. *J Antimicrob Chemother* **2015**; 70:2182-90.

54. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect* **2014**; 20:82-8.
55. Paño-Pardo. Actividades de monitorización y mejora del uso de antibióticos en hospitales españoles: resultado de una encuesta nacional. *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2011**; 29:19-25.
56. Davey P, Brown E, Charani E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* **2013**; 4:CD003543.
57. Schuts EC, Hulscher ME, Mouton JW, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* **2016**.
58. Pollack LA, Srinivasan A. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs from the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin Infect Dis* **2014**; 59 Suppl 3:S97-100.
59. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* **2016**; 62:e51-77.
60. McGowan JE. Antimicrobial stewardship--the state of the art in 2011: focus on outcome and methods. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2012**; 33:331-7.
61. Evans SR, Rubin D, Follmann D, et al. Desirability of Outcome Ranking (DOOR) and Response Adjusted for Duration of Antibiotic Risk (RADAR). *Clin Infect Dis* **2015**; 61:800-6.
62. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis* **2008**; 47:735-43.

63. Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J Antimicrob Chemother* **2015**; 70:1245-55.
64. Davey P, Marwick CA, Scott CL, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* **2017**; 2:CD003543.
65. Cercenado E. [Epidemiology of the infection by resistant Gram-positive microorganisms]. *Rev Esp Quimioter* **2016**; 29 Suppl 1:6-9.
66. Cantón R, Horcajada JP, Oliver A, Garbajosa PR, Vila J. Inappropriate use of antibiotics in hospitals: The complex relationship between antibiotic use and antimicrobial resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2013**; 31:3-11.
67. Scheetz MH, Knechtel SA, Malczynski M, Postelnick MJ, Qi C. Increasing incidence of linezolid-intermediate or -resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strains parallels increasing linezolid consumption. *Antimicrob Agents Chemother* **2008**; 52:2256-9.
68. Lai CC, Chu CC, Cheng A, Huang YT, Hsueh PR. Correlation between antimicrobial consumption and incidence of health-care-associated infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2010. *J Microbiol Immunol Infect* **2013**.
69. Lozano C, Aspiroz C, Gomez-Sanz E, et al. [Characterization of methicillin- and linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* and *S. haemolyticus* strains in a Spanish hospital]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2013**; 31:136-41.
70. Ramirez E, Gomez-Gil R, Borobia AM, et al. Improving linezolid use decreases the incidence of resistance among Gram-positive microorganisms. *Int J Antimicrob Agents* **2013**; 41:174-8.

71. Kelly S, Collins J, Maguire M, et al. An outbreak of colonization with linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* in an intensive therapy unit. *J Antimicrob Chemother* **2008**; 61:901-7.
72. Gomez-Gil R, Romero-Gomez MP, Garcia-Arias A, et al. Nosocomial outbreak of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* infection in a tertiary care hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2009**; 65:175-9.
73. Hayakawa K, Marchaim D, Pogue JM, et al. Predictors and outcomes of linezolid-resistant vancomycin-resistant *Enterococcus*: a case-case-control study. *Am J Infect Control* **2012**; 40:e261-3.
74. McGregor JC, Hartung DM, Allen GP, et al. Risk factors associated with linezolid-nonsusceptible enterococcal infections. *Am J Infect Control* **2012**; 40:886-7.
75. Santayana EM, Grim SA, Janda WM, et al. Risk factors and outcomes associated with vancomycin-resistant *Enterococcus* infections with reduced susceptibilities to linezolid. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2012**; 74:39-42.
76. Ikeda-Dantsuji Y, Hanaki H, Sakai F, et al. Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from 2006 through 2008 at six hospitals in Japan. *Kansenshogaku Zasshi* **2015**; Suppl 13:8-14.
77. Kardas-Sloma L, Boelle PY, Opatowski L, Guillemot D, Temime L. Antibiotic reduction campaigns do not necessarily decrease bacterial resistance: the example of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* **2013**; 57:4410-6.
78. Ashiru-Oredope D, Sharland M, Charani E, et al. Improving the quality of antibiotic prescribing in the NHS by developing a new Antimicrobial Stewardship Programme: Start Smart--Then Focus. *J Antimicrob Chemother* **2012**; 67 Suppl 1:i51-63.

79. Chung GW, Wu JE, Yeo CL, Chan D, Hsu LY. Antimicrobial stewardship: a review of prospective audit and feedback systems and an objective evaluation of outcomes. *Virulence* **2013**; 4:151-7.
80. DePestel DD, Eiland EH, 3rd, Lusardi K, et al. Assessing appropriateness of antimicrobial therapy: in the eye of the interpreter. *Clin Infect Dis* **2014**; 59 Suppl 3:S154-61.
81. Retamar P, Luisa Martín M, Molina J, del Arco A. Evaluating the quality of antimicrobial prescribing: Is standardisation possible? *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2013**; 31:25-30.
82. Mehta JM, Haynes K, Wileyto EP, et al. Comparison of prior authorization and prospective audit with feedback for antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2014**; 35:1092-9.
83. Tamma PD, Avdic E, Keenan JF, et al. What is the More Effective Antibiotic Stewardship Intervention: Pre-Prescription Authorization or Post-Prescription Review with Feedback? *Clin Infect Dis* **2016**.
84. Dik JW, Vemer P, Friedrich AW, et al. Financial evaluations of antibiotic stewardship programs-a systematic review. *Front Microbiol* **2015**; 6:317.
85. Coulter S, Merollini K, Roberts JA, Graves N, Halton K. The need for cost-effectiveness analyses of antimicrobial stewardship programmes: A structured review. *Int J Antimicrob Agents* **2015**; 46:140-9.
86. Morrill HJ, Caffrey AR, Gaitanis MM, LaPlante KL. Impact of a Prospective Audit and Feedback Antimicrobial Stewardship Program at a Veterans Affairs Medical Center: A Six-Point Assessment. *PLoS One* **2016**; 11:e0150795.
87. Bertels J, Almoudaris AM, Cortoos PJ, Jacklin A, Franklin BD. Feedback on prescribing errors to junior doctors: exploring views, problems and preferred methods. *Int J Clin Pharm* **2013**; 35:332-8.

88. Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* **2012**; CD000259.
89. McLellan L, Dornan T, Newton P, et al. Pharmacist-led feedback workshops increase appropriate prescribing of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother* **2016**; 71:1415-25.
90. Md Rezal RS, Hassali MA, Alrasheedy AA, et al. Physicians' knowledge, perceptions and behaviour towards antibiotic prescribing: a systematic review of the literature. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2015**; 13:665-80.
91. Baos E, Candel FJ, Merino P, Pena I, Picazo JJ. Characterization and monitoring of linezolid-resistant clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* in an intensive care unit 4 years after an outbreak of infection by cfr-mediated linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2013**; 76:325-9.
92. Quiles-Melero I, Gomez-Gil R, Romero-Gomez MP, et al. Mechanisms of linezolid resistance among *Staphylococci* in a tertiary hospital. *J Clin Microbiol* **2013**; 51:998-1001.
93. Tsakris A, Pillai SK, Gold HS, et al. Persistence of rRNA operon mutated copies and rapid re-emergence of linezolid resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* **2007**; 60:649-51.
94. Yang XJ, Chen Y, Yang Q, et al. Emergence of cfr-harbouring coagulase-negative staphylococci among patients receiving linezolid therapy in two hospitals in China. *J Med Microbiol* **2013**; 62:845-50.
95. Sanchez-Garcia M, de la Torre-Ramos MA. [Resistance to linezolid: a laboratory curiosity or an important clinical problem?]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2013**; 31:127-9.
96. Dik JW, Hendrix R, Poelman R, et al. Measuring the impact of antimicrobial stewardship programs. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2016**; 14:569-75.

97. Bartlett JG. A call to arms: the imperative for antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* **2011**; 53 Suppl 1:S4-7.

Bibliografía



Bibliografía

1. European Centre for Disease Prevention and Control. The bacterial challenge: time to react. Stockholm: ECDC; 2009. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net). Stockholm: ECDC. [Accessed 19 Nov 2015]. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx
3. WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Geneva: World Health Organization, 2014.
4. Ausina V, Moreno S. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica. Ed. Panamericana, 2006
5. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Plan Nacional Resistencia a Antibióticos. Agencia Española del Medicamento, 2014.
6. Commission J. <Joint Comm Antimicrobial Stewardship_Tool.pdf>
7. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España. EPINE-EPPS 2016. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene
8. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva (ENVIN-HELICS). Informe

2015. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)

9. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* **2007**; 370:1453-7.
10. Tacconelli E, Cataldo MA, Paul M, et al. STROBE-AMS: recommendations to optimise reporting of epidemiological studies on antimicrobial resistance and informing improvement in antimicrobial stewardship. *BMJ Open* 2016; 6:e010134.
11. The Review on Antimicrobial Resistance. Final report. <http://amr-review.org/Publications>.
12. Centers for Disease Control and Prevention Core elements of hospital antibiotic stewardship programs Available at: <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html>

Anexos

Anexos

Anexo A. Búsqueda bibliográfica de las indicaciones de linezolid

1: Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, Arrigucci S, Ottaviano A, Pecile P, Mazzei T, De Gaudio R, Novelli A. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Feb;31(2):122-9. Epub 2007 Dec 4. PubMed PMID: 18055183.

2: Alaniz C, Pogue JM. Vancomycin versus linezolid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: implications of the ZEPHYR trial. *Ann Pharmacother*. 2012 Oct;46(10):1432-5. doi: 10.1345/aph.1R221. Epub 2012 Sep 4. PubMed PMID: 22947593.

3: Alffenaar JW, van Altena R, Harmelink IM, Filguera P, Moleenaar E, Wessels AM, van Soolingen D, Kosterink JG, Uges DR, van der Werf TS. Comparison of the pharmacokinetics of two dosage regimens of linezolid in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis patients. *Clin Pharmacokinet*. 2010 Aug;49(8):559-65. doi: 10.2165/11532080-000000000-00000. PubMed PMID: 20608757.

4: Beloborodova NV, Kuznetsova ST, Vostrikova TI, Galina DKh, Kochladze NG. [Linezolid for the treatment of nosocomial infections after cardiac surgery]. *Antibiot Khimioter*. 2003;48(8):11-6. Russian. PubMed PMID: 14722937.

5: Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 15;36(2):159-68. Epub 2003 Jan 3. PubMed PMID: 12522747.

6: Bouza E, Granda MJ, Hortal J, Barrio JM, Cercenado E, Muñoz P. Pre-emptive broad-spectrum treatment for ventilator-associated pneumonia in high-risk patients. *Intensive Care Med*. 2013 Sep;39(9):1547-55. doi: 10.1007/s00134-013-2997-6. Epub 2013 Jun 28. PubMed PMID: 23812339.

7: Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F, Taylor L, Hayman S, Shaw S, Kibbler C, Shulman R, Singer M, Wilson AP. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Feb;53(2):345-55. Epub 2004 Jan 7. PubMed PMID: 14711840.

8: Chen YS, Lee SC, Kim WJ. Efficacy and tolerability of linezolid in treating severe skin and soft tissue infections caused by Gram-positive pathogens. *J Formos Med Assoc*. 2004 May;103(5):349-54. PubMed PMID: 15216400.

9: Crank CW, Scheetz MH, Brielmaier B, Rose WE, Patel GP, Ritchie DJ, Segreti J. Comparison of outcomes from daptomycin or linezolid treatment for vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection: A retrospective, multicenter, cohort study. *Clin*

Ther. 2010 Sep;32(10):1713-9. doi:
10.1016/j.clinthera.2010.09.008. PubMed PMID: 21194593.

10: Deville JG, Adler S, Azimi PH, Jantusch BA, Morfin MR, Beltran S, Edge-Padbury B, Naberhuis-Stehouwer S, Bruss JB. Linezolid versus vancomycin in the treatment of known or suspected resistant gram-positive infections in neonates. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Sep;22(9 Suppl):S158-63. PubMed PMID: 14520141.

11: Duane TM, Capitano B, Puzniak LA, Biswas P, Joshi M. The impact of linezolid versus vancomycin on surgical interventions for complicated skin and skin structure infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013 Aug;14(4):401-7. doi: 10.1089/sur.2012.033. Epub 2013 Jul 16. PubMed PMID: 23859675.

12: El-Khoury J, Fishman JA. Linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in solid organ transplant recipients: report of a multicenter compassionate-use trial. *Transpl Infect Dis*. 2003 Sep;5(3):121-5. PubMed PMID: 14617299.

13: Garazzino S, Krzysztofiak A, Esposito S, Castagnola E, Plebani A, Galli L, Cellini M, Lipreri R, Scolfaro C, Bertaina C, Calitri C, Bozzola E, Lancella L, Quondamcarlo A, Bosis S, Pugno L, Losurdo G, Soresina A, De Gaudio M, Mariotti I, Mancini L, Gabiano C, Tovo PA. Use of linezolid in infants and children: a retrospective multicentre study of the Italian Society for Paediatric Infectious Diseases. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Oct;66(10):2393-7. doi: 10.1093/jac/dkr285. Epub 2011 Jul 15. PubMed PMID: 21764828.

14: Griffin AT, Peyrani P, Wiemken TL, Ramirez JA, Arnold FW. Empiric therapy directed against SARM in patients admitted to the intensive care unit does not improve outcomes in community-acquired pneumonia. *Infection*. 2013 Apr;41(2):517-23. doi: 10.1007/s15010-012-0363-1. Epub 2012 Nov 7. PubMed PMID: 23132663.

15: Grudinina SA, Zubkov MM, Krotova LA, Kurdiukova IuP, Kutsenko MA, Marinin VF, Sidorenko SV, Sinpal'nikov AI, Solomatin AS, Sterkhova GV, Fesenko OV, Fomina IG, Chuchalin AG. [Comparison of linezolid and vancomycin in nosocomial pneumonia: results of the multicenter double-blind study]. *Antibiot Khimioter*. 2002;47(1):12-7. Russian. PubMed PMID: 12077934.

16: Itani KM, Dryden MS, Bhattacharyya H, Kunkel MJ, Baruch AM, Weigelt JA. Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg*. 2010 Jun;199(6):804-16. doi:10.1016/j.amjsurg.2009.08.045. Epub 2010 Mar 15. PubMed PMID: 20227056.

17: Itani KM, Weigelt J, Li JZ, Duttagupta S. Linezolid reduces length of stay and duration of intravenous treatment compared with vancomycin for complicated skin and soft tissue infections due to suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (SARM). *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Dec;26(6):442-8. Epub 2005 Nov 10. PubMed PMID: 16289514.

18: Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, Hartman CS, Leonard LB, Tack KJ. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2006 Mar 1;42(5):597-607. Epub 2006 Jan 25. PubMed PMID: 16447103.

19: Jang HC, Kim SH, Kim KH, Kim CJ, Lee S, Song KH, Jeon JH, Park WB, Kim HB, Park SW, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Salvage treatment for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: efficacy of linezolid with or without carbapenem. *Clin Infect Dis.* 2009 Aug 1;49(3):395-401. doi: 10.1086/600295. PubMed PMID: 19569970.

20: Jantusch BA, Deville J, Adler S, Morfin MR, Lopez P, Edge-Padbury B, Naberhuis-Stehouwer S, Bruss JB. Linezolid for the treatment of children with bacteremia or nosocomial pneumonia caused by resistant gram-positive bacterial pathogens. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Sep;22(9 Suppl):S164-71. PubMed PMID: 14520142.

21: Kaplan SL, Afghani B, Lopez P, Wu E, Fleishaker D, Edge-Padbury B, Naberhuis-Stehouwer S, Bruss JB. Linezolid for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Sep;22(9 Suppl):S178-85. PubMed PMID: 14520144.

22: Kaplan SL, Deville JG, Yogev R, Morfin MR, Wu E, Adler S, Edge-Padbury B, Naberhuis-Stehouwer S, Bruss JB; Linezolid Pediatric Study Group. Linezolid versus vancomycin for treatment of re-

sistant Gram-positive infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Aug;22(8):677-86. PubMed PMID: 12913766.

23: Kaplan SL, Patterson L, Edwards KM, Azimi PH, Bradley JS, Blumer JL, Tan TQ, Lobeck FG, Anderson DC; Linezolid Pediatric Pneumonia Study Group. Pharmacia and Upjohn. Linezolid for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized children. Linezolid Pediatric Pneumonia Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 May;20(5):488-94. PubMed PMID: 11368105.

24: Kohno S, Yamaguchi K, Aikawa N, Sumiyama Y, Odagiri S, Aoki N, Niki Y, Watanabe S, Furue M, Ito T, Croos-Dabrera R, Tack KJ. Linezolid versus vancomycin for the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Dec;60(6):1361-9. Epub 2007 Oct 3. PubMed PMID: 17913720.

25: Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med*. 2004 Mar;30(3):388-94. Epub 2004 Jan 9. PubMed PMID:14714107.

26: Lauridsen TK, Bruun LE, Rasmussen RV, Arpi M, Risum N, Moser C, Johansen HK, Bundgaard H, Hassager C, Bruun NE. Linezolid as rescue treatment for left-sided infective endocarditis: an observational, retrospective, multicenter study. *Eur J Clin Microbiol*

Infect Dis. 2012 Oct;31(10):2567-74. Epub 2012 Mar 20. PubMed PMID: 22431272.

27: Li JZ, Willke RJ, Rittenhouse BE, Rybak MJ. Effect of linezolid versus vancomycin on length of hospital stay in patients with complicated skin and soft tissue infections caused by known or suspected methicillin-resistant staphylococci: results from a randomized clinical trial. *Surg Infect (Larchmt)*. 2003 Spring;4(1):57-70. PubMed PMID: 12744768.

28: Li Z, Willke RJ, Pinto LA, Rittenhouse BE, Rybak MJ, Pleil AM, Crouch CW, Hafkin B, Glick HA. Comparison of length of hospital stay for patients with known or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus* species infections treated with linezolid or vancomycin: a randomized, multicenter trial. *Pharmacotherapy*. 2001 Mar;21(3):263-74. PubMed PMID: 11256381.

29: Lin DF, Zhang YY, Wu JF, Wang F, Zheng JC, Miao JZ, Zheng LY, Sheng RY, Zhou X, Shen HH, Ijzerman MM, Croos-Dabrera RV, Sheng W. Linezolid for the treatment of infections caused by Gram-positive pathogens in China. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Sep;32(3):241-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.04.004. Epub 2008 Jul 16. PubMed PMID: 18635341.

30: Lipsky BA, Itani K, Norden C; Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/ amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis*. 2004 Jan 1;38(1):17-24. Epub 2003 Dec 9. PubMed PMID: 14679443.

31: López H, Li JZ, Balan DA, Willke RJ, Rittenhouse BE, Mozafari E, Vidal G, Zitto T, Tang T. Hospital resource use and cost of treatment with linezolid versus teicoplanin for treatment of serious gram-positive bacterial infections among hospitalized patients from South America and Mexico: results from a multicenter trial. *Clin Ther.* 2003 Jun;25(6):1846-71. PubMed PMID: 12860502.

32: McKinnon PS, Sorensen SV, Liu LZ, Itani KM. Impact of linezolid on economic outcomes and determinants of cost in a clinical trial evaluating patients with SARM complicated skin and soft-tissue infections. *Ann Pharmacother.* 2006 Jun;40(6):1017-23. Epub 2006 May 23. PubMed PMID: 16720705.

33: Migliori GB, Eker B, Richardson MD, Sotgiu G, Zellweger JP, Skrahina A, Ortmann J, Girardi E, Hoffmann H, Besozzi G, Bevilacqua N, Kirsten D, Centis R, Lange C; TBNET Study Group. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2009 Aug;34(2):387-93. doi:10.1183/09031936.00009509. Epub 2009 Mar 12. PubMed PMID: 19282348.

34: Moise PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. The efficacy and safety of linezolid as treatment for *Staphylococcus aureus* infections in compassionate use patients who are intolerant of, or who have failed to respond to, vancomycin. *J Antimicrob Chemother.* 2002 Dec;50(6):1017-26. PubMed PMID: 12461026.

35: Moylett EH, Pacheco SE, Brown-Elliott BA, Perry TR, Buescher ES, Birmingham MC, Schentag JJ, Gimbel JF, Apodaca A,

Schwartz MA, Rakita RM, Wallace RJ Jr. Clinical experience with linezolid for the treatment of nocardia infection. *Clin Infect Dis*. 2003 Feb 1;36(3):313-8. Epub 2003 Jan 13. PubMed PMID: 12539073.

36: Nguyen S, Pasquet A, Legout L, Beltrand E, Dubreuil L, Migaud H, Yazdanpanah Y, Senneville E. Efficacy and tolerance of rifampicin-linezolid compared with rifampicin-cotrimoxazole combinations in prolonged oral therapy for bone and joint infections. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Dec;15(12):1163-9. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02761.x. Epub 2009 May 4. PubMed PMID: 19438638.

37: Padayatchi N, Mac Kenzie WR, Hirsch-Moverman Y, Feng PJ, Villarino E, Saukkonen J, Heilig CM, Weiner M, El-Sadr WM. Lessons from a randomised clinical trial for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 Dec;16(12):1582-7. doi: 10.5588/ijtld.12.0315. PubMed PMID: 23131255.

38: Park HJ, Kim SH, Kim MJ, Lee YM, Park SY, Moon SM, Park KH, Chong YP, Lee SO, Choi SH, Woo JH, Kim YS. Efficacy of linezolid-based salvage therapy compared with glycopeptide-based therapy in patients with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect*. 2012 Dec;65(6):505-12. doi: 10.1016/j.jinf.2012.08.007. Epub 2012 Aug 14. PubMed PMID: 22902942.

39: Park IN, Hong SB, Oh YM, Kim MN, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim DS, Kim WD, Shim TS. Efficacy and tolerability of

daily-half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Sep;58(3):701-4. Epub 2006 Jul 19. PubMed PMID: 16857689.

40: Patanwala AE, Erstad BL, Nix DE. Cost-effectiveness of linezolid and vancomycin in the treatment of surgical site infections. *Curr Med Res Opin.* 2007 Jan;23(1):185-93. PubMed PMID: 17257479.

41: Radunz S, Juntermanns B, Kaiser GM, Treckmann J, Mathe Z, Paul A, Saner FH. Efficacy and safety of linezolid in liver transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2011 Aug;13(4):353-8. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00617.x. Epub 2011 Feb 28. PubMed PMID: 21355969.

42: Rayner CR, Baddour LM, Birmingham MC, Norden C, Meagher AK, Schentag JJ. Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of compassionate use experience. *Infection.* 2004 Feb;32(1):8-14. PubMed PMID: 15007736.

43: Rodríguez O, Alvarez F, Oltra R, Cereijo E, Latorre MM, Martínez H; Study Group for the use of Active Antibiotics against Multiresistant Gram-Positive Cocci in Critically Ill Patients. Use of linezolid in critically ill patients admitted to intensive care units. *Rev Esp Quimioter.* 2009 Jun;22(2):68-75. PubMed PMID: 19554485.

44: Rose PC, Hallbauer UM, Seddon JA, Hesselning AC, Schaaf HS. Linezolid-containing regimens for the treatment of drug-

resistant tuberculosis in South African children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012 Dec;16(12):1588-93. doi: 10.5588/ijtld.12.0322. Epub 2012 Oct 2. PubMed PMID: 23032215.

45: Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R; Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2001 Feb 1;32(3):402-12. Epub 2001 Jan 26. PubMed PMID: 11170948.

46: Saralaya D, Peckham DG, Hulme B, Tobin CM, Denton M, Conway S, Etherington C. Serum and sputum concentrations following the oral administration of linezolid in adult patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Feb;53(2):325-8. Epub 2004 Jan 16. PubMed PMID: 14729733.

47: Sasaki T, Takane H, Ogawa K, Isagawa S, Hirota T, Higuchi S, Horii T, Otsubo K, Ieiri I. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of linezolid and a hematologic side effect, thrombocytopenia, in Japanese patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 May;55(5):1867-73. doi: 10.1128/AAC.01185-10. Epub 2011 Feb 28. PubMed PMID: 21357301; PubMed Central PMCID: PMC3088209.

48: Sharpe JN, Shively EH, Polk HC Jr. Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of SARM-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus*

aureus. *Am J Surg.* 2005 Apr;189(4):425-8. PubMed PMID: 15820454.

49: Simon A, Müllenborn E, Prelog M, Schenk W, Holzapfel J, Ebinger F, Klabunde-Cherwon A, Faber J, Groll AH, Masjosthusmann K, Dohna-Schwake C, Beutel K, Dirkwinkel E, Lehrnbecher T, Ammann RA, Müller A. Use of linezolid in neonatal and pediatric inpatient facilities--results of a retrospective multicenter survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Jul;31(7):1435-42. doi: 10.1007/s10096-011-1461-1. Epub 2011 Nov 3. PubMed PMID: 22048844.

50: Singla R, Caminero JA, Jaiswal A, Singla N, Gupta S, Bali RK, Behera D. Linezolid: an effective, safe and cheap drug for patients failing multidrug-resistant tuberculosis treatment in India. *Eur Respir J.* 2012 Apr;39(4):956-62. doi: 10.1183/09031936.00076811. Epub 2011 Sep 29. PubMed PMID: 21965225.

51: Sirvent JM, Piñeiro L, de la Torre M, Motjé M, de Batlle J, Bonet A. Linezolid more efficacious than vancomycin to eradicate infecting organism in critically ill patients with Gram-positive infections. *Rev Esp Quimioter.* 2010 Mar;23(1):27-35. PubMed PMID: 20232021.

52: Smith PF, Birmingham MC, Noskin GA, Meagher AK, Forrest A, Rayner CR, Schentag JJ. Safety, efficacy and pharmacokinetics of linezolid for treatment of resistant Gram-positive infections

in cancer patients with neutropenia. *Ann Oncol.* 2003 May;14(5):795-801. PubMed PMID: 12702536.

53: Soriano A, Gómez J, Gómez L, Azanza JR, Pérez R, Romero F, Pons M, Bella F, Velasco M, Mensa J. Efficacy and tolerability of prolonged linezolid therapy in the treatment of orthopedic implant infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007 May;26(5):353-6. PubMed PMID: 17410386.

54: Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis.* 2002 Jun 1;34(11):1481-90. Epub 2002 May 13. PubMed PMID: 12015695.

55: Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, McConnell-Martin MA, Duvall SE, Todd WM, Hafkin B. Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Dec;44(12):3408-13. PubMed PMID: 11083648; PubMed Central PMCID: PMC90213.

56: Swoboda S, Ober MC, Lichtenstern C, Saleh S, Schwenger V, Sonntag HG, Haefeli WE, Hempel G, Hoppe-Tichy T, Weigand MA. Pharmacokinetics of linezolid in septic patients with and without extended dialysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010 Mar;66(3):291-8. doi: 10.1007/s00228-009-0766-9. Epub 2009 Dec 16. PubMed PMID: 20013257.

57: Udwardia ZF, Sen T, Moharil G. Assessment of linezolid efficacy and safety in MDR- and XDR-TB: an Indian perspective. *Eur Respir J*. 2010 Apr;35(4):936-8; author reply 938-40. doi: 10.1183/09031936.00132009. PubMed PMID: 20356997.

58: Watanabe A, Goto H, Soma K, Kikuchi T, Gomi K, Miki H, Maemondo M, Ikeda H, Kuroki J, Wada H, Yokoyama T, Izumi S, Mitsutake K, Ueda Y. Usefulness of linezolid in the treatment of hospital-acquired pneumonia caused by SARM: a prospective observational study. *J Infect Chemother*. 2012 Apr;18(2):160-8. doi: 10.1007/s10156-011-0309-z . Epub 2011 Oct 25. PubMed PMID: 22041987.

59: Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C; Linezolid CSSTI Study Group. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Jun;49(6):2260-6. PubMed PMID: 15917519; PubMed Central PMCID: PMC1140485.

60: Weigelt J, Kaafarani HM, Itani KM, Swanson RN. Linezolid eradicates SARM better than vancomycin from surgical-site infections. *Am J Surg*. 2004 Dec;188(6):760-6. PubMed PMID: 15619496.

61: Wilcox M, Nathwani D, Dryden M. Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Feb;53(2):335-44. Epub 2004 Jan 16. PubMed PMID: 14729745.

62: Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, Herr DL, Ruf BR, Ijzerman MM, Croos-Dabrera RV, Kunkel MJ, Knirsch C. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis*. 2009 Jan 15;48(2):203-12. doi: 10.1086/595686. PubMed PMID: 19072714.

63: Willke RJ, Glick HA, Li JZ, Rittenhouse BE. Effects of linezolid on hospital length of stay compared with vancomycin in treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus* infections. An application of multivariate survival analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2002 Summer;18(3):540-54. PubMed PMID: 12391947.

64: Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, McGee WT, Reisman A, Chastre J. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*. 2012 Mar 1;54(5):621-9. doi: 10.1093/cid/cir895. Epub 2012 Jan 12. PubMed PMID: 22247123.

65: Wunderink RG, Mendelson MH, Somero MS, Fabian TC, May AK, Bhattacharyya H, Leeper KV Jr, Solomkin JS. Early microbiological response to linezolid vs vancomycin in ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chest*. 2008 Dec;134(6):1200-7. doi: 10.1378/chest.08-0011. Epub 2008 Aug 21. PubMed PMID: 18719064.

66: Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, Kollef MH; Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Continuation of a

randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther*. 2003 Mar;25(3):980-92. PubMed PMID: 12852712.

67: Yogev R, Patterson LE, Kaplan SL, Adler S, Morfin MR, Martin A, Edge-Padbury B, Naberhuis-Stehouwer S, Bruss JB. Linezolid for the treatment of complicated skin and skin structure infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Sep;22(9 Suppl):S172-7. PubMed PMID: 14520143.

Anexo B. Publicaciones realizadas.

1. Comunicaciones a Congresos

- a. "IMPACTO DE UN PROGRAMA DE VALIDACION DE ANTIMICROBIANOS DE USO RESTRINGIDO EN INFECCIONES POR GRAM POSITIVOS EN UN HOSPITAL DETERCER NIVEL", en el 58º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y Encuentro Iberoamericano de Farmacéuticos de Hospital celebrado en Málaga, del 23 al 25 de octubre de 2013.
- b. IMPACTO DEL PROGRAMA DE INTERVENCIÓN PROVAUR EN LA RESISTENCIA A LINEZOLID", en el XVI Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas celebrado en Almería del 11 al 13 de diciembre de 2014.

2. Artículos Científicos

Garcia-Martinez L, Gracia-Ahulfinger I, Machuca I, et al. Impact of the PROVAUR stewardship programme on linezolid resistance in a tertiary university hospital: a before-and-after interventional study. *J Antimicrob Chemother* **2016**.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

20-Apr-2016

Manuscript ID: JAC-2016-0180.R2

Title: Impact of the PROVAUR stewardship program on linezolid resistance in a tertiary university hospital: A before-after interventional study

Author(s): Garcia, Lucrecia; Gracia-Ahulfinger, Irene; Machuca, Isabel; Cantisan, Sara; Fuente, Soraya; Natera, Clara; Pérez-Nadales, Elena; Vidal, Elisa; Rivero, Antonio; Rodríguez-López, Fernando; Prado, Jose Ramon; Torre-Cisneros, Julián

Dear Dr Torre-Cisneros,

I am pleased to inform you that the above manuscript has been accepted for publication.

Editor

Comments to the Author:

Thank you for submitting your revised manuscript reporting the impact of the PROVAUR stewardship program on linezolid resistance 1 in a tertiary hospital in the pre- and post intervention period.

Thank you for addressing the remaining issues. It reads well. The strength of your manuscript is that you were able to demonstrate that a well designed intervention can reduce both, the use of antimicrobials and the prevalence of associated resistance. I am confident that this will be a frequently read and cited article.

You should expect to receive an e-mail with a link to the proof in approximately 2 weeks. Please check your proof and submit your corrections (and answers to any queries) as soon as possible.

Thank you for choosing to publish your work in the Journal of Antimicrobial Chemotherapy.

Yours sincerely

Dr Roland Koerner

Editor, Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Impact of the PROVAUR stewardship programme on linezolid resistance in a tertiary university hospital: a before-and-after interventional study

Lucrecia García-Martínez¹, Irene Gracia-Ahulfinger^{2,3}, Isabel Machuca^{3,4}, Sara Cantisán^{3,4}, Soraya De La Fuente¹, Clara Natera^{3,4}, Elena Pérez-Nadales^{3,4}, Elisa Vidal^{3,4}, Antonio Rivero^{3,4}, Fernando Rodríguez-Lopez^{2,3}, José Ramón Del Prado¹ and Julián Torre-Cisneros^{3,4*}

¹Pharmacy Unit, Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC-Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain; ²Microbiology Unit, Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC-Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain; ³Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), Madrid, Spain; ⁴Infectious Diseases Unit, Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC-Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain

*Corresponding author. Tel: +34-957-011-636; Fax: +34-957-011-636; E-mail: julian.torre.sspa@juntadeandalucia.es

Received 30 January 2016; returned 9 March 2016; revised 14 April 2016; accepted 20 April 2016

Background: There is little evidence of the impact of antimicrobial stewardship programmes on antimicrobial resistance.

Objectives: To study the efficacy and safety of a package of educational and interventional measures to optimize linezolid use and its impact on bacterial resistance.

Methods: A quasi-experimental study was designed and carried out before and after implementation of a stewardship programme in hospitalized patients with Gram-positive infections treated with linezolid.

Results: The intervention reduced linezolid consumption by 76%. The risk of linezolid-resistant CoNS isolates (OR=0.37; 95% CI=0.27–0.49; $P<0.001$) and *Enterococcus faecalis* (OR=0.44; 95% CI=0.21–0.90; $P=0.03$) during the intervention period was lower than in the pre-intervention period.

Conclusions: A programme to optimize linezolid use can contribute to reducing the resistance rate of CoNS and *E. faecalis* to this antibiotic.

Introduction

Inadequate antimicrobial treatment favours the development of antimicrobial resistance and increases morbidity, mortality and costs.^{1–3} The emergence of linezolid-resistant strains is a growing problem.⁴ To combat this problem, the development of programmes to enhance antimicrobial stewardship is recommended. Some educational and interventional measures have proven effective.^{5–7}

In this work, we studied the efficacy and safety of a package of educational and interventional measures to optimize the use of linezolid and its impact on *Staphylococcus* spp. and *Enterococcus* spp. resistance to linezolid.

Methods

Review of guidelines

Guidelines for linezolid use were established institutionally by the Pharmacy and Therapeutics Committee of the Hospital Universitario Reina Sofía (HURS), in Córdoba, Spain, following a systematic review of the literature by infectious diseases specialists (C. N., E. V. and J. T.-C.). The studies were retrieved from the PubMed database using the following search terms: linezolid AND outcome OR efficacy OR mortality OR death.

Observational or randomized studies that examined the following efficacy parameters were selected: clinical cure, microbiological cure, mortality, complications and recurrence. Only observational studies using accepted methods for controlling confounding variables (controlled designs and multivariate or stratified analyses) were selected. The guidelines chosen from among those established in the literature were discussed and finally adopted as an institutional antibiotics policy.

Setting

HURS is a 1200 bed tertiary university hospital, which has an institutional programme to optimize antimicrobial use [*Programa Institucional de Optimización del Uso de Antimicrobianos* (PROA)] and an antimicrobial stewardship team consisting of specialists in antimicrobial use from different units co-ordinated by infectious diseases specialists. The activities of PROA follow recommendations of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. PROVAUR, the Programme for the Validation of Guidelines for Restricted-Use Antibiotics (*Programa de Validación de la Indicación de Antibióticos de Uso Restringido*) was set up within the framework of PROA.

Study design

To assess the utility of the PROVAUR programme, a quasi-experimental study was designed before (November 2011–October 2012) and during

Table 1. Measures in the pre-intervention and intervention periods of the PROVAUR programme

Period	Activity
Pre-intervention	<ol style="list-style-type: none"> (1) Linezolid was dispensed after non-standardized written justification of the indication for which it was prescribed. (2) The pharmacy issued a quarterly report of global pharmaceutical expenditure for each department. (3) Active 'bacteraemia programme' consisting of an unrequested consultation with an infectious disease specialist for all cases of bacteraemia. This included non-structured recommendations for patient management and targeted treatment. (4) Consultant infectious disease specialists were available. (5) Request for help from specialists in dosing and monitoring vancomycin pharmacokinetics. (6) Non-structured meetings to analyse expenditure on medicines in the hospital and in each unit.
Intervention	<ol style="list-style-type: none"> (1) The intervention was authorized by the institution. (2) The intervention was explained to all department heads, who accepted the intervention in writing and appointed a departmental-level programme manager. (3) The intervention was explained to each department in educational clinical sessions. (4) The pharmacy and therapeutics committee updated guidelines for linezolid use and informed all prescribing services. (5) A standardized prescription form was developed by selecting the approved indication for which the drug was prescribed. (6) The prescription was validated on the next working day by a member of the antimicrobial stewardship team. (7) The pharmacy issued a quarterly report on the global pharmaceutical expenditure of each department. (8) A report on the DDD per 1000 patient-days, global expenditure and antimicrobial expenditure was presented twice yearly at a meeting attended by the HURS medical director, clinical unit directors and the antimicrobial stewardship team. (9) The bacteraemia programme and consultation with infectious diseases specialists was maintained. (10) Request for help by specialists for pharmacokinetic dosing and monitoring of vancomycin was maintained. In patients with non-validated linezolid prescriptions, unrequested assessment of vancomycin dosing and monitoring was performed when indicated.

the intervention (November 2012–October 2014). This study was carried out in all wards. Patients prescribed linezolid (in addition to the rest of the listed restricted-use antimicrobials) were identified daily through the prescription drugs computer system (Farmatools®). The antimicrobial stewardship team was provided daily with a standardized list of all patients prescribed linezolid (name, clinical history number, bed, dose and day of prescription), which was prepared by the pharmacy.

The activities carried out before the intervention and the package of interventional measures are summarized in Table 1. The core activity of the intervention consisted of a personal interview between the patient's attending physician and the specialist from the antimicrobial stewardship team, who jointly reviewed the case and analysed the appropriateness of the prescription and therapeutic alternatives [prescription validation interview (PVI)]. Consensus did not have to be reached between the attending physician and the prescribing physician. For the specialist to validate the prescription, it had to comply with the institutionally approved guidelines. The pharmacy was informed by telephone or e-mail of the validation to continue dispensing the drug. Non-validated antibiotics were substituted for alternative treatments upon recommendation by the specialist. All patients were followed up until discharge or death and survival was evaluated at 14 and 30 days by telephone. The data were collected by non-blinded researchers.

In the 6 months prior to the intervention, non-structured activities were carried out to reduce overall spending in the hospital, including high-cost antibiotics such as linezolid (meetings to review overall spending per unit, personal interviews on spending with directors of units and prescribing physicians). Other concurrent interventions in the community or hospital setting that could affect the level of resistance of the studied microorganism were not performed.

Ethics

The study was approved by the HURS Ethics Committee (approval number 3130), which waived the need to obtain written informed consent. All data

collected were anonymized. The analysis is presented following the STROBE recommendations (Table S1, available as Supplementary data at JAC Online).⁸

Variables and definitions

The primary variable of the quasi-experimental study was the risk of MRSA, CoNS and *Enterococcus* spp. resistant to linezolid. The secondary variables included: (i) risk of resistance to vancomycin and daptomycin; (ii) appropriateness of prescribing linezolid; (iii) crude mortality at 14 and 30 days of sentinel events [bacteraemia due to MRSA, ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by any bacteria and VAP due to MRSA]; (iv) linezolid, vancomycin and daptomycin consumption (DDD/1000 patient-days); and (v) degree of acceptance of the programme. Teicoplanin was not included in the study due to very low consumption of this antibiotic in our institution. In our hospital, tigecycline was not used for resistant Gram-positive infections. Ceftriaxone was not marketed in Spain at the time of the study.

Only one isolate per patient was considered. We examined all clinical specimens and tested the first isolate obtained from each microorganism. Identification and susceptibility testing was performed by microdilution (Dade MicroScan, Sacramento, CA, USA). MICs were classified according to the EUCAST breakpoints.

Prescription of linezolid was considered appropriate when it complied with the institutionally approved guidelines and was subsequently validated. In the pre-intervention period, the appropriateness of the prescription was assessed by a retrospective chart review using the indications accepted in the pre-intervention period. The DDD per 1000 patient-days was calculated following the methodology of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)/DDD system 2014 developed by the Drug Utilization Research Group and the Nordic Council of Medicines, which is periodically revised and updated by the WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology (available at <http://www.whocc.no>).

Acceptance of the programme was evaluated by means of an anonymous and voluntary questionnaire in which the respondents were asked to state their opinion about the utility of the programme. The questionnaire is provided in Table S2.

Statistics

The results are presented using the mean, standard deviation (descriptive data) or standard error (estimations) and 95% CI for quantitative data. Qualitative data are summarized using frequency and percentages. Logistic regression models considering the binomial distribution were fitted to the data on occurrence of antimicrobial resistance to determine significant changes in the risk of resistance from pre- to post-intervention. OR measures were obtained. Furthermore, where possible, joint-point log linear regression was used to estimate the trend over time. The analysis was performed in SPSS version 19. Statistical tests were carried out at the 5% significance level.

Results

Systematic review and definition of guidelines

The search yielded 67 articles for review. The institutionally approved guidelines in each period are provided in Table 2.

Analysis of the impact of the intervention on antimicrobial use and prescription appropriateness

The intervention period was 2 years. No significant difference in the number of patient-days during the periods was found.

The average monthly consumption of linezolid and other complementary antibiotics is shown in Table 3. The proportion of inadequate treatments decreased from 64.4% to 39.9% ($P < 0.001$).

Impact of the intervention on antimicrobial resistance (Table 4 and Figure 1)

CoNS

The odds of resistance to linezolid during the pre-intervention period were 2.70 times higher than in the post-intervention period. In fact, the lower risk of linezolid resistance was associated with the reduction in linezolid consumption, since a model adjusted by DDD per 1000 patient-days of linezolid consumption showed a change in the OR. The change was explained by the quantity of linezolid consumed (OR 1.07 per unit increase of DDD per 1000 patient-days of linezolid consumption; $P < 0.001$; 95% CI = 1.03–1.11).

Segmented regression analyses were performed to check the trend of linezolid resistance and detect a change point during the study period. The incidence of linezolid-resistant CoNS in the intervention period decreased over time. Segmented regression analysis applied to the monthly percentage of linezolid-resistant CoNS showed a 2.37% reduction 6 months prior to the intervention and a progressive, average monthly reduction of 0.10% ($P < 0.001$) (Figure 1).

The risk of vancomycin-resistant isolates was not significantly different during the pre- and post-intervention periods.

Staphylococcus aureus

The risk of resistance to linezolid or vancomycin was not significantly different during the pre- and post-intervention periods. Resistance to daptomycin was not observed.

Table 2. Institutionally approved guidelines for linezolid use in the pre-intervention and post-intervention periods

Period	Authorized guidelines
Pre-intervention	- Treatment of nosocomial pneumonia when vancomycin is not indicated.
Post-intervention	- Nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant <i>Staphylococcus</i> spp. (including VAP) with microbiological evidence. - CNS infections due to <i>Staphylococcus</i> spp. - Severe infections caused by <i>Staphylococcus</i> spp. or <i>Enterococcus</i> spp. with a vancomycin MIC >1.5 mg/L. - Vancomycin intolerance or toxicity. - Treatment of severe methicillin-resistant Gram-positive infections in patients with renal impairment (creatinine clearance of <50 mL/min/m ² or patients undergoing renal replacement therapy). - Second-line treatment of MDR-TB when no other alternative therapies exist. - Second-line treatment of rare MDR infections such as nocardiosis when no other alternative therapies exist.

Table 3. Impact of the intervention on antimicrobial consumption

	Antimicrobial consumption	
	monthly DDD/1000 patient-days, mean (SD)	P
Linezolid		
pre-intervention	19.44 (5.55)	<0.001
intervention	4.57 (1.78)	
Daptomycin		0.289
pre-intervention	5.4 (1.80)	
intervention	2.0 (0.64)	
Vancomycin		0.441
pre-intervention	18.0 (4.97)	
intervention	23.1 (5.92)	

P values were determined using Student's t-test or the Mann-Whitney test as appropriate. Level of statistical significance was set at $P \leq 0.05$.

Enterococcus faecalis

The odds of resistance to linezolid during the pre-intervention period were 2.27 times higher than during the post-intervention period. In fact, the reduction in the risk of linezolid resistance was related to the reduction in linezolid consumption, since a model adjusted by DDD per 1000 patient-days of linezolid consumption showed a change in the OR explained by the quantity of linezolid consumed (OR 1.06 per unit increase of DDD per 1000 patient-days of linezolid consumption; $P < 0.001$; 95% CI = 1.05–1.08). Segmented regression analyses were performed for the incidence

Table 4. Risk of drug resistance during intervention

	Resistance, n/N (%)		Non-adjusted model OR (95% CI); P	Model adjusted by DDD/1000 patient-days OR (95% CI); P
	pre-intervention	intervention		
CoNS				
linezolid	108/2707 (4)	76/5050 (1.5)	0.37 (0.27–0.49); <0.001	1.05 (0.53–2.08); 0.88
vancomycin	4/2707 (0.15)	9/5050 (0.18)	1.21 (0.37–3.39); 0.75	0.46 (0.04–5.10); 0.53
S. aureus				
linezolid	8/1872 (0.43)	16/4137 (0.39)	0.90 (0.39–2.12); 0.82	0.99 (0.13–7.74); 0.99
vancomycin	1/1872 (0.05)	9/4137 (0.22)	4.08 (0.51–32.22); 0.18	13.20 (0.10–1823.39); 0.30
E. faecalis				
linezolid	17/1791 (0.94)	13/3118 (0.42)	0.44 (0.21–0.90); 0.03	1.80 (0.27–12.17); 0.55
vancomycin	8/1791 (0.45)	8/3118 (0.26)	0.57 (0.21–1.53); 0.27	6.20 (0.33–116.47); 0.22
daptomycin	2/1791 (0.11)	2/3118 (0.06)	0.57 (0.08–4.08); 0.58	1.90 (0.01–382.42); 0.81
E. faecium				
linezolid	7/294 (2.38)	0/456 (0)	NA	NA
vancomycin	0/294 (0)	3/456 (0.66)	NA	NA
daptomycin	1/294 (0.34)	4/456 (0.88)	2.59 (0.29–23.31); 0.40	1.28 (0.01; 144.76); 0.92

N, total isolates; n, resistant isolates; NA, not applicable.
CoNS or daptomycin-resistant *S. aureus* isolates were not observed.

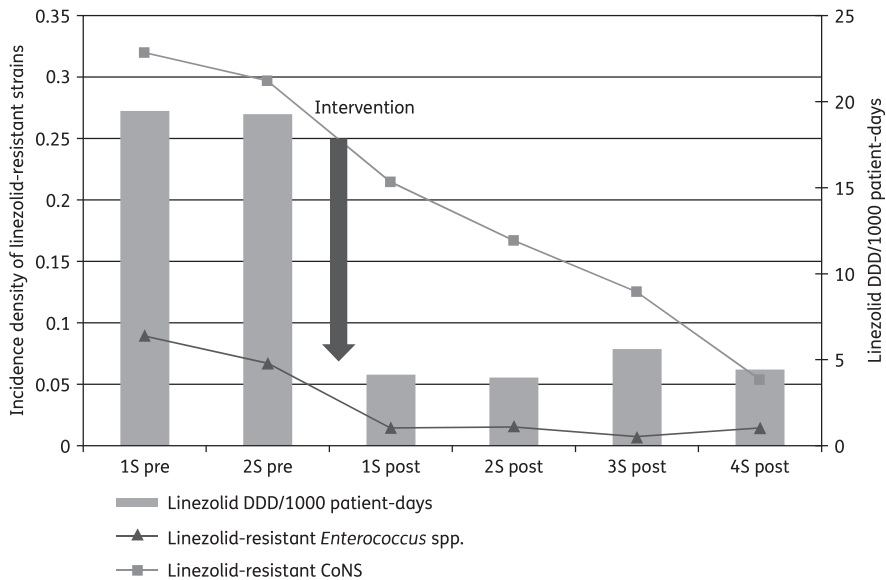


Figure 1. DDD of linezolid per 1000 patient-days versus the incidence density of linezolid-resistant strains, by semester, from November 2011 to October 2014. Arrow indicates time of the intervention. 1S pre, first semester pre-intervention; 2S pre, second semester pre-intervention; 1S post, first semester post-intervention; 2S post, second semester post-intervention; 3S post, third semester post-intervention; 4S post, fourth semester post-intervention.

of linezolid resistance. No change in the slope of resistance to linezolid was observed ($P=0.229$).

The risk of resistance to vancomycin and daptomycin was similar during the pre- and post-intervention periods.

Enterococcus faecium

No significant differences were found for the risk of antimicrobial resistance during the pre- and post-intervention periods.

Table 5. Impact of the intervention on sentinel event survival

	Survival at 14 days			Survival at 30 days		
	yes	no	P	yes	no	P
MRSA bacteraemia, n (%)						
pre-intervention (N=29)	22 (75.9)	7 (24.1)		19 (65.5)	10 (34.5)	
intervention (N=50)	39 (78.0)	11 (22.0)	0.827 ^a	34 (68.0)	16 (32.0)	0.821 ^a
VAP, n (%)						
pre-intervention (N=68)	56 (82.3)	12 (17.6)		42 (61.7)	26 (38.2)	
intervention (N=117)	94 (80.3)	23 (19.6)	0.736 ^a	74 (63.2)	43 (36.7)	0.841 ^a
VAP caused by MRSA, n (%)						
pre-intervention (N=8)	4 (50.0)	4 (50.0)		2 (25.0)	6 (75.0)	
intervention (N=14)	12 (85.7)	2 (14.3)	0.192 ^b	10 (71.4)	4 (28.6)	0.096 ^b

n, patients with event who are alive at the end of the period; N, total patients with event.

^a χ^2 test.

^bFisher's test.

Impact of the intervention on sentinel event survival rate

Table 5 shows the impact of the intervention on certain events defined as sentinel. MRSA bacteraemia and VAP (global and MRSA) survival rates did not increase because of the intervention.

Acceptance of the PROVAUR programme

Two hundred and fifty questionnaires were distributed to the prescribers, of which 228 (91.2%) were completed. Of these, 201 physicians (88.2%) responded they were familiar with the programme, 226 (99.1%) stated that the programme was useful and 215 (94.3%) said they were satisfied with its implementation.

Discussion

Our study shows a temporal relationship between the overall intervention programme (including educational activities) and reduction in the resistance of CoNS and *E. faecalis* to linezolid associated with the reduction in the consumption of this antibiotic. Nevertheless, in the case of CoNS, the segmented regression analysis showed that the change in the trend began to be observed 6 months prior to the intervention. The most interesting finding of our study is that the reduction in linezolid use had an immediate ecological impact on linezolid resistance. Another previous experience using a non-educational strategy has also associated linezolid resistance with the appropriate use of this antibiotic.⁹

There is abundant evidence that different institutional strategies to optimize antimicrobial use have an immediate impact on the appropriateness of the prescription and consumption.^{7,10} These effects have also been found in our study. It is generally accepted that restrictive interventions have an immediate effect but are poorly accepted and difficult to maintain over time.

However, other programmes based on non-restrictive educational strategies may be as effective and more widely accepted when they are not limited to a single group of antibiotics.¹⁰ For this reason, the intervention strategy used in our programme was 2-fold. Given the overuse of linezolid (19.38 DDD/1000 patient-days and 64.4% of inappropriate prescriptions), the

scientific information was reviewed and a restrictive programme based on a standardized prescription following the approved guidelines was established. This restrictive measure was complemented by a PVI conducted by a specialist from the antimicrobial stewardship team. The PVI had a fundamentally educational objective, as it consisted of a review of the guidelines between the attending physician and the specialist, who discussed the appropriateness of prescribing linezolid and possible therapeutic alternatives. The PVI formed part of a broader programme that affected other restricted antibiotics. This explains that the reduction in linezolid use did not result in an increase in daptomycin use. The strategy has proved useful and safe. It was also well accepted, as 94.3% of prescribers who were familiar with the programme stated that they were also satisfied with it.

The rapid and positive impact of the programme on the percentage of linezolid-resistant CoNS and *E. faecalis* strains was striking. There is evidence that prior use of linezolid is a risk factor for infection by a resistant strain.^{4,11,12} As regards hospital ecology, there is evidence that the overuse of linezolid is associated with an increase in the resistance of Gram-positive bacteria to the antibiotic.^{4,11-13} It is therefore reasonable to consider optimizing the use of linezolid within the framework of measures to control resistance. Some limited experiences have corroborated the usefulness of this recommendation.^{9,14} The *Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum* report estimated linezolid resistance to be 0.9% for CoNS, 0.8% for *Enterococcus* spp. and <0.1% for MRSA in 2012.¹⁵ At our centre, the percentage of resistance to linezolid was much higher, thus indicating that the problem may be underestimated. Following implementation of the programme, a significant reduction in linezolid-resistant CoNS and linezolid-resistant *E. faecalis* was achieved. In the case of CoNS, the trend began in the second semester of the pre-intervention period parallel to a reduction in the consumption explained by the impact of non-structured control measures in a period of economic crisis. No significant reduction was observed for *E. faecium* and MRSA. Thus, our data confirm the importance of optimizing the overuse of linezolid to control the emergence of resistant strains. Obviously, the reduction in linezolid use led to an increase in vancomycin use. This did not result in increased

resistance to vancomycin of CoNS, *Enterococcus* spp. or MRSA during the study period.

One of the unknown factors of any restrictive antimicrobial stewardship programme is its safety. In theory, if the approved guidelines are based on robust scientific evidence and they improve the appropriateness of the prescription, mortality should not increase. This aspect has not been sufficiently studied in many publications demonstrating the effectiveness of optimization programmes. To study this aspect, we used several events considered 'sentinel' as they are related to significant mortality (MRSA bacteraemia, VAP) and because in some of them, such as MRSA nosocomial pneumonia, the use of linezolid has been associated with reduced mortality. Given that our intervention did not affect the mortality of these events, we consider it a safe strategy.

Our study has some limitations, such as the fact it is a retrospective study, which was carried out in the pre-intervention period at a single centre. Some measures of economic control were implemented in the second semester of this pre-intervention period. Another limitation of our study is that the mechanisms of linezolid resistance were not studied. Therefore, we cannot relate the ecological impact of the programme to a particular mechanism of linezolid resistance. In addition, it is not possible to determine whether the low impact of the programme on linezolid-resistant MRSA is related to different resistance mechanisms. A discussion on this aspect would therefore be purely speculative. Assuming this limitation, the linezolid resistance mechanism most frequently associated with antibiotic pressure in Spain is the acquisition of the *crf* gene or the G2576T mutation. It is known that this resistance mechanism may be preceded by an increase in linezolid consumption.¹⁶ It is reasonable to think that our results can be explained by the fact that the reduction in linezolid consumption is beneficial in limiting the expression of these resistance mechanisms.

In conclusion, our linezolid optimization strategy based on the validation of prescriptions reduced linezolid consumption and the resistance rate of CoNS and *E. faecalis* to linezolid without producing undesirable, adverse clinical outcomes.

Acknowledgements

Members of the antimicrobial stewardship team that conducted the PVI were Milagros García-Lázaro, Rafael Guerrero, Pilar Jaraba, Manuel Montero, Cristóbal Muñoz, Clara Natera, Dolores Navarro, Juan Antonio Ortiz, Rafael Rojas, José Rumbao, Pedro Sánchez, Julián Torre-Cisneros, José Manuel Vaquero, María José Velasco and Elisa Vidal.

We would like to thank the other doctors on the antimicrobial stewardship team, all the hospital physicians for their cooperation and the Medical Directory Board for their support.

Funding

This work was supported by the Plan Nacional de Investigación, desarrollo e innovación (I+D+i) 2008–2011 and Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa, Ministerio de Economía y Competitividad, Spanish Network for Research in Infectious Diseases [Red Española de Investigación de Patología Infecciosa (REIPI) RD06/0008 and RD12/0015] and co-financed by the European Development Regional Fund (ERDF) 'A way to achieve Europe'.

Transparency declarations

None to declare.

Supplementary data

Tables S1 and S2 are available as Supplementary data at JAC Online (<http://jac.oxfordjournals.org/>).

References

- Kollef MH, Sherman G, Ward S et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; **115**: 462–74.
- Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006; **42** Suppl 2: S82–9.
- Filice GA, Nyman JA, Lexau C et al. Excess costs and utilization associated with methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; **31**: 365–73.
- Mulanovich VE, Huband MD, McCurdy SP et al. Emergence of linezolid-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* in a cancer centre linked to increased linezolid utilization. *J Antimicrob Chemother* 2010; **65**: 2001–4.
- Dellit TH, Owens RC, McGowan JE et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; **44**: 159–77.
- Rodríguez-Bano J, Pano-Pardo JR, Alvarez-Rocha L et al. [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document]. *Farm Hosp* 2012; **36**: 33.e1–30.
- Davey P, Brown E, Charani E et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; issue 4: CD003543.
- Von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007; **370**: 1453–7.
- Ramirez E, Gomez-Gil R, Borobia AM et al. Improving linezolid use decreases the incidence of resistance among Gram-positive microorganisms. *Int J Antimicrob Agents* 2013; **41**: 174–8.
- Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect* 2014; **20**: 82–8.
- Gu B, Kelesidis T, Tsiouas S et al. The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*. *J Antimicrob Chemother* 2013; **68**: 4–11.
- Scheetz MH, Knechtel SA, Malczynski M et al. Increasing incidence of linezolid-intermediate or -resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strains parallels increasing linezolid consumption. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; **52**: 2256–9.
- Lai CC, Chu CC, Cheng A et al. Correlation between antimicrobial consumption and incidence of health-care-associated infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2010. *J Microbiol Immunol Infect* 2015; **48**: 431–6.
- Kelly S, Collins J, Maguire M et al. An outbreak of colonization with linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* in an intensive therapy unit. *J Antimicrob Chemother* 2008; **61**: 901–7.
- Mendes RE, Hogan PA, Streit JM et al. Zyvox® Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) Program: report of linezolid activity over 9 years (2004–12). *J Antimicrob Chemother* 2014; **69**: 1582–8.
- Quiles-Melero I, Gomez-Gil R, Romero-Gomez MP et al. Mechanisms of linezolid resistance among staphylococci in a tertiary hospital. *J Clin Microbiol* 2013; **51**: 998–1001.