



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

## TESIS DOCTORAL

**Impacto de un programa de optimización de antimicrobianos en la incidencia de bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos: estudio de series temporales interrumpidas**

---

**Impact of an antimicrobial stewardship programme on the incidence of carbapenem resistant gram-negative bacilli: An interrupted time-series analysis.**

Programa de Doctorado de Biomedicina

Universidad de Córdoba

Junio de 2022

Autor

**Teresa López-Viñau López**

Directores

Dra. Irene Gracia Ahufinger / Dra. Lucrecia García Martínez

Tutor

Dr. Julián de la Torre Cisneros

TITULO: *Impacto de un programa de optimización de antimicrobianos en la incidencia de bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos: estudio de series temporales interrumpidas*

AUTOR: *Teresa López-Viñau López*

---

© Edita: UCOPress. 2022  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A  
14071 Córdoba

<https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/>  
[ucopress@uco.es](mailto:ucopress@uco.es)

---





**TÍTULO DE LA TESIS: Impacto de un programa de optimización de antimicrobianos en la incidencia de bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos: estudio de series temporales interrumpidas**

**DOCTORANDO/A: Teresa López-Viñau López**

**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).

La doctoranda Teresa López-Viñau López presenta un trabajo original en el que se evalúa el impacto de un Programa de Optimización de Antimicrobianos en el perfil de resistencias del hospital y, en concreto, la optimización de uso del carbapenémicos en la incidencia de microorganismos gramnegativos multirresistentes. Este Programa está enmarcado en el Programa integral de prevención y 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. La doctoranda ha mostrado desde el inicio de su trabajo de investigación un gran interés y dedicación, con un elevado nivel de exigencia y responsabilidad en todas las actividades realizadas.

**Evaluación y desarrollo de la tesis**

El plan de investigación establecido en el análisis inicial por la doctoranda en el periodo 2017-2018 ha evolucionado según el desarrollo de la investigación.

Desde el primer año de doctorado ocurrieron problemas que han retrasado más de lo esperado el avance del proyecto. Inicialmente, sesgos en los sistemas de codificación informáticos propiciaron que la obtención de datos se retrasara considerablemente, debido a la necesidad de contrastar los datos obtenidos (sesgados) con otras dos fuentes de información - una de ellas manual - con una inversión de tiempo considerable. Posteriormente, debido al elevado número de factores de confusión que podían influir en la variable resultado, decidimos modificar la metodología del estudio para poder abordarlos correctamente. Es por esto que se decidió realizar un análisis estadístico de series temporales, no contemplado hasta el momento por carecer de datos suficientes y sobre todo de formación estadística. Este giro metodológico supuso un cambio integral en el análisis de los datos. Por un lado, al ampliar el periodo de estudio se tuvieron que rehacer las bases de datos. Por otra parte, el empleo de una estadística desconocida supuso buscar bibliografía al respecto, estudiar los distintos programas para llevar a cabo el análisis y realizar cursos para aprender la técnica. Estas dificultades, sumadas al tiempo limitado por la jornada laboral de la doctoranda, hicieron necesaria la solicitud de un año de prórroga.

Superados los inconvenientes ocurridos en los anteriores años que conllevaron al retraso del proyecto y al consiguiente cambio de diseño del estudio, durante el pasado curso se concluyó el análisis estadístico, se analizaron y discutieron los resultados

finales y se redactó el artículo científico, que fue publicado en la revista de alto impacto *Antibiotics* el 16 de mayo de 2021.

En lo referente a la actividad formativa desarrollada durante el periodo de investigación, la doctoranda ha cumplido de forma satisfactoria con el plan de formación previsto y ha presentado gran interés en su formación en el campo de investigación, adquiriendo por una parte los conocimientos estadísticos necesarios para realizar el trabajo de tesis y actualizando su conocimiento en el área de las enfermedades infecciosas a través de máster, expertos y cursos de formación específica.

### Trabajos y publicaciones derivadas de la tesis

En mayo de 2021 los resultados de este trabajo fueron publicados en la revista científica de alto impacto *Antibiotics* bajo el título *“Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on the Incidence of Carbapenem Resistant Gram-Negative Bacilli: An Interrupted Time-Series Analysis”*, indexada en el *Journal Citation Report* dentro del primer cuartil en el área *“Infectious Diseases”* en el momento de su publicación, con un factor de impacto de 3.893. Este artículo fue seleccionado para la sección de la revista *“Editor’s Choice”*.

Además del artículo científico, como parte del plan de formación y difusión de los resultados obtenidos en el plan de investigación, la doctoranda ha realizado a lo largo del programa de doctorado varios trabajos relacionados con la tesis que han sido expuestos en diversos congresos:

- *“Importance of appropriate before-and-after quasi-experimental design to evaluate the impact of Antimicrobial Stewardship Programs: Comparative results using statistical hypothesis testing or Interrupted Time Series Analysis”*. European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) Virtual Congress 2021.

- *“Impact of antimicrobial stewardship programme on carbapenems resistance and consumption in a tertiary hospital: a before-and-after interventional study”*. European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) Congress 2019.

- *“Antimicrobial Stewardship Programme on carbapenemics in the survival of bacteremia and pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa and Enterobacteria producing Extended-Spectrum beta-Lactamases”*. Jornadas Jóvenes investigadores IMIBIC 2019.

Consideramos que el desarrollo de la tesis ha permitido a la doctoranda adquirir conocimientos científicos, técnicos y metodológicos que le habilitan para desarrollar otros proyectos de investigación. Así mismo, actualmente participa de forma activa en otros trabajos científicos directamente relacionados con el área de investigación de su tesis, enmarcados dentro del plan de trabajo de su contrato Rio Hortega concedido por el ISCIII el pasado año.

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

Córdoba, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Firma del/de los director/es

Fdo.: GRACIA AHUFINGER IRENE - 44359256F  
Firmado digitalmente por GRACIA AHUFINGER IRENE - 44359256F Fecha: 2022.05.31 20:07:04 +02'00'

Fdo.: Firmado por GARCIA MARTINEZ LUCRECIA - 30537882T el día 29/05/2022 con certificado emitido por AC FNMT Usuarios



**TÍTULO DE LA TESIS: Impacto de un programa de optimización de antimicrobianos en la incidencia de bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos: estudio de series temporales interrumpidas**

**DOCTORANDO/A: Teresa López-Viñau López**

**INFORME RAZONADO DEL TUTOR**

(Ratificando el informe favorable del director. Sólo cuando el director no pertenezca a la Universidad de Córdoba).

La doctoranda Teresa López-Viñau López presenta un trabajo original en el que se evalúa el impacto de un Programa de Optimización de Antimicrobianos en el perfil de resistencias del hospital y, en concreto, la optimización de uso del carbapenémicos en la incidencia de microorganismos gramnegativos multirresistentes.

Los resultados de este trabajo han sido publicados en la revista *Antibiotics*, bajo el título "*Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on the Incidence of Carbapenem Resistant Gram-Negative Bacilli: An Interrupted Time-Series Analysis*", revista científica de alto impacto en el campo de las enfermedades infecciosas indexada en el primer cuartil en el Journal Citation Report dentro del área "Infectious Diseases" en el momento de su publicación con un factor de impacto de 3,893. Este artículo fue seleccionado para la sección de la revista "Editor's Choice". Además, la doctoranda ha presentado parte de sus resultados en varios congresos nacionales e internacionales.

En lo referente a la actividad formativa desarrollada durante el doctorado, la doctoranda ha cumplido de forma satisfactoria con el plan previsto y ha presentado gran interés en su formación investigadora, adquiriendo competencias transversales en investigación y conocimientos específicos dentro de su campo de estudio. Actualmente participa de forma activa en otros proyectos científicos, algunos de ellos directamente relacionados con la temática de su tesis, como parte de su plan de trabajo dentro del contrato Río Hortega concedido por el ISCIII el pasado año.

Por todo lo mencionado, considero que esta tesis doctoral reúne, a mi juicio, condiciones suficientes para su presentación.

Córdoba, \_\_28\_\_ de \_\_Mayo\_\_ de \_\_2022\_\_

DE LA  
TORRE  
CISNEROS  
JULIAN  
CARLOS -  
30474369J  
Firmado digitalmente por DE LA TORRE CISNEROS JULIAN CARLOS - 30474369J  
Fecha: 2022.05.29 18:54:18 +02'00'

Fdo.: Prof. Julian de la Torre Cisneros\_\_\_\_\_



## Agradecimientos

Quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que han estado presentes en mi camino hacia la realización de este proyecto. Este trabajo es tan mío como vuestro.

En primer lugar, a mis directoras y a mi tutor de Tesis. Gracias, Lucre, por brindarme la oportunidad de iniciar esta aventura y animarme a llevarla a cabo cuando llevaba poco más de un año en el servicio y me parecía una utopía. Porque si bien no ha sido fácil, confiaste que podría con ello. Tras años de dudas y altibajos, lo hemos conseguido. Gracias, Irene, por aceptar parte de la dirección de este trabajo y aconsejarme en lo que he necesitado, por tu ayuda durante este largo camino. Quiero agradecer también al Dr. Luis Martínez su sabiduría y gran disposición durante todo el proyecto; ha sido una suerte poder contar con su apoyo. Y por supuesto gracias al Dr. Julián de la Torre, por darme la oportunidad de pertenecer a su grupo de investigación, por confiar en mí desde el principio para llevar a cabo este trabajo y otros proyectos que tenemos pendientes. Por transmitirme el entusiasmo por la investigación y el ánimo y perseverancia necesarios para seguir adelante.

Al Dr. Germán Peñalva del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Virgen del Rocío, por su inestimable entrega y aprecio. Aun sin conocernos personalmente, no sólo has compartido conmigo tu tiempo y tus conocimientos, sino que me has dado la satisfacción de poder aprenderlos gracias a tu guía y apoyo constantes. Tantas reuniones, bases de datos y correos compartidos finalmente han dado resultado. Nuestra rosa por fin ha florecido.

Al Servicio de Farmacia del Hospital Reina Sofía, gracias por ser excelentes compañeros y amigos, por el cariño y comprensión que he recibido de todos vosotros, tanto en mi etapa de residente como de FEA. A mis jefes, José Ramón del Prado y Manuel Cárdenas, por confiar en mí y respaldarme en este proyecto, facilitándome lo que he necesitado para llevarlo a cabo. A Loles, por ofrecerme su apoyo y sus sabios consejos desde que era residente; a Ana, por su empatía y ánimo en los momentos difíciles; a mis resis mayores y pequeños, por estar siempre ahí durante este largo trayecto.

A toda mi familia y amigos, agradecerles su confianza, paciencia y comprensión ante tantas horas de trabajo que nos han privado de pasar más tiempos juntos. A mis padres, gracias por inculcarme el amor por la medicina y por ser mi ejemplo a seguir. El esfuerzo tan presente en vuestro día a día me ha enseñado a luchar por lo que quiero. A mi hermano Alberto y a Sara, por confiar en mí y darme su amor y refugio cuando lo he necesitado. A M<sup>a</sup> Adela, por estar siempre en mi vida, pase lo que pase; a Mar, Aurora y a mis farmacéuticas MD y Laura, porque aun estando en países distintos, nuestro cariño y amistad siguen como en los años de facultad.

A mi familia granadina, Esperanza, Juande, Jose y Eva, por hacerme sentir como en casa, tan querida y arropada siempre que lo he necesitado. Gracias por vuestra paciencia en esta dura etapa.

Y muy especialmente agradecer a mi marido, Juande, la suerte de mi vida, su apoyo y amor incondicional. Gracias por creer siempre en mí y concebir este trabajo como nuestro. Esta Tesis no hubiera sido posible sin ti.

**“Labor omnia vincit improbus”**

Virgilio. *Geórgicas*; 1,145.

# Índice

Resumen .....	i
Abstract .....	iii
Índice de tablas.....	iv
Índice de figuras .....	v
Abreviaturas .....	vii
Introducción .....	1
1. La grave amenaza global de la resistencia antimicrobiana.....	1
2. Impacto de la multirresistencia a nivel nacional e internacional.....	2
3. Relación entre el uso de antimicrobianos y resistencias.....	3
3.1. Origen y diseminación de las resistencias .....	3
3.2. El papel de los antimicrobianos.....	4
3.3. Aspectos que hay que considerar en la asociación antimicrobianos-resistencias .....	6
4. Antibióticos carbapenémicos.....	7
4.1. Mecanismo de acción y efectos adversos.....	8
4.2. Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.....	9
5. Mecanismos de resistencia a carbapenémicos.....	11
6. Bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos (CR-GNB).....	13
6.1. Epidemiología global .....	13
6.2. Factores de riesgo de colonización/infección por CR-GNB .....	15
6.3. Manejo de las infecciones por CR-GNB: opciones terapéuticas.....	18
7. Estrategias frente a la resistencia antimicrobiana.....	24
7.1. Desarrollo de nuevos antimicrobianos.....	24
7.2. Medidas de prevención y control de la infección .....	26
7.3. Uso óptimo de antimicrobianos .....	28
8. Los programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) .....	29
8.1. Definición y objetivos.....	29

8.2. Estrategias de implantación.....	30
8.3. Medición de resultados .....	32
8.4. Eficacia de los programas de optimización de antimicrobianos .....	33
Hipótesis y objetivos.....	35
1. Hipótesis .....	37
2. Objetivos .....	37
Material y métodos.....	39
1. Diseño del estudio .....	41
2. Ámbito y población del estudio.....	41
3. Intervención .....	42
3.1. Características del PROVAUR.....	42
3.2. Difusión del programa.....	46
3.3. Apoyo institucional.....	46
4. Aspectos éticos.....	46
5. Variables y definiciones.....	46
6. Estudios microbiológicos .....	49
7. Análisis estadísticos .....	50
7.1. Análisis de series temporales interrumpidas (ITS).....	50
7.2. Análisis de tendencias y puntos de cambio (Joinpoint) .....	54
Resultados .....	55
1. Consumo de antimicrobianos .....	57
1.1. Consumo de carbapenémicos.....	57
1.2. Consumo total de antibióticos (grupo ATC-J01) .....	59
1.3. Consumo de $\beta$ -lactámicos con inhibidores de $\beta$ -lactamasas .....	60
1.4. Consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª Generación .....	61
1.5. Consumo de aminoglucósidos .....	63
1.6. Consumo de quinolonas .....	64
2. Bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos (CR-GNB).....	66

2.1. Global CR-GNB .....	66
2.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos (CR-Kp) .....	67
2.3. Otras Enterobacterias resistentes a carbapenémicos .....	69
2.4. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenémicos .....	72
3. Mortalidad de procesos centinela .....	75
4. Análisis de los factores relacionados con la incidencia de CR-GNB .....	76
4.1. Medidas de control de la infección.....	76
4.2. Complejidad hospitalaria .....	77
5. Evaluación de la aceptación del programa .....	79
Discusión .....	81
Conclusiones .....	93
Bibliografía.....	97
Anexos.....	115

## Resumen

### Introducción

Los bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos (CR-GNB) son una amenaza crítica para la salud pública a nivel mundial, y el uso excesivo e inadecuado de carbapenémicos contribuye a su propagación. Los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) han demostrado ser elementos clave en la reducción del uso de antimicrobianos. Sin embargo, la evidencia sobre el impacto ecológico de estos programas sigue siendo incierta, por lo que se precisa un mayor número de estudios bien diseñados que evalúen esta compleja relación.

El objetivo de esta Tesis Doctoral es determinar si un PROA multidisciplinar de base educativa y restrictiva puede ser eficaz y seguro en optimizar el uso de carbapenémicos y contribuir a reducir la incidencia de CR-GNB.

### Material y Métodos

Se diseñó un estudio cuasi-experimental para evaluar el impacto de un PROA dirigido a pacientes adultos hospitalizados tratados con carbapenémicos (meropenem o imipenem) en un hospital de tercer nivel. El estudio comprende un periodo pre-intervención de 13 meses, entre 2013 y 2014, y otro de intervención de 25 meses, entre 2014 y 2016. La actividad principal del PROA consistió en una entrevista de validación de la prescripción, realizada entre los médicos prescriptores y los asesores del equipo PROA para reforzar la indicación adecuada de carbapenémicos. La prescripción debía ajustarse a las indicaciones aprobadas institucionalmente y recogidas en un formulario estandarizado. Se evaluaron con una frecuencia mensual las siguientes variables de estudio: el consumo de carbapenémicos, medido como dosis diaria definida por 1000 estancias/día; la densidad de incidencia (DI) de CR-GNB, medida como número de aislamientos resistentes/1000 estancias; la tasa cruda de mortalidad a los 14 días de eventos centinela (bacteriemia y neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* y Enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido), y otras variables potencialmente relacionadas con el desarrollo de CR-GNB. Para evaluar el efecto de la intervención se realizó un análisis de series temporales interrumpidas del consumo de antibióticos, de la DI de resistencias y de la mortalidad cruda.

### Resultados

Durante el periodo de intervención se realizaron 1359 entrevistas educativas entre los prescriptores y los asesores. Tras el inicio del programa se produjo una intensa reducción del consumo

de carbapenémicos (-60.32 DDD/1000 estancias), que se mantuvo dos años después (-83,51%). La DI del global de CR-GNB también alcanzó una reducción significativa (-80,46% a los dos años del comienzo de la intervención). Este efecto fue especialmente marcado en CR-*Klebsiella pneumoniae* y CR-*Escherichia coli*, de manera que la tendencia creciente que existía previamente al comienzo de la intervención se invirtió hacia una marcada reducción de la DI (-91,15% y -89,93%, respectivamente) dos años después del comienzo del programa. La tasa de mortalidad por eventos centinela no cambió durante el periodo de estudio.

## **Conclusiones**

Los hallazgos de esta Tesis Doctoral muestran que la implementación de un programa de base educativa y restrictiva dirigido a carbapenémicos puede contribuir a disminuir la incidencia de CR-GNB, en particular de Enterobacterales, mediante una reducción sostenida del uso de antimicrobianos sin aumentar la tasa de mortalidad.

# Abstract

## Background

Carbapenem-resistant Gram-negative bacilli (CR-GNB) are a critical public health threat, and carbapenem use contributes to their spread. Antimicrobial stewardship programs (ASPs) have proven successful in reducing antimicrobial use. However, evidence on the impact of carbapenem resistance remains unclear. We aimed to study the efficacy and safety of a bundle of educational and restrictive measures to optimise carbapenem use and its impact on CR-GNB.

## Methods

A quasi-experimental study with an interrupted time-series analysis was designed and conducted in a tertiary-care hospital one year before and two years after the implementation of an ASP aimed at hospitalised adult patients treated with carbapenems (meropenem or imipenem). The core activity of the ASP consisted of a prescription validation interview held between the prescribers and an infectious disease specialist from the ASP team to reinforce the appropriate antibiotic indication. A standardised prescription form for carbapenem was also developed. We assessed carbapenem consumption, incidence of CR-GNB, crude death rate of sentinel events (bacteremia and pneumonia caused by *P. aeruginosa* and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales) per 1000 occupied bed days (OBDs) and other variables potentially related to CR-GNB incidence.

## Results

Throughout the intervention period, 1359 educational interviews were conducted between the prescribers and the consultants. An intense reduction in carbapenem consumption occurred after starting the intervention (-60.32 DDD/1000 OBDs) and was sustained two years later (-83.51%). The incidence density of CR-GNB also achieved a significant reduction (-80.46% two years after starting the intervention). This effect was especially marked in CR-*Klebsiella pneumoniae* and CR-*Escherichia coli*, reversing the pre-intervention upward trend and leading to an intense reduction of the incidence density (-91.15% and -89.93%), respectively, two years after starting the program. Death rates did not change.

## Conclusions

The implementation of an educational and restrictive ASP contributed to decreasing CR-GNB incidence, in particular Enterobacterales, through a sustained reduction in antibiotic use without increasing mortality rates.

## Índice de tablas

Tabla 1. Score Giannella para evaluar el riesgo de infección en pacientes colonizados por KPC ....	16
Tabla 2. Actividad esperada de los nuevos $\beta$ -lactámicos y $\beta$ -lactámicos/ inhibidores de $\beta$ -lactamasas contra las $\beta$ -lactamasas comunes.....	25
Tabla 3. Indicaciones de carbapenémicos aprobadas institucionalmente.....	43
Tabla 4. Actividades realizadas antes y durante la intervención del PROVAUR .....	44
Tabla 5. Cuestionario de satisfacción para los prescriptores del PROVAUR .....	49
Tabla 6: Pacientes admitidos en el HURS durante el periodo de estudio .....	57
Tabla 7. Análisis ITS del consumo de carbapenémicos.....	58
Tabla 8. Análisis ITS del consumo total de antibióticos (grupo ATC-J01).....	59
Tabla 9. Análisis ITS del consumo de $\beta$ -lactámicos con inhibidores de $\beta$ -lactamasas .....	61
Tabla 10. Análisis ITS del consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª Generación.....	62
Tabla 11. Análisis ITS del consumo de aminoglucósidos .....	63
Tabla 12. Análisis ITS del consumo de quinolonas.....	64
Tabla 13. Análisis Joinpoint del consumo de antimicrobianos .....	65
Tabla 14. Análisis ITS de la densidad de incidencia global de CR-GNB .....	67
Tabla 15. Análisis ITS de la densidad de incidencia de CR- <i>Kp</i> .....	68
Tabla 16. Proporción anual de CR- <i>Kp</i> .....	69
Tabla 17. Análisis ITS de la densidad de incidencia de CR- <i>E. coli</i> .....	69
Tabla 18. Proporción anual de CR- <i>E. coli</i> .....	70
Tabla 19. Análisis ITS de la densidad de incidencia de otras Enterobacterias resistentes a carbapenémicos .....	71
Tabla 20. Análisis ITS de la densidad de incidencia de CR- <i>P. aeruginosa</i> y CR- <i>A. baumannii</i> .....	72
Tabla 21. Análisis Joinpoint de la densidad de incidencia de CR-GNB.....	73
Tabla 22. Análisis ITS de los cambios en la tasa de supervivencia de procesos centinela .....	75
Tabla 23. Análisis ITS de los cambios en el cumplimiento de higiene de manos .....	76

## Índice de figuras

Figura 1. Muertes mundiales (recuentos) atribuibles a la RAM por combinación patógeno-fármaco, 2019.....	3
Figura 2. Acción de los antimicrobianos en el desarrollo de resistencias.....	6
Figura 3. Evolución en el tiempo de la concentración plasmática de los fármacos tiempo-dependientes.....	10
Figura 4. Tipos de mecanismos de resistencia antimicrobiana. ....	11
Figura 5. Evolución del porcentaje de CR- <i>Kp</i> en España. ....	14
Figura 6. Evolución del consumo de imipenem y meropenem en hospitales regionales de Andalucía. ....	29
Figura 7. Representación gráfica de un análisis ITS.....	51
Figura 8. Análisis ITS del consumo de carbapenémicos .....	58
Figura 9. Análisis ITS del consumo total de antibióticos (J01) .....	60
Figura 10. Análisis ITS del consumo $\beta$ -lactámicos con inhibidores de $\beta$ -lactamasas .....	61
Figura 11. Análisis ITS del consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª Generación.....	62
Figura 12. Análisis ITS del consumo de aminoglucósidos .....	63
Figura 13. Análisis ITS del consumo de quinolonas.....	64
Figura 14. Análisis Joinpoint de consumo de carbapenémicos y grupo ATC-J01 .....	66
Figura 15. Análisis ITS de la densidad de incidencia global de CR-GNB.....	67
Figura 16. Análisis de series temporales interrumpidas de la densidad de incidencia de CR- <i>Kp</i> .....	68
Figura 17. Análisis ITS de la densidad de incidencia de CR- <i>E. coli</i> .....	70
Figura 18. Análisis ITS de la densidad de incidencia de otras Enterobacterias (global), CR- <i>P. mirabilis</i> y CR- <i>E. cloacae</i> / <i>K. aerogenes</i> .....	71
Figura 19. Análisis de series temporales interrumpidas de la densidad de incidencia de CR- <i>P. aeruginosa</i> y CR- <i>A. baumannii</i> .....	72
Figura 20. Análisis joinpoint de la densidad de incidencia de CR-GNB global, CR- <i>Kp</i> y CR- <i>E. coli</i> . ....	74
Figura 21. Análisis joinpoint de la tasa de mortalidad bruta a los 14 días .....	75

Figura 22. Análisis joinpoint del porcentaje de cumplimiento de higiene de manos .....	76
Figura 23. Análisis joinpoint del índice "All-Patient Refined Diagnosis-Related Groups" (APR-DRGs) .....	77
Figura 24. Análisis joinpoint del número de estancias en UCI .....	77
Figura 25. Análisis joinpoint del número de procedimientos quirúrgicos .....	78
Figura 26. Análisis joinpoint del número de trasplantes de órgano sólido (TOS) y de células madre hematopoyéticas (TH).....	78

## Abreviaturas

**BLEE.** Beta-lactamasas de espectro extendido

**CMI.** Concentración mínima inhibitoria

**CR-GNB.** Bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos

**DDD.** Dosis diaria definida

**DHP-1.** Dehidropeptidasa-1

**DI.** Densidad de incidencia

**ECA.** Ensayo clínico aleatorizado

**EMA.** Agencia europea del medicamento

**EPC.** Enterobacterias productoras de carbapenemasas

**ESCMID-EUCIC.** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-European Committee on Infection

**EU-JAMRAI.** Join Action on Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infections

**HURS.** Hospital Universitario Reina Sofía

**IDSA.** Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América

**Índice APR-DRGs.** All-Patient Refined Diagnosis-Related Groups

**IRAS.** Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria

**ITS.** Series temporales interrumpidas

**ITU.** Infección del tracto urinario

**KPC-*kp*.** *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa KPC

**MBL.** Metallo Beta Lactamasas

**NAVM.** Neumonía asociada a ventilación mecánica

**OBDs.** Occupied bed days

**OMP.** Porinas de membrana externa (outer membrane proteins)

**OMS.** Organización Mundial de la Salud

**OXA.** Oxacilinasas

**PBPs.** Proteínas de unión a la penicilina (penicilin binding proteins)

**PIRASOA.** Programa Integral de Prevención y Control de las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria y Uso Apropiado de los Antimicrobianos

**PRAN.** Plan nacional frente a la resistencia a los antibióticos

**PROA.** Programa de optimización de antimicrobianos

**PROVATEM.** Programa de intervención para la duración del tratamiento antimicrobiano

**PROVAUR.** Programa de validación de la indicación de antimicrobianos de uso restringido

**RAM.** Resistencia antimicrobiana

**SEFH.** Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

**SEIMC.** Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

**SEMPYSP.** Sociedad Española de Medicina Preventiva y Salud Pública e Higiene

**SHEA.** Sociedad de Epidemiología Hospitalaria de América

**TOS.** Trasplante de órgano sólido

**TPH.** Trasplante de progenitores hematopoyéticos

**UE/EEE.** Unión Europea/Espacio Económico Europeo

**UGC.** Unidad de gestión clínica

# Introducción



## 1. La grave amenaza global de la resistencia antimicrobiana

La rápida propagación a nivel mundial de las bacterias resistentes a múltiples clases antibióticos ha sido declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una gran amenaza para la salud pública. En la actualidad, existen pocos antibióticos comercializados con buena actividad frente a estos microorganismos, lo que hace que cada vez dispongamos de menos opciones terapéuticas. Por ello, la resistencia antimicrobiana (RAM) actualmente constituye un gran problema clínico y sanitario de difícil control y tratamiento, de magnitud incluso mayor que enfermedades como el VIH o la malaria, que está ocasionando no sólo el aumento de costes y duración de la estancia hospitalaria, sino también un incremento preocupante de la morbilidad y mortalidad<sup>1</sup>.

La RAM repercute además en otros ámbitos como el veterinario, la seguridad alimentaria y el medio ambiente, lo que hace necesaria la puesta en marcha de acciones locales, nacionales y mundiales para afrontar este problema. Fruto de este hecho, en septiembre de 2016, los líderes mundiales se reunieron en la Asamblea General de las Naciones Unidas para comprometerse en la lucha contra la RAM, abordando de forma amplia y coordinada sus causas en diferentes sectores y definiendo un plan estratégico de acción global<sup>2</sup>.

En 2017 la Comisión Europea impulsó el proyecto “Join Action on Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections” (EU-JAMRAI), con el objetivo de actuar conjuntamente en la lucha contra la RAM y las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. Esta acción pretende modificar el comportamiento individual y comunitario relacionado con el uso de antimicrobianos a través de un enfoque One Health o de “Una sola salud”, basada en que la salud humana, animal y el medioambiente están interconectados, por lo que los planes de acción deben abordarse con una visión multisectorial<sup>3</sup>.

En 2020, 25 de los 29 países de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo (UE/EEE) ya contaban con un plan nacional sobre la RAM, entre ellos España, que cuenta con un Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) desde 2014<sup>4</sup>.

La información sobre la magnitud actual de la RAM bacteriana, las tendencias en diferentes partes del mundo y las principales combinaciones patógeno-fármaco que contribuyen a su incidencia es crucial. Si no se controla, la propagación de la RAM podría hacer que muchos patógenos bacterianos sean mucho más letales en el futuro de lo que son hoy.

### 2. Impacto de la multirresistencia a nivel nacional e internacional

Las estimaciones de la UE/EEE muestran que cada año más de 670.000 infecciones se deben a bacterias resistentes a los antibióticos y aproximadamente 33.000 personas mueren como consecuencia directa<sup>5</sup> (en España 3000 personas murieron en 2016 por este tipo de infecciones según el Conjunto Mínimo Básico de Datos). El tratamiento de estas infecciones supone además un coste añadido para los sistemas sanitarios de unos 1.500 millones de euros al año, que extrapolando a cifras nacionales supone un gasto anual de unos 150 millones de euros<sup>4</sup>.

Los porcentajes de resistencia para las combinaciones de especies bacterianas-grupo antimicrobiano bajo vigilancia siguen siendo altos. La resistencia a la vancomicina en *Enterococcus faecium* y la resistencia a carbapenémicos en *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* mostraron un incremento significativo durante 2016-2020. Es preocupante la alta incidencia de especies de *Acinetobacter* spp. y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a los carbapenémicos y de *K. pneumoniae* resistente a las cefalosporinas de tercera generación y a los carbapenémicos en varios países de la UE<sup>6</sup>.

Recientemente, la revista *The Lancet* ha publicado uno de los mayores estudios sobre resistencia antimicrobiana a nivel mundial<sup>1</sup>, en el cual fueron analizadas tanto las muertes por infecciones resistentes (muertes atribuibles) como las personas que murieron con una infección de este tipo, aunque ésta no fuese la causa principal de la muerte (muertes asociadas). Según este trabajo, en 2019 las bacterias resistentes a antibióticos infectaron a casi 5 millones de personas que fallecieron por diversas causas en todo el mundo, de las cuales 1,27 millones de muertes fueron directamente atribuibles a estas bacterias. El 73% de estas muertes atribuibles a la RAM fueron ocasionadas por *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, por orden de número de muertes.

La resistencia a las fluoroquinolonas y a los  $\beta$ -lactámicos, frecuentemente empleados en primera línea para el tratamiento empírico de infecciones graves, fue responsable de más del 70% de las muertes atribuibles a la RAM en todos los patógenos analizados, siendo las regiones de mayor incidencia el sudeste asiático y África Subsahariana. En los países desarrollados, estas infecciones mataron de media a 13 personas de cada 100.000. España mostró unos valores de RAM medios, inferiores a los registrados en algunos países del sur de la UE, como Portugal, Italia o Grecia y superiores a los de los países del norte.

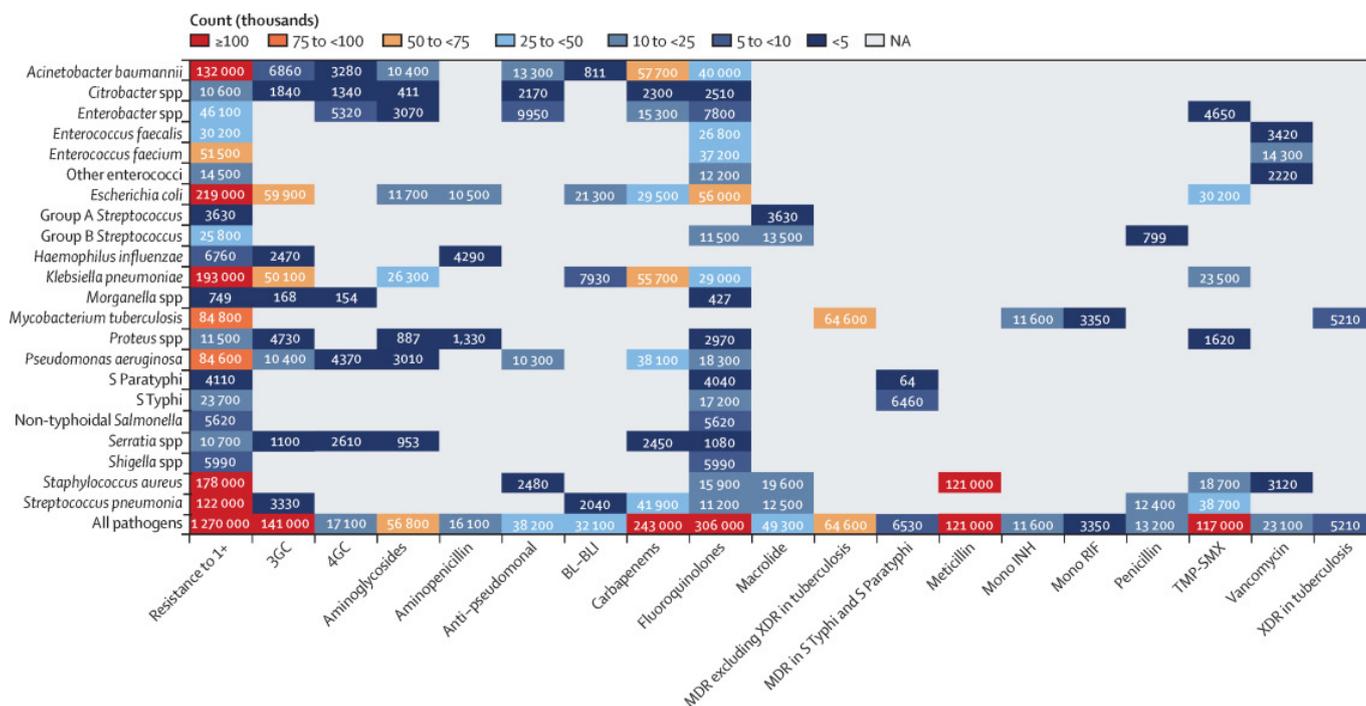


Figura 1. Muertes mundiales (recuentos) atribuibles a la RAM por combinación patógeno-fármaco, 2019.

Tomado de JL Murray *et al.*<sup>1</sup>

A pesar de los importantes progresos realizados, más de cinco años después de la puesta en marcha del Plan de Acción Mundial sobre la RAM y más de diez años después de la adopción del Plan de Acción Estratégico Europeo sobre la Resistencia a los Antibióticos, muchas de las metas y objetivos de esos planes siguen requiriendo atención y compromiso urgentes. Esto se debe, en parte, a los efectos perturbadores de la pandemia de COVID-19 en los sistemas y servicios sanitarios. La intensificación de los esfuerzos para hacer frente a la RAM es una parte prioritaria del Programa General de Trabajo internacional de la OMS (2019-2023)<sup>7</sup>.

### 3. Relación entre el uso de antimicrobianos y resistencias

#### 3.1. Origen y diseminación de las resistencias

Las bacterias viven en la naturaleza en ecosistemas complejos junto con muchos otros organismos que producen sustancias antibacterianas, siendo estas sustancias el origen de gran parte de los antibióticos actualmente disponibles, como la penicilina, sintetizada a partir de hongos del género *Penicillium*. Fruto de este hecho, podemos encontrar, en los nichos ecológicos naturales, bacterias que han sido seleccionadas por presentar mecanismos de resistencia a antibióticos producidos por otros

organismos. Este es el motivo por el que existen muchos mecanismos de resistencia a antibióticos en bacterias preservadas durante cientos de miles de años en distintas zonas del mundo, mucho antes del empleo de los antibióticos para uso clínico<sup>8</sup>.

Los nichos ecológicos no están aislados, sino en constante intercambio. La resistencia adquirida puede deberse a mutaciones cromosómicas (bien aleatorias o favorecidas por la exposición a antibióticos), o a la adquisición de mecanismos de resistencia mediante la captación de elementos genéticos móviles. Estos intercambios tendrán éxito si los genes adquiridos suponen una ventaja evolutiva. Por ejemplo, en ausencia de exposición a antibióticos, la transmisión de mecanismos de resistencia a los mismos ha podido ocurrir, pero al no suponer ninguna ventaja evolutiva, incluso poder alterar a la *fitness* bacteriana (mecanismos de actividad de la bacteria y/o su replicación), esos intercambios no habrían tenido éxito para prevalecer y diseminarse hasta la llegada de los antibióticos<sup>9</sup>.

Por otra parte, otros mecanismos de resistencia han podido emerger sólo tras la exposición a determinados antimicrobianos, sin que se conozca un antecedente de mecanismo de resistencia pre-existente.

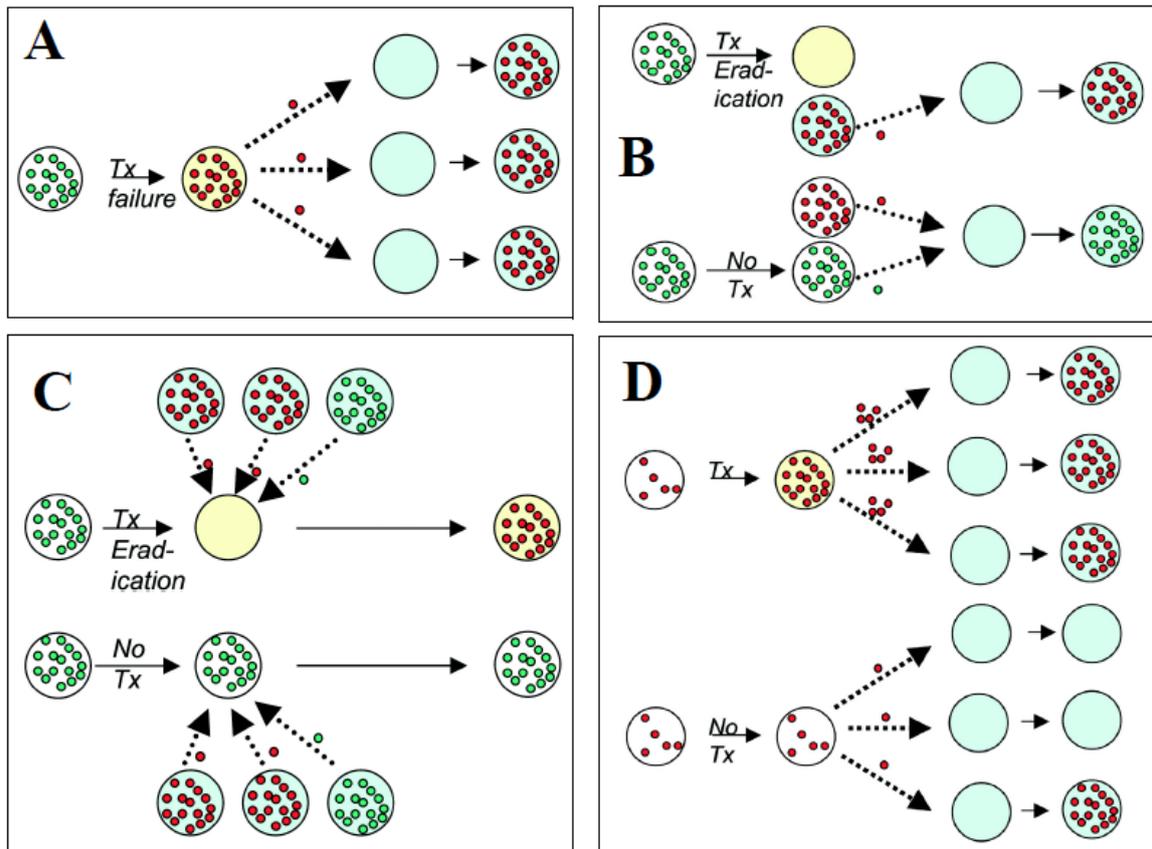
La diseminación de los mecanismos de resistencia puede ocurrir principalmente de dos maneras<sup>10</sup>:

- ❖ **Diseminación clonal** a través de un clon bacteriano, en el que todos sus descendientes portan el gen de resistencia. Con frecuencia, en esta diseminación influyen otros factores, como la capacidad de supervivencia en determinados ambientes, colonización de la piel o mucosas, etc. Ejemplos de estos clones “exitosos” son el complejo clonal ST258 de *Klebsiella pneumoniae* o el ST131 de *Escherichia coli*.
- ❖ **Diseminación a través de elementos genéticos móviles** (plásmidos, transposones e integrones) que incluyen a los genes de resistencia, entre distintos clones o especies bacterianas. Es el caso de algunos plásmidos portadores de genes codificantes de  $\beta$ -lactamasas.

### 3.2. El papel de los antimicrobianos

El aumento de la RAM se debe a diversos factores, pero el uso inapropiado e indiscriminado de los antimicrobianos es uno de los que más contribuyen. Éstos son capaces de favorecer la aparición y proliferación de resistencias principalmente de dos formas<sup>11</sup>:

- ❖ **De forma directa (Figura 2A)**, induciendo la aparición o expresión de un mecanismo de resistencia, ocasionando el fracaso del tratamiento. A partir de entonces, esa bacteria resistente podrá transmitirse y diseminarse si se dan las condiciones adecuadas.
  
- ❖ **De forma indirecta**, a través de tres mecanismos principales:
  - 1- El tratamiento exitoso de un individuo infectado con una cepa sensible reduce la capacidad de ese hospedador para transmitir la infección a otros hospedadores susceptibles, debido a que la flora naturalmente sensible, que es la que se transmite de forma natural a otros individuos en el contacto habitual, desaparece, lo que hace que esos hospedadores sean más propensos a ser infectados por patógenos resistentes de lo que habrían sido de otro modo, cambiando el equilibrio competitivo hacia las infecciones resistentes (**Figura 2B**).
  
  - 2- La desaparición de bacterias sensibles en sus nichos ecológicos debido al tratamiento antibiótico promueve la colonización por otras bacterias. En un ambiente de alto consumo de antibióticos (hospitalario), será más plausible la adquisición de bacterias resistentes desde otros pacientes o desde el ambiente, que colonizarán fácilmente al paciente al no tener oposición de las bacterias colonizadoras habituales, convirtiéndose en potencial transmisor de una cepa resistente (**Figura 2C**).
  
  - 3- El tratamiento antibiótico en un individuo que ya está colonizado con organismos resistentes puede dar lugar a un aumento de la carga individual de esos organismos resistentes debido a la inhibición de la flora normal competidora causada por el antibiótico. Como consecuencia, el individuo producirá una mayor excreción del organismo resistente, convirtiéndose en un gran transmisor, y adquiriendo un mayor riesgo de infección por el organismo resistente (**Figura 2D**).



**Figura 2. Acción de los antimicrobianos en el desarrollo de resistencias**

Cuatro mecanismos por los que el tratamiento con antibióticos puede crear una selección de resistencia en la población, mostrando los efectos directos -aumento de la resistencia en los huéspedes tratados (amarillo) frente a los no tratados (blanco)- y los efectos indirectos -aumento de la resistencia en otros (turquesa)- debido al tratamiento de huéspedes específicos.

Tomado de Lipsitch *et al.*<sup>11</sup>

### 3.3. Aspectos que hay que considerar en la asociación antimicrobianos-resistencias

Existe amplia evidencia de la relación causal entre el uso de antimicrobianos y el desarrollo de resistencias, tanto a nivel individual como a nivel poblacional, y en los ámbitos tanto hospitalario como comunitario<sup>12-14</sup>. Sin embargo, diversos factores pueden influir en esta relación y hemos de considerarlos para la interpretación correcta de la evidencia disponible:

- 1- El grado de asociación de las bacterias resistentes con el consumo de antibióticos no siempre es el mismo. Por ejemplo, la exposición de *P. aeruginosa* a imipenem puede producir la pérdida de la porina OprD, ocasionando resistencia a este fármaco. Sin embargo, la exposición de *Staphylococcus aureus* a meticilina no causa habitualmente resistencia a ésta a menos que la bacteria ya fuera portadora anteriormente de genes *mecA*<sup>15</sup>.

- 2- Existen otras variables importantes que afectan a las resistencias, como la ausencia de medidas de control, falta de higiene ambiental, pacientes con distinto riesgo de adquisición, etc.
- 3- Hay que tener en cuenta el tiempo de latencia existente entre la exposición a un antibiótico y la aparición de resistencia.
- 4- En ocasiones la exposición y la resistencia no se miden adecuadamente. Así, un antibiótico puede seleccionar bacterias resistentes a otros antibióticos, por coincidencia de los mecanismos de resistencia a ambos en la bacteria (lo que se denomina co-selección). Esto ocurre, por ejemplo, en el caso de las enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido, las cuales pueden co-seleccionarse por el uso de quinolonas, dado que un alto porcentaje de esos aislados son así mismo resistentes a quinolonas<sup>16</sup>.
- 5- La relación consumo-resistencia no es lineal, sino que se produce a partir de determinados umbrales de consumo que varían en función del tipo de antibiótico-bacteria y que dependen de factores epidemiológicos<sup>17</sup>.
- 6- Las resistencias bacterianas pueden ser reversibles, para lo cual es importante que se reduzca la presión selectiva causada por el antibiótico. Sin embargo, esto no siempre ocurre, dado que pueden aparecer mutaciones compensadoras que mejoren la replicación bacteriana. En estos casos, la resistencia sólo se revertirá si, al cesar la exposición antibiótica, se pierde del mecanismo de resistencia (por azar o por otro motivo).

En resumen, las resistencias antimicrobianas se favorecen y seleccionan en presencia de antibióticos, estando esta selección condicionada por el tipo de bacteria y antimicrobiano. Esta resistencia por lo general podrá ser potencialmente reversible, para lo cual es fundamental que cese la exposición al antimicrobiano.

#### 4. Antibióticos carbapenémicos

Los antibióticos carbapenémicos son  $\beta$ -lactámicos que presentan un gran espectro de acción y estabilidad frente a la mayoría de  $\beta$ -lactamasas de clases A, C y D. Estas características han convertido a esta familia de antibióticos en una importante opción terapéutica en infecciones graves causadas por *Enterobacterales* resistentes (incluyendo productores de BLEE y AmpC), anaerobios, *Acinetobacter* spp y *P. aeruginosa*<sup>18</sup>.

El desarrollo de los carbapenémicos comenzó en 1976 con el descubrimiento de la tienamicina, producto del metabolismo de *Streptomyces catleya*<sup>19</sup>. Pese a presentar buena actividad antibacteriana, este compuesto era químicamente inestable. Investigaciones posteriores para solventar este problema dieron lugar a la N-forminidoil tienamicina o imipenem<sup>20</sup>, que presentó el inconveniente de ser inactivado por la enzima renal dehidropeptidasa 1 (DHP-1) y producir además metabolitos potencialmente nefrotóxicos. Esto llevó al desarrollo de la cilastatina, antagonista de la DHP-1 que inhibiendo la actividad de dicha enzima evitaba los inconvenientes de la inactivación y nefrotoxicidad<sup>21</sup>. Así, la asociación imipenem-cilastatina fue el primer carbapenémico autorizado en terapéutica humana por la EMA en 1985 y en España en 1987. Posteriormente se sintetizaron otros carbapenémicos como meropenem (1994), ertapenem (2002) y doripenem (2009, actualmente no comercializado en Europa).

### 4.1. Mecanismo de acción y efectos adversos

Los carbapenémicos, como el resto de  $\beta$ -lactámicos, ejercen su acción bactericida inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana en bacterias grampositivas y gramnegativas, ligándose a las proteínas de unión a penicilina (“penicilin binding proteins”, PBPs). El acceso a la pared celular para ejercer su acción es sencillo en grampositivas, pero en gramnegativas es más complejo, teniendo que acceder a través de porinas de la membrana externa (“outer membrane proteins”, OMP).

En función de su actividad frente a *P. aeruginosa*, los carbapenémicos pueden clasificarse en dos grupos:

- ❖ **Grupo 1** (No activos frente a *P. aeruginosa*): **Ertapenem**, empleado en el tratamiento de infecciones adquiridas en la comunidad.
- ❖ **Grupo 2** (Activos frente a *P. aeruginosa*): **Meropenem/imipenem**, empleados generalmente en el tratamiento de infecciones nosocomiales.

Meropenem, a diferencia de imipenem, no requiere administración de cilastatina, es menos activo frente a grampositivas (sobre todo *Enterococcus* spp.) y más activo frente a gramnegativas<sup>22</sup>. Ambos están indicados en el tratamiento empírico y dirigido de infecciones nosocomiales graves e infecciones comunitarias graves en pacientes con factores de riesgo o productores de BLEE.

Ertapenem no es activo frente a bacilos gramnegativos no fermentadores (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* complex). Presenta buena actividad frente a Enterobacterales y anaerobios, siendo considerado por ello una opción para el

tratamiento empírico de infecciones intraabdominales adquiridas en la comunidad e infecciones no severas de origen distinto al urinario (incluyendo bacteriemias)<sup>23,24</sup>.

Ningún carbapenémico presenta actividad frente a *Stenotrophomonas maltophilia* ni *S. aureus* resistente a meticilina.

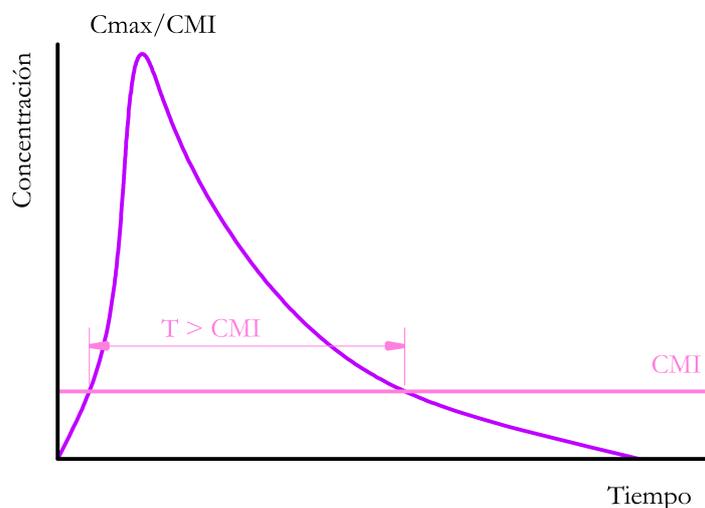
Con relación a los efectos adversos, son similares para todos los carbapenémicos, excepto a nivel del sistema nervioso central (convulsiones), que son más probables con imipenem-cilastatina, aunque no son frecuentes. Las reacciones adversas más comunes son náuseas y vómitos, diarrea, rash e inflamación en el lugar de inyección. Además, los pacientes en tratamiento con carbapenémicos pueden presentar transitoriamente alteraciones hematológicas (leucopenia, eosinofilia, trombocitosis) y de los parámetros bioquímicos como transaminasas y prueba de Coombs positiva. Presentan una incidencia baja ( $\leq 1\%$ ) de hipersensibilidad cruzada con penicilinas<sup>25</sup>.

#### 4.2. Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas

Los carbapenémicos presentan baja biodisponibilidad oral, por lo que se administran únicamente por vía parenteral.

Como todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos presentan una cinética tiempo dependiente (**Figura 3**), donde la efectividad del fármaco depende del porcentaje de tiempo durante el cual las concentraciones plasmáticas permanecen por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) durante una fracción definida del intervalo posológico ( $fT > CMI$ ). Un aumento en el volumen de distribución y en el aclaramiento, como ocurre en el caso de pacientes críticos, puede requerir un aumento de dosis o bien una concentración mantenida en el tiempo mediante infusión extendida para optimizar su eficacia. De hecho, diferentes guías han recomendado recientemente la administración de estos antibióticos en infusión continua o extendida para los pacientes críticos que presentan una elevada gravedad, infección por cepas con una elevada CMI e infección del tracto respiratorio inferior<sup>26-28</sup>. Estas recomendaciones van en concordancia con otros autores<sup>29-31</sup>. Un reciente metaanálisis publicado por Vardakas *et al.* comparó la mortalidad y eficacia clínica de la administración prolongada (continua o extendida durante  $> 3$  horas) frente a la intermitente de antibióticos  $\beta$ -lactámicos activos frente a *Pseudomonas* spp., entre ellos los carbapenémicos, en 1.876 pacientes con sepsis<sup>32</sup>. La infusión prolongada se asoció a una menor tasa de mortalidad por todas las causas frente a la administración intermitente, por lo que los autores concluyeron que la infusión prolongada de  $\beta$ -lactámicos podría beneficiar a todos los pacientes hospitalizados con sepsis; sin embargo, son necesarios estudios adicionales en subgrupos específicos de pacientes según la edad, la gravedad de la sepsis, el grado de

disfunción renal, la susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos administrados y la inmunocompetencia.



**Figura 3. Evolución en el tiempo de la concentración plasmática de los fármacos tiempo-dependientes.**

Los carbapenémicos tendrán mayor efecto cuanto más tiempo permanezcan de 2 (efecto bacteriostático) a 4 (efecto bactericida) veces por encima de la CMI a lo largo del periodo interdosis.

Respecto a ertapenem, a diferencia del resto de carbapenémicos, presenta una unión a proteínas plasmáticas muy elevada, lo que prolonga considerablemente su semivida de eliminación permitiendo su administración una vez al día. Debido a esta elevada unión a proteínas plasmáticas, en pacientes críticos donde existe hipoalbuminemia, el aclaramiento y el volumen de distribución del fármaco se verá incrementado al aumentar la fracción de fármaco libre, por lo que sería relevante conocer los niveles séricos de albumina para evitar niveles infraterapéuticos<sup>33</sup>.

Al ser fármacos que se eliminan por excreción renal, precisan ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal. Para este ajuste se ha de considerar el índice farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) del antimicrobiano. Así, en el caso de antibióticos dependientes del tiempo como los carbapenémicos es más probable que la reducción de la dosis y no la prolongación del intervalo de administración alcance el índice T>CMI que es efectivo.

Presentan efecto postantibiótico de 2 horas frente a cocos grampositivos y algo menor frente a bacilos gramnegativos, excepto para *Pseudomonas aeruginosa* para el cual es más prolongado.

A continuación, se indica la posología habitual en adultos con función renal normal<sup>34</sup>:

- ❖ **Meropenem:** 1g/6-8 h vía IV. En meningitis, infección grave por *P.aeruginosa* y sepsis en paciente crítico, 2g/8h administrados en 3-4 h.

- ❖ **Imipenem:** 0,5-1 g/6-8 h vía IV (Dosis máxima diaria 50 mg/kg).
- ❖ **Ertapenem:** 1g/24 h vía IM o IV ó 1g/12 h en infección grave, IMC>30 o CMI>=0.5 mg/L.

## 5. Mecanismos de resistencia a carbapenémicos

Los principales mecanismos de resistencia a carbapenémicos podemos clasificarlos en 4 tipos (Figura 4), siendo frecuente en bacterias gramnegativas la coexistencia de varios de estos mecanismos:

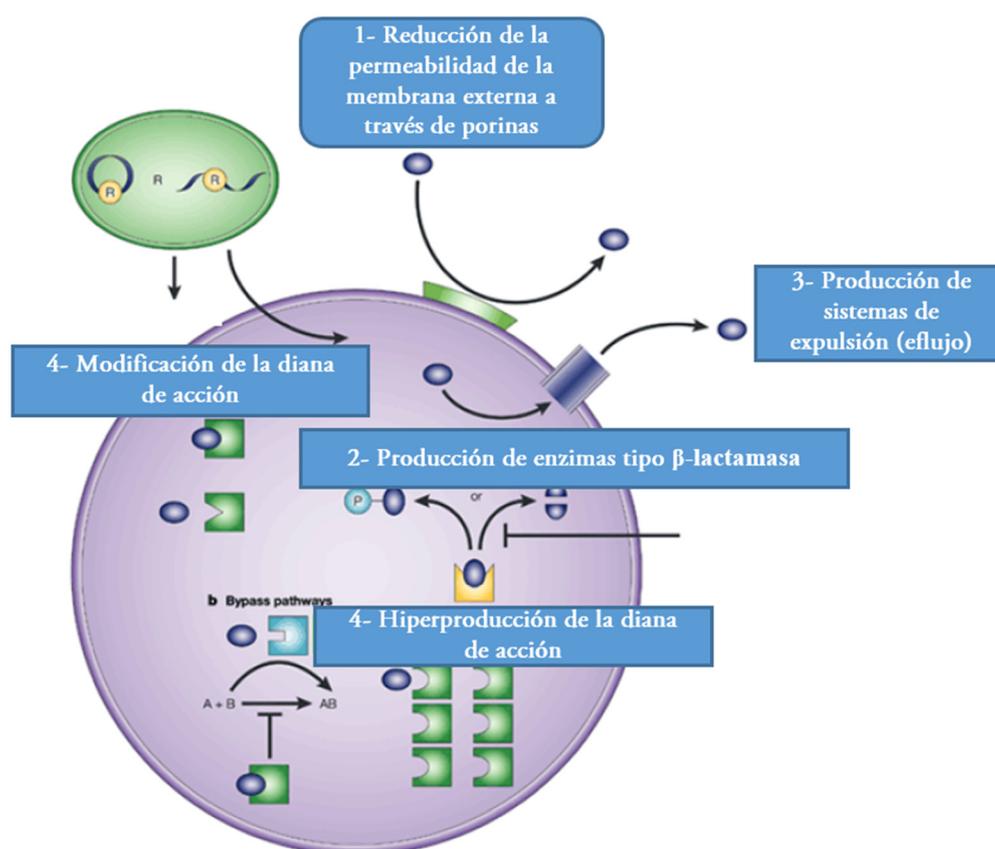


Figura 4. Tipos de mecanismos de resistencia antimicrobiana.

Adaptación de la imagen original de Muñoz de la Fuente, disponible en <https://slideplayer.es/slide/5388376/>

1. **Reducción de la permeabilidad de la membrana externa** a través de la alteración o pérdida de porinas, canales proteicos situados en la membrana externa de las bacterias gramnegativas a través de los cuales moléculas hidrófilas como los carbapenémicos pueden difundir al espacio periplásmico para interactuar con sus moléculas diana, en este caso las PBPs, con la consiguiente reducción de la absorción del antimicrobiano. Por ejemplo, la ausencia de porinas Ompk35 y Ompk36 aumenta la tasa de resistencia a cefalosporinas y a ertapenem en aislados de *K. pneumoniae*<sup>35</sup>. Por otra parte, en aislados de *P.aeruginosa*, el principal mecanismo de resistencia a imipenem se basa en la

desregulación del gen que codifica la porina OprD, pudiendo afectar también esta mutación a la sensibilidad de meropenem<sup>36,37</sup>.

2. **Producción de enzimas tipo  $\beta$ -lactamasa:** mecanismo más importante de resistencia a  $\beta$ -lactámicos. Por su implicación clínica, destacamos las siguientes:

- 1)  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE): las más importantes son enzimas tipo SHV, TEM y CTX-M.
- 2)  $\beta$ -lactamasas resistentes a los inhibidores de  $\beta$ -lactamasas: enzimas tipo TEM y SHV.
- 3)  $\beta$ -lactamasas tipo AmpC: enzimas tipo MIR, LAT, CMY y FOX.
- 4) Carbapenemasas: enzimas tipo IMP, IMI, VIM, NDM, KPC y OXA.

Las carbapenemasas suponen actualmente el mecanismo de resistencia a carbapenémicos más importante en enterobacterias. La mayoría de carbapenemasas está mediada por plásmidos, alojados sus genes de resistencia frecuentemente en integrones, lo cual favorece la diseminación de estas resistencias<sup>38</sup>. Además, frecuentemente presentan otros genes que confieren resistencia a otros antimicrobianos, por lo que es frecuente que causen multirresistencia o incluso panresistencia.

Dentro de las carbapenemasas encontramos tres grupos moleculares según la clasificación de Ambler. Las clases A y D son serin- $\beta$ -lactamasas y la clase B se denominan metalo- $\beta$ -lactamasas por precisar zinc en su centro activo para ser funcionales<sup>39</sup>.

- **Carbapenemasas de clase A (penicilinasas):** a este grupo pertenecen las KPC, siendo las más frecuentes KPC-2 y KPC-3. Estas carbapenemasas son codificadas por plásmidos y se inhiben parcialmente por el ácido clavulánico y tazobactam. Las KPC pueden hidrolizar todos los  $\beta$ -lactámicos. Las cepas que presentan el gen bla<sub>KPC</sub> pueden además conferir resistencia a otros antibióticos como aminoglucósidos, quinolonas y trimetoprim, puesto que estos genes están codificados por plásmidos y tienden a la transmisión horizontal entre especies, siendo con frecuencia portadores de determinantes de resistencia a otros antibióticos<sup>40,41</sup>. Por este motivo, las bacterias productoras de KPC suelen ser multirresistentes. Su expansión se ha asociado sobre todo a la diseminación de clones exitosos, como el ST-512 y el ST-258<sup>42,43</sup>.
- **Carbapenemasas de clase B o metalo- $\beta$ -lactamasas (MBL):** las más relevantes de este grupo son las IMP, VIM y NDM. Pueden hidrolizar todos los  $\beta$ -lactámicos excepto aztreonam, aunque no son infrecuentes las bacterias que expresan junto con estas enzimas las de tipo BLEE, que sí que son capaces de hidrolizarlo<sup>44</sup>.

- **Carbapenemasas de clase D (oxacilinasas):** conocidas como OXA, son capaces de hidrolizar la oxacilina, penicilinas, y en menor medida, cefalosporinas y carbapenémicos<sup>22</sup>. La actividad carbapenemasa de estas enzimas es más débil, y por lo general requieren otros mecanismos de resistencia para alcanzar el nivel necesario de CMI que las haga resistentes<sup>44</sup>. Este es un aspecto importante que puede provocar retrasos en la detección y errores en el tratamiento, ya que en ocasiones no superan los puntos de nivel para la detección de la resistencia fenotípica y sin herramientas de diagnóstico genotípico pueden pasar desapercibidas y parecer susceptibles a los carbapenémicos, provocando fracasos en el tratamiento. La enzima OXA-48 es la carbapenemasa más prevalente en España y es a menudo coproductora de BLEE, presentando un perfil de resistencia más amplio<sup>45</sup>.
- 3. **Producción de sistemas de expulsión activa** que bombean el carbapenémico fuera de las células. Es frecuente que *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* presenten resistencia a los  $\beta$ -lactámicos por este mecanismo. Por ejemplo, las bombas de expulsión MexA-MexB-OprM confieren resistencia a múltiples antibióticos en *P. aeruginosa*<sup>46,47</sup>.
- 4. **Modificaciones de la diana de acción**, alterando el sitio de unión al carbapenémico (proteínas PBPs)<sup>48</sup>.

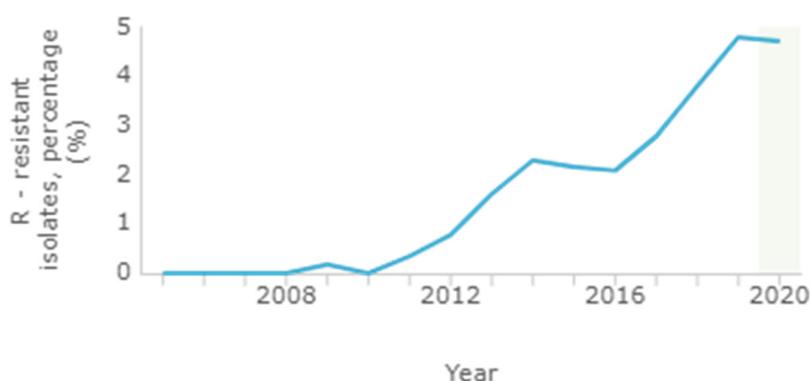
## 6. Bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos (CR-GNB)

### 6.1. Epidemiología global

Los bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos (CR-GNB) constituyen actualmente una gran preocupación a nivel mundial. Su rápida propagación está causando graves brotes y limitando las opciones de tratamiento disponibles, dado que estos patógenos presentan con frecuencia mecanismos asociados que los hacen resistentes a otros antimicrobianos, conduciendo a una elevada tasa de fracaso terapéutico. La importante carga de enfermedad causada por estos patógenos, junto con la escasez de tratamientos disponibles y la lenta evolución de nuevos antibióticos ha llevado a la OMS a considerar estos CR-GNB una prioridad crítica para futuras inversiones en investigación y desarrollo, concretamente CR-*Acinetobacter baumannii*, CR-*P. aeruginosa* y CR-Enterobacterales<sup>49</sup>.

Como se ha comentado anteriormente, según las últimas estimaciones de la UE/EEE, los porcentajes de CR-*Acinetobacter*, CR-*P. aeruginosa*, CR-*E. coli* y CR-*Kp* son preocupantes, mostrando estos dos últimos patógenos un incremento significativo de su incidencia en Europa durante el periodo

2016-2020. Por otra parte, los altos porcentajes de CR-*Acinetobacter spp* y CR-*Kp* en varios países sugieren la diseminación de clones resistentes en los entornos sanitarios, lo que supone graves limitaciones en las opciones de tratamiento. En España, estos microorganismos han aumentado considerablemente en los últimos años, especialmente CR-*kp* (Figura 5), con una tendencia creciente en el número de aislados y una elevada dispersión geográfica.



**Figura 5. Evolución del porcentaje de CR-*Kp* en España.**

Gráfica obtenida del “ECDC Surveillance Atlas”, disponible en <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>

Según el estudio EUSCAPE<sup>50</sup>, un estudio multinacional realizado en diferentes países europeos, la tasa de infecciones por CR-*Kp* y CR-*E. coli* en España fue de 4,01 por cada 10.000 ingresos, una de las tasas más altas de los 36 países analizados y muy superior a la tasa media (1,3/10.000). La proporción de aislamientos fue mayor en CR-*Kp* que en CR-*E. coli*. Entre ellos, las enzimas tipo OXA-48 representaron el principal mecanismo de resistencia (25,8% en Europa *vs* 69,8% en España en el caso de CR-*Kp* y 22,2% en Europa *vs* 28,6% en España en el caso de CR-*E. coli*).

En concordancia con el estudio anterior, en nuestro país las cepas más predominantes de CR-*Kp* son las productoras de OXA-48 y VIM, siendo NDM y KPC menos prevalentes, aunque han seguido una tendencia creciente en los últimos años<sup>51</sup>. Precisamente en nuestro centro, el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, la diseminación de aislamientos productores de carbapenemasas está vinculado a un brote ocurrido en el año 2012 a partir del traslado de un paciente procedente de un hospital italiano. Tras su análisis genético, se determinó que todos los aislamientos pertenecían al clon ST512 de *K. pneumoniae* productora de KPC3. Dicho clon mostró resistencia a penicilinas, cefalosporinas, aztreonam, fluorquinolonas, amikacina, tobramicina, cotrimoxazol, cloranfenicol, ertapenem, imipenem y meropenem<sup>51,52</sup>. El mismo clon se detectó simultáneamente en brotes ocurridos

en Italia, anteriormente causados por *K. pneumoniae* ST258, el cual ha sido considerado responsable de la diseminación de KPC a nivel mundial<sup>53</sup>.

## 6.2. Factores de riesgo de colonización/infección por CR-GNB

En general, las situaciones que implican mayor relación con la asistencia sanitaria y el uso de antimicrobianos, así como la propensión individual a padecer infecciones (edad avanzada, uso de dispositivos invasivos, ingreso en UCI, estancias prolongadas, trasplantes, cirugía gastrointestinal) son factores de riesgo independientes para la colonización e infección por CR-GNB y otros organismos multirresistentes<sup>54-59</sup>.

Existe una amplia bibliografía a este respecto, pero es frecuente que los datos procedan de estudios con metodología diversa y estén realizados en contextos epidemiológicos diferentes, por lo que no siempre pueden ser comparables. Un estudio reciente<sup>56</sup> sugiere que los pacientes con una estancia prolongada y previamente expuestos a carbapenémicos, penicilinas y cefalosporinas antipseudomónicas presentan mayor riesgo de sufrir una bacteriemia por CR-GNB.

Basándonos en diferentes estudios<sup>54,57</sup>, enumeramos los siguientes factores de riesgo relacionados con la colonización/infección de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC):

- ❖ **Uso previo de antibióticos** y duración del tratamiento antimicrobiano.
- ❖ **Comorbilidades del paciente** como Diabetes Mellitus, enfermedad neurológica, tumores malignos, pluripatología (determinada por el índice de Charlson) y trasplantes.
- ❖ **Factores relacionados con la hospitalización** como estancia hospitalaria prolongada, ingreso en UCI, traslado entre unidades o centros sanitarios y compartir habitación con pacientes colonizados.
- ❖ **Procedimientos invasivos** como cirugías, catéter intravenoso, sonda uretral y ventilación mecánica.
- ❖ **Situación aguda grave** (determinada con las escalas APACHE o SOFA).
- ❖ **Estancia en residencias.**
- ❖ **Viajes a zonas con alta prevalencia**, especialmente si ha estado hospitalizado.

### Importancia de la colonización

En general, la colonización suele preceder a la infección. En una publicación realizada por McConville *et al.*, los pacientes colonizados por enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC) tuvieron un riesgo casi 11 veces mayor de padecer infección por ERC frente a los no colonizados<sup>60</sup>. Otro estudio estimó este riesgo de infección en pacientes colonizados entre el 10 y el 30%<sup>61</sup>.

No obstante, las características del paciente, los procedimientos invasivos y la virulencia del microorganismo ejercerán una clara influencia sobre el desarrollo de infección en pacientes colonizados. En un estudio multicéntrico realizado por Giannella *et al.*<sup>62</sup> en el que se incluyeron 1813 pacientes colonizados por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos, los factores de riesgo asociados con el desarrollo de infección fueron la estancia en UCI, la realización de un procedimiento invasivo abdominal, tratamiento con quimioterapia o radioterapia y la colonización en más de una localización (**Tabla 1**). Así, este estudio fue el origen del score Giannella, el cual permite identificar aquellos pacientes colonizados que presentan un mayor riesgo de infección, con el objetivo de evitar un tratamiento antibiótico innecesario en los pacientes de bajo riesgo (puntuación <2), e iniciar a tiempo un tratamiento adecuado en aquellos de alto riesgo.

**Tabla 1. Score Giannella para evaluar el riesgo de infección en pacientes colonizados por KPC**

	OR (95% IC)	P-value	Risk score point
<b>Admisión en UCI</b>	1.65 (1.05-2.59)	0.03	2
<b>Proc. abdominal invasivo</b>	1.87 (1.16-3.04)	0.01	3
<b>Quimioterapia/radioterapia</b>	3.07 (1.78-5.29)	<0.0001	4
<b>Colonización en otro lugar diferente al rectal (riesgo por cada sitio adicional)</b>	3.37 (2.56-4.43)	<0.0001	5 por sitio

UCI, unidad de cuidados intensivos; OR, odds ratio

Adaptado de Giannella *et al.*<sup>62</sup>

### Descontaminación intestinal en pacientes de alto riesgo de infección

Se trata de una estrategia que consiste en administrar antimicrobianos de forma profiláctica para reducir la carga bacteriana intestinal y con ello el riesgo de infección. Los aminoglucósidos, por su acción local a nivel intestinal y su actividad frente a KPC suelen ser de elección. Sin embargo, uno de los principales inconvenientes de este tratamiento es el incremento de las resistencias a los antimicrobianos empleados y las guías recientes de la European Society of Clinical Microbiology and

Infectious Diseases-European Committee on Infection Control (ESCMID-EUCIC) no consideran que actualmente exista evidencia suficiente como para recomendar esta medida<sup>63</sup>. Un estudio recientemente publicado por nuestro grupo en pacientes de alto riesgo colonizados por *K. pneumoniae* productora de KPC demostró que el tratamiento de descontaminación intestinal con gentamicina podría suponer un beneficio al reducir el riesgo de infección y de mortalidad global, aunque los autores puntualizan que sólo habría de emplearse en pacientes muy seleccionados<sup>64</sup>. Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados y bien diseñados que demuestren la eficacia de esta técnica.

### El uso de antimicrobianos como factor de riesgo

Aunque cada antimicrobiano ejerce una presión selectiva para el desarrollo de resistencias, un factor crítico es la **duración de la exposición** a los antimicrobianos. Kritsotakis *et al.*, demostraron que el riesgo de infección por BLEE y CR-*K. pneumoniae* aumentaba con el incremento de la duración del tratamiento previo con  $\beta$ -lactámicos/inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, fluoroquinolonas y carbapenémicos<sup>65</sup>.

Otro factor determinante es la interacción entre las **combinaciones antimicrobianas concurrentes**. Como se ha mencionado anteriormente, los plásmidos responsables de la resistencia a carbapenémicos a menudo llevan genes adicionales que confieren resistencia a otros antibióticos, como las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos. Concretamente, los genes *qnr* codificados en plásmidos, que transmiten una resistencia de bajo nivel a las fluoroquinolonas, suelen estar presentes en el mismo plásmido conjugado que los genes de KPC (*bla<sub>KPC-2</sub>* y *qnrB4*)<sup>66</sup>. En consonancia con este hecho, se ha demostrado que el aumento de la duración de fluorquinolonas amplifica el impacto de la exposición a los carbapenémicos en el riesgo de infección de ERC<sup>65</sup>.

Por otra parte, el **número acumulado de exposiciones previas a antibióticos** es un factor clave. Patel *et al.*, encontraron en su estudio que el único factor asociado independientemente con las ERC en los análisis multivariantes fue el número acumulado de exposiciones previas a antibióticos, siendo la presión selectiva acumulativa de múltiples agentes antimicrobianos lo que predispuso a las ERC<sup>67</sup>.

En este sentido, los programas de optimización de antimicrobianos están en una posición única para actuar sobre los múltiples determinantes de la incidencia de resistencias al reducir ampliamente el uso inapropiado de antimicrobianos y establecer directrices institucionales dirigidas a instaurar un tratamiento antibiótico óptimo.

### 6.3. Manejo de las infecciones por CR-GNB: opciones terapéuticas

El tratamiento de las infecciones por CR-GNB supone actualmente un reto para los clínicos de todo el mundo, que se debaten entre las conocidas limitaciones de los fármacos antiguos y el temor a promover la resistencia mediante el uso de los nuevos antibióticos, problemática a la que se añaden la escasez de datos sobre sus efectos y el elevado coste asociado<sup>68</sup>. A continuación, se revisan las principales opciones terapéuticas de las que se dispone actualmente para tratar estas infecciones.

#### *CR-Acinetobacter baumannii*

##### Antibióticos “clásicos”

###### a) Sulbactam

Sulbactam es un  $\beta$ -lactámico inhibidor de  $\beta$ -lactamasas con actividad directa sobre *A. baumannii* de espectro muy reducido, lo que resulta interesante para controlar la presión antibiótica. Presenta buena penetración en todos los tejidos, incluido SNC, y buen perfil de seguridad, pudiendo administrarse a dosis elevadas (2g/6h). Frecuentemente se emplea asociado a ampicilina en una proporción 2:1 (1-2 g de ampicilina con 0.5-1 g de sulbactam) a una dosificación heterogénea entre los diferentes estudios, oscilando entre 3 y 16 g/8 h<sup>63</sup>.

###### b) Colistina

La colistina es una polimixina cuyo uso se ha recuperado para el tratamiento de los bacilos gramnegativos multirresistentes al conservar su actividad frente a la mayoría de ellos. En base a la evidencia disponible, la dosis más recomendada es 4,5 MU de carga (aunque se pueden utilizar hasta 9 MU), seguida de 9 MU al día repartidos en 2-3 dosis, con un ajuste cuidadoso a la función renal<sup>69</sup>. La principal limitación de este fármaco es la nefrotoxicidad, seguida de la neurotoxicidad, ambas dosis-dependientes. El uso de colistina inhalada de forma concomitante con colistina sistémica puede ser una opción en pacientes con neumonía grave y/o con CMI $\geq$ 1 MG/l<sup>70</sup>.

###### c) Tigeciclina

La tigeciclina es una gliciliciclina activa frente a un amplio espectro de bacterias gramnegativas (salvo *Proteus sp* y *P.aeruginosa*) aprobada para infecciones complicadas intraabdominales y de piel y partes blandas. Presenta mejor concentración plasmática sin peor perfil de seguridad con dosis doble a la habitual (200 mg de carga y 100 mg/12 h) en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM)<sup>71</sup>, por lo que se recomiendan dosis altas para tratar estas infecciones.

**d) Aminoglucósidos**

El empleo de este grupo de antimicrobianos está limitado por su nefrotoxicidad, escasez de estudios en monoterapia, baja concentración en tejido pulmonar y resistencias, quedando reservado para tratamientos adyuvantes (sistémicos o inhalados)<sup>72,73</sup>.

**e) Terapia combinada**

En pacientes con infecciones graves y de alto riesgo, se puede emplear una terapia combinada que incluya dos antibióticos activos (combinaciones de polimixina, aminoglucósidos, tigeciclina, sulbactam). En el caso de infecciones con una CMI <8 mg/L, se puede emplear meropenem como tratamiento combinado utilizando dosis altas en infusión prolongada<sup>63</sup>.

Nuevos antibióticos**a) Cefiderocol**

Se trata de una nueva cefalosporina siderófora capaz de introducirse en el espacio periplásmico, presentando mayor estabilidad frente a las  $\beta$ -lactamasas, incluso las MBL. Es activa frente a una amplia variedad de bacterias gramnegativas, incluyendo *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, pero actualmente existe limitada información para el tratamiento de estos microorganismos<sup>63</sup>. Actualmente no está comercializada en España.

**b) Eravaciclina**

La eravaciclina es una nueva tetraciclina sintética que presenta una CMI de dos a ocho veces menor que tigeciclina contra *CR-A. baumannii*. Sin embargo, actualmente no se dispone de datos sobre su eficacia clínica en infecciones por este microorganismo. Tampoco está comercializada en España en la actualidad.

En resumen, en base a la evidencia disponible, actualmente se recomienda en infecciones por *CR-A. baumannii* el empleo de ampicilina-sulbactam y en caso de resistencia a sulbactam, polimixina o tigeciclina a dosis altas. El uso de cefiderocol quedaría condicionado a la espera de mayor evidencia que avale su uso<sup>63</sup>.

*CR-Pseudomonas aeruginosa***a) Ceftolozano-tazobactam**

Actualmente ceftolozano representa la cefalosporina con mayor actividad frente a *P. aeruginosa* ya que es estable frente a  $\beta$ -lactamasas AmpC y no se ve afectada por la pérdida de porinas de membrana

externa (OprD) o por la presencia de bombas de expulsión activa. Tazobactam complementa el espectro de ceftolozano inhibiendo  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro y BLEE. Tanto la guía ESCMID<sup>63</sup> como el informe de posicionamiento terapéutico de la AEMPS recientemente publicado<sup>74</sup> recomiendan el uso de ceftolozano-tazobactam en neumonía nosocomial y NAVM por cepas multirresistentes de *P. aeruginosa*. La dosis seleccionada para la indicación de neumonía nosocomial y NAVM es superior (2 g/1 g) a la utilizada en infecciones intraabdominales e infecciones del tracto urinario (1g/0,5 g). En los pacientes con infecciones no graves o de bajo riesgo, se recomienda utilizar los antibióticos clásicos que sean activos de forma individualizada y según el origen de la infección.

### b) Terapia combinada

Se recomienda en infecciones graves cuando se traten con antibióticos clásicos (polimixinas, aminoglucósidos o fosfomicina). En infecciones no graves o de bajo riesgo de CR-*P. aeruginosa*, se podría emplear monoterapia, de forma individualizada y según el origen de la infección. Respecto al tratamiento de estas infecciones con imipenem-relebactam, cefiderocol y ceftazidima-avibactam, existe aún escasa evidencia para recomendar su uso<sup>63</sup>.

## CR-Enterobacterales

Actualmente no disponemos de ensayos clínicos aleatorizados que hayan evaluado la mejor terapia combinada para tratar las infecciones graves por estos patógenos. No obstante, estudios observacionales como el estudio INCREMENT indican que cuando no sea posible el tratamiento con los nuevos antimicrobianos, podría considerarse un tratamiento combinado en pacientes con infecciones graves por ERC, siendo la monoterapia suficiente para tratar aquellos pacientes de bajo riesgo de mortalidad<sup>75,76</sup>.

### a) Carbapenémicos

Aunque las ERC presentan altos niveles de CMI frente a los carbapenémicos, algunos aislados pueden ser sensibles. La evidencia disponible no avala su uso en monoterapia debido al elevado fracaso clínico y microbiológico<sup>77</sup>. Por el contrario, la terapia combinada con meropenem en infusión prolongada a dosis altas sería una opción si su CMI es  $\leq 8$  mg/L<sup>63,78</sup>.

Respecto al tratamiento con doble carbapenémico para tratar estas infecciones, la hipótesis se basa en que el consumo de las carbapenemasas por parte de ertapenem, que tiene una mayor afinidad por éstas, permitiría la acción simultánea del otro carbapenémico. Tres estudios observacionales sugirieron una mayor supervivencia en pacientes con infecciones invasivas por KPC tratados con un

régimen de doble carbapenémico en comparación con otros regímenes, incluso con CMI de carbapenémicos elevadas<sup>79-81</sup>. Sin embargo, los defectos metodológicos de los estudios (tamaño de muestra y factores de confusión, entre otros) hicieron que sus autores concluyeran que, aunque prometedora, esta opción requiere de mayor evidencia.

#### **b) Polimixinas**

Estos fármacos han sido clave en el tratamiento de infecciones por ERC ya que con frecuencia han sido la única opción disponible, siendo la más empleada la polimixina E (colistina)<sup>82</sup>. Aunque la resistencia a estos fármacos está aumentando, habiendo sido notificados brotes de ERC resistentes a colistina<sup>83</sup>, siguen siendo útiles en el tratamiento de infecciones de bajo riesgo por ERC. En esta situación, colistina en monoterapia podría ser una opción<sup>75</sup>. En caso de infecciones graves, la combinación de colistina con otro antimicrobiano activo puede ser una alternativa cuando los nuevos antimicrobianos no estén disponibles<sup>63</sup>.

#### **c) Tigeciclina**

La tigeciclina se considera una opción de tratamiento combinado en pacientes de alto riesgo y en caso de resistencia a  $\beta$ -lactámicos. En pacientes de bajo riesgo, podría emplearse en monoterapia para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas e infecciones intraabdominales complicadas<sup>75</sup>. En pacientes con neumonía, se debería emplear sólo si es necesario y a dosis altas<sup>63,71</sup>.

#### **d) Fosfomicina**

Descubierta hace más de 40 años, es activa frente a una amplia gama de patógenos, incluidas las ERC, aunque es frecuente el desarrollo de resistencias durante el tratamiento, incluso en combinación con otros antimicrobianos<sup>84</sup>. Dada la escasa evidencia disponible en infecciones por ERC, su uso queda reservado en pacientes con opciones escasas, especialmente en infecciones urinarias. Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) reciente demostró que fosfomicina no es inferior a piperacilina-tazobactam en infecciones urinarias complicadas<sup>85</sup>. En otro ECA reciente, fosfomicina no demostró su no inferioridad frente a ceftriaxona o meropenem en el tratamiento de la infección del tracto urinario (ITU) bacteriémica causada por *E. coli* multirresistente pese a la elevada tasa de éxito alcanzada, con menor fracaso clínico y microbiológico que sus comparadores. Esto se debió a una mayor tasa de interrupciones por eventos adversos en la rama de fosfomicina, por lo que los autores concluyeron que es un fármaco eficaz en estas infecciones y podría considerarse su uso en pacientes seleccionados<sup>86</sup>. También se ha empleado con éxito en otro tipo de infecciones distinta a la urinaria en combinación con otros antimicrobianos a una dosis de 16 a 24 g al día<sup>75</sup>.

### e) Aminoglucósidos

En general, se recomienda su uso en pacientes con infecciones de alto riesgo como parte de la terapia combinada cuando los nuevos antimicrobianos no sean activos. En pacientes con bajo riesgo, podrían ser una alternativa en monoterapia para el tratamiento de las infecciones urinarias, incluida la plazomizina, un nuevo aminoglucósido activo frente a la mayoría de aislados con enzimas modificadoras de aminoglucósidos<sup>63</sup>.

### f) Ceftazidima-avibactam

Esta combinación de cefalosporina de tercera generación con un nuevo inhibidor de  $\beta$ -lactamasas presenta actividad frente a ERC productoras de OXA-48 y KPC, siendo una opción de tratamiento eficaz en infecciones causadas por estas enterobacterias. Sin embargo, no podemos emplearlo indiscriminadamente debido al potencial desarrollo de resistencias durante la terapia<sup>87,88</sup>. Este fármaco no es activo frente a carbapenemasas de clase B o MBL.

Respecto a la terapia combinada, la evidencia disponible no avala el empleo de ceftazidima-avibactam en combinación con otros antimicrobianos. Cinco cohortes retrospectivas que incluyeron un total de 824 pacientes de tres países compararon ceftazidima-avibactam en combinación con otros antibióticos frente a la monoterapia, sin mostrar diferencias en mortalidad y fracaso clínico en las infecciones mixtas causadas por productores de KPC y OXA-48<sup>89-91</sup>. También se ha demostrado que la infusión prolongada ( $\geq 3$  horas) de ceftazidima-avibactam y el ajuste renal adecuado se asociaron a la supervivencia a los 30 días<sup>91</sup>.

Por otra parte, ceftazidima-avibactam en combinación con aztreonam es activa *in vitro* contra una proporción sustancial de productores de MBL. Se realizó un estudio prospectivo observacional en 102 pacientes con bacteriemia por ERC productora de MBL tratados con ceftazidima-avibactam en combinación con aztreonam en comparación con otras terapias de cobertura *in vitro*, en su mayoría combinaciones. La combinación ceftazidima-avibactam-aztreonam logró una menor mortalidad a los 30 días, menor fracaso clínico y menor duración de la estancia, demostrando ser una opción terapéutica adecuada en este tipo de infecciones<sup>92</sup>.

### g) Meropenem-vaborbactam

Vaborbactam es un nuevo inhibidor del ácido borónico cíclico que restablece la actividad de meropenem frente a  $\beta$ -lactamasas de clase A y C, incluyendo KPC, siendo inactivo frente a las metalo- $\beta$ -lactamasas y OXA-48. Su eficacia clínica en pacientes con infecciones por ECR se probó en el ensayo

clínico TANGO-II en comparación con la mejor terapia disponible<sup>93</sup>, observándose una mejora significativa de las tasas de curación al final del tratamiento en el grupo de meropenem-vaborbactam con una menor mortalidad a los 28 días no significativa. En base a los datos disponibles, se considera que este fármaco presenta una ventaja en el tratamiento de las ERC en comparación con los antibióticos clásicos, posicionándolo de elección en infecciones graves por ERC<sup>63</sup>.

En nuestro país, el informe de posicionamiento terapéutico de la AEMPS aprobó la financiación de meropenem-vaborbactam para el tratamiento de infecciones causadas por CR-*Klebsiella pneumoniae*, en particular las ocasionadas por productores de KPC<sup>94</sup>. En este sentido, meropenem-vaborbactam permite diversificar el tratamiento de estas infecciones al presentar menor barrera genética para el desarrollo de resistencias, constituyendo una buena opción en casos de alto riesgo de desarrollar resistencia a otros fármacos como ceftazidima-avibactam, que como se ha mencionado anteriormente están cada vez más presentes<sup>87,88</sup>.

#### **h) Imipenem-relebactam**

Relebactam es un inhibidor de las  $\beta$ -lactamasas de clase A y C que produce una sinergia dependiente de la dosis con imipenem frente a las ERC que producen KPC o que combinan AmpC o BLEE con permeabilidad reducida, siendo poco activo en los productores de OXA-48<sup>95</sup>. No es activo frente a MBL. Un pequeño ECA que incluyó a 31 pacientes con infecciones por CR-GNB (RESTORE-IMI 1) comparó la eficacia de imipenem-relebactam con la combinación de imipenem y colistina, presentando ambas ramas una respuesta clínica favorable con menores eventos adversos en el brazo de imipenem-relebactam<sup>96</sup>. Sin embargo, sólo se incluyeron siete pacientes con infecciones por ERC. Otro ECA reciente realizado con 537 pacientes (RESTORE-IMI 2) demostró que imipenem-relebactam no fue inferior en cuanto a mortalidad a los 28 días y mejoría clínica frente a piperacilina-tazobactam en el tratamiento de la neumonía nosocomial y NAVM, siendo los patógenos de base más comunes *Klebsiella pneumoniae* (25,6%) y *Pseudomonas aeruginosa* (18,9%)<sup>97</sup>.

Pese a la escasez de evidencia disponible actualmente, la rápida aparición de cepas resistentes a ceftazidima-avibactam y/o meropenem-vaborbactam pone en valor el uso potencial de este nuevo fármaco como tratamiento de último recurso para las infecciones difíciles de tratar debidas a ERC. Actualmente imipenem-relebactam no está comercializado en España.

#### **i) Cefiderocol**

Como se ha comentado anteriormente, esta nueva cefalosporina es activa frente a una amplia variedad de bacterias gramnegativas, incluyendo CR-*P. aeruginosa* y CR-*A. baumannii*. En un ECA

abierto diseñado para evaluar la eficacia de cefiderocol para las infecciones por CR-GNB (CREDIBLE-CR), se observaron algunos resultados contradictorios. En este ensayo, 150 pacientes con infecciones de CR-GNB fueron aleatorizados 2:1 para recibir cefiderocol frente a la mejor terapia disponible, siendo la mortalidad mayor en el brazo de cefiderocol a los 28 días y al final del seguimiento, mientras que la eficacia clínica y microbiológica fue similar en ambos brazos. En contraste con estos resultados, un análisis de subgrupos de pacientes con infecciones por CR-GNB productores de MBL mostró tasas de curación y de erradicación microbiológica estadísticamente no significativas para cefiderocol frente a la mejor terapia disponible, pero no se mostró la mortalidad, y el análisis no separó las ERC de otros CR-GNB. Por otra parte, un análisis post-hoc por patógeno de base reveló que la diferencia de mortalidad se observó entre los pacientes con infecciones por CR-*A. baumannii*, pero entre los pacientes con CR-*K. pneumoniae*, la mortalidad al final del seguimiento fue de 6/28 (21,4%) con cefiderocol frente a 4/15 (26,7%) para la mejor terapia disponible. En base a estos pequeños análisis, cefiderocol parece no ser inferior en comparación con otros antibióticos en el tratamiento de ERC productoras de MBL, pero es importante tener en cuenta los limitados datos clínicos disponibles y las incertidumbres asociadas<sup>98</sup>.

En resumen, para los pacientes con infecciones graves por ERC, si la ERC es portadora de metalobetalactamasas y/o resistente a todos los demás antibióticos (incluidos ceftazidima-avibactam y meropenem-vaborbactam), podría emplearse cefiderocol<sup>63</sup>.

### j) Eravaciclina

Pese a que esta nueva tetraciclina tiene una actividad in vitro frente a Enterobacterales productoras de KPC, NDM y OXA, actualmente carecemos de evidencia disponible debido a que no se incluyeron pacientes con ERC en los ensayos que llevaron a su aprobación (IGNITE 1 e IGNITE 4), donde se comparó con ertapenem y meropenem<sup>99,100</sup>.

## 7. Estrategias frente a la resistencia antimicrobiana

### 7.1. Desarrollo de nuevos antimicrobianos

Desde la publicación de la lista de patógenos prioritarios en 2017<sup>49</sup>, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) han aprobado cinco nuevos antibióticos con actividad frente a aquellos patógenos considerados de prioridad crítica, los CR-GNB, ninguno de los cuales tiene un nuevo modo de acción.

Respecto a los fármacos en desarrollo clínico, actualmente existen 26 antibióticos en fase 1-3 dirigidos a patógenos prioritarios, de los cuales 7 cumplen al menos uno de los cuatro criterios de innovación de la OMS (ausencia de resistencia cruzada conocida, nueva diana, modo de acción y/o clase) y sólo 2 de ellos son activos contra las bacterias gramnegativas críticas (taniborbactam en combinación con cefepima y VNRX-7145 en combinación con ceftibuten).

La actual cartera de antibióticos sigue estando dominada por las combinaciones de  $\beta$ -lactámicos/inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, las cuales no son activas contra todas las clases de  $\beta$ -lactamasas, como las MBL de clase B (por ejemplo, NDM-1) y sólo tienen una actividad selectiva contra algunas enzimas de clase D (OXA) producidas por *Acinetobacter spp.*

La **Tabla 2** muestra la actividad de diferentes  $\beta$ -lactámicos y combinaciones de  $\beta$ -lactámicos/inhibidores de  $\beta$ -lactamasas aprobados desde 2017 y actualmente en desarrollo contra las  $\beta$ -lactamasas más relevantes. A excepción de taniborbactam + cefepima y QPX7728 + QPX2014, hay un notable vacío de desarrollo para los agentes que inhiben las  $\beta$ -lactamasas de clase B. Además, se prevé que los nuevos inhibidores de  $\beta$ -lactamasas muestren cierta resistencia cruzada con otras clases de inhibidores de  $\beta$ -lactamasas cuando se utilicen clínicamente, a pesar de pertenecer a una nueva clase química. Como punto positivo, algunos inhibidores de  $\beta$ -lactamasas en fase de desarrollo, como ETX-2514 y nacubactam presentan una actividad antibacteriana intrínseca basada en la unión a PBP2, pudiendo ejercer una actividad antibacteriana sinérgica en algunas Enterobacterales.

**Tabla 2. Actividad esperada de los nuevos  $\beta$ -lactámicos y  $\beta$ -lactámicos/ inhibidores de  $\beta$ -lactamasas contra las  $\beta$ -lactamasas comunes.**

	CR-Enterobacterales				CR-A.	CR-P.
	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>D</i>	<i>B</i>	<i>baumannii</i>	<i>aeruginosa</i>
	<i>BLEE</i> ( <i>CTX-M</i> )	<i>KPC</i> ( <i>KPC-2,-3</i> )	<i>OXA</i> ( <i>OXA-48</i> )	<i>MBL</i> ( <i>NDM</i> )		
Meropenem-vaborbactam	*	*	-	-	-	-
Imipenem-relebactam	*	*	*	-	-	?
Cefiderocol	*	*	*	*	*	*
Sulopenem	*	-	-	-	-	-
Durlobactam(ETX-2514) +sulbactam	-	-	-	-	*	-
Taniborbactam (VNX-5133)+cefepima	*	*	*	*	-	?
Enmetazobactam (AAI-101)+ cefepima	*	?	-	-	-	-

	CR-Enterobacterales				CR-A.	CR-P.
	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>D</i>	<i>B</i>	<i>baumannii</i>	<i>aeruginosa</i>
	<i>BLEE</i>	<i>KPC</i>	<i>OXA</i>	<i>MBL</i>		
	( <i>CTX-M</i> )	( <i>KPC-2,-3</i> )	( <i>OXA-48</i> )	( <i>NDM</i> )		
Zidebactam + cefepima	*	*	*	?	-	?
Nacubactam + meropenem	*	*	*	?	-	-
ETX-0282 + cefpodoxima	*	*	*	-	-	-
VNRX-7145 + ceftibuteno	*	*	*	-	-	-
ARX-1796 (profármaco oral avibactam)	*	*	*	-	-	-
QPX7728 + QPX2014	*	*	*	*	?	-

Actividad del patógeno: “\*” activo; “?” posiblemente activo; “-” no activo/insuficientemente activo/actividad no evaluada.

Modificado de Antibacterial Agents in Clinical and Preclinical Development. WHO, 2021<sup>101</sup>.

La principal laguna en el panorama terapéutico es la aprobación de nuevos antimicrobianos que traten CR-A. *baumannii* y/o CR-P. *aeruginosa*. Estos patógenos han desarrollado mecanismos de resistencia más allá de la producción de β-lactamasas, incluyendo la disminución de la permeabilidad de la membrana externa y la regulación de las bombas de expulsión activa y las PBP modificadas. Por ello, es necesario encontrar compuestos que tengan más de un sitio de unión para evitar la resistencia de un solo paso y que penetren en las capas externas de las paredes celulares de los gramnegativos sin ser bombeados inmediatamente por las bombas de eflujo, a una concentración que no produzca toxicidad.

A la vista de los datos disponibles, el conjunto de antimicrobianos recientemente aprobado por la OMS es insuficiente para hacer frente al reto de la creciente aparición y propagación de la RAM. Además, se estima que de los 10 antibióticos en fase 1 que posiblemente sean activos frente a estos patógenos, sólo uno llegará probablemente al mercado en los próximos 10 años<sup>101</sup>.

## 7.2. Medidas de prevención y control de la infección

La prevención y control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) constituyen una línea de actuación prioritaria en la lucha contra la RAM. Las IRAS influyen en la morbilidad y mortalidad de los pacientes, conllevan un alargamiento de la estancia hospitalaria, incrementan el coste, aumentan el uso de antibióticos y, en definitiva, favorecen las resistencias bacterianas. Gran parte de las IRAS son prevenibles mediante programas de control de la infección,

higiene y sistemas de vigilancia. La aplicación de estas medidas se ha asociado a una disminución del número de IRAS, así como a una disminución de la mortalidad y de los costes<sup>102</sup>, siendo de gran importancia los programas de vigilancia epidemiológica.

Para el desarrollo de control de infecciones dentro del hospital contamos con la Comisión de Infecciones, formado por un equipo multidisciplinar que adopta el papel "legislativo" de la formulación de políticas de control de infecciones, y el equipo de control de infecciones, que depende directamente de la Comisión de Infecciones y cuya función es ejecutar los programas de vigilancia y prevención de infecciones aprobados por dicha comisión, así como del cumplimiento de los protocolos y la vigilancia de brotes. Es fundamental la recogida de indicadores de estructura, de procesos y resultados, que permitan conocer la situación de las IRAS en cada centro, y compararse con ellos mismos y con otros centros del mismo nivel.

### Prevención de las IRAS

Las IRAS se pueden prevenir mediante:

#### Medidas generales

- ❖ Higiene de manos, antes y después del contacto con el paciente y su entorno<sup>103</sup>.
- ❖ Uso adecuado de guantes, bata, y mascarilla cuando sea necesario.
- ❖ Limpieza y control ambiental.
- ❖ Precauciones de transmisión por gotitas en personas con signos de infección respiratoria.

Medidas específicas: se aplican junto con las medidas generales ante la sospecha de colonización/infección por microorganismos que requieren medidas de control adicionales para evitar la transmisión. Comprenden precauciones de contacto, de gotas y aéreas.

En los últimos años se han desarrollado estrategias de implantación de paquetes de medidas o "bundles" que han demostrado mayor eficacia en disminución de IRAS y control de microorganismos de especial interés<sup>104-106</sup>. Comprenden un conjunto limitado de prácticas basadas en la evidencia, que cuando se realizan conjuntamente y de forma fiable, pueden ser capaces de mejorar los resultados en salud. Ejemplos de paquetes de medidas o bundles implantados con éxito a nivel hospitalario son el "Proyecto Bacteriemia Zero" para prevenir bacteriemias asociadas a catéteres venosos centrales en UCI, "Neumonía Zero" para prevenir las NAVM y el proyecto "IQZ: Infección Quirúrgica Zero" con el objetivo de mejorar la calidad asistencial y la seguridad de los pacientes quirúrgicos<sup>107</sup>.

Con relación al control de la diseminación de microorganismos multirresistentes, es imprescindible el conocimiento de la epidemiología local, la vigilancia activa en pacientes y trabajadores en áreas específicas, la adopción de medidas de prevención elementales y específicas según la transmisión, y un buen equipo de control de infecciones<sup>104</sup>.

### 7.3. Uso óptimo de antimicrobianos

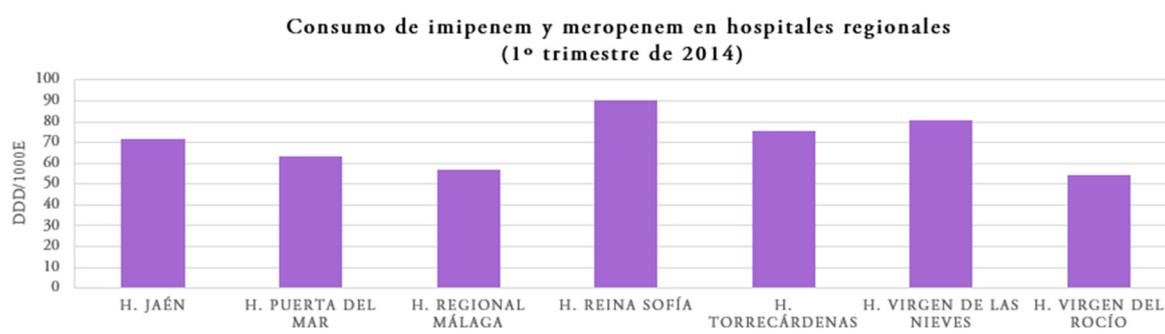
Como se ha comentado anteriormente, aunque son varias las causas que promueven la RAM, el sobreuso de antimicrobianos es determinante. Este hecho, sumado a la escasez actual de opciones terapéuticas eficaces ha llevado a la comunidad científica y a las agencias de salud pública a pedir urgentemente un uso racional de los antibióticos disponibles.

Se estima que un 30% de los pacientes ingresados en hospitales europeos reciben tratamiento antibiótico. En España, la prevalencia de uso es superior a la media europea (en torno a un 47%) y es además uno de los tres países de Europa con mayor uso de carbapenémicos<sup>6</sup>. En este sentido, la relevancia de la formación de los clínicos en el uso apropiado de antimicrobianos es fundamental. Cada día aparecen nuevas evidencias sobre infecciones, microorganismos y antibióticos, de manera que tal volumen de información es complejo de incorporar a la práctica clínica diaria, causando un déficit de conocimiento que conlleva con frecuencia el sobreuso de antibióticos de amplio espectro y a una duración innecesaria de los tratamientos. Como consecuencia, se calcula que hasta un 40-50% de las prescripciones antibióticas son inadecuadas<sup>108,109</sup>.

Para combatir este problema, es necesario el diseño de estrategias y programas encaminados a optimizar el tratamiento antimicrobiano (los denominados PROAs). 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 estos programas<sup>110</sup>. En España se hizo una adaptación de estas directrices en el año 2011 a través de un documento de consenso firmado por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Medicina Preventiva y Salud Pública e Higiene (SEMPYSP)<sup>111</sup>. Posteriormente, en 2014 la AEMPS aprobó el primer Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antimicrobianos (PRAN)<sup>4</sup>, siendo uno de los puntos incluidos en este plan la formación de los profesionales en los PROAs. No obstante, en Andalucía se han estado realizando medidas dirigidas a la optimización de antimicrobianos con anterioridad a través de objetivos vinculados a incentivos económicos dentro del Contrato-Programa 2010-2013<sup>112</sup>. En enero de 2014 se puso en marcha el Programa PIRASOA (Programa Integral de Prevención y Control de las Infecciones

Relacionadas con la Asistencia Sanitaria y Uso Apropiado de los Antimicrobianos), que integra junto a las IRAS, PROAs tanto en atención primaria como hospitalaria<sup>113</sup>. Sus objetivos son reducir la incidencia de IRAS y optimizar el uso de antimicrobianos hasta alcanzar el nivel de los países europeos con mejores indicadores.

En nuestro centro, el HURS, los carbapenémicos han sido ampliamente utilizados. Durante el primer trimestre de 2014, el informe PIRASOA reveló que el HURS registró un mayor consumo de carbapenémicos con relación al resto de hospitales andaluces de igual complejidad (**Figura 6**).



**Figura 6. Evolución del consumo de imipenem y meropenem en hospitales regionales de Andalucía.**

Datos extraídos del informe PIRASOA 2014<sup>114</sup>

Este elevado consumo de carbapenémicos y la endemia de microorganismos resistentes a estos fármacos que sufría nuestro centro pusieron de manifiesto la necesidad de diseñar e implementar medidas específicas para optimizar el uso de estos antimicrobianos y controlar la incidencia de resistencias.

## 8. Los programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA)

### 8.1. Definición y objetivos

Los PROA son un conjunto de intervenciones coordinadas dirigidas a medir y fomentar el uso adecuado de los antimicrobianos a través de la selección de un régimen terapéutico óptimo (dosis, duración y vía de administración) que permita mejorar los resultados clínicos con la menor toxicidad y el mínimo impacto sobre la resistencia<sup>110,115</sup>.

Los principales objetivos de los PROA son:

- ❖ Optimizar el uso de los antimicrobianos.

- ❖ Mejorar el pronóstico de los pacientes con infecciones.
- ❖ Reducir los efectos adversos asociados al empleo de antimicrobianos.
- ❖ Reducir la aparición y diseminación de resistencias bacterianas.

Un objetivo no clínico de los PROA es la reducción de los costes sin perjuicio en la calidad de vida del paciente, lo que demuestra que estos programas, además de sus resultados en salud, pueden ser eficientes para el sistema sanitario. Esta reducción de costes se puede obtener directamente por el menor uso de antimicrobianos e indirectamente por la reducción de infecciones nosocomiales y microorganismos resistentes, lo que conlleva a un descenso de la estancia hospitalaria y de las complicaciones asociadas<sup>111</sup>.

### El equipo PROA

Para su éxito, es fundamental que los PROA se constituyan en los hospitales como programas institucionales y que sean dirigidos por los profesionales con el mayor reconocimiento en el uso de antimicrobianos y en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas.

El equipo nuclear del PROA en los hospitales debería estar compuesto por un microbiólogo, un farmacéutico y un clínico experto en enfermedades infecciosas. Otros perfiles profesionales pueden ser muy aconsejables dependiendo de las características del hospital, sus recursos y contexto estructural. Este equipo estará coordinado por la Dirección Médica de cada centro, en el marco de la Comisión de Infecciones y Antimicrobianos.

## 8.2. Estrategias de implantación

Existen distintos tipos de estrategias encaminadas a optimizar el uso de los antimicrobianos con gran heterogeneidad en sus diseños y resultados, lo que hace difícil compararlas. El éxito de las mismas requerirá un enfoque multidisciplinar que incorpore simultáneamente varios elementos. Podemos clasificar las intervenciones en tres grupos<sup>110,111,116,117</sup>:

**Intervenciones restrictivas:** limitan de manera impositiva el uso de un antibiótico o grupos de antibióticos. Existen distintos tipos:

- ❖ Aprobación previa por un experto en enfermedades infecciosas para dispensar el fármaco.
- ❖ Revisión y modificación de prescripciones: se suministra el antibiótico y la prescripción es revisada posteriormente, suspendiéndose si se considera inapropiada.

- ❖ Formularios de petición de antibióticos restringidos: para dispensar el fármaco es preciso que se cumplimente un formulario con las indicaciones aprobadas para su uso.
- ❖ Limitación de la disponibilidad del antibiótico: por ejemplo, retirándolos de los armarios dispensadores, interrupciones automáticas del tratamiento, sustituciones por otros fármacos, etc.

La literatura disponible muestra resultados diversos dependiendo, entre otros factores, del tipo de medida restrictiva empleada. En general, estas medidas han conseguido tener un rápido impacto en el uso de antimicrobianos y en el control de resistencias, siendo especialmente eficaces en situaciones de brotes epidémicos. Además, reducen el inicio de tratamientos innecesarios, optimizan el tratamiento empírico y promueven la revisión de los datos clínicos y cultivos previos al inicio, favoreciendo un tratamiento adecuado y reduciendo los costes<sup>117-119</sup>. Como limitaciones, pueden tener un efecto transitorio, producir un aumento compensatorio de otros antibióticos empeorando el impacto ecológico (fenómeno “squeezing balloon”), y pueden ser rechazadas y eludidas por los prescriptores por considerarlas impuestas. Además, algunas medidas restrictivas pueden conducir a un retraso en el inicio del tratamiento antibiótico<sup>117</sup>.

**Intervenciones no impositivas:** son medidas educativas dirigidas a propiciar un uso adecuado de los antibióticos. Pueden ser:

- ❖ Auditoría y retroalimentación de datos: consiste en analizar los datos de uso de antibióticos e informar a los prescriptores periódicamente de la situación.
- ❖ Revisión de casos con un especialista en enfermedades infecciosas, que puede ir seguida de una sugerencia no impositiva de modificación del tratamiento. Son las medidas no impositivas con que han obtenido mejores resultados.
- ❖ Reuniones formativas.
- ❖ Recordatorios como carteles, trípticos de bolsillo o notas automáticas en los sistemas de prescripción.

Las medidas educativas también han demostrado tener impacto positivo en el uso de antibióticos y control de resistencias, con un mayor grado de aceptación que las medidas restrictivas, aunque precisan más tiempo para lograr el cambio. Es preciso priorizar el diseño de intervenciones individualizadas por encima de las medidas pasivas y generales (repartir material impreso, reuniones, etc), ya que presentan un impacto mayor. Además, este tipo de medidas mejoran y prolongan el efecto

de las medidas restrictivas cuando se aplican conjuntamente<sup>117,119</sup>. Una limitación de estas intervenciones es que tardan más tiempo en ejercer su efecto y éste puede ser transitorio si se interrumpe la intervención. Además, la formación individualizada, que es la que ha mostrado tener mayor impacto, requiere de personal experto en el uso de antibióticos y de un tiempo considerable para llevarlo a cabo<sup>110,119</sup>.

**Intervenciones estructurales:** empleo de métodos de diagnóstico microbiológico rápido, biomarcadores y sistemas informáticos de apoyo a la prescripción<sup>120,121</sup>. En general estas medidas son elementos auxiliares que pueden ayudar a la calidad de las prescripciones. Su mayor limitación es el coste, existiendo escasa evidencia de estudios coste-efectividad que avalen su implantación<sup>122</sup>.

En conclusión, todas las medidas tienen sus limitaciones, por lo que es necesario diseñar estrategias individualizadas para cada centro, frecuentemente combinando varios tipos de intervenciones, en función de la casuística de cada centro y los recursos disponibles.

### 8.3. Medición de resultados

Para evaluar si se van consiguiendo los objetivos del PROA, es necesario diseñar e implantar indicadores que nos muestren si las estrategias están siendo efectivas o hay que establecer nuevas intervenciones. En todos los PROA se establecen dos tipos de indicadores<sup>4,111,113</sup>:

- ❖ **Indicadores de proceso:** informan sobre la implantación de determinados procesos, pero no sobre los resultados obtenidos tras la implantación de estos procesos. Por ejemplo, la tasa global de tratamientos inadecuados para evaluar la calidad de uso de antimicrobianos.
- ❖ **Indicadores de resultado:** informan sobre el efecto que están teniendo las intervenciones del PROA. Pueden ser :
  - Indicadores clínicos: informan del impacto en salud del uso adecuado de antimicrobianos. Por ejemplo, mortalidad cruda a los 14 días por bacteriemia causada por enterobacterias.
  - Indicadores de consumo de antibióticos: informa sobre los patrones de utilización de antimicrobianos con el objetivo de detectar un uso inadecuado de los mismos. El método de referencia para realizar comparaciones con otros centros y países es la DDD (Dosis Diaria Definida), que a nivel hospitalario se puede expresar por 100 o 1000 estancias. Las DDT (días de tratamiento), se pueden emplear como indicador complementario para comparar su resultado con las DDD, ya que nos informa sobre

la duración de los tratamientos independientemente de las dosis utilizadas, de manera que si hay diferencia entre ambos podríamos saber si se están empleando dosis más elevadas, pero con duraciones cortas o al contrario. Las DDP (Dosis Diarias Prescritas) y DDT son muy utilizadas en la población pediátrica, ya que las DDD están dirigidas a la población adulta.

- **Indicadores microbiológicos:** son un factor clave para controlar el incremento de las resistencias, siendo necesario relacionar sus cambios con factores que pueden estar influyendo como el consumo de antimicrobianos o medidas de control de la infección. Un ejemplo de indicador microbiológico sería la densidad de incidencia de pacientes ingresados con *K. pneumoniae* productora de KPC.

#### 8.4. Eficacia de los programas de optimización de antimicrobianos

En los últimos años se está produciendo un incremento exponencial de la producción científica relacionada con los PROA ante la necesidad de optimizar el uso de antimicrobianos en una era de auge de resistencias y escasez de tratamientos eficaces. Sin embargo, existe gran incertidumbre en algunas áreas que es necesario mejorar. Por un lado, necesitamos detectar qué intervenciones son más eficaces, pero la evidencia disponible en este ámbito sigue siendo insuficiente debido a la deficiente calidad metodológica de gran parte de los trabajos. Un metaanálisis realizado por Davey *et al.*<sup>117</sup>, detectó que más del 60% de los estudios sobre PROA implantados en hospitales carecían de calidad metodológica básica como para poder extraer conclusiones útiles, y esto no ha mejorado en los últimos años<sup>123</sup>. Cuando no sea posible la aleatorización, se han de realizar estudios cuasi-experimentales incluyendo análisis de tendencias temporales, con un número suficiente de puntos que permitan incluir análisis de regresión segmentada y autocorrelación. También controlar los factores de confusión para evitar el riesgo de sesgo.

En lo que respecta al impacto de los PROA sobre las resistencias, es una asociación difícil de demostrar. Existen múltiples factores que pueden influir (programas de control de infecciones, sobreuso de otros antibióticos, complejidad de los pacientes, relación causa-efecto retardada) y que es necesario controlar con estudios bien diseñados. Si bien algunas medidas han demostrado ser eficaces para reducir el consumo de antimicrobianos y la resistencia a los mismos, sobre todo en las publicaciones más recientes, hay una gran heterogeneidad en la calidad metodológica de la mayoría de los estudios y sólo un pequeño número aporta datos microbiológicos, con una gran variabilidad en los criterios de valoración de resultados. Muchos estudios se limitan únicamente a demostrar reducciones en consumo

o mejora en calidad de las prescripciones, por lo que aún carecemos de evidencia sólida que demuestre que intervenciones dirigidas a optimizar el uso de antimicrobianos pueden revertir el incremento de resistencias.

En resumen, en esta situación de emergencia global de antibióticos por la amenaza continua de las resistencias bacterianas y escasez de alternativas eficaces, en la que nuestro país ocupa un lugar preocupante, y en la que el uso inadecuado de los antibióticos es un factor determinante, resulta esencial continuar generando producción científica de utilidad, implementando PROAs adaptados a nuestras necesidades y recursos, con medidas de intervención reproducibles y que demuestren beneficios clínicos y ecológicos.

## Hipótesis y objetivos



## 1. Hipótesis

La implantación de un PROA con base educativa y restrictiva dirigido a la optimización del uso de carbapenémicos tendrá los siguientes beneficios:

1. Reducirá de forma sostenida el consumo de carbapenémicos (imipenem y meropenem).
2. Contribuirá a la disminución de la incidencia de bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos (CR-GNB).
3. No incrementará la mortalidad de procesos centinela.
4. Tendrá una buena aceptación por parte de los médicos prescriptores.

## 2. Objetivos

El **objetivo general** de esta Tesis Doctoral es determinar la eficacia y seguridad de un conjunto de medidas para optimizar el uso de los carbapenémicos imipenem y meropenem y su impacto sobre la densidad de incidencia de infecciones/colonizaciones por bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos (CR-GNB) en un hospital de alta endemia.

### Objetivos específicos:

1. Evaluar el consumo de los carbapenémicos imipenem y meropenem.
2. Analizar la densidad de incidencia de infecciones/colonizaciones causadas por CR-GNB nosocomiales: *K. pneumoniae* y otras enterobacterias, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*.
3. Evaluar la tasa de mortalidad cruda a los 14 días de “procesos centinela”:
  - ❖ Bacteriemia por enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y *Pseudomonas aeruginosa*.
  - ❖ Neumonía (nosocomial y asociada a ventilación mecánica) por enterobacterias productoras de BLEE y *Pseudomonas aeruginosa*.
4. Analizar la influencia de otros factores que influyen en la incidencia de CR-GNB:
  - ❖ Consumo de otros antibióticos.
  - ❖ Medidas de control de la infección.

- ❖ Complejidad hospitalaria.
5. Conocer la opinión de los facultativos sobre la intervención y su proceso de implantación.

## Material y métodos



## 1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio de intervención cuasi-experimental en dos periodos antes-después, de series temporales interrumpidas, ecológico.

El periodo de estudio comprendió 38 meses, de enero de 2013 a febrero de 2016, divididos en dos periodos:

- Periodo pre-intervención: desde enero de 2013 a enero de 2014 (13 meses).
- Periodo de intervención: desde febrero de 2014 a febrero de 2016 (25 meses).

## 2. Ámbito y población del estudio

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario Reina Sofía (HURS) de Córdoba, un hospital de atención terciaria con 1.000 camas, de las cuales 32 pertenecen a la unidad de cuidados intensivos (UCI). El centro cuenta con programas activos de trasplante de órgano sólido (TOS) y de progenitores hematopoyéticos (TPH). No se registraron datos de pacientes pediátricos.

Desde 2012, el HURS cuenta con un programa institucional destinado a optimizar el uso de antimicrobianos (PROA) y un equipo compuesto por expertos en el uso de antimicrobianos pertenecientes a diferentes unidades clínicas y coordinados por infectólogos<sup>124</sup>. Las actividades del PROA siguen las recomendaciones establecidas en el documento de consenso de la SEIMC, la SEFH y de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene<sup>111</sup>. En el marco del PROA se estableció un Programa de Validación de la indicación de Antimicrobianos de Uso Restringido (PROVAUR) dirigido a la optimización del uso de carbapenémicos.

En junio de 2012 se registró en el HURS un brote de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa KPC (KPC-K $\beta$ ) importado tras el traslado de un paciente infectado desde un hospital italiano. El caso índice y otros múltiples aislamientos representativos del brote inicial y del posterior periodo endémico fueron caracterizados a nivel molecular. Los aislados pertenecen al clon ST512 y producen KPC-3, además de SHV-11 y TEM-1. Este fue el primer brote originado por el clon ST512 en España. La cepa implicada mostró resistencia a todos los  $\beta$ -lactámicos y carbapenémicos probados, a fluoroquinolonas, amikacina, tobramicina y cotrimoxazol, y presenta una sensibilidad variable a fosfomicina, tigeciclina, gentamicina y colistina. El organismo era sensible a ceftazidima-avibactam, aunque ya se han identificado algunos aislados resistentes a esta combinación. No se produjo ningún otro brote hospitalario durante el periodo de estudio.

### 3. Intervención

La intervención consistió en la implantación en febrero de 2014 de un Programa de Validación de la indicación de Antimicrobianos de Uso Restringido (PROVAUR) dirigido a la optimización del uso de carbapenémicos, en respuesta a la alta tasa de resistencias a este grupo de antimicrobianos registrada en nuestro hospital tras el brote de KPC-*Kp*.

#### 3.1. Características del PROVAUR

PROVAUR está dirigido por un equipo multidisciplinar de 15 expertos en enfermedades infecciosas de diferentes unidades clínicas (validadores) y por un farmacéutico del hospital, que identifica las prescripciones diarias de carbapenémicos a través del sistema informático de farmacia (Farmatools®), proporcionando al equipo de expertos una lista de pacientes incluyendo el nombre, número de historia clínica, ubicación, dosis y día de prescripción del antibiótico.

La actividad principal del PROVAUR combina una medida restrictiva, a través de un formulario de prescripción de carbapenémicos basado en las indicaciones aprobadas institucionalmente (**Tabla 3**), y una medida educativa, a través de una entrevista personal entre el médico prescriptor y el experto validador. En dicha entrevista ambos revisan conjuntamente el caso y analizan la idoneidad de la prescripción y las alternativas terapéuticas. La decisión de la validación de la prescripción se comunica por email al farmacéutico para que continúe la dispensación del fármaco.

**Tabla 3. Indicaciones de carbapenémicos aprobadas institucionalmente**

1. Tratamiento empírico de infecciones nosocomiales en áreas con un brote endémico o epidémico de infecciones debidas a bacilos Gram-negativos sensibles a los carbapenémicos y resistentes a otras opciones terapéuticas.
2. Tratamiento empírico de infecciones nosocomiales graves que necesiten cubrir *Pseudomonas aeruginosa* o Enterobacterias productoras de BLEE tras el fracaso de otras opciones terapéuticas válidas.
3. Tratamiento dirigido de infecciones graves debidas a: (i) bacilos gramnegativos sensibles cuando no existen otras alternativas terapéuticas o éstas han fracasado; (ii) bacilos gramnegativos multirresistentes en los que los carbapenémicos son la opción más razonable.
4. Tratamiento de pacientes neutropénicos con infección nosocomial grave que presenten un posible foco abdominal (incluyendo mucositis grave) o ginecológico tras el fracaso de otras opciones terapéuticas válidas.
5. Tratamiento empírico de infecciones comunitarias graves en pacientes con factores de riesgo de BLEE.
6. Tratamiento dirigido de las infecciones causadas por microorganismos productores de BLEE sin otras opciones razonables.

Además de la actividad principal dirigida al uso de carbapenémicos, también se implementaron medidas adicionales dirigidas a optimizar el uso de los antimicrobianos. La siguiente tabla resume las actividades realizadas antes de la intervención y el conjunto de medidas de intervención:

**Tabla 4. Actividades realizadas antes y durante la intervención del PROVAUR**

Periodo	Actividad
<b>Pre-intervención</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Los carbapenémicos se dispensaban desde farmacia tras justificación no normalizada de la indicación para la que se prescribía.</li><li>2. La unidad de farmacia emitía información trimestral sobre el perfil de uso de antibióticos en cada servicio, con un análisis de los resultados obtenidos para su retroalimentación y evaluación comparativa.</li><li>3. Dos veces al año se presentaba un informe sobre el gasto antimicrobiano y global en una reunión a la que asistían el director médico del hospital, los directores de las unidades clínicas y el equipo de antimicrobianos.</li><li>4. Un especialista en enfermedades infecciosas llevaba a cabo un "Programa de Bacteriemia" activo en todos los casos de bacteriemia, con recomendaciones para el manejo del paciente y el tratamiento dirigido.</li><li>5. Se disponía de un programa de consultoría solicitada a especialistas en enfermedades infecciosas.</li><li>6. Se realizaban estudios de colonización: Cultivo de hisopo rectal al ingreso y semanalmente en las salas de alto riesgo (UCI, hematología).</li><li>7. Se realizaba aislamiento de los contactos de los pacientes infectados/colonizados con CR-GNB y Enterobacterias productoras de BLEE.</li></ol>

**Intervención**

1. PROVAUR fue autorizado institucionalmente y se informó a todos los jefes de servicio sobre el programa, que aceptaron la intervención y designaron a un responsable del programa en su unidad.
2. PROVAUR fue explicado a cada unidad clínica en sesiones educativas.
3. La Comisión de Farmacia y Terapéutica actualizó las directrices para el uso de carbapenémicos basándose en la epidemiología local y en la revisión de la mejor evidencia disponible por parte de los especialistas en enfermedades infecciosas e informó a todos los servicios prescriptores.
4. Se elaboró un formulario de prescripción de carbapenémicos para las indicaciones aprobadas y se estableció una entrevista personal de validación de la prescripción.
5. Cada prescripción de carbapenémicos era validada el siguiente día laborable por un miembro del equipo PROVAUR a través de la entrevista personal de validación de la prescripción realizada con el médico prescriptor.
6. Se contactaba con la unidad de farmacia por teléfono o correo electrónico para informar de la validación para seguir dispensando carbapenémicos. Los antimicrobianos no validados fueron sustituidos por tratamientos alternativos siguiendo la recomendación de los especialistas.
7. Se implantaron indicadores de consumo de antibióticos en cada unidad clínica.
8. Se mantuvo la información trimestral y semestral sobre el consumo global y el perfil de uso de los antibióticos.
9. Se actualizaron las guías de tratamiento empírico y profilaxis quirúrgica.
10. Se implementó un programa de intervención para la duración del tratamiento antimicrobiano (PROVATEM) en todas las unidades de hospitalización por parte del equipo de PROVAUR.
11. Se realizaron sesiones formativas mensuales con el equipo PROVAUR dirigidas al personal sanitario para revisar los síndromes infecciosos más prevalentes en el ámbito hospitalario y los principales aspectos del uso de antibióticos.
12. Se mantuvo el programa de bacteriemias y la asesoría con especialistas en enfermedades infecciosas.
13. Se mantuvo el estudio de colonización en las salas de alto riesgo y el aislamiento de los contactos de los pacientes con CR-GNB y Enterobacterales productoras de BLEE.

UCI: Unidad de cuidados intensivos; BLEE:  $\beta$ lactamasas de espectro extendido; CR-GNB: Bacilos Gramnegativos resistentes a carbapenémicos.

### 3.2. Difusión del programa

PROVAUR se difundió entre los profesionales sanitarios de todas las unidades clínicas a través de la página web del hospital<sup>125</sup>, cursos y sesiones presenciales.

### 3.3. Apoyo institucional

PROVAUR es un programa institucional respaldado por la Comisión de Infecciones y la Comisión de Farmacia y Terapéutica del HURS. La Dirección Médica del hospital establece los objetivos inmediatos del programa y el equipo de responsables. Estos objetivos son incluidos en el acuerdo anual entre cada unidad clínica con la gerencia del hospital y el Servicio Andaluz de Salud. Los responsables de validación son los directores de unidades de gestión clínica (UGC) o jefes de servicio, o personas en quien ellos deleguen. En algunos casos las propias unidades han solicitado la validación externa por la UGC de Enfermedades Infecciosas.

No se realizaron otras intervenciones en el hospital durante el periodo de estudio.

## 4. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Córdoba, con número de referencia 4731. Los datos recogidos fueron anonimizados por lo que no se requirió el consentimiento informado. A cada paciente se le asignó un código a través del cual no pudo ser identificado y se eliminaron todos sus datos de carácter personal de la base de datos usada para el estudio. En una tabla custodiada por la Subdirección Provincial de Tecnologías de la Información se relacionaron los códigos anónimos asociados a cada paciente con el número de historia clínica que identificaba a cada paciente. A esta información no tuvieron acceso los investigadores, existiendo una separación técnica y funcional entre los mismos y el equipo investigador y el compromiso expreso del equipo investigador de confidencialidad sobre los datos clínicos a los que accede y la no realización de ninguna actividad de reidentificación de los pacientes afectados.

## 5. Variables y definiciones

### Objetivo 1. Evaluación del consumo de carbapenémicos (imipenem, meropenem)

- La evaluación del consumo se realizó mediante la variable Dosis Diaria Definida por cada 1000 estancias-día (DDD/1000 estancias) en ambos periodos.

- La DDD se calculó siguiendo la Metodología del sistema ATC/DDD, revisado y actualizado periódicamente por el “WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology”. Disponible en [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
- Periodicidad: mensual, desde enero de 2013 hasta febrero de 2016.
- Los datos se obtuvieron a partir de la aplicación Farmatools® de la UGC de Farmacia.
- No se incluyó ertapenem por no estar disponible en el hospital durante todo el periodo de estudio.

**Objetivo 2.** Analizar la densidad de incidencia mensual de infecciones/colonizaciones adquiridas en el hospital causadas por bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos (CR-GNB): *K. pneumoniae* y otras Enterobacterias, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*.

- Para este objetivo se midió la **densidad de incidencia (DI) de resistencias**, definida como el número de aislamientos resistentes a carbapenémicos/ 1000 estancias-día.
- Periodicidad: mensual, desde enero de 2013 hasta febrero de 2016.
- Los datos se obtuvieron del sistema de información del laboratorio de Microbiología (SIL) MICROB Dynamic (Francisco Soria Melguizo).

**Objetivo 3.** Evaluar mensualmente la tasa de mortalidad cruda a los 14 días de “procesos centinela”:

- ❖ **Bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE y *Pseudomonas aeruginosa*.**
- ❖ **Neumonía (nosocomial y NAVM) por enterobacterias productoras de BLEE y *Pseudomonas aeruginosa*.**
- Con el objetivo de conocer la seguridad de la intervención, se evaluó la tasa bruta de mortalidad por todas las causas (número de muertes /1000 estancias) en el día 14 tras el diagnóstico de procesos centinela.
- Una vez obtenidos los aislamientos proporcionados por el servicio de microbiología, desde la unidad de Sistemas de Información se procedió al cruce de estos aislamientos con los datos de ingreso del paciente procedentes de la historia clínica digital para identificar el diagnóstico de infección y mortalidad.
- Periodicidad: mensual, desde enero de 2013 hasta febrero de 2016.

**Objetivo 4.** Analizar la influencia de otros factores relacionados con la incidencia de CR-GNB:

❖ **Consumo de otros antibióticos**

- Cefalosporinas de 3ª y 4ª Generación
- Combinaciones de  $\beta$  lactámicos con inhibidores de  $\beta$  lactamasas
- Aminoglucósidos
- Quinolonas
- Grupo ATC "J01" del sistema de clasificación ATC de la OMS [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/): el objetivo de evaluar este grupo fue detectar si la restricción dirigida a los carbapenémicos podría haber conducido a un sobreeso de otros antimicrobianos originando un incremento del consumo global (fenómeno "squeezing balloon").

La evaluación del consumo se realizó siguiendo la metodología del objetivo 1.

❖ **Medidas de control de la infección**

- Porcentaje de cumplimiento de higiene de manos: consiste en la observación durante veinte minutos y la posterior comparación del número de veces esperadas en las que debería haberse realizado una correcta higiene de manos (según las "Recomendaciones sobre Higiene de Manos y uso correcto de guantes en los Centros Sanitarios", del Servicio Andaluz de Salud y la "Guía sobre Higiene de Manos en Centros Sanitarios", de la OMS)<sup>103</sup> frente al número de veces que realmente (observadas) la han llevado a cabo.
  - % cumplimiento higiene de manos:  $n^{\circ}$  de veces observadas de correcta higiene de manos /  $n^{\circ}$  de veces esperadas de correcta higiene de manos \*100
- Porcentaje de aislamiento correcto de contacto en pacientes infectados/colonizados con enterobacterias productoras de BLEE y CR-GNB siguiendo los criterios de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC)<sup>126</sup>.

❖ **Complejidad hospitalaria**

- Índice "All-Patient Refined Diagnosis-Related Groups" (APR-DRGs)<sup>127</sup>
- Número de estancias en UCI.
- Número de procedimientos quirúrgicos mayores.

- Número de trasplantes de órganos sólidos (TOS) y de progenitores hematopoyéticos (TPH).

Todos los factores se evaluaron mensualmente, desde enero de 2013 hasta febrero de 2016.

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

- Para evaluar el nivel de aceptación del programa, se invitó a los profesionales a completar una encuesta voluntaria y anónima<sup>128</sup> en el contexto de sesiones informativas dirigidas a facultativos con el objetivo de recabar información acerca del conocimiento del programa (**Tabla 5**)

**Tabla 5. Cuestionario de satisfacción para los prescriptores del PROVAUR**

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

Adaptado de García Martínez *et al.*<sup>128</sup>

## 6. Estudios microbiológicos

- Se consideró que una infección/colonización por CR-GNB fue adquirida en el hospital cuando se aisló de una muestra obtenida  $\geq 48$  h después del ingreso del paciente o en aquellos casos en los que, aun ocurriendo en las primeras 48 h, el paciente estuvo hospitalizado o tuvo contacto con el sistema sanitario durante las 4 semanas anteriores.
- Se consideró que el aislamiento recurrente del mismo microorganismo representaba un episodio único, a menos que el cultivo se obtuviera 4 semanas después de la última muestra positiva.
- Para estimar la DI de la infección/colonización sólo se utilizaron los aislamientos obtenidos de muestras clínicas. No se consideraron los aislados procedentes de estudios de colonización rectal, ya que éstos sólo tenían importancia epidemiológica. Durante nuestro periodo de estudio, estos estudios no estaban protocolizados en todo el hospital y sólo se realizaban en unidades seleccionadas durante un periodo de tiempo concreto, por lo que no se consideraron adecuados para los objetivos de este estudio.

- La identificación y las pruebas de sensibilidad se realizaron mediante paneles de micro dilución comerciales (sistema WalkAway, Dade MicroScan, Sacramento, CA). La categoría clínica se estableció de acuerdo con los puntos de corte del EUCAST [ref]. La producción de BLEE se confirmó mediante difusión en disco utilizando discos de cefotaxima, ceftazidima y cefepima con y sin ácido clavulánico (Bio-Rad Laboratories, Inc, Marnes-la-Coquette, Francia) en todos los casos. La producción de carbapenemasas se confirmó mediante un ensayo comercial de PCR (Xpert® Carba-R, Cepheid Inc, Sunnyvale) o un ensayo de inmunocromatografía (KPC K-SeT, Coris BioConcept, Bélgica y NG-Test CARBA 5, NG-Biotech, Francia).

## 7. Análisis estadísticos

### 7.1. Análisis de series temporales interrumpidas (ITS)

Con el objetivo de medir el efecto del PROVAUR en el consumo de antibióticos, en la densidad de incidencia de resistencias y en la mortalidad, se realizó para cada variable un análisis de series temporales interrumpidas (ITS, de las siglas Interrupted Time-Series Analysis)<sup>129</sup>. Este tipo de análisis es considerado el diseño cuasi-experimental más robusto para evaluar el impacto de las intervenciones sanitarias en la población<sup>130-132</sup>.

#### Concepto

Una serie temporal es un conjunto de observaciones de una variable tomadas ordenadamente y a intervalos iguales a través del tiempo.

En los estudios ITS, se recogen datos en múltiples puntos temporales antes y después de una intervención para detectar si la intervención tuvo o no un efecto significativamente mayor que cualquier tendencia secular subyacente. El escenario hipotético en el que la intervención no ha tenido lugar y la tendencia continúa sin cambios (es decir, la tendencia "esperada", en ausencia de la intervención, dada la tendencia preexistente) se denomina "contrafactual". Este escenario contrafactual proporciona una comparación para evaluar el impacto de la intervención al examinar cualquier cambio que se produzca en el periodo posterior a la intervención.

Una ventaja de un diseño de ITS es que permite controlar posibles sesgos en la estimación del efecto de la intervención. Estos sesgos potenciales incluyen<sup>133</sup>:

**Tendencia secular:** el resultado puede aumentar o disminuir con el tiempo. Por ejemplo, las observaciones podrían aumentar antes de la intervención; por lo tanto, se podría haber atribuido erróneamente el efecto observado a la intervención si se realizara un estudio de tipo antes - después.

**Efectos cíclicos o estacionales:** puede haber patrones cíclicos en los resultados que se producen a lo largo del tiempo.

**Duración de la intervención:** la intervención podría tener un efecto sólo durante los tres primeros meses tras su introducción; los datos recogidos anualmente no habrían identificado este efecto.

**Fluctuaciones aleatorias:** son fluctuaciones cortas sin un patrón discernible que pueden sesgar las estimaciones del efecto de la intervención.

**Autocorrelación:** es el grado de correlación entre los datos recogidos a corta distancia en el tiempo.

El análisis ITS determina el impacto de una intervención estimando dos cambios (**Figura 7**):

- **Cambio de nivel:** diferencia entre el nivel observado en el primer punto temporal tras ocurrir la intervención y el esperable si se continuara la tendencia que seguían los valores antes de la intervención.
- **Cambio de tendencia:** diferencia entre las pendientes posteriores y anteriores a la intervención.

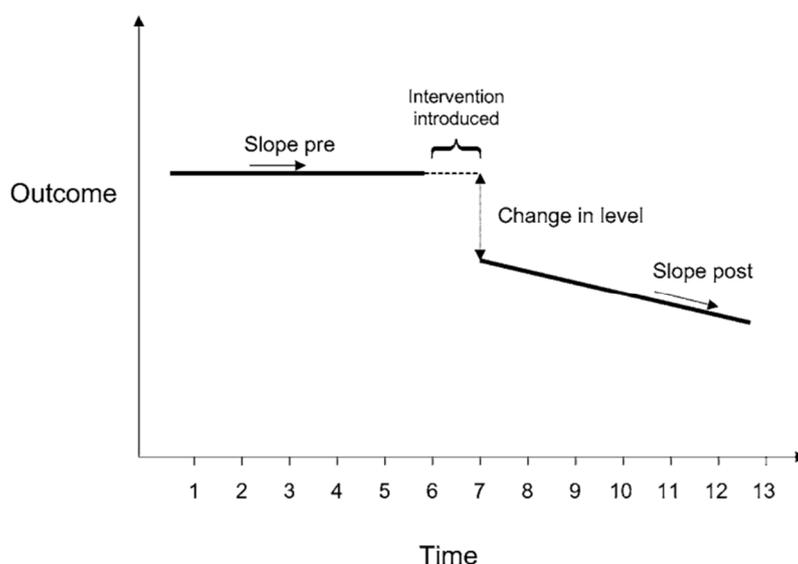


Figura 7. Representación gráfica de un análisis ITS

Tomado de Ramsay *et al.*<sup>133</sup>

La "regresión segmentada" se utiliza para medir estadísticamente los cambios de nivel y pendiente en el periodo posterior a la intervención en comparación con el periodo anterior a la misma. En otras palabras, la regresión segmentada se utiliza para medir los cambios inmediatos (nivel) en la tasa del resultado, así como los cambios en la tendencia (pendiente). "Segmentado" se refiere simplemente a un modelo con diferentes coeficientes de intercepción y pendiente para los períodos de tiempo anteriores y posteriores a la intervención.

El modelo de regresión segmentada viene definido por la siguiente ecuación, para cada instante de tiempo  $t$  y una intervención en un tiempo  $t_i$ :

$$\text{Resultado}(t) = \beta_0 + \beta_1 \cdot t + \beta_2 \cdot u_i(t) + \beta_3 \cdot u_i(t) \cdot (t - t_i) + \varepsilon_t$$

Siendo:

- |           |  |
|-----------|--|
| $\beta_0$ | La constante, o punto de intercepción de la línea de regresión con el eje de ordenadas, que equivale al nivel de inicio de la serie (nivel pre-intervención para $t = 0$ ) |
| $\beta_1$ | La tendencia (pendiente) pre-intervención.   |
| $\beta_2$ | El cambio de nivel tras el inicio de la intervención.  |
| $u_i(t)$  | La función escalón unitario con el salto en el instante de la intervención:  |

$$u_i(t) = \begin{cases} 0, & t < \text{intervención} \\ 1, & t > \text{intervención} \end{cases}$$

- |                 |  |
|-----------------|--|
| $\beta_3$       | El cambio de tendencia durante el periodo de intervención.   |
| $t_i$           | Instante de tiempo $t$ de la intervención, por lo que $(t - t_i)$ es el tiempo después de la intervención                  |
| $\varepsilon_t$ | El término de error, que indica la variación posible de los valores de la variable resultado debido a factores aleatorios. |

El uso de la función escalón unitario es precisamente lo que nos permite segmentar la regresión, ya que para los instantes temporales antes de la intervención la ecuación puede escribirse así:

$$\text{Resultado}(t) = \beta_0 + \beta_1 \cdot t + \varepsilon_t$$

Y para los instantes posteriores a la intervención, la ecuación pasa a ser la siguiente:

$$\text{Resultado}(t) = \beta_0 + \beta_1 \cdot t + \beta_2 + \beta_3(t - t_i) + \varepsilon_t$$

### Metodología empleada para realizar los análisis de series temporales (ITS)

- 1- Se realizó un análisis gráfico de cada serie temporal para comprobar la estabilidad de los datos y detectar posibles patrones estacionales y valores atípicos (outliers).
- 2- Se confirmó estadísticamente la estacionalidad de cada serie y se desestacionalizaron aquellas que la presentaron, empleando el paquete estadístico X-13ARIMA-SEATS (U. S. Census Bureau). De esta forma se definieron las series temporales (las originales y las desestacionalizadas) para el análisis ITS. Se utilizó el mismo paquete estadístico para detectar posibles valores atípicos de las series (outliers).
- 3- Para evaluar los cambios en el nivel y/o la tendencia después de la intervención, se realizó una regresión lineal segmentada de las series mediante la técnica de mínimos cuadrados generalizados con el paquete “nmls” en R, incluyendo en el modelo la autocorrelación de los datos característica de las series temporales (influencia de valores temporales previos y adyacentes) mediante el empleo de modelos ARMA (autoregressive–moving-average).
- 4- Para estimar los patrones de autocorrelación, se empleó la prueba de Durbin-Watson generalizada y el estudio de los autocorrelogramas ACF y PACF, estimando de esta manera los componentes autorregresivo (AR) y de media móvil (MA) respectivamente.
- 5- La selección del modelo final se realizó mediante el criterio de información de Akaike (AIC, Akaike Information Criterion), de manera que para cada serie se eligió el modelo más parsimonioso (con menor número de parámetros) con el menor AIC, mediante pruebas de máxima verosimilitud.
- 6- Finalmente se comprobó la validez del modelo seleccionado mediante pruebas de normalidad y de ausencia de componente autorregresivo de los residuos del mismo. Se consideró un valor- $p$  para prueba de dos colas  $<0,05$  como estadísticamente significativo.
- 7- Para evaluar si los cambios detectados en la serie temporal de cada variable eran atribuibles a la intervención, se calcularon las diferencias absolutas y relativas entre los cambios observados y

los valores estimados que se habrían esperado sin intervención para un punto de tiempo equivalente a 2 años después de la intervención.

- 8- Para tener en cuenta el retraso entre el efecto del uso de antimicrobianos y la resistencia, se consideró un periodo de introducción de 3 meses en las series temporales de la densidad de incidencia de CR-GNB<sup>17,134–136</sup>.

Los análisis se realizaron con el software R, versión 3.6.1.

### 7.2. Análisis de tendencias y puntos de cambio (Joinpoint)

Adicionalmente a los análisis ITS, llevamos a cabo un análisis de regresión segmentada de puntos de cambio (joinpoint)<sup>137</sup> para medir la robustez de los resultados obtenidos de estos ITS, así como para detectar cambios de tendencia significativos asociados a la intervención sobre los indicadores de complejidad hospitalaria. Para este análisis se utilizó el paquete estadístico Joinpoint Regression Program, versión 4.7.0. (U.S. National Cancer Institute).

El análisis joinpoint permite detectar la significación de las tendencias e identificar cambios significativos en las pendientes de las mismas, calculando matemáticamente, sin indicar previamente un punto temporal, si estos cambios ocurrieron en el mismo periodo en el que se inició la intervención.

Las tendencias se caracterizaron mediante el porcentaje medio de cambio mensual, con sus correspondientes intervalos de confianza estimados al 95%, empleando la transformación logarítmica de los datos y seleccionando la opción de ajuste de modelos de errores autocorrelacionados para tener en cuenta la correlación de los datos de un mes con los siguientes. Se empleó el método de las permutaciones<sup>137</sup> para identificar los puntos de cambio de tendencia, considerándose un valor p para prueba de dos colas  $<0,05$  como estadísticamente significativo.

## Resultados



Durante el periodo de estudio, ingresaron en el hospital 125.847 pacientes adultos, de los cuales el 48,2% eran varones (**Tabla 6**). Desde el inicio del PROVAUR en febrero de 2014, se realizaron un total de 1.359 entrevistas educativas presenciales entre los prescriptores y los especialistas del equipo de administración de antimicrobianos (véase "Intervención" en la sección de material y métodos).

**Tabla 6: Pacientes admitidos en el HURS durante el periodo de estudio**

Mes	Total	Estancias	Mes	Total	Estancias
<b>pacientes</b>			<b>pacientes</b>		
Enero-2013	3194	23594	Agosto-2014	2593	18786
Febrero-2013	3319	22799	Septiembre-2014	2954	20007
Marzo-2013	3427	24573	Octubre-2014	3476	22558
Abril-2013	3643	23946	Noviembre-2014	3492	23006
Mayo-2013	3545	23962	Diciembre-2014	3309	21452
Junio-2013	3394	23886	Enero-2015	3340	23636
Julio-2013	3278	22410	Febrero-2015	3604	23524
Agosto-2013	2626	19133	Marzo-2015	3744	23816
Septiembre-2013	2771	19249	Abril-2015	3451	21960
Octubre-2013	3515	22783	Mayo-2015	3448	22693
Noviembre-2013	3339	22635	Junio-2015	3587	22453
Diciembre-2013	3242	22275	Julio-2015	3291	21110
Enero-2014	3445	23586	Agosto-2015	2594	18845
Febrero-2014	3380	21642	Septiembre-2015	2928	19862
Marzo-2014	3540	23431	Octubre-2015	3495	22215
Abril-2014	3464	22006	Noviembre-2015	3437	22806
Mayo-2014	3537	23110	Diciembre-2015	3336	21627
Junio-2014	3431	22414	Enero-2016	3026	23346
Julio-2014	3325	22122	Febrero-2016	3327	23333

## 1. Consumo de antimicrobianos

### 1.1. Consumo de carbapenémicos

Tras la implantación del PROVAUR se produjo una importante reducción en el consumo de carbapenémicos, mostrando el análisis ITS diferencias absolutas y relativas significativas respecto a la tendencia previa a la intervención (**Tabla 7, Figura 8**).

Tabla 7. Análisis ITS del consumo de carbapenémicos

Constante	Tendencia Pre-intervención	Cambio de nivel tras el inicio de la intervención <sup>a</sup>	Cambio de tendencia <sup>b</sup>	Efecto absoluto <sup>c</sup>	Efecto relativo (%) <sup>c</sup>
103.4	-0.203 (-1.221, 0.815)	-60.32 (-68.83,-51.80)	-0.783 (-1.749, 0.182)	-79.90 (-110.6, -49.13)	-83.51 (-87.23, -79.79)

Datos presentados como dosis diarias definidas (DDD) mensuales por 1000 estancias con un intervalo de confianza al 95%. **a** Aumento o disminución en el primer mes tras el inicio del periodo de intervención con respecto al valor esperado. **b** Cambio en la pendiente para el periodo de intervención. **c** Diferencia absoluta o porcentual entre el valor esperado según la tendencia antes de la intervención y la tendencia dos años después del inicio de la intervención.

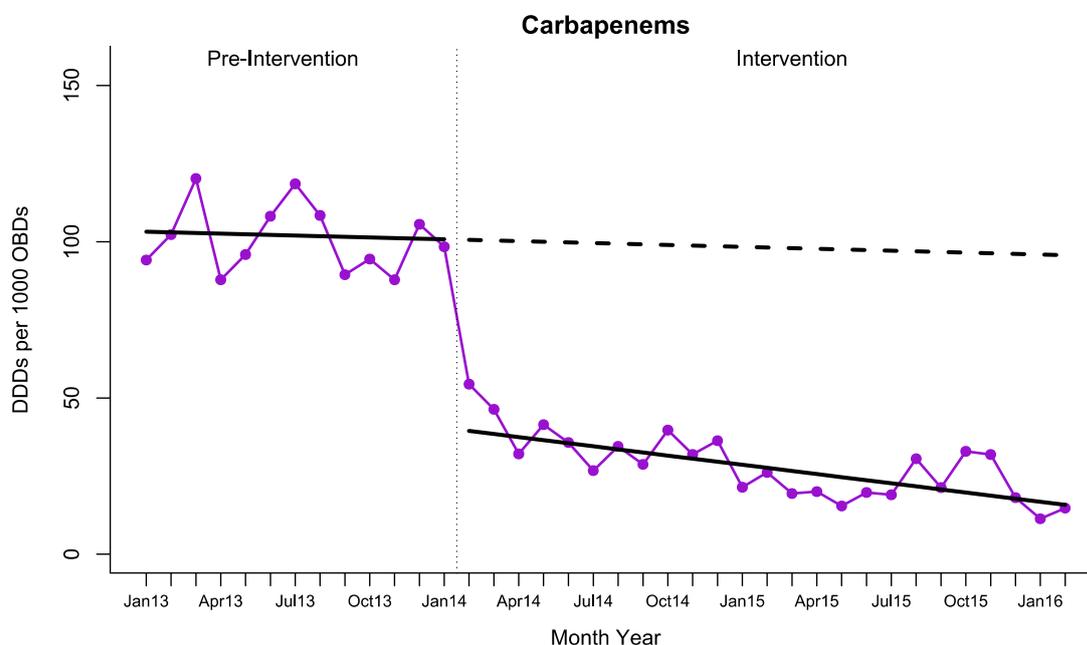


Figura 8. Análisis ITS del consumo de carbapenémicos

**Línea sólida púrpura:** serie temporal de consumo de carbapenémicos. **Líneas negras continuas:** tendencias pre-intervención e intervención. **Línea negra discontinua:** tendencia contrafactual (esperada) después de la intervención según los valores previos a la misma. DDDs, dosis diarias definidas; OBDs (occupied bed days).

Tomado de López-Viñau *et al*,<sup>138</sup>

Como puede apreciarse en la imagen, esta reducción fue muy acusada, mostrando un rápido descenso del consumo al mes del inicio de la intervención de -60,32 DDD/1000 estancias. Además, este efecto se mantuvo en el tiempo, con una diferencia de -83.51% entre el valor de consumo esperado según la tendencia antes de la intervención y el obtenido a los dos años de la implantación del programa.

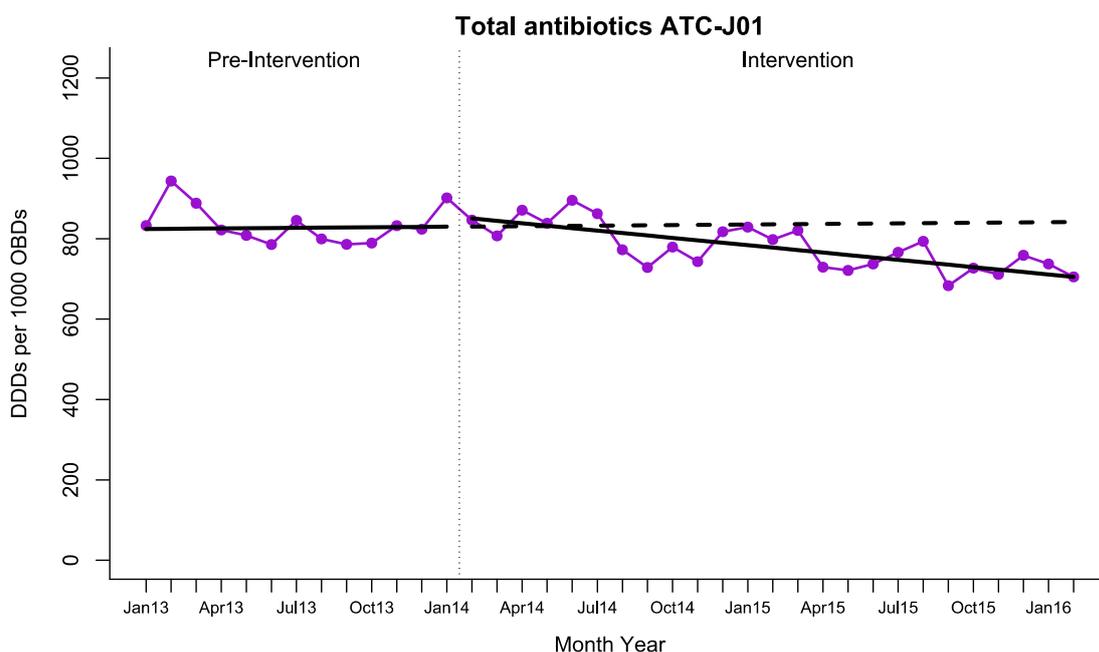
## 1.2. Consumo total de antibióticos (grupo ATC-J01)

Como se muestra en la **Tabla 8**, a pesar de que el consumo total de antibióticos sufrió un aumento significativo tras el inicio de la intervención de 26.72 DDD/1000 estancias, se produjo un cambio de tendencia significativo del -6.53 DDD/1000 estancias, invirtiéndose la tendencia estable pre-intervención hacia una tendencia decreciente durante la intervención, lo que condujo al cabo de los dos años a un descenso significativo en el consumo de -16.22% (IC 95%: -25,64 a -6,81) frente al esperado si no se hubiera llevado a cabo la intervención. En la **Figura 9** se aprecia claramente este cambio de tendencia decreciente durante el periodo de intervención.

**Tabla 8. Análisis ITS del consumo total de antibióticos (grupo ATC-J01)**

Constante	Tendencia Pre-intervención	Cambio de nivel tras el inicio de la intervención <sup>a</sup>	Cambio de tendencia <sup>b</sup>	Efecto absoluto <sup>c</sup>	Efecto relativo (%) <sup>c</sup>
823.7	0.472 (-2.999, 3.943)	26.72 (3.210, 50.22)	-6.531 (-9.696, -3.365)	-136.5 (-237.2, -35.94)	-16.22 (-25.64, -6.809)

Datos presentados como dosis diarias definidas (DDD) mensuales por 1000 estancias con un intervalo de confianza al 95%. **a:** aumento o disminución en el primer mes tras el inicio del periodo de intervención con respecto al valor esperado. **b:** cambio en la pendiente para el periodo de intervención. **c:** diferencia absoluta o porcentual entre el valor esperado según la tendencia antes de la intervención y la tendencia dos años después del inicio de la intervención.



**Figura 9. Análisis ITS del consumo total de antibióticos (J01)**

**Línea sólida púrpura:** serie temporal de consumo de antibióticos. **Líneas negras continuas:** tendencias pre-intervención e intervención. **Línea negra discontinua:** tendencia contrafactual (esperada) después de la intervención según los valores previos a la misma. DDDs, dosis diarias definidas; OBDs (occupied bed days)

Tomado de López-Viñau *et al.*<sup>138</sup>

### 1.3. Consumo de $\beta$ -lactámicos con inhibidores de $\beta$ -lactamasas

En el caso de este grupo de antimicrobianos, se produjo un aumento significativo de su consumo tras el inicio de la intervención de 49.06 DDD/1000 estancias (**Tabla 9**). Además, como se aprecia en la **Figura 10**, a lo largo del periodo de intervención la pendiente sufrió un cambio significativo, pasando de una tendencia descendente en el periodo pre-intervención a ser casi horizontal en el periodo post-intervención, lo que es indicativo de que este consumo se mantuvo elevado hasta el final del periodo de estudio.



DDD/1000 estancias en el periodo post-intervención. Esta bajada condujo a los 2 años del comienzo de la intervención a un descenso significativo del consumo medido frente al esperado del -28.07% (Tabla 10, Figura 11).

Tabla 10. Análisis ITS del consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª Generación

Constante	Tendencia Pre-intervención	Cambio de nivel tras el inicio de la intervención <sup>a</sup>	Cambio de tendencia <sup>b</sup>	Efecto absoluto <sup>c</sup>	Efecto relativo (%) <sup>c</sup>
67.94	2.168 (0.690, 3.645)	5.205 (-8.088, 18.50)	-1.896 (-3.473, -0.318)	-42.19 (-88.98, 4.585)	-28.07 (-49.03, -7.106)

Datos presentados como dosis diarias definidas (DDD) mensuales por 1000 estancias con un intervalo de confianza al 95%. **a:** aumento o disminución en el primer mes tras el inicio del periodo de intervención con respecto al valor esperado. **b:** cambio en la pendiente para el periodo de intervención. **c:** diferencia absoluta o porcentual entre el valor esperado según la tendencia antes de la intervención y la tendencia dos años después del inicio de la intervención.

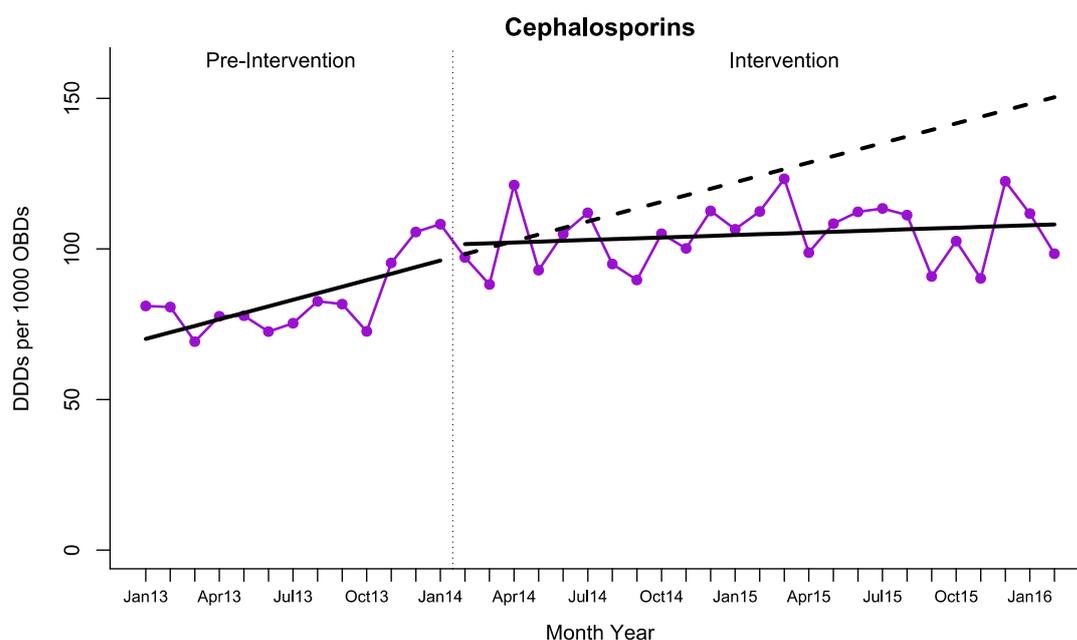


Figura 11. Análisis ITS del consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª Generación

**Línea sólida púrpura:** serie temporal de consumo de cefalosporinas. **Líneas negras continuas:** tendencias pre-intervención e intervención. **Línea negra discontinua:** tendencia contrafactual (esperada) después de la intervención según los valores previos a la misma. DDDs, dosis diarias definidas; OBDS (occupied bed days)

Tomado de López-Viñau *et al.*<sup>138</sup>

## 1.5. Consumo de aminoglucósidos

No se observaron cambios significativos en el consumo de aminoglucósidos durante el periodo de estudio (Tabla 11, Figura 12).

Tabla 11. Análisis ITS del consumo de aminoglucósidos

Constante	Tendencia Pre-intervención	Cambio de nivel tras el inicio de la intervención <sup>a</sup>	Cambio de tendencia <sup>b</sup>	Efecto absoluto <sup>c</sup>	Efecto relativo (%) <sup>c</sup>
20.336	-0.304 (-0.862, 0.255)	4.617 (-0.302, 9.536)	0.044 (-0.567, 0.654)	5.711 (-12.08, 23.50)	64.94 (-292.1, 422.0)

Datos presentados como dosis diarias definidas (DDD) mensuales por 1000 estancias con un intervalo de confianza al 95%. **a:** aumento o disminución en el primer mes tras el inicio del periodo de intervención con respecto al valor esperado. **b:** cambio en la pendiente para el periodo de intervención. **c:** diferencia absoluta o porcentual entre el valor esperado según la tendencia antes de la intervención y la tendencia dos años después del inicio de la intervención.

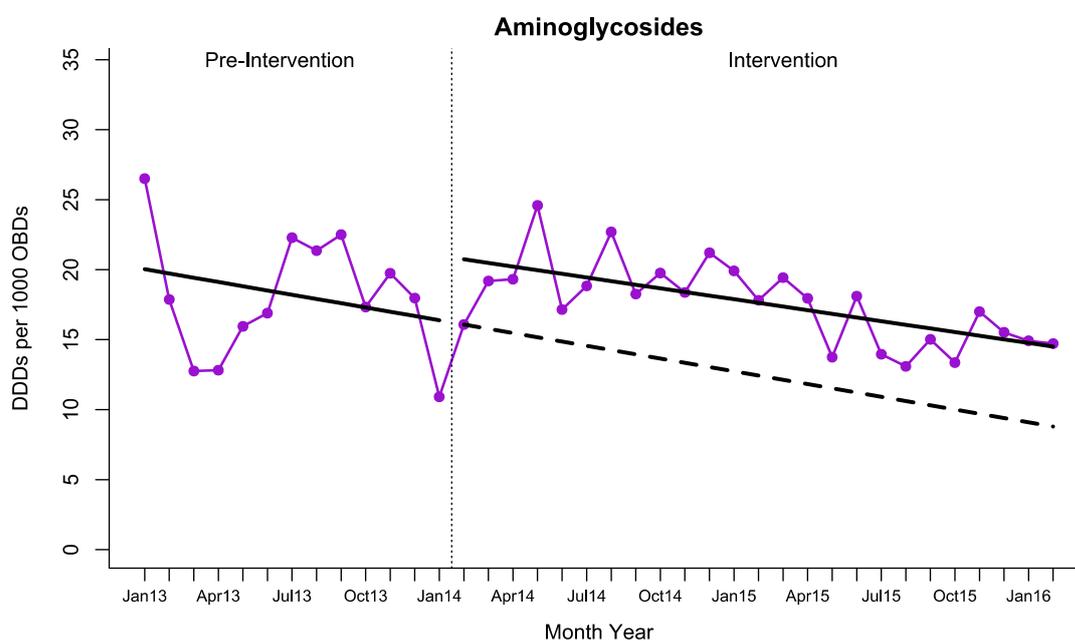


Figura 12. Análisis ITS del consumo de aminoglucósidos

**Línea sólida púrpura:** serie temporal de consumo de aminoglucósidos. **Líneas negras continuas:** tendencias pre-intervención e intervención. **Línea negra discontinua:** tendencia contrafactual (esperada) después de la intervención según los valores previos a la misma. DDDs, dosis diarias definidas; OBDs (occupied bed days)

Tomado de López-Viñau *et al.*<sup>138</sup>

## 1.6. Consumo de quinolonas

En el caso del consumo de quinolonas, a pesar de que tras la intervención se produjo un cambio de tendencia estadísticamente significativo de -1.21 DDD/1000 estancias, la magnitud del mismo no alcanzó un efecto significativo asociado a la intervención a los 2 años del inicio de ésta (Tabla 12, Figura 13).

Tabla 12. Análisis ITS del consumo de quinolonas

Constante	Tendencia Pre-intervención	Cambio de nivel tras el inicio de la intervención <sup>a</sup>	Cambio de tendencia <sup>b</sup>	Efecto absoluto <sup>c</sup>	Efecto relativo (%) <sup>c</sup>
162.1	-0.391 (-1.233, 0.451)	7.290 (-4.924, 19.50)	-1.217 (-2.134, -0.299)	-23.13 (-53.21, 6.953)	-15.71 (-32.83, 1.411)

Datos presentados como dosis diarias definidas (DDD) mensuales por 1000 estancias con un intervalo de confianza al 95%. **a:** aumento o disminución en el primer mes tras el inicio del periodo de intervención con respecto al valor esperado. **b:** cambio en la pendiente para el periodo de intervención. **c:** diferencia absoluta o porcentual entre el valor esperado según la tendencia antes de la intervención y la tendencia dos años después del inicio de la intervención.

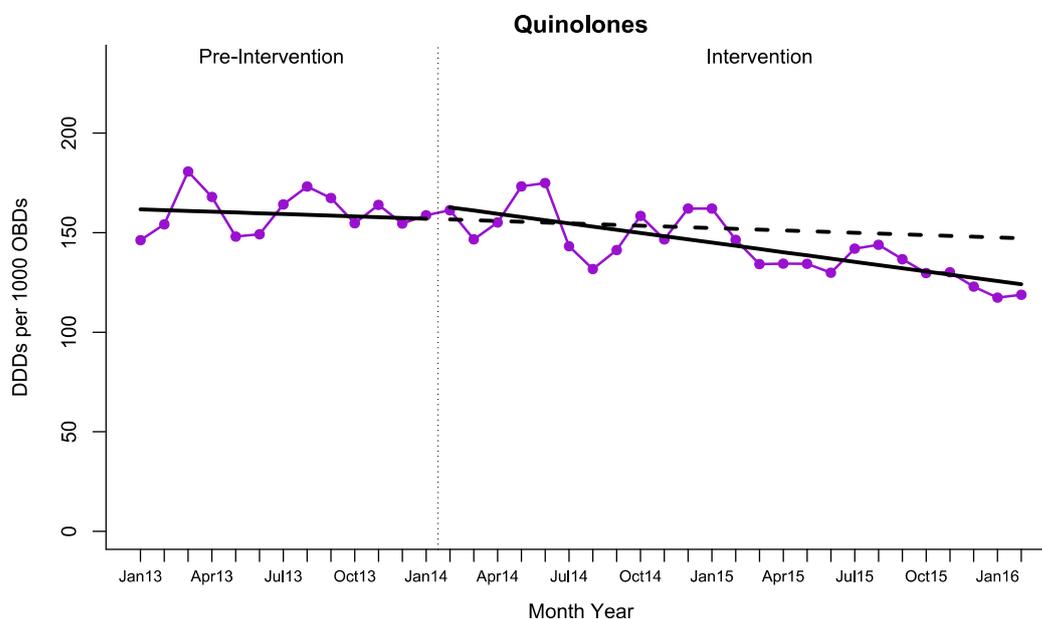


Figura 13. Análisis ITS del consumo de quinolonas

**Línea sólida púrpura:** serie temporal de consumo de quinolonas. **Líneas negras continuas:** tendencias pre-intervención e intervención. **Línea negra discontinua:** tendencia contrafactual (esperada) después de la intervención según los valores previos a la misma. DDDs, dosis diarias definidas; OBDs (occupied bed days)

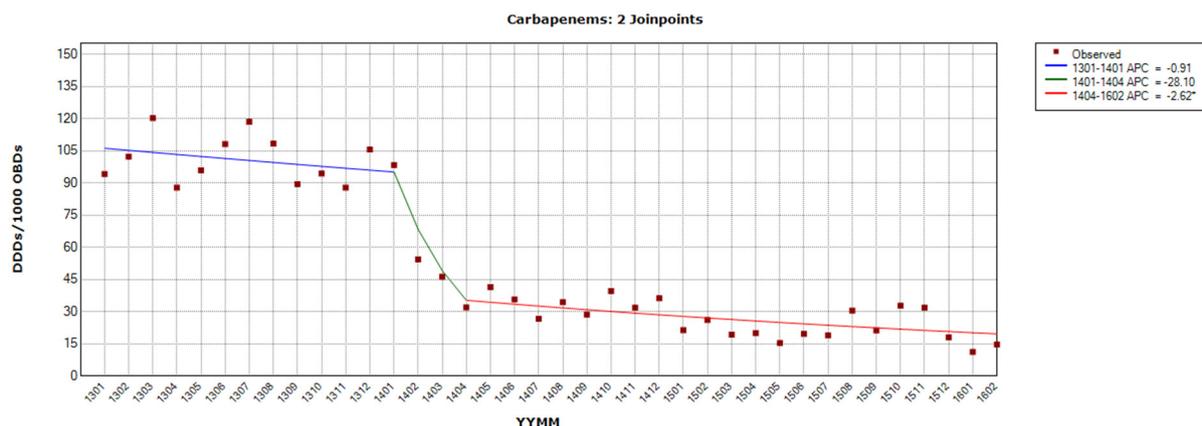
Tomado de López-Viñau *et al.*,<sup>138</sup>

El análisis de regresión joinpoint realizado a cada grupo de antimicrobianos confirma los resultados obtenidos en los análisis ITS (Tabla 13, Figura 14).

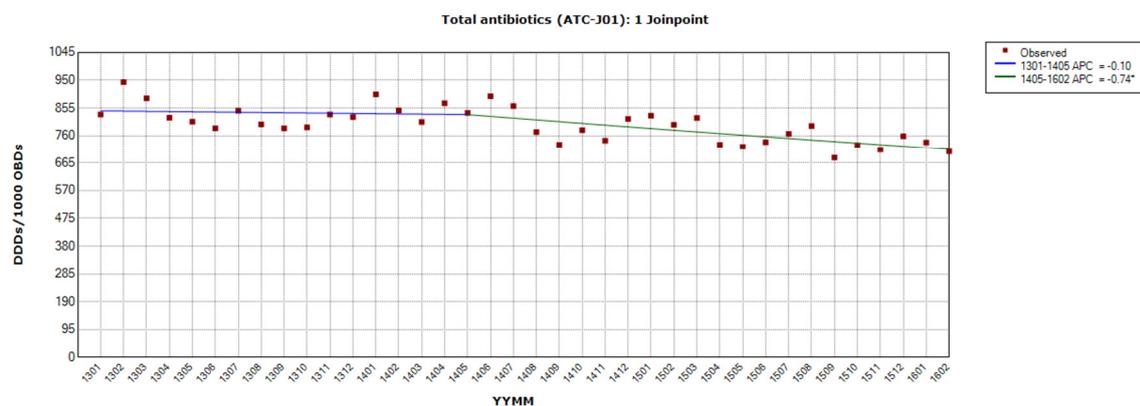
Tabla 13. Análisis Joinpoint del consumo de antimicrobianos

DDDs/1000 Estancias	Tendencia	Punto de	Tendencia de	Punto de	Tendencia de
	Pre-intervención	cambio 1	intervención 1	cambio 2	intervención 2
	PCM [95% IC] (p-valor)	Mes [95% IC] (p-valor)	PCM [95% IC] (p-valor)	Mes [95% IC] (p-valor)	PCM [95% IC] (p-valor)
<b>Grupo ATC- J01</b>	-0.09% [-0.62, 0.43] (p=0.713)	17 [10, 33] (p<0.05)	-0.74% [-1.11, -0.36] (p<0.001)	...	...
<b>Carbapenémicos</b>	-0.91% [-2.80, 1.01] (p=0.339)	13 [11, 14] (p<0.05)	-28.10% [-63.66, 42.24] (p=0.331)	16 [14, 19] (p<0.05)	-2.62% [-4.06, -1.16] (p=0.001)
<b>Cefalosporinas</b>	2.59% [1.49, 3.71] (p<0.001)	16 [11, 28] (p<0.05)	0.17% [-0.39, 0.73] (p=0.550)	...	...
<b><math>\beta</math>-lactámicos con inhibidores de <math>\beta</math>- lactamasa</b>	-2.30% [-3.07, -1.53] (p<0.001)	11 [7, 13] (p<0.05)	6.58% [-6.04, 20.89] (p=0.309)	14 [13, 22] (p<0.05)	-0.05% [-0.25, 0.15] (p=0.606)
<b>Quinolonas</b>	-0.71% [-0.96, -0.46] (p<0.001)	...	...	...	...
<b>Aminoglucósidos</b>	-0.52% [-1.03, -0.01] (p=0.044)	...	...	...	...

PCM: Porcentaje de cambio mensual. IC: intervalo de confianza



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 5 Joinpoints.



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 2 Joinpoints.

Figura 14. Análisis Joinpoint de consumo de carbapenémicos y grupo ATC-J01

Datos presentados como dosis diarias definidas (DDD) mensuales por cada 1000 estancias (OBD).

Tomado de López-Viñau *et al.*<sup>138</sup>

## 2. Bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos (CR-GNB)

### 2.1. Global CR-GNB

La densidad de incidencia de los CR-GNB disminuyó significativamente durante el periodo de intervención, lo que llevó a los dos años del inicio de ésta a alcanzar un -80,46% de incidencia menor de la esperada de no haberse realizado la intervención (Tabla 14, Figura 15).

Tabla 14. Análisis ITS de la densidad de incidencia global de CR-GNB

Constante	Tendencia Pre-intervención	Cambio de nivel tras el inicio de la intervención <sup>a</sup>	Cambio de tendencia <sup>b</sup>	Efecto absoluto <sup>c</sup>	Efecto relativo (%) <sup>c</sup>
1,063	0.002 (-0.025, 0.028)	-0.349 (-0.629,-0.068)	-0.026 (-0.053, 0.002)	-0.915 (-1.743, -0.087)	-80.46 (-90.49, -70.43)

Datos presentados como densidad de incidencia mensual de bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos (CR-GNB) con un intervalo de confianza del 95%. a Aumento o disminución en el primer mes tras el inicio del periodo de intervención con respecto al valor esperado. b Cambio en la pendiente para el periodo de intervención. c Diferencia absoluta o porcentual entre el valor esperado según la tendencia antes de la intervención y la tendencia dos años después del inicio de la intervención.

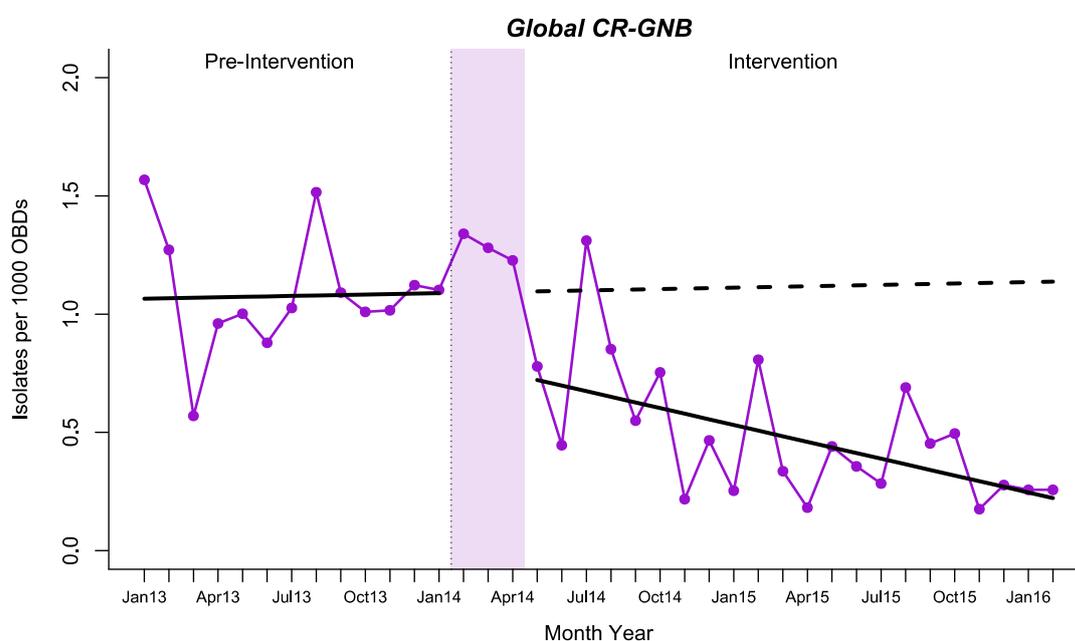


Figura 15. Análisis ITS de la densidad de incidencia global de CR-GNB

**Línea sólida púrpura:** serie temporal. **Líneas negras continuas:** tendencias pre-intervención e intervención. **Línea negra discontinua:** tendencia contrafactual (esperada) después de la intervención según los valores previos a la misma. OBDS (occupied bed days)-

Tomado de López-Viñau *et al.* <sup>138</sup>

## 2.2. *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos (CR-Kp)

El efecto de la intervención fue especialmente marcado en CR-Kp. La tendencia creciente observada en el periodo pre-intervención se revirtió hacia una intensa tendencia decreciente durante la intervención (Tabla 15, Figura 16), mostrando un -91,15% de incidencia menor de la esperada dos

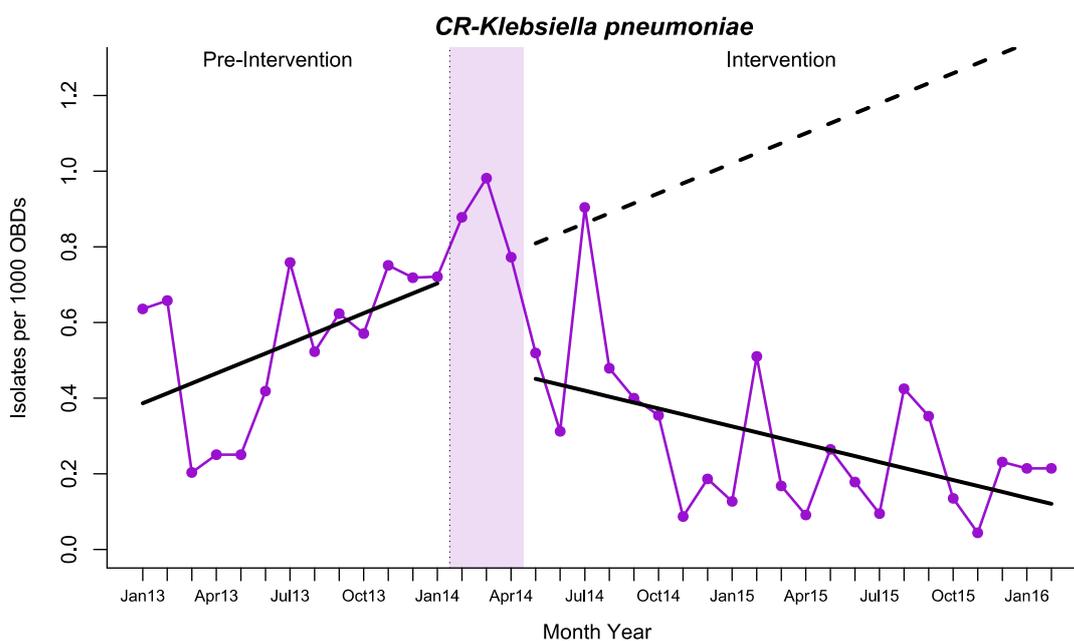
años después de iniciar el programa, lo que supone una reducción absoluta de -1,244 casos por cada 1000 estancias.

La proporción anual de CR- *Kp* durante todo el periodo de estudio se muestra en la **Tabla 16**.

**Tabla 15. Análisis ITS de la densidad de incidencia de CR-*Kp***

Constante	Tendencia Pre-intervención	Cambio de nivel tras el inicio de la intervención <sup>a</sup>	Cambio de tendencia <sup>b</sup>	Efecto absoluto <sup>c</sup>	Efecto relativo (%) <sup>c</sup>
0.359	0.026 (0.0007, 0.052)	-0.316 (-0.609, -0.022)	-0.042 (-0.070, -0.014)	-1.244 (-2.060, -0.427)	-91.15 (-105.5, -76.76)

Datos presentados como densidad de incidencia mensual de CR-*Kp* con un intervalo de confianza del 95%. a Aumento o disminución en el primer mes tras el inicio del periodo de intervención con respecto al valor esperado. b Cambio en la pendiente para el periodo de intervención. c Diferencia absoluta o porcentual entre el valor esperado según la tendencia antes de la intervención y la tendencia dos años después del inicio de la intervención.



**Figura 16. Análisis de series temporales interrumpidas de la densidad de incidencia de CR-*Kp***

**Línea sólida púrpura:** serie temporal. **Líneas negras continuas:** tendencias pre-intervención e intervención. **Línea negra discontinua:** tendencia contrafactual (esperada) después de la intervención según los valores previos a la misma. OBDS (occupied bed days)

Tomado de López-Viñau *et al.*<sup>138</sup>

Tabla 16. Proporción anual de CR- *Kp*

Año	Número de aislamientos <i>K. pneumoniae</i>	Número de aislamientos CR- <i>Kp</i>	Porcentaje de resistencias (%)
2013	222	142	64%
2014	249	146	58.6%
2015	160	57	35.6%
2016*	27	10	37%

\*Los datos de 2016 corresponden únicamente a los meses incluidos en el periodo de estudio: enero y febrero.

### 2.3. Otras Enterobacterias resistentes a carbapenémicos

#### *Escherichia coli* resistente a carbapenémicos (CR- *E. coli*)

Al igual que en el caso de CR-*Kp*, el efecto de la intervención también fue muy acusado en CR-*E. coli*, aunque este microorganismo presentó una menor incidencia que CR-*Kp* en todo el periodo de estudio. La tendencia creciente observada en el periodo pre-intervención se revirtió hacia una intensa tendencia decreciente durante la intervención (Tabla 17, Figura 17), mostrando un -89.93% de incidencia menor de la esperada dos años después de iniciar el programa, lo que supuso una reducción absoluta de -0,207 casos por cada 1000 estancias.

La proporción anual de CR-*E. coli* durante todo el periodo de estudio se muestra en la Tabla 18.

Tabla 17. Análisis ITS de la densidad de incidencia de CR-*E. coli*

Constante	Tendencia Pre-intervención	Cambio de nivel tras el inicio de la intervención <sup>a</sup>	Cambio de tendencia <sup>b</sup>	Efecto absoluto <sup>c</sup>	Efecto relativo (%) <sup>c</sup>
0.061	0.004 (-0.0009, 0.009)	-0.060 (-0.121, 0.0006)	-0.007 (-0.012, -0.0008)	-0.207 (-0.376, -0.039)	-89.93 (-107.0, -72.83)

Datos presentados como densidad de incidencia mensual de CR-*E. coli* con un intervalo de confianza del 95%. a Aumento o disminución en el primer mes tras el inicio del periodo de intervención con respecto al valor esperado. b Cambio en la pendiente para el periodo de intervención. c Diferencia absoluta o porcentual entre el valor esperado según la tendencia antes de la intervención y la tendencia dos años después del inicio de la intervención.

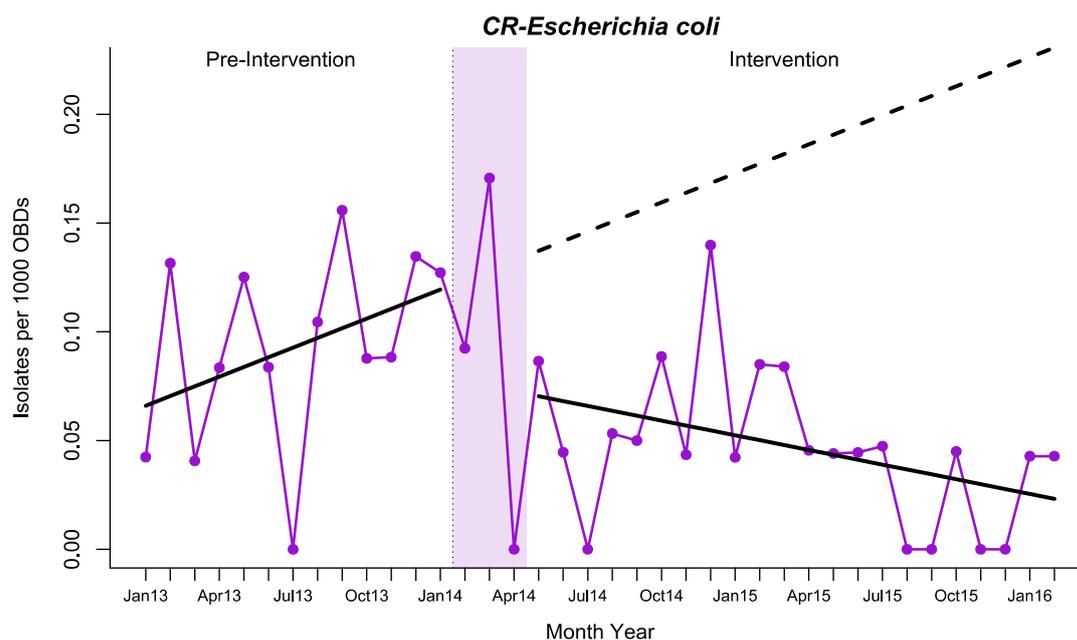


Figura 17. Análisis ITS de la densidad de incidencia de CR-*E. coli*

Línea sólida púrpura: serie temporal. Líneas negras continuas: tendencias pre-intervención e intervención. Línea negra discontinua: tendencia contrafactual (esperada) después de la intervención según los valores previos a la misma. OBDs (occupied bed days).

Tomado de López-Viñau *et al.*<sup>138</sup>

Tabla 18. Proporción anual de CR-*E. coli*

Año	Número de aislamientos <i>E. coli</i>	Número de aislamientos CR- <i>E. coli</i>	Porcentaje de resistencias (%)
2013	393	24	6.1%
2014	355	20	5.6%
2015	326	10	3.1%
2016*	36	2	5.6%

\*Los datos de 2016 corresponden únicamente a los meses incluidos en el periodo de estudio: enero y febrero.

La incidencia de las demás Enterobacterias resistentes a carbapenémicos analizadas (*P. mirabilis*, *K. aerogenes* y *E. cloacae*) se mantuvo estable durante el periodo de estudio. La marcada reducción observada en el global de “otras Enterobacterias” está justificada por la marcada reducción de la incidencia observada en *E. coli*, como se ha mencionado anteriormente (Tabla 19, Figura 18).

Tabla 19. Análisis ITS de la densidad de incidencia de otras Enterobacterias resistentes a carbapenémicos

Microorganismo	Constante	Tendencia Pre-intervención	Cambio de nivel tras el inicio de la intervención <sup>a</sup>	Cambio de tendencia <sup>b</sup>	Efecto absoluto <sup>c</sup>	Efecto relativo (%) <sup>c</sup>
Otras Enterobacterias (global)	0.137	0.001 (-0.003, 0.005)	-0.053 (-0.094, -0.013)	-0.004 (-0.008, 0.0005)	-0.133 (-0.257, -0.008)	-75.11 (-85.64, -64.58)
<i>CR-E. coli</i>	0.061	0.004 (-0.0009, 0.009)	-0.060 (-0.121, 0.0006)	-0.007 (-0.012, -0.0008)	-0.207 (-0.376, -0.039)	-89.93 (-107.0, -72.83)
<i>CR-P. mirabilis</i>	0.023	-0.0001 (-0.003, 0.003)	-0.006 (-0.044, 0.031)	-0.0002 (-0.003, 0.003)	-0.011 (-0.109, 0.088)	-60.07 (-279.2, 159.1)
<i>CR-K. aerogenes</i> / <i>CR-E. cloacae</i>	0.015	0.0004 (-0.002, 0.003)	-0.006 (-0.029, 0.017)	-0.0007 (-0.003, 0.002)	-0.022 (-0.096, 0.051)	-68.72 (-113.52, -23.92)

Datos presentados como densidad de incidencia mensual de Enterobacterias resistentes a carbapenémicos con un intervalo de confianza del 95%. a Aumento o disminución en el primer mes tras el inicio del periodo de intervención con respecto al valor esperado. b Cambio en la pendiente para el periodo de intervención. c Diferencia absoluta o porcentual entre el valor esperado según la tendencia antes de la intervención y la tendencia dos años después del inicio de la intervención.

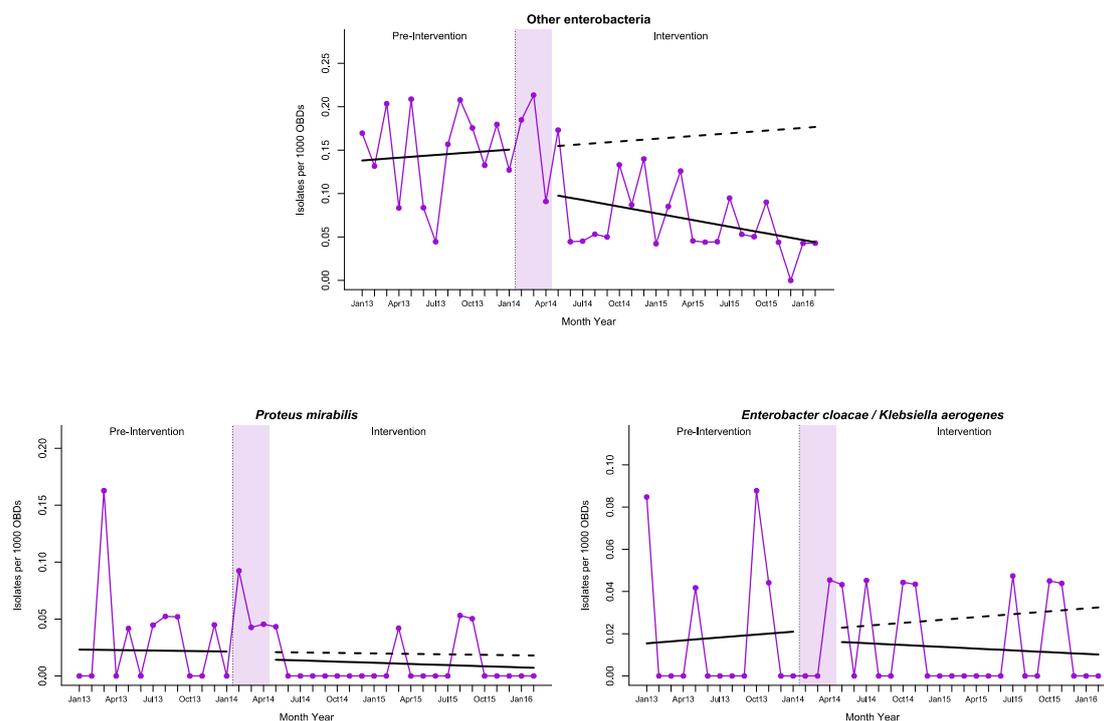


Figura 18. Análisis ITS de la densidad de incidencia de otras Enterobacterias (global), *CR-P. mirabilis* y *CR-E. cloacae / K. aerogenes*

**Línea sólida púrpura:** serie temporal. **Líneas negras continuas:** tendencias pre-intervención e intervención. **Línea negra discontinua:** tendencia contrafactual (esperada) después de la intervención según los valores previos a la misma. OBDs (occupied bed days)

Tomado de López-Viñau *et al.*<sup>138</sup>

## 2.4. *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

La densidad de incidencia de CR-*P. aeruginosa* y CR-*A. baumannii* mostró una tendencia a la baja ya observada desde el periodo pre-intervención, sin presentar cambios que pudieran estar asociados a la intervención (Tabla 20, Figura 19).

Tabla 20. Análisis ITS de la densidad de incidencia de CR-*P. aeruginosa* y CR-*A. baumannii*

Microorganismo	Constante	Tendencia Pre-intervención	Cambio de nivel tras el inicio de la intervención <sup>a</sup>	Cambio de tendencia <sup>b</sup>	Efecto absoluto <sup>c</sup>	Efecto relativo (%) <sup>c</sup>
CR- <i>P. aeruginosa</i>	0.258	-0.011 (-0.019, -0.003)	0.079 (-0.002, 0.161)	0.008 (-0.0004, 0.017)	0.260 (0.0009, 0.520)	-146.5 (-263.2, -29.84)
CR- <i>A. baumannii</i>	0.333	-0.016 (-0.023, -0.010)	-0.025 (-0.088, 0.037)	0.014 (0.007, 0.020)	0.283 (0.089, 0.477)	-96.25 (-110.9, -81.64)

Datos presentados como densidad de incidencia mensual, con un intervalo de confianza del 95%. a Aumento o disminución en el primer mes tras el inicio del periodo de intervención con respecto al valor esperado. b Cambio en la pendiente para el periodo de intervención. c Diferencia absoluta o porcentual entre el valor esperado según la tendencia antes de la intervención y la tendencia dos años después del inicio de la intervención.

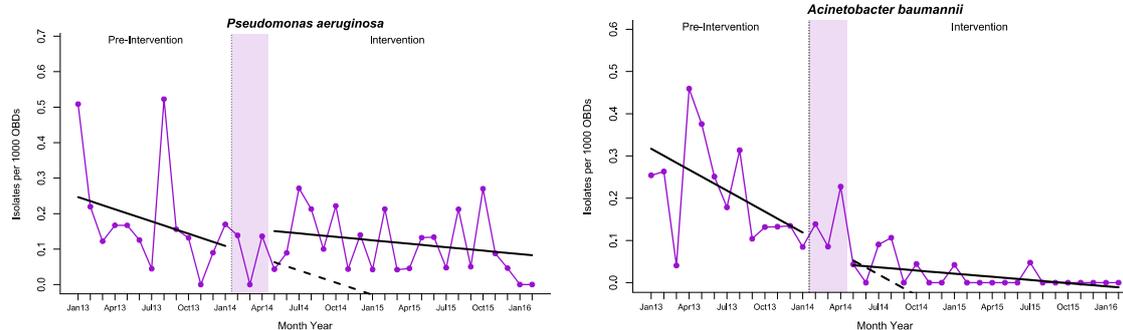


Figura 19. Análisis de series temporales interrumpidas de la densidad de incidencia de CR-*P. aeruginosa* y CR-*A. baumannii*

Línea sólida púrpura: serie temporal. Líneas negras continuas: tendencias pre-intervención e intervención. Línea negra discontinua: tendencia contrafactual (esperada) después de la intervención según los valores previos a la misma. OBDs (occupied bed days)

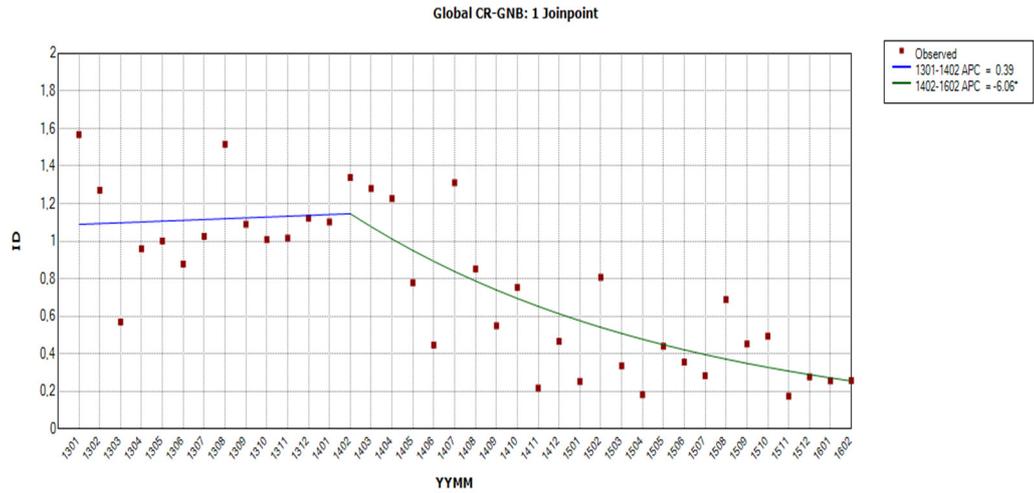
Tomado de López-Viñau *et al.*<sup>138</sup>

El análisis joinpoint de regresión segmentada realizado a cada CR-GNB confirma los resultados obtenidos en las series temporales (Tabla 21, Figura 20), detectando puntos de cambio significativos tras el inicio de la intervención en el global de CR-GNB, CR-*Kp* y CR-*E. coli*, permaneciendo el resto de microorganismos sin cambios de tendencia significativos durante el periodo de intervención.

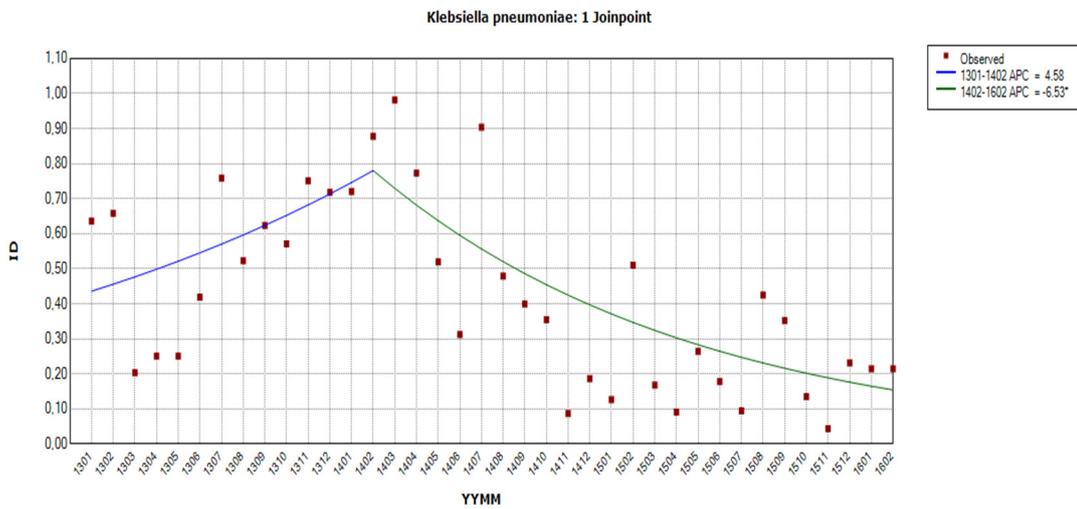
Tabla 21. Análisis Joinpoint de la densidad de incidencia de CR-GNB

Densidad de Incidencia	Tendencia Pre-intervención	Punto de cambio 1	Tendencia de intervención 1	Punto de cambio 2	Tendencia de intervención 2
	PCM [95% IC] (p-valor)	Mes [95% IC] (p-valor)	PCM [95% IC] (p-valor)	Mes [95% IC] (p-valor)	PCM [95% IC] (p-valor)
<b>Global CR-GNB</b>	0.39% [-2.91, 3.80] (p=0.81)	14 [10, 17] (p<0.05)	-6.06% [-7.81, -4.27] (p<0.001)	...	...
<b>CR-<i>kp</i></b>	4.58% [-0.58, 10] (p=0.081)	14 [10, 18] (p<0.05)	-6.53% [-8.91, -4.09] (p<0.001)	...	...
<b>Otras CR-Enterobacterias</b>	1.43% [-1.63, 4.59] (p=0.350)	15 [3, 18] (p<0.05)	-18.89% [-76.48, 179.66] (p=0.732)	18 [8, 36] (p<0.05)	-2.37% [-5.33, 0.69] (p=0.123)
<b>CR-<i>E. coli</i></b>	3.55% [0.59, 6.59] (p=0.019)	15 [3, 17] (p<0.05)	-16.90%	18 [6, 36] (p<0.05)	-2.56% [-5.42, 0.39] (p=0.086)
<b>CR-<i>P. mirabilis</i></b>	-2.36% [-3.79, -0.89] (p=0.002)	...	...	...	...
<b>CR-<i>K. aerogenes/ E. cloacae</i></b>	-1.65% [-2.35, -0.94] (p<0.001)	...	...	...	...
<b>CR-<i>P. aeruginosa</i></b>	-2.41% [-3.82, -0.97] (p=0.002)	...	...	...	...
<b>CR-<i>A. baumannii</i></b>	-7.03% [-8.78, -5.25] (p<0.001)	...	...	...	...

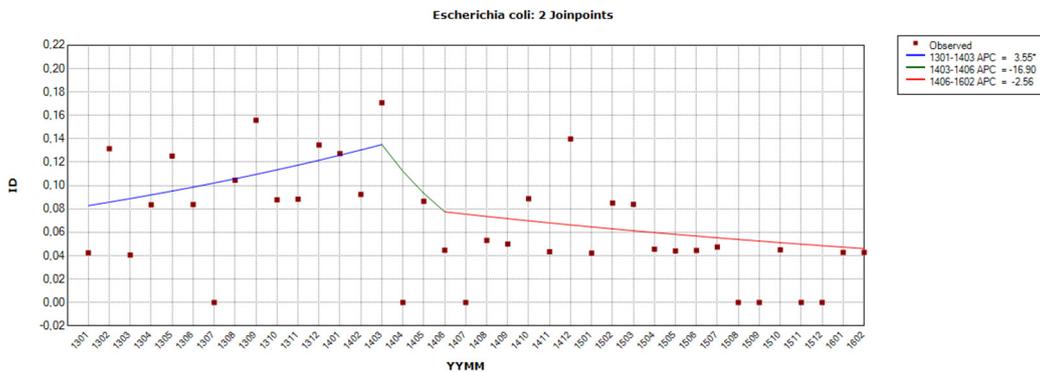
CR-GNB: bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos. PCM: Porcentaje de cambio mensual. IC: intervalo de confianza



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 1 Joinpoint.



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 1 Joinpoint.



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 2 Joinpoints.

**Figura 20. Análisis joinpoint de la densidad de incidencia de CR-GNB global, CR-*Kp* y CR-*E. coli*.**

Datos presentados como densidad de incidencia (DI) mensual de resistencias. YYMM: año, mes.

Tomado de López-Viñau *et al.*<sup>138</sup>

### 3. Mortalidad de procesos centinela

Con relación a la seguridad del programa, la tasa bruta de mortalidad a los 14 días tras el diagnóstico de procesos centinela se mantuvo estable a lo largo del periodo de estudio, sin mostrar cambios significativos relacionados con la intervención (Tabla 22, Figura 21).

Tabla 22. Análisis ITS de los cambios en la tasa de supervivencia de procesos centinela

Constante	Tendencia Pre-intervención	Cambio de nivel tras el inicio de la intervención <sup>a</sup>	Cambio de tendencia <sup>b</sup>	Efecto absoluto <sup>c</sup>	Efecto relativo (%) <sup>c</sup>
0.103	-0.004 (-0.009, 0.001)	-0.010 (-0.057, 0.036)	0.004 (-0.0006, 0.009)	0.105 (-0.061, 0.272)	-190.9 (-612.4, 230.6)

Datos presentados como tasa bruta de mortalidad mensual con un intervalo de confianza del 95%. a Aumento o disminución en el primer mes tras el inicio del periodo de intervención con respecto al valor esperado. b Cambio en la pendiente para el periodo de intervención. c Diferencia absoluta o porcentual entre el valor esperado según la tendencia de la tasa bruta de mortalidad antes de la intervención y la tendencia dos años después del inicio de la intervención.

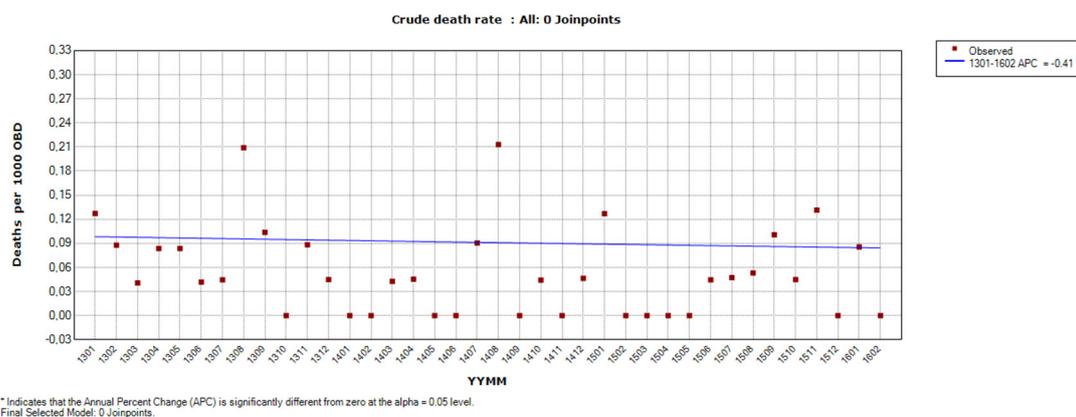


Figura 21. Análisis joinpoint de la tasa de mortalidad bruta a los 14 días

OBDs: occupied bed days (estancias). YYMM: año/mes

Tomado de López-Viñau *et al.*<sup>138</sup>

## 4. Análisis de los factores relacionados con la incidencia de CR-GNB

### 4.1. Medidas de control de la infección

Las tendencias de los indicadores de control de la infección se mantuvieron estables. Así, los análisis ITS y joinpoint mostraron que la proporción de cumplimiento de higiene de manos no presentó ningún cambio de tendencia durante el periodo de estudio (Tabla 23, Figura 22). Además, se observó un correcto aislamiento de contacto en todos los casos estudiados.

#### Porcentaje de cumplimiento de higiene de manos

Tabla 23. Análisis ITS de los cambios en el cumplimiento de higiene de manos

Constante	Tendencia Pre-intervención	Cambio de nivel tras el inicio de la intervención <sup>a</sup>	Cambio de tendencia <sup>b</sup>	Efecto absoluto <sup>c</sup>	Efecto relativo (%) <sup>c</sup>
67.14	-0.308 (-0.576, -0.040)	1.085 (-1.145, 3.314)	0.014 (-0.240, 0.268)	1.432 (-6.657, 9.520)	2.583 (-12.48, 17.65)

Datos presentados como cumplimiento mensual de la higiene de las manos con un intervalo de confianza del 95%. **a** Aumento o disminución en el primer mes después del inicio del período de intervención con respecto al valor esperado. **b** Cambio en la pendiente para el período de intervención. **c** Diferencia absoluta o porcentual entre el valor esperado según la tendencia del cumplimiento de la higiene de las manos antes de la intervención y la tendencia dos años después del inicio de la intervención.

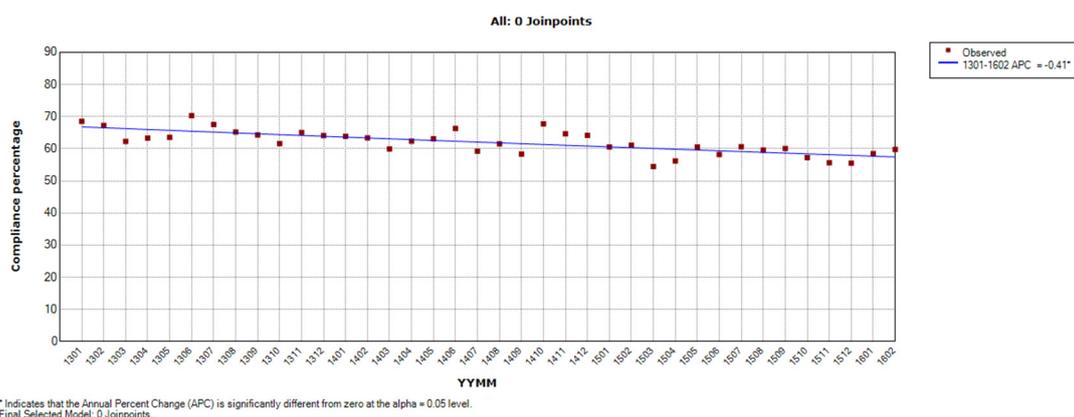


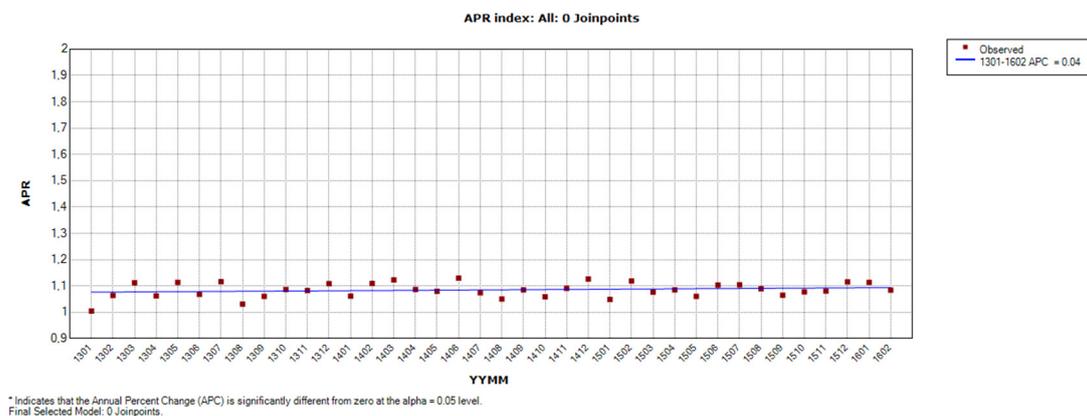
Figura 22. Análisis joinpoint del porcentaje de cumplimiento de higiene de manos

YYMM: año/mes

Tomado de López-Viñau *et al.*<sup>138</sup>

## 4.2. Complejidad hospitalaria

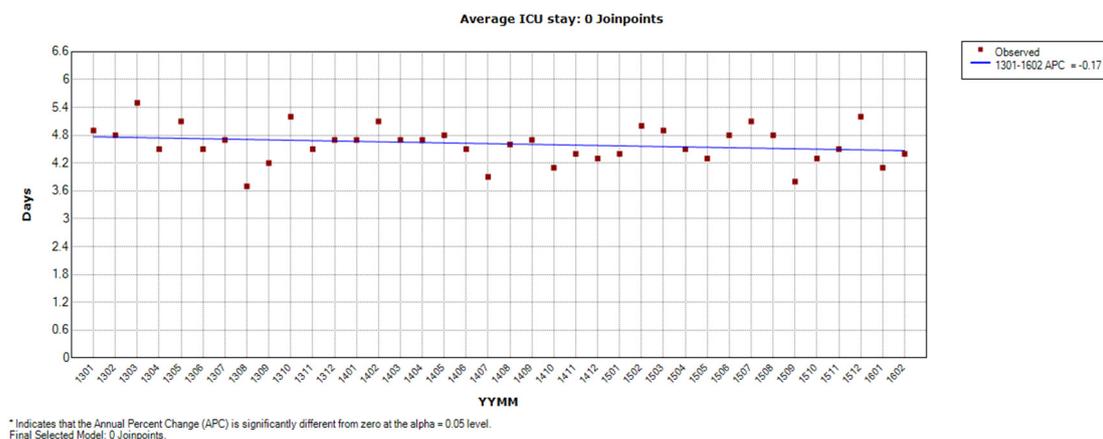
El análisis de regresión joinpoint mostró que todos los indicadores de complejidad hospitalaria presentaron una tendencia estable durante todo el periodo de estudio, excepto el número de trasplantes de órgano sólido, que aumentó progresivamente a lo largo del periodo de estudio (Figuras 23-26).



**Figura 23. Análisis joinpoint del índice "All-Patient Refined Diagnosis-Related Groups" (APR-DRGs)**

YYMM: año, mes.

Tomado de López-Viñau *et al.*<sup>138</sup>



**Figura 24. Análisis joinpoint del número de estancias en UCI**

YYMM: año, mes.

Tomado de López-Viñau *et al.*<sup>138</sup>

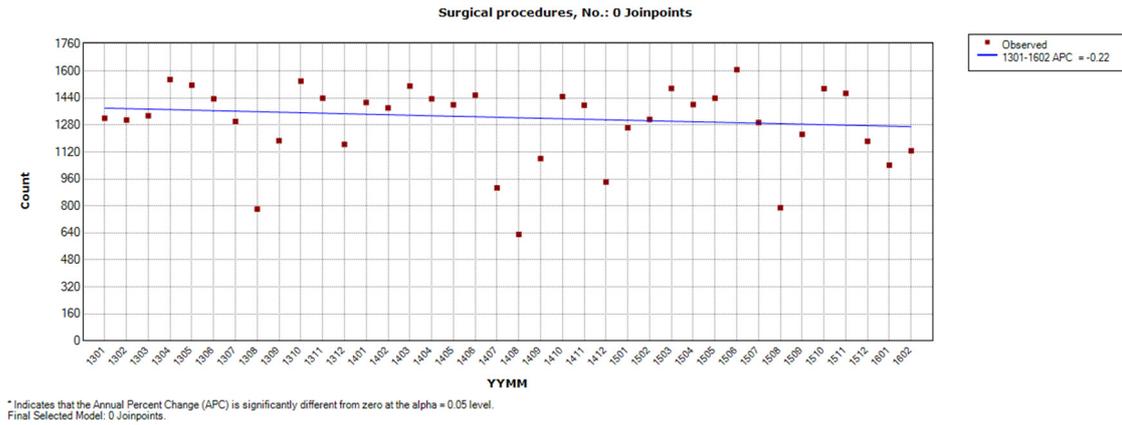


Figura 25. Análisis joinpoint del número de procedimientos quirúrgicos

YYMM: año, mes.

Tomado de López-Viñau *et al.*<sup>138</sup>

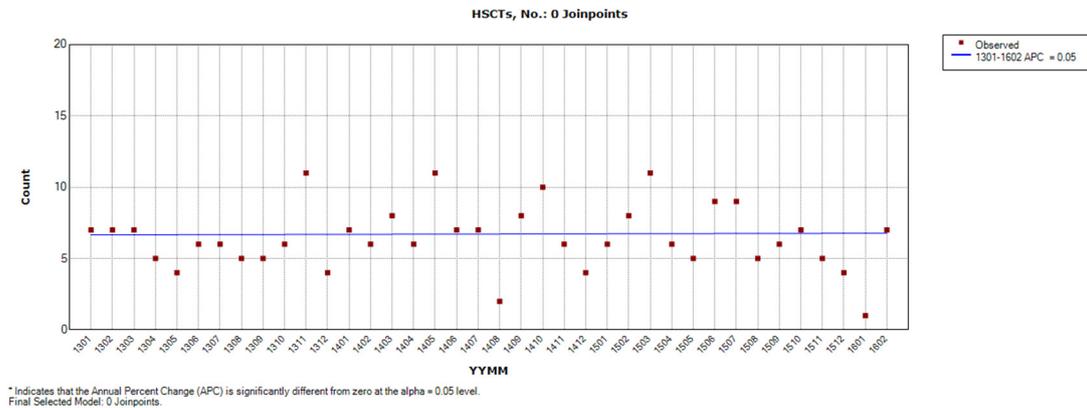
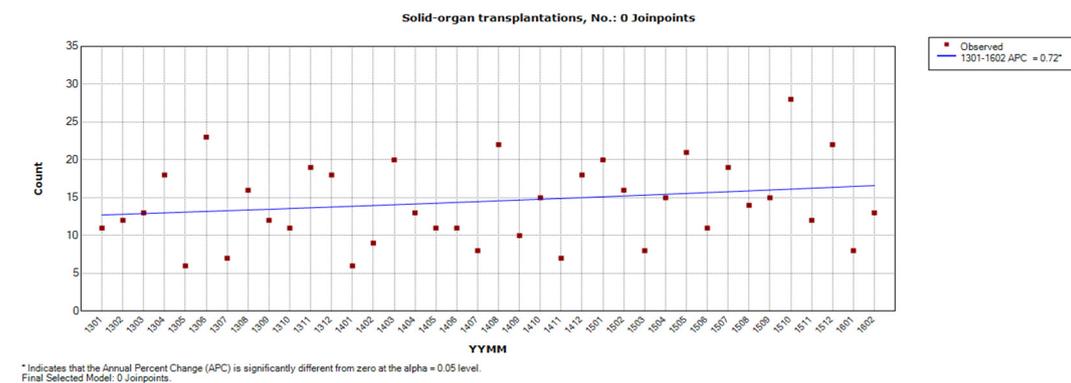


Figura 26. Análisis joinpoint del número de trasplantes de órgano sólido (TOS) y de células madre hematopoyéticas (TH).

YYMM: año, mes.

Tomado de López-Viñau *et al.*<sup>138</sup>



## 5. Evaluación de la aceptación del programa

Se distribuyeron 300 cuestionarios a diferentes facultativos de distintos servicios, cuya cumplimentación era anónima y voluntaria. Fueron completados 282 cuestionarios (94%). De ellos, 278 (98,6%) conocían el programa, a 275 (97,5%) les pareció útil y 276 (97,9%) declararon estar satisfechos con su implementación.



## Discusión



Se están desarrollando pocos agentes antibacterianos para los microorganismos gramnegativos, por lo que preservar la eficacia de los que están actualmente disponibles es una estrategia necesaria en el manejo de la resistencia antimicrobiana. El uso excesivo de carbapenémicos es uno de los factores de riesgo determinantes en la propagación de CR-GNB. Las infecciones causadas por estos microorganismos presentan pocas opciones terapéuticas debido a la co-resistencia hacia múltiples grupos de antimicrobianos, lo que conlleva a una elevada tasa de mortalidad que en algunos estudios supera el 50%<sup>78</sup>. Actualmente, la incidencia de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos (CR-Kp) en España es especialmente preocupante, mostrando una tendencia creciente en los últimos años<sup>6</sup>. Para hacer frente a este problema, se ha fomentado la implantación de programas de optimización de antimicrobianos (PROA) que promuevan el uso prudente de los antibióticos y ayuden a reducir la aparición y propagación de resistencias a los mismos. Sin embargo, aunque existe evidencia suficiente sobre el efecto positivo de estos programas en la mejora del uso de antimicrobianos, el impacto sobre la incidencia de resistencias sigue sin estar claro, siendo necesario un mayor número de estudios bien diseñados que evalúen esta compleja relación<sup>117,123,139</sup>. El trabajo presentado en esta Tesis Doctoral está basado en la hipótesis de que un conjunto de intervenciones dirigidas a las prácticas de prescripción de antimicrobianos podría ser útil para reducir sustancialmente la incidencia de infecciones/colonizaciones por CR-GNB en un hospital con una alta endemia de estos microorganismos, sin afectar a la tasa de mortalidad, y con una buena aceptación por parte de los prescriptores.

A continuación, se procede a la discusión de los resultados obtenidos en este estudio, destacando las limitaciones a tener en cuenta.

### Consumo de carbapenémicos

En las últimas décadas, en respuesta al incremento de la incidencia de microorganismos productores de BLEE, se ha registrado un incremento considerable del consumo de carbapenémicos en todo el mundo. Según el informe español de prevalencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y comunitaria y uso de antimicrobianos en hospitales de agudos (estudio EPINE-EPPS 2021), los carbapenémicos son el cuarto grupo de antimicrobianos más utilizado en los hospitales españoles (8,86%), siendo meropenem el más común (6.61%)<sup>140</sup>. Teniendo en cuenta que el uso excesivo de este grupo de antimicrobianos es uno de los factores de riesgo más importantes que favorece la selección y propagación de CR-GNB, estos datos refuerzan la necesidad de desarrollar en nuestro país intervenciones dirigidas a prevenir el abuso de carbapenémicos como medida para frenar los brotes de CR-GNB, que son cada vez más frecuentes en nuestro medio.

El principal mecanismo de resistencia a los carbapenémicos es la presencia de una carbapenemasa codificada en plásmidos, lo cual favorece su diseminación. Cuando estos plásmidos de resistencia se transfieren y replican en un nuevo huésped bacteriano, la presencia de antimicrobianos creará una presión selectiva artificial que favorece la aparición de poblaciones bacterianas portadoras de tales plásmidos de resistencia, proporcionando así a los clones de alto riesgo la oportunidad de convertirse en colonizadores intestinales exitosos y causar infecciones. Sin embargo, en ausencia de antimicrobianos, el plásmido de resistencia puede ser retenido sólo transitoriamente por la bacteria si es inestable dentro del huésped y altera su *fitness* bacteriana<sup>141</sup>.

En nuestro hospital, el clon ST512 de *K. pneumoniae* originó un importante brote a partir de un caso importado en 2012. Éste fue el primer brote notificado en España ocasionado por el clon ST512 de *K. pneumoniae* productor de KPC-3, causando una mortalidad del 30%<sup>51</sup>. Aunque se tomaron varias medidas, el brote evolucionó hasta convertirse en una situación endémica. Teniendo en cuenta lo anterior, el uso excesivo de carbapenémicos podría facilitar la selección de CR-GNB en pacientes con colonización franca detectable en estudios de colonización o en poblaciones minoritarias seleccionadas con estos agentes.

Los programas de optimización de antimicrobianos están en una posición única para hacer frente a este problema, estableciendo directrices institucionales dirigidas a instaurar un tratamiento antibiótico óptimo. Por ejemplo, para evitar el uso excesivo de carbapenémicos, se han propuesto como alternativas otros antibióticos en el tratamiento de infecciones por Enterobacterias productoras de BLEE<sup>75,142</sup>. Así, la evidencia disponible sugiere el tratamiento con piperacilina-tazobactam en infecciones no severas (incluyendo bacteriemias), tanto de origen urinario como no urinario, fosfomicina en las ITU menos graves (incluyendo ITU complicada y bacteriemias), amoxicilina-clavulánico en ITU no graves por su posibilidad de administración oral, y en ITU por BLEE no bacteriémica tratamiento oral con fosfomicina-trometamol, ciprofloxacino o cotrimoxazol.

Basándonos en los resultados favorables que obtuvo el programa PROVAUR en un estudio previo<sup>128</sup> y considerando el elevado consumo de carbapenémicos registrado en nuestro centro, en 2014 se llevó a cabo una adaptación de este programa de base educativa y restrictiva para optimizar el uso de este grupo de antimicrobianos. Para ello, se actualizaron las directrices para el uso de carbapenémicos en base a la epidemiología local y la revisión de la mejor evidencia disponible y se elaboró un formulario de prescripción normalizado según las indicaciones aprobadas institucionalmente. Esta medida restrictiva se complementó con una entrevista personal de validación de la prescripción entre el médico

prescriptor y un especialista del equipo de antimicrobianos en la cual revisaban conjuntamente el caso y analizan la idoneidad de la prescripción y las alternativas terapéuticas.

Tras la implantación del PROVAUR, observamos una reducción muy acusada del consumo de carbapenémicos, de manera que al mes del inicio de la intervención se alcanzó un descenso absoluto de 60,32 DDD por cada 1000 estancias, logrando a los dos años una reducción de más del 80%. Esta intensa reducción del consumo de carbapenémicos pone de manifiesto no sólo la eficacia del programa, sino el elevado consumo que presentaba nuestro centro antes de la intervención. Según los datos recogidos en el informe PIRASOA<sup>114</sup>, el consumo de meropenem en el HURS durante el primer trimestre de 2014 fue sustancialmente superior al consumo medio registrado del total de hospitales andaluces de igual complejidad (84 *vs.* 58,67 DDD/1000 estancias). En el primer trimestre de 2016, dos años después de la implantación del programa, logramos reducir este consumo a valores situados por debajo del valor medio del total de hospitales andaluces (12.36 *vs.* 42.88 DDD/1000 estancias)<sup>143</sup>.

Respecto a las medidas de intervención de los PROA, existe evidencia disponible sobre la eficacia de medidas tanto educativas como restrictivas en la reducción del uso de carbapenémicos<sup>144-147</sup>. Ambas tienen sus ventajas y limitaciones, siendo recomendable diseñar estrategias individualizadas, incluso una combinación de ambas, en función de los problemas detectados y de los recursos disponibles en cada centro. Generalmente las medidas restrictivas son rápidamente efectivas, siendo de gran utilidad en situaciones como brotes epidémicos en las que existe una urgente necesidad de cambio. Sin embargo, su efecto suele atenuarse con el tiempo. Por el contrario, las intervenciones no impositivas dirigidas a mejorar la formación de los prescriptores suelen ser más duraderas, aunque su efecto no es tan inmediato como el observado con las medidas restrictivas. También se ha demostrado que cuando se emplea una intervención de tipo restrictivo, la adición de medidas no impositivas mejora significativamente y hacen más duraderos los resultados en comparación con las intervenciones meramente restrictivas<sup>117</sup>. Nuestro programa dirigido a la optimización del uso de carbapenémicos empleó una medida restrictiva con el objetivo de alcanzar un rápido descenso en el consumo y una medida educativa para incidir en la formación de los prescriptores acerca del buen uso de antimicrobianos. Consideramos que es la combinación de ambas medidas lo que ha permitido mantener el consumo reducido hasta el final del periodo de estudio.

## Resistencias

Aunque existe amplia bibliografía que acredita el efecto positivo de los PROA en la mejora del uso de antimicrobianos y en los últimos años se ha incrementado considerablemente el número de publicaciones sobre este tipo de programas<sup>117,128,144,145,147-150</sup>, las revisiones sistemáticas y meta análisis

recientes aún no han encontrado evidencias sólidas sobre su eficacia en la reducción de la resistencia antimicrobiana. Esto se debe en parte al escaso número de estudios que evalúan esta relación, muchos de los cuales presentan una calidad de diseño deficiente. Además, los estudios disponibles muestran una gran heterogeneidad con relación al ámbito de estudio, la metodología empleada y los resultados obtenidos, los cuales en ocasiones son contradictorios, dificultando la obtención de conclusiones sólidas<sup>117,123,139,151,152</sup>. En este contexto, aunque diversas estrategias dirigidas a optimizar el uso de carbapenémicos han logrado reducir su consumo, sólo en algunos estudios se ha encontrado una reducción secundaria de CR-GNB. Un estudio realizado en una unidad de cuidados intensivos registró una reducción en el consumo de carbapenémicos y en la resistencia a imipenem entre los aislados de *K. pneumoniae* tras la aplicación de un PROA basado en la restricción de antibióticos y auditoría<sup>153</sup>. Otro estudio realizado en un hospital italiano de 1200 camas (excluyendo las unidades de urgencias y UCI) alcanzó una reducción significativa tanto del consumo de carbapenémicos como de la incidencia de infecciones por CR-*Kp* tras la aplicación de un PROA educativo y semirrestrictivo<sup>145</sup>. Por el contrario, Faraone *et al.* aplicaron un PROA educativo y restrictivo dirigido a carbapenémicos en una unidad de medicina interna que, si bien logró alcanzar una reducción significativa de su consumo, no alteró la incidencia de infecciones por CR-*Kp* y la prevalencia de aislados invasivos por CR-*Kp* disminuyó pero no de forma significativa<sup>144</sup>. A diferencia de los estudios anteriores, nuestro programa se llevó a cabo en todas las unidades de hospitalización de adultos, incluida la UCI, donde la estancia de los pacientes se ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo de CR-GNB<sup>55</sup>.

Recientemente, un estudio multicéntrico realizado en siete hospitales españoles registró tras la implantación de un PROA educativo un descenso medio trimestral de 1,5% del consumo global de carbapenémicos y una reducción de la DI de CR-*A. baumannii*, si bien la DI de CR-*P. aeruginosa* y del global de CR-GNB se mantuvo estable y la DI de enterobacterias resistentes a carbapenémicos mostró un aumento sostenido a lo largo del periodo de estudio<sup>146</sup>. En nuestro trabajo, los resultados obtenidos en los análisis de series temporales mostraron un marcado impacto ecológico positivo sobre la incidencia global de CR-GNB, y especialmente en CR-*kp* y CR-*E. coli*. Tras dos años del inicio del programa, la DI global de CR-GNB fue un 80,4% menor de la esperada de no haberse realizado la intervención. En CR-*Kp*, la tendencia creciente observada en el periodo pre-intervención se revirtió hacia una acusada tendencia decreciente durante la intervención, mostrando a los dos años un 91,15% de incidencia menor de la esperada en ausencia de la intervención. Al igual que en el caso de CR-*Kp*, el efecto de la intervención también fue muy acusado en CR-*E. coli*, aunque este microorganismo presentó menor incidencia a lo largo del periodo de estudio en comparación con CR-*kp*.

Con relación a la DI de CR-*P. aeruginosa* y CR-*A. baumannii*, el análisis de series temporales mostró una tendencia decreciente previa no relacionada con nuestra intervención, probablemente causada por el cambio ecológico que la llegada de KPC supuso en la epidemiología de nuestro hospital. No obstante, cabe destacar que la incidencia de estos microorganismos fue muy reducida durante todo el periodo de estudio.

Por otra parte, un motivo de discrepancia entre los resultados obtenidos de diferentes estudios que evalúan la relación entre el uso de antimicrobianos y resistencias puede ser debido a que la dinámica de esta relación, es decir, el tiempo de latencia necesario entre un aumento (o disminución) del uso de antimicrobianos y la observación de un aumento (o disminución) de la resistencia, rara vez se tiene en cuenta. En nuestro estudio, realizamos las series temporales de la DI de resistencias considerando un retraso de tres meses en el efecto de la intervención, en consonancia con otros estudios<sup>17,134–136,154</sup>, lo cual se adapta mejor a nuestros resultados.

Finalmente, para verificar la robustez de nuestros resultados, llevamos a cabo un análisis joinpoint de regresión segmentada, los cuales detectaron puntos de inflexión significativos en las DI de los microorganismos a estudio, contemporáneos al inicio de la intervención, en consonancia con los resultados obtenidos en los análisis ITS.

### Control de factores de confusión

Es necesario considerar que la prevalencia de la resistencia antimicrobiana es el resultado de múltiples factores, como las prácticas de control de la infección, la exposición a otros antimicrobianos y las comorbilidades de los pacientes. En general, está demostrado que las situaciones que implican mayor relación con la asistencia sanitaria y el uso de antimicrobianos, así como la propensión individual a padecer infecciones son factores de riesgo independientes para la colonización e infección por CR-GNB y otros organismos multirresistentes<sup>54–58</sup>. Dado que la posibilidad de un sesgo ecológico es inherente a nuestro diseño de estudio, analizamos como posibles factores de confusión las medidas de control de la infección a través del porcentaje de cumplimiento de higiene de manos y del aislamiento correcto de contacto en pacientes infectados/colonizados con Enterobacterias BLEE y CR-GNB, que no mostraron cambios durante la intervención. También evaluamos los indicadores de complejidad de la actividad hospitalaria analizando el índice APR-GRDs, el número de estancias en UCI, el número de procedimientos quirúrgicos mayores y el número de trasplantes. Todas estas medidas se mantuvieron sin cambios, excepto el número de trasplantes de órgano sólido que aumentó a lo largo del periodo de estudio, por lo que podemos interpretar que estos factores no han interferido en nuestros resultados.

Otro factor determinante en la diseminación de CR-GNB es la exposición a otros antimicrobianos, influyendo tanto la duración de la exposición como la interacción entre determinados grupos de antimicrobianos (fenómeno de co-selección) debido a la adquisición horizontal de genes de resistencia. Como se ha mencionado anteriormente, los plásmidos responsables de la resistencia a carbapenémicos a menudo presentan genes adicionales que confieren resistencia a otros antibióticos, como las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos<sup>66</sup>. De este modo, Kritsotakis *et al.* demostraron que el aumento de la duración de tratamiento con fluorquinolonas amplificaba el impacto de la exposición a los carbapenémicos en el riesgo de infección de ERC. Además, observaron un aumento del riesgo de infección por BLEE y CR-*kp* con el incremento de la duración del tratamiento previo con  $\beta$ -lactámicos/inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, fluorquinolonas y carbapenémicos<sup>65</sup>. Lamentablemente, muchos de los estudios enfocados a la optimización de un grupo de antimicrobianos no evalúan el impacto de estas medidas en el consumo del resto de antimicrobianos.

Teniendo en cuenta este hecho, en nuestro trabajo evaluamos el consumo de otros antibióticos que pueden influir en la incidencia de CR-GNB, como los  $\beta$ -lactámicos/inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, los aminoglucósidos y las quinolonas<sup>55</sup>. Las series temporales mostraron un incremento del consumo de  $\beta$ -lactámicos/inhibidores de  $\beta$ -lactamasas durante la intervención, probablemente porque aumentó su prescripción como mejor alternativa por su menor impacto ecológico frente a los carbapenémicos, mientras que el uso de cefalosporinas, que presentaban una tendencia creciente, se estabilizó durante la intervención, reduciéndose ligeramente su consumo al final del periodo de intervención. El uso de quinolonas y aminoglucósidos no experimentaron cambios significativos. En consonancia con nuestros resultados, el estudio realizado por García-Rodríguez *et al.*, tras la implantación de un PROA educativo de carbapenémicos mostró un aumento del consumo de piperacilina-tazobactam, mientras que el consumo de quinolonas se mantuvo similar. Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio, registró también un aumento del consumo de cefepima, aminoglucósidos y cefalosporinas de tercera generación, así como del global de antimicrobianos<sup>147</sup>. Por otra parte, el estudio multicéntrico realizado por Álvarez-Marín *et al.* sobre el impacto de un PROA educativo de carbapenémicos observó un descenso del uso de piperacilina/tazobactam a lo largo del periodo de estudio, mientras que el consumo de cefalosporinas aumentó<sup>146</sup>. Cabe destacar que en ese periodo hubo un desabastecimiento nacional de piperacilina/tazobactam que justifica estos resultados. En otro estudio realizado por Abdallah *et al.* tras la implantación de un PROA restrictivo de carbapenémicos en una UCI para frenar la incidencia de CR-*P. aeruginosa*<sup>155</sup>, se observó paralelamente al descenso del consumo de carbapenémicos un aumento no significativo en el consumo de cefepima y quinolonas, así como un descenso significativo en el

consumo de piperacilina/tazobactam, el cual pudo actuar como factor de confusión frente a la reducción de la incidencia de CR-*P. aeruginosa* observada tras la implantación del programa<sup>156,157</sup>.

En nuestro estudio también evaluamos el consumo del grupo ATC-J01 con el objetivo de analizar el impacto del programa en el uso global de antimicrobianos, que mostró una disminución significativa durante la intervención, probablemente debido a la intensa reducción del uso de carbapenémicos que contrarrestó y superó el aumento compensatorio del uso de  $\beta$ -lactámicos/inhibidores de  $\beta$ -lactamasas. Estos resultados sugieren que nuestro paquete de medidas fue eficaz en la mejora del uso global de antimicrobianos en el hospital sin desencadenar el fenómeno del "globo que aprieta" (conocido como "squeezing balloon"), descrito en otros PROA debido al uso excesivo de otros antimicrobianos como consecuencia de la restricción de un antibiótico específico<sup>147,158</sup>. En este sentido, además de la actividad central del PROVAUR dirigida especialmente al uso de carbapenémicos (formulario restrictivo y entrevista personal con el experto en enfermedades infecciosas), y coincidiendo con la puesta en marcha del Programa Institucional para la Prevención y Control de las Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria y la Optimización de uso de Antimicrobianos en Andalucía (PIRASOA)<sup>159</sup>, nuestro programa también implementó otras medidas durante el periodo de intervención para optimizar el uso de antimicrobianos (ver "Intervención" en la sección de Materiales y Métodos). En concreto, se implantaron indicadores de consumo de antibióticos en cada servicio, se actualizaron las guías de tratamiento empírico y profilaxis quirúrgica, se realizaron sesiones de formación con el equipo de antimicrobianos y se llevó a cabo un programa de validación de la duración del tratamiento antibiótico. Nuestros resultados sugieren que la sostenibilidad de estas medidas, junto con la principal actividad en curso focalizada en el uso de carbapenémicos, ha permitido mantener los niveles de consumo decrecientes y ha favorecido a su vez la reducción de CR-GNB durante todo el periodo de intervención.

### Mortalidad

Son escasos los informes que evalúan la seguridad de los PROA dirigidos a carbapenémicos. Estudios recientes han informado de que estos programas no aumentan las tasas de mortalidad<sup>147,160</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos estudios se basaron únicamente en estrategias educativas (auditoría y retroalimentación), a diferencia de nuestro programa, que incorpora una medida restrictiva. Además, estos estudios se realizaron en entornos sin endemicidad de Enterobacterales productoras de carbapenemasas; por lo tanto, el impacto en zonas altamente endémicas es incierto. En nuestro estudio, evaluamos la seguridad del programa mediante el análisis de la tasa cruda de mortalidad a los 14 días de varios eventos considerados centinela, puesto que son procesos asociados a tasas de mortalidad

significativas y para los cuales los carbapenémicos se consideran una potencial opción terapéutica. Nuestros resultados mostraron que no se produjeron cambios durante el periodo de estudio, por lo que consideramos que el programa puede considerarse una estrategia segura. Dada la sustancial reducción de aislamientos de CR-GNB reportada en nuestro estudio durante el periodo de intervención, sería interesante en el futuro evaluar si esta reducción se asocia efectivamente a un descenso en las tasas de mortalidad de las infecciones debidas a estos microorganismos multirresistentes, como sería de esperar. Los efectos de esta intervención serán objeto de una futura evaluación.

Por otra parte, si bien la última revisión sistemática de Cochrane sobre los PROA concluyó que la aplicación de intervenciones tanto educativas como restrictivas aumenta el uso adecuado de los antibióticos sin aumentar el riesgo de mortalidad, algunos estudios han informado de que las intervenciones restrictivas pueden ser inseguras debido a que ocasionan un retraso en el inicio de la terapia antibiótica<sup>117</sup>. En nuestro caso no se da esta situación, puesto que nuestro programa permite dispensar los carbapenémicos hasta que el experto del equipo de antimicrobianos revise el caso durante ese día o el siguiente día laborable si es fin de semana, evitando así retrasos en la dosis de antibióticos que pudieran comprometer la seguridad del paciente.

### Aceptación del programa

Los resultados obtenidos en nuestro estudio se deben sin duda a la buena aceptación del programa por parte de los prescriptores. Se ha demostrado que las medidas restrictivas pueden producir efectos negativos en la cultura profesional a través del deterioro de la confianza y de la comunicación con los clínicos, por considerarlas medidas impuestas limitadoras de su capacidad de decisión<sup>117</sup>. Nuestro programa ha mostrado un alto grado de aceptación por parte de los prescriptores, con un 97,9% de ellos satisfechos con su implantación según los resultados de la encuesta realizada. Este resultado se deba probablemente a la parte educativa del programa (entrevista personal del médico prescriptor con el experto en enfermedades infecciosas), que hizo que la estrategia global fuera mejor aceptada.

### Fortalezas y limitaciones del estudio

Este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio unicéntrico, lo que implica la necesidad de confirmar la reproducibilidad de nuestros hallazgos en otros centros sanitarios y en la población pediátrica, que no fue analizada. En segundo lugar, analizamos datos agregados, lo cual impide la extrapolación de los resultados a nivel de los pacientes.

En tercer lugar, se trata de un estudio retrospectivo y cuasi-experimental. La mayoría de estos estudios utiliza un diseño antes-después no controlado, muy susceptible al sesgo y al error aleatorio. En

nuestro caso, empleamos la metodología de series temporales interrumpidas (STI) que, después de los ensayos clínicos, se considera el diseño más robusto para evaluar el impacto de las intervenciones sanitarias<sup>130,131</sup>.

En cuarto lugar, nuestro estudio no pudo incluir un grupo de control factible, puesto que la intervención se estableció en todo el hospital. Para contrarrestar este efecto, realizamos un análisis de regresión de puntos de unión (joinpoint) para mejorar la solidez de la inferencia y reforzar nuestros resultados<sup>137</sup>. Estos análisis detectaron puntos de inflexión significativos consistentes con los resultados obtenidos en los análisis de STI (**Tablas 13 y 21**).

En quinto lugar, no realizamos un análisis de coste-efectividad, aunque probablemente se obtendría un análisis positivo, teniendo en cuenta los resultados de análisis de costes realizados en otros programas similares que han alcanzado una reducción del uso de antimicrobianos y resistencias<sup>128,161,162</sup>.

Por último, no analizamos el impacto ecológico del incremento del consumo del grupo  $\beta$ -lactámicos/inhibidores de  $\beta$ -lactamasas durante el periodo de intervención. Desconocemos si el incremento del uso de este grupo de antimicrobianos como mejor alternativa al empleo de carbapenémicos ha podido conllevar a un aumento significativo en la incidencia de resistencias a estos antimicrobianos. Un estudio reciente que evaluó el impacto de un PROA de carbapenémicos en un hospital de 350 camas mostró una reducción del consumo de meropenem y paralelamente un aumento del consumo de piperacilina/tazobactam, sin observar un incremento de resistencias a este antibiótico<sup>147</sup>. El impacto de nuestro programa en esta relación será objeto de una futura evaluación.

Como fortaleza de nuestro trabajo, se analizó detalladamente la posible influencia de factores de confusión a lo largo del periodo de estudio, teniendo en cuenta los indicadores de complejidad hospitalaria, las medidas de control de la infección y el uso de otros antimicrobianos que influyen en la incidencia de CR-GNB.

Otros puntos fuertes son la metodología estadística empleada y la inclusión de resultados clínicos y microbiológicos, considerando la necesidad que existe actualmente de un mayor número de estudios que incluyan estos resultados con el objetivo de generar suficiente evidencia científica de utilidad, que pueda al fin demostrar de manera sólida los beneficios de los PROA sobre la resistencia antimicrobiana.



## Conclusiones



1. La implantación de un Programa de Validación de Antimicrobianos de Uso Restringido (PROVAUR) con base educativa y restrictiva dirigido a carbapenémicos ha mostrado ser eficaz en la optimización del uso de carbapenémicos y ha contribuido a reducir la alta incidencia de infecciones/colonizaciones por CR-GNB, particularmente CR-*Kp*, endémica en nuestro centro, sin aumentar la tasa de mortalidad de eventos centinela.
2. La reducción de consumo de carbapenémicos no fue acompañada de un aumento compensatorio del consumo global de antimicrobianos, aunque sí conllevó un aumento significativo del consumo de  $\beta$ -lactámicos con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas como mejor alternativa al uso de carbapenémicos.
3. Durante el periodo de intervención disminuyó significativamente la incidencia de CR-Enterobacteriales, si bien no se observaron cambios relacionados con la intervención en la incidencia de CR-*P.aeruginosa* y CR-*A.baumannii*, que ya mostraban un patrón descendente antes de la puesta en marcha del programa.
4. El análisis de otros factores que pudieron afectar a la incidencia de CR-GNB en nuestro centro (consumo de otros antibióticos, medidas de control de la infección e indicadores de complejidad hospitalaria) no mostró cambios durante el periodo de estudio que pudieran haber influido en nuestros resultados.
5. La tasa de mortalidad cruda a los 14 días del diagnóstico de “procesos centinela” (bacteriemia y neumonía nosocomial y asociada a ventilación mecánica por *P. aeruginosa* y Enterobacterias BLEE) no mostró cambios durante el periodo de estudio, lo que demuestra que es una estrategia segura.
6. El programa tuvo una gran aceptación por parte de los prescriptores, que lo consideraron útil y se mostraron satisfechos con su implantación.



## Bibliografía



1. Murray, C. J. *et al.* Articles Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. (2022) doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
2. Aemps. *Proyecto de declaración política de la reunión de alto nivel de la Asamblea General sobre la resistencia a los antimicrobianos. Septiembre 2016.* www.aemps.gob.es (2016).
3. European Commission (EC). A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR) CONTENTS. (2017).
4. AEMPS. Plan Nacional Frente a la Resistencia a los Antibióticos 2019-2021. *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* 37 (2019) doi:733-19-002-6.
5. Cassini, A. *et al.* Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect. Dis.* **19**, 56–66 (2019).
6. ECDC. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe.* (2022). doi:10.2900/112339.
7. WHO. Thirteenth General Programme of Work 2019–2023. *WHO press* 50 (2018).
8. Dcosta, V. M. *et al.* Antibiotic resistance is ancient. *Nature* **477**, 457–461 (2011).
9. Martínez, J. L. & Baquero, F. Interactions among Strategies Associated with Bacterial Infection: Pathogenicity, Epidemicity, and Antibiotic Resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* **15**, 647 (2002).
10. Baquero, F. From pieces to patterns: evolutionary engineering in bacterial pathogens. *Nat. Rev. Microbiol.* **2004** *26* **2**, 510–518 (2004).
11. Lipsitch, M. & Samore, M. H. Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance: A Population Perspective. *Emerg. Infect. Dis.* **8**, 347 (2002).
12. Schechner, V., Temkin, E., Harbarth, S., Carmeli, Y. & Schwaber, M. J. Epidemiological interpretation of studies examining the effect of antibiotic usage on resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* **26**, 289–307 (2013).
13. Tacconelli, E. *et al.* Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Artic. Lancet Infect Dis* **17**, 990–1001 (2017).
14. Dyar, O. J., Huttner, B., Schouten, J. & Pulcini, C. What is antimicrobial stewardship? *Clin. Microbiol. Infect.* **23**, 793–798 (2017).

15. Livermore, D. M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst nightmare? *Clin. Infect. Dis.* **34**, 634–640 (2002).
16. Cantón, R. & Ruiz-Garbajosa, P. Co-resistance: an opportunity for the bacteria and resistance genes. *Curr. Opin. Pharmacol.* **11**, 477–485 (2011).
17. López-Lozano, J. M. *et al.* A nonlinear time-series analysis approach to identify thresholds in associations between population antibiotic use and rates of resistance. *Nat. Microbiol.* **4**, 1160–1172 (2019).
18. Drawz, S. M. & Bonomo, R. A. Three Decades of  $\beta$ -Lactamase Inhibitors. *Clin. Microbiol. Rev.* **23**, 160 (2010).
19. Kahan, J. S. *et al.* Thienamycin, a new beta-lactam antibiotic. I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **32**, 1–12 (1979).
20. Birnbaum, J., Kahan, F. M., Kropp, H. & Macdonald, J. S. Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics. Discovery and development of imipenem/cilastatin. *Am. J. Med.* **78**, 3–21 (1985).
21. Kropp, H., Sundelof, J. G., Hajdu, R. & Khan, F. M. Metabolism of Thienamycin and Related Carbapenem Antibiotics by the Renal Dipeptidase, Dehydropeptidase-I. *Antimicrob. Agents Chemother.* **22**, 62 (1982).
22. Elshamy, A. A. & Aboshanab, K. M. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. *Futur. Sci. OA* **6**, (2020).
23. Papp-Wallace, K. M., Endimiani, A., Taracila, M. A. & Bonomo, R. A. Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrob. Agents Chemother.* **55**, 4943 (2011).
24. Rodríguez-Baño, J., Gutiérrez-Gutiérrez, B., Machuca, I. & Pascual, A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, ampC-, and carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *Clinical Microbiology Reviews* vol. 31 (2018).
25. Wu, C. C., Pai, T. Y., Hsiao, F. Y., Shen, L. J. & Wu, F. L. L. The Effect of Different Carbapenem Antibiotics (Ertapenem, Imipenem/Cilastatin, and Meropenem) on Serum Valproic Acid Concentrations. *Ther. Drug Monit.* **38**, 587–592 (2016).
26. Kalil, A. C. *et al.* Executive Summary: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the

- Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin. Infect. Dis. An Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **63**, 575 (2016).
27. Tunkel, A. R. *et al.* 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin. Infect. Dis. An Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **64**, e34 (2017).
28. Guilhaumou, R. *et al.* Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation—SFAR). *Crit. Care* **23**, (2019).
29. Roberts, J. A. *et al.* Continuous versus Intermittent  $\beta$ -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **194**, 681–691 (2016).
30. Lal, A., Jaoude, P. & El-Solh, A. A. Prolonged versus Intermittent Infusion of  $\beta$ -Lactams for the Treatment of Nosocomial Pneumonia: A Meta-Analysis. *Infect. Chemother.* **48**, 81–90 (2016).
31. Lee, Y. R. *et al.* Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus of Beta-Lactams in Critically Ill Patients with Respiratory Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **2017 432 43**, 155–170 (2017).
32. Vardakas, K. Z., Voulgaris, G. L., Maliaros, A., Samonis, G. & Falagas, M. E. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal  $\beta$ -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect. Dis.* **18**, 108–120 (2018).
33. Ulldemolins, M., Roberts, J. A., Rello, J., Paterson, D. L. & Lipman, J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin. Pharmacokinet.* **50**, 99–110 (2011).
34. Mensa, J. *Guía de terapéutica Antimicrobiana 2022.* (2022).
35. Sugawara, E., Kojima, S. & Nikaido, H. Klebsiella pneumoniae Major Porins OmpK35 and OmpK36 Allow More Efficient Diffusion of Lactams than Their Escherichia coli Homologs OmpF and OmpC. *J. Bacteriol.* **198**, 3200 (2016).

36. Ocampo-Sosa, A. A. *et al.* Alterations of OprD in Carbapenem-Intermediate and-Susceptible Strains of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Patients with Bacteremia in a Spanish Multicenter Study. (2012) doi:10.1128/AAC.05451-11.
37. Riera, E. *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* carbapenem resistance mechanisms in Spain: impact on the activity of imipenem, meropenem and doripenem. *J. Antimicrob. Chemother.* **66**, 2022–2027 (2011).
38. Martínez-Martínez, L. & José González-López, J. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in the clinical pr. Enferm Infecc Microbiol Clin* vol. 32 www.elsevier.es/eimc (2014).
39. Jacoby, G. A. & Munoz-Price, L. S. The New  $\beta$ -Lactamases. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra041359> **352**, 380–391 (2009).
40. Nordmann, P. & Poirel, L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin. Microbiol. Infect.* **8**, 321–331 (2002).
41. Cuzon, G. *et al.* Worldwide diversity of *Klebsiella pneumoniae* that produce beta-lactamase blaKPC-2 gene. *Emerg. Infect. Dis.* **16**, 1349–1356 (2010).
42. Pitout, J. D. D., Nordmann, P. & Poirel, L. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. *Antimicrob. Agents Chemother.* **59**, 5873 (2015).
43. Chen, L. *et al.* Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: molecular and genetic decoding. *Trends Microbiol.* **22**, 686 (2014).
44. Patel, G., Bonomo, R. A., Walsh, F. & Knapp, C. W. ‘Stormy waters ahead’: global emergence of carbapenemases. (2013) doi:10.3389/fmicb.2013.00048.
45. Rivera-izquierdo, M. *et al.* OXA-48 Carbapenemase-Producing Enterobacterales in Spanish Hospitals: An Updated Comprehensive Review on a Rising Antimicrobial Resistance. *Antibiotics* **10**, 1–16 (2021).
46. Ranjitkar, S. *et al.* Target (MexB)- and Efflux-Based Mechanisms Decreasing the Effectiveness of the Efflux Pump Inhibitor D13-9001 in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1: Uncovering a New

- Role for MexMN-OprM in Efflux of  $\beta$ -Lactams and a Novel Regulatory Circuit (MmnRS) Controlling Me. *Antimicrob. Agents Chemother.* **63**, (2019).
47. Zhang, Y. *et al.* Overproduction of efflux pumps caused reduced susceptibility to carbapenem under consecutive imipenem-selected stress in *Acinetobacter baumannii*. *Infect. Drug Resist.* **11**, 457 (2017).
  48. Navarro, F., Calvo, J., Cantón, R., Fernández-Cuenca, F. & Mirelis, B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **29**, 524–534 (2011).
  49. Tacconelli, E. *et al.* Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *www.thelancet.com/infection* **18**, (2018).
  50. Grundmann, H. *et al.* Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect. Dis.* **17**, 153–163 (2017).
  51. López-Cerero, L. *et al.* Characterisation of the first ongoing outbreak due to KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* (ST512) in Spain. *Int. J. Antimicrob. Agents* **44**, 538–540 (2014).
  52. Gonzalez-Padilla, M. *et al.* Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* **70**, 905–913 (2015).
  53. Richter, S. N. *et al.* KPC-mediated resistance in *Klebsiella pneumoniae* in two hospitals in Padua, Italy, June 2009–December 2011: massive spreading of a KPC-3-encoding plasmid and involvement of non-intensive care units. *Gut Pathog.* **4**, 7 (2012).
  54. Ramón, J. *et al.* *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in the clinical pr.* *Enferm Infecc Microbiol Clin* vol. 32 [www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc) (2014).
  55. Wong, D. & Spellberg, B. Leveraging antimicrobial stewardship into improving rates of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Virulence* **8**, 383–390 (2017).
  56. Ting, S. W., Lee, C. H. & Liu, J. W. Risk factors and outcomes for the acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative bacillus bacteremia: A retrospective propensity-matched

- case control study. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **51**, 621–628 (2018).
57. Van Loon, K., Voor In'T Holt, A. F. & Vos, M. C. A Systematic Review and Meta-analyses of the Clinical Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob. Agents Chemother.* **62**, (2018).
58. Palacios-Baena, Z. R. *et al.* Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clin. Microbiol. Infect.* **27**, 228–235 (2021).
59. Ferrer, R. *et al.* Revisión sistemática de la literatura y análisis de expertos sobre los factores de riesgo asociados a infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos en pacientes adultos en España. *Rev. Española Quimioter.* **34**, 298 (2021).
60. McConville, T. H., Sullivan, S. B., Gomez-Simmonds, A., Whittier, S. & Uhlemann, A. C. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. *PLoS One* **12**, (2017).
61. Tzouvelekis, L. S., Markogiannakis, A., Psychogiou, M., Tassios, P. T. & Daikos, G. L. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: An evolving crisis of global dimensions. *Clin. Microbiol. Rev.* **25**, 682–707 (2012).
62. Giannella, M. *et al.* Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: A prospective observational multicentre study. *Clin. Microbiol. Infect.* **20**, 1357–1362 (2014).
63. Paul, M. *et al.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin. Microbiol. Infect.* **28**, 521–547 (2022).
64. Machuca, I. *et al.* Oral decontamination with aminoglycosides is associated with lower risk of mortality and infections in high-risk patients colonized with colistin-resistant, KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* **71**, 3242–3249 (2016).
65. Kritsotakis, E. I., Tsioutis, C., Roubelaki, M., Christidou, A. & Gikas, A. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: Results of a double case-control study. *J. Antimicrob. Chemother.* **66**, 1383–1391 (2011).

66. Gasink, L. B., Edelstein, P. H., Lautenbach, E., Synnestvedt, M. & Fishman, N. O. Risk Factors and Clinical Impact of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **30**, 1180 (2009).
67. Patel, N. *et al.* Clinical epidemiology of carbapenem-intermediate or -resistant Enterobacteriaceae. *J. Antimicrob. Chemother.* **66**, 1600–1608 (2011).
68. Clancy, C. J. & Nguyen, H. Estimating the Size of the U.S. Market for New Antibiotics with Activity against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. (2019).
69. Nation, R. L. *et al.* Dosing Guidance for Intravenous Colistin in Critically Ill Patients. *Clin. Infect. Dis. An Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **64**, 565 (2017).
70. Biagi, M., Butler, D., Tan, X., Qasmieh, S. & Wenzler, E. A Breath of Fresh Air in the Fog of Antimicrobial Resistance: Inhaled Polymyxins for Gram-Negative Pneumonia. *Antibiotics* **8**, (2019).
71. De Pascale, G. *et al.* High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit. Care* **18**, R90 (2014).
72. Isler, B., Doi, Y., Bonomo, R. A. & Paterson, D. L. New Treatment Options against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **63**, (2019).
73. Nasr, P. Genetics, epidemiology, and clinical manifestations of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. doi:10.1016/j.jhin.2019.09.021.
74. AEMPS. *Informe de Posicionamiento Terapéutico de ceftolozano tratamiento la neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM)*. (2022).
75. Rodríguez-Baño, J., Gutiérrez-Gutiérrez, B., Machuca, I. & Pascual, A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-. *Clin. Microbiol. Rev.* **31**, 1–42 (2018).
76. Gutiérrez-Gutiérrez, B. *et al.* Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* **17**, 726–734 (2017).
77. Weisenberg, S. A., Morgan, D. J., Espinal-Witter, R. & Larone, D. H. Clinical outcomes of patients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* following treatment with imipenem or

- meropenem. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **64**, 233 (2009).
78. Tumbarello, M. *et al.* Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J. Antimicrob.* **70**, 2133–2143 (2015).
79. Cancelli, F. *et al.* Role of Double-Carbapenem Regimen in the Treatment of Infections due to Carbapenemase Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Single-Center, Observational Study. *Biomed Res. Int.* **2018**, (2018).
80. De Pascale, G. *et al.* Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a two-center, matched case-control study. *Crit. Care* **21**, (2017).
81. Venugopalan, V., Nogid, B., Le, T. N., Rahman, S. M. & Bias, T. E. Double carbapenem therapy (DCT) for bacteremia due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP): from test tube to clinical practice. <http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2017.1350880> **49**, 867–870 (2017).
82. Tsuji, B. T. *et al.* International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy* **39**, 10–39 (2019).
83. Rojas, L. J. *et al.* Colistin Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Laboratory Detection and Impact on Mortality. *Clin. Infect. Dis. An Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **64**, 711 (2017).
84. Karageorgopoulos, D. E., Wang, R., Yu, X. hong & Falagas, M. E. Fosfomycin: Evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in gram-negative pathogens. *J. Antimicrob. Chemother.* **67**, 255–268 (2012).
85. Kaye, K. S. *et al.* Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial. *Clin. Infect. Dis.* **69**, 2045–2056 (2019).
86. Sojo-Dorado, J. *et al.* Effectiveness of Fosfomycin for the Treatment of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Bacteremic Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*

- Netw. Open* **5**, e2137277–e2137277 (2022).
87. Shields, R. K. *et al.* Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clin. Infect. Dis. An Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **63**, 1615 (2016).
  88. Giddins, M. J. *et al.* Successive Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance through Distinct Genomic Adaptations in blaKPC-2-Harboring *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 307 Isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* **62**, (2018).
  89. Shields, R. K. *et al.* Pneumonia and Renal Replacement Therapy Are Risk Factors for Ceftazidime-Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. (2018) doi:10.1128/AAC.
  90. De La Calle, C. *et al.* Clinical characteristics and prognosis of infections caused by OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in patients treated with ceftazidime-avibactam. *Int. J. Antimicrob. Agents* **53**, 520–524 (2019).
  91. Tumbarello, M. *et al.* Ceftazidime-Avibactam Use for *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study. *Clin. Infect. Dis.* **73**, 1664–1676 (2021).
  92. Falcone, M. *et al.* Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- $\beta$ -lactamase-Producing Enterobacterales. *Clin. Infect. Dis.* **72**, 1871–1878 (2021).
  93. Wunderink, R. G. *et al.* Effect and Safety of Meropenem–Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect. Dis. Ther.* **7**, 439 (2018).
  94. AEMPS. *Informe de Posicionamiento Terapéutico de meropenem/vaborbactam (Vaborem<sup>®</sup>)*. (2021).
  95. Livermore, D. M., Warner, M. & Mushtaq, S. Activity of MK-7655 combined with imipenem against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Antimicrob. Chemother.* **68**, 2286–2290 (2013).
  96. Motsch, J. *et al.* RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients

- With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *Clin. Infect. Dis. An Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **70**, 1799 (2020).
97. Titov, I. *et al.* A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). *Clin. Infect. Dis. An Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **73**, e4539 (2021).
98. Bassetti, M. *et al.* Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. (2021) doi:10.1016/S1473-3099(20)30796-9.
99. Solomkin, J. *et al.* Assessing the Efficacy and Safety of Eravacycline vs Ertapenem in Complicated Intra-abdominal Infections in the Investigating Gram-Negative Infections Treated With Eravacycline (IGNITE 1) Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* **152**, 224–232 (2017).
100. Solomkin, J. S. *et al.* IGNITE4: Results of a Phase 3, Randomized, Multicenter, Prospective Trial of Eravacycline vs Meropenem in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections. *Clin. Infect. Dis. An Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **69**, 921 (2019).
101. WHO. *2020 Antibacterial Agents in Clinical and Preclinical Development. World Health Organization 2021* (2021).
102. Umscheid, C. A. *et al.* Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **32**, 101–114 (2011).
103. An, E. F., Cedu, L. E., Patient, A., Patient, A. & Patient, T. *Hand Hygiene Technical Reference Manual*.  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44196/9789241598606\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44196/9789241598606_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (2009).
104. Rodríguez-Baño, J. *et al.* Long-term Control of Hospital-wide Endemic Multidrug-Resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii* through a Comprehensive “Bundle” Approach. *Am. J. Infect. Control* **37**, 715 (2009).
105. Freixas, N. *et al.* Impact of a multimodal intervention to reduce bloodstream infections related

- to vascular catheters in non-ICU wards: a multicentre study. *Clin. Microbiol. Infect.* **19**, 838–844 (2013).
106. Tanner, J. *et al.* Do surgical care bundles reduce the risk of surgical site infections in patients undergoing colorectal surgery? A systematic review and cohort meta-analysis of 8,515 patients. *Surgery* **158**, 66–77 (2015).
107. Sanidad, M. De. Programa de Seguridad en los Pacientes Críticos (Proyectos Zero). <https://infeccionquirurgicazero.es/es/>.
108. Zarb, P. *et al.* Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. *J. Antimicrob. Chemother.* **66**, 443–449 (2011).
109. Magill, S. S. *et al.* Assessment of the Appropriateness of Antimicrobial Use in US Hospitals. *JAMA Netw. open* **4**, (2021).
110. Dellit, T. H. *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.* **44**, 159–177 (2007).
111. Rodríguez-Baño, J. *et al.* Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **30**, 22.e1-22.e23 (2012).
112. Contrato Programa Consejería de Salud - Servicio Andaluz de Salud. 2010-2013 - Junta de Andalucía. <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/areas/sistema-sanitario/centros-servicios/paginas/contrato-programa-csalud-sas-20102013.html>.
113. ANDALUCIA, S. A. de S. C. de S. J. DE. Programa PIRASOA: Programa integral de prevención, control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, y uso apropiado de los antimicrobianos. 25 (2014).
114. Guión. Programa PIRASOA Informe primer trimestre 2014 Diciembre 2014.
115. Gerding, D. N. The search for good antimicrobial stewardship. *Jt. Comm. J. Qual. Improv.* **27**, 403–404 (2001).
116. Tamma, P. D. & Cosgrove, S. E. Antimicrobial stewardship. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **25**, 245–260 (2011).

117. Davey, P. *et al.* Cochrane Database of Systematic Reviews Interventions to Improve Antibiotic Prescribing Practices for Hospital Inpatients (Review). *Cochrane Database Syst Rev* Issue 2. Art. No.: CD003543 (2017) doi:10.1002/14651858.CD003543.pub4.
118. Gharbi, M. *et al.* Forecasting carbapenem resistance from antimicrobial consumption surveillance: Lessons learnt from an OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a West London renal unit. *Int. J. Antimicrob. Agents* **46**, 150–156 (2015).
119. Barlam, T. F. *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.* **62**, e51–e77 (2016).
120. Timbrook, T. T. *et al.* The Effect of Molecular Rapid Diagnostic Testing on Clinical Outcomes in Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* **64**, 15–23 (2017).
121. Huang, D. T. *et al.* Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection. *N. Engl. J. Med.* **379**, 236 (2018).
122. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients - Davey, P - 2013 | Cochrane Library.  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003543.pub3/full>.
123. Schweitzer, V. A. *et al.* The quality of studies evaluating antimicrobial stewardship interventions: a systematic review. *Clin. Microbiol. Infect.* **25**, 555–561 (2019).
124. Hospital Reina Sofía. *PROGRAMA INSTITUCIONAL DE OPTIMIZACION DE USO DE ANTIMICROBIANOS (PROA). HOSPITAL REINA SOFÍA.* (2012).
125. Web Hospital Universitario Reina Sofía. *Antimicrobianos de Uso Restringido (PROVAUR)*  
[https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/index.php?id=area\\_medica](https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/index.php?id=area_medica).
126. Siegel, J. D., Rhinehart, E., Jackson, M. & Chiarello, L. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am. J. Infect. Control* **35**, S65–S164 (2007).
127. Servicio Andaluz de Salud. *Conjunto mínimo básico de datos al alta hospitalaria: Grupos relacionados por el diagnóstico. Andalucía 2019 (in spanish).*  
[https://ws027.sspa.juntadeandalucia.es/contenidos/publicaciones/Datos/734/pdf/conj\\_mini\\_](https://ws027.sspa.juntadeandalucia.es/contenidos/publicaciones/Datos/734/pdf/conj_mini_)

- datos\_2019.pdf (2019).
128. García-Martínez, L. *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.* **71**, 2606–2611 (2016).
  129. *Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). Interrupted time series (ITS) analyses.* (2017).
  130. Penfold, R. B. & Zhang, F. Use of interrupted time series analysis in evaluating health care quality improvements. *Acad. Pediatr.* **13**, S38–S44 (2013).
  131. de Kraker, M. E. A., Abbas, M., Huttner, B. & Harbarth, S. Good epidemiological practice: a narrative review of appropriate scientific methods to evaluate the impact of antimicrobial stewardship interventions. *Clin. Microbiol. Infect.* **23**, 819–825 (2017).
  132. Wagner, A. K., Soumerai, S. B., Zhang, F. & Ross-Degnan, D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J. Clin. Pharm. Ther.* **27**, 299–309 (2002).
  133. Ramsay, C. R., Matowe, L., Grilli, R., Grimshaw, J. M. & Thomas, R. E. Interrupted time series designs in health technology assessment: lessons from two systematic reviews of behavior change strategies. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* **19**, 613–623 (2003).
  134. López-Lozano, J. M. *et al.* Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: A time series analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents* **14**, 21–31 (2000).
  135. Valencia-Martín, R. *et al.* A multimodal intervention program to control a long-term *Acinetobacter baumannii* endemic in a tertiary care hospital. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **8**, 1–11 (2019).
  136. Aldeyab, M. A. *et al.* Modelling the impact of antibiotic use and infection control practices on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A time-series analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* **62**, 593–600 (2008).
  137. Kim, H. J., Fay, M. P., Feuer, E. J. & Midthune, D. N. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat. Med.* **19**, 335–351 (2000).
  138. López-Viñau, T. *et al.* Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on the Incidence of

- Carbapenem Resistant Gram-Negative Bacilli: An Interrupted Time-Series Analysis. *Antibiotics* **10**, 586 (2021).
139. Bertollo, L. G., Lutkemeyer, D. S. & Levin, A. S. Are antimicrobial stewardship programs effective strategies for preventing antibiotic resistance? A systematic review. *Am. J. Infect. Control* **46**, 824–836 (2018).
140. ESTUDIO EPINE-EPPS n° 31: 2021 Informe España.
141. Mathers, A. J., Peirano, G. & Pitout, J. D. D. The Role of Epidemic Resistance Plasmids and International High-Risk Clones in the Spread of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae. (2015) doi:10.1128/CMR.00116-14.
142. Tamma, P. D. & Rodriguez-Baño, J. The Use of Noncarbapenem  $\beta$ -Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Infections. *Clin. Infect. Dis. An Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **64**, 972 (2017).
143. PIRASOA. Programa PIRASOA Informe primer trimestre 2016. (2016).
144. Faraone, A. *et al.* Inappropriate use of carbapenems in an internal medicine ward: Impact of a carbapenem-focused antimicrobial stewardship program. *Eur. J. Intern. Med.* **78**, 50–57 (2020).
145. Giacobbe, D. R. *et al.* Impact of a mixed educational and semi-restrictive antimicrobial stewardship project in a large teaching hospital in Northern Italy. *Infection* **45**, 849–856 (2017).
146. Álvarez-Marín, R. *et al.* Do specific antimicrobial stewardship interventions have an impact on carbapenem resistance in Gram-negative bacilli? A multicentre quasi-experimental ecological study: time-trend analysis and characterization of carbapenemases. *J. Antimicrob. Chemother.* **76**, 1928–1936 (2021).
147. García-Rodríguez, J. F. *et al.* Long-term carbapenems antimicrobial stewardship program. *Antibiotics* **10**, 1–13 (2021).
148. Giacobbe, D. R. *et al.* Reduced Incidence of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections in Cardiac Surgery Patients after Implementation of an Antimicrobial Stewardship Project. doi:10.3390/antibiotics8030132.
149. Molina, J. *et al.* Long-Term Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections: A Quasi-

- Experimental Study of Interrupted Time-Series Analysis. *Clin. Infect. Dis.* **65**, 1992–1999 (2017).
150. Peñalva, G. *et al.* Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship programme in primary care on infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in the community: an interrupted time-series analysis. *Lancet Infect. Dis.* **20**, 199–207 (2020).
151. Schuts, E. C. *et al.* Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Artic. Lancet Infect Dis* **16**, 847–56 (2016).
152. Schuts, E. C., Boyd, A., Muller, A. E., Mouton, J. W. & Prins, J. M. The Effect of Antibiotic Restriction Programs on Prevalence of Antimicrobial Resistance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect. Dis.* **8**, (2021).
153. Marra, A. R. *et al.* The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. *Am. J. Infect. Control* **37**, 204–209 (2009).
154. Asencio Egea, M. Á. *et al.* Tendencia y estacionalidad de las resistencias de *Escherichia coli* comunitarios y su relación dinámica con el consumo de antimicrobianos mediante modelos ARIMA. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **36**, 502–506 (2018).
155. Abdallah, M. *et al.* Impact of carbapenem restriction on the antimicrobial susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* isolates in the ICU. doi:10.1093/jac/dkx273.
156. Palacios-Baena, Z. R. *et al.* Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clin. Microbiol. Infect.* **27**, 228–235 (2021).
157. Raman, G., Avendano, E. E., Chan, J., Merchant, S. & Puzniak, L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* (2018) doi:10.1186/s13756-018-0370-9.
158. Peterson, L. R. Squeezing the antibiotic balloon: The impact of antimicrobial classes on emerging resistance. *Clin. Microbiol. Infect. Suppl.* **11**, 4–16 (2005).
159. Rojo-Martín, M. D. *et al.* The PIRASOA programme: design, structure, organisation and indicators of a comprehensive regional Institutional Programme for the Prevention and Control of Healthcare-associated Infections and Antimicrobial Stewardship for hospitals and primary

- care setti. *Www.Protocols.Io* (2018) doi:dx.doi.org/10.17504/protocols.io.r3bd8in.
160. Seah, V. X. F. *et al.* Impact of a carbapenem antimicrobial stewardship program on patient outcomes. *Antimicrob. Agents Chemother.* **61**, (2017).
161. Karanika, S., Paudel, S., Grigoras, C., Kalbasi, A. & Mylonakis, E. Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs. *Antimicrob. Agents Chemother.* **60**, 4840–4852 (2016).
162. García-Rodríguez, J. F., Bardán-García, B., Peña-Rodríguez, M. F., Álvarez-Díaz, H. & Mariño-Callejo, A. Meropenem antimicrobial stewardship program: clinical, economic, and antibiotic resistance impact. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **38**, 161–170 (2019).

**Anexos**



## Comunicaciones a Congresos

- **López-Viñau T**; Sáez-Torres M; García-Martínez L; Hernández Parada J; Ruiz Arca G; Perea Pérez A; Torre-Cisneros J: Importance of appropriate before-and-after quasi-experimental design to evaluate the impact of Antimicrobial Stewardship Programs: Comparative results using statistical hypothesis testing or Interrupted Time Series Analysis”. European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) Virtual Congress 2021.
- **López-Viñau T**; Sáez-Torres M; Gracia-Ahufinger I; García-Martínez L; Torre-Cisneros J: Impact of antimicrobial stewardship programme on carbapenem resistance and consumption in a tertiary hospital: a before-and-after interventional study”. European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) Congress 2019.
- **López-Viñau T**; García-Martínez L; Gracia-Ahufinger I: Antimicrobial Stewardship Programme on carbapenemics in the survival of bacteremia and pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteria producing Extended-Spectrum beta-Lactamases”. Jornadas Jóvenes investigadores IMIBIC 2019.

## Artículo científico

- **López-Viñau, T.**; Peñalva, G.; García-Martínez, L.; Castón, J.J.; Muñoz-Rosa, M.; Cano, Á.; Recio, M.; Cisneros, J.M.; Pérez-Nadales, E.; Rumbao Aguirre, J.; García-Martínez, E.; Salcedo, I.; del Prado, J.R.; de la Fuente, C.; Martínez-Martínez, L.; Gracia-Ahufinger, I.; Torre-Cisneros, J. Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on the Incidence of Carbapenem Resistant Gram-Negative Bacilli: An Interrupted Time-Series Analysis. *Antibiotics* 2021, 10, 586. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050586>





## Article

# Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on the Incidence of Carbapenem Resistant Gram-Negative Bacilli: An Interrupted Time-Series Analysis

Teresa López-Viñau <sup>1,2</sup>, Germán Peñalva <sup>3</sup>, Lucrecia García-Martínez <sup>1</sup>, Juan José Castón <sup>2,†</sup>, Montserrat Muñoz-Rosa <sup>4</sup>, Ángela Cano <sup>2,†</sup>, Manuel Recio <sup>2,†</sup>, José Miguel Cisneros <sup>3,†</sup>, Elena Pérez-Nadales <sup>2,†</sup>, José Rumbao Aguirre <sup>5</sup>, Elena García-Martínez <sup>5</sup>, Inmaculada Salcedo <sup>6</sup>, José Ramón del Prado <sup>1</sup>, Carmen de la Fuente <sup>7</sup>, Luis Martínez-Martínez <sup>4,†</sup>, Irene Gracia-Ahufinger <sup>4,\*</sup> and Julián Torre-Cisneros <sup>2,†</sup>

- <sup>1</sup> Pharmacy Unit, Reina Sofia University Hospital, 14004 Cordoba, Spain; tessa220590@gmail.com (T.L.-V.); lucrecia.garcia.sspa@juntadeandalucia.es (L.G.-M.); joser.prado.sspa@juntadeandalucia.es (J.R.d.P.)
- <sup>2</sup> Infectious Diseases Unit, Reina Sofia University Hospital, Maimonides, Biomedical Research Institute of Cordoba (IMIBIC), University of Cordoba (UCO), 14004 Cordoba, Spain; juanj.caston.sspa@juntadeandalucia.es (J.J.C.); cayuam@hotmail.com (Á.C.); manuel.recio.sspa@juntadeandalucia.es (M.R.); elena.pereznadales@imibic.org (E.P.-N.); julian.torre.sspa@juntadeandalucia.es (J.T.-C.)
- <sup>3</sup> Department of Infectious Diseases, Microbiology and Preventive Medicine, Institute of Biomedicine of Seville, Virgen del Rocio University Hospital, 41013 Seville, Spain; german.penalva@gmail.com (G.P.); josem.cisneros.sspa@juntadeandalucia.es (J.M.C.)
- <sup>4</sup> Microbiology Unit, Reina Sofia University Hospital, IMIBIC, Department of Agricultural Chemistry, Edafology and Microbiology, University of Cordoba, 14004 Cordoba, Spain; montserrat.munoz.sspa@xn-juntadeandaluca-ipb.es (M.M.-R.); luis.martinez.martinez.sspa@juntadeandalucia.es (L.M.-M.)
- <sup>5</sup> Hospital Management, Reina Sofia University Hospital, 14004 Cordoba, Spain; josem.rumbao.sspa@juntadeandalucia.es (J.R.A.); elena.garcia.martinez.sspa@juntadeandalucia.es (E.G.-M.)
- <sup>6</sup> Preventive Medicine Unit, Reina Sofia University Hospital, 14004 Cordoba, Spain; minmaculada.salcedo.sspa@juntadeandalucia.es
- <sup>7</sup> Intensive Care Unit, Reina Sofia University Hospital, 14004 Cordoba, Spain; carmen.fuente.sspa@juntadeandalucia.es
- \* Correspondence: irene.gracia.sspa@juntadeandalucia.es; Tel.: +34-957-010-000
- † Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI), Madrid, Spain.



**Citation:** López-Viñau, T.; Peñalva, G.; García-Martínez, L.; Castón, J.J.; Muñoz-Rosa, M.; Cano, Á.; Recio, M.; Cisneros, J.M.; Pérez-Nadales, E.; Rumbao Aguirre, J.; et al. Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on the Incidence of Carbapenem Resistant Gram-Negative Bacilli: An Interrupted Time-Series Analysis. *Antibiotics* **2021**, *10*, 586. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050586>

Academic Editor: Seok Hoon Jeong

Received: 23 April 2021

Accepted: 14 May 2021

Published: 16 May 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Carbapenem-resistant Gram-negative bacilli (CR-GNB) are a critical public health threat, and carbapenem use contributes to their spread. Antimicrobial stewardship programs (ASPs) have proven successful in reducing antimicrobial use. However, evidence on the impact of carbapenem resistance remains unclear. We evaluated the impact of a multifaceted ASP on carbapenem use and incidence of CR-GNB in a high-endemic hospital. An interrupted time-series analysis was conducted one year before and two years after starting the ASP to assess carbapenem consumption, CR-GNB incidence, death rates of sentinel events, and other variables potentially related to CR-GNB incidence. An intense reduction in carbapenem consumption occurred after starting the intervention and was sustained two years later (relative effect  $-83.51\%$ ; 95% CI  $-87.23$  to  $-79.79$ ). The incidence density of CR-GNB decreased by  $-0.915$  cases per 1000 occupied bed days (95% CI  $-1.743$  to  $-0.087$ ). This effect was especially marked in CR-*Klebsiella pneumoniae* and CR-*Escherichia coli*, reversing the pre-intervention upward trend and leading to a relative reduction of  $-91.15\%$  (95% CI  $-105.53$  to  $-76.76$ ) and  $-89.93\%$  (95% CI  $-107.03$  to  $-72.83$ ), respectively, two years after starting the program. Death rates did not change. This ASP contributed to decreasing CR-GNB incidence through a sustained reduction in antibiotic use without increasing mortality rates.

**Keywords:** antimicrobial stewardship program; carbapenems; antimicrobial resistance; carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; carbapenemases

## 1. Introduction

The increase in carbapenem-resistant Gram-negative bacilli (CR-GNB), in particular Enterobacteriaceae, is a growing public health problem worldwide and has led to the development of coordinated and comprehensive global action plans [1,2]. Infections caused by CR-GNB present few therapeutic options due to co-resistance to multiple antimicrobial groups, leading to a very high mortality rate that exceeds 50% in some studies [3]. In Spain, the incidence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-Kp) remains especially worrisome, showing a significant increasing trend from 2015 to 2019 [4]. Carbapenem use is among the most significant factors favoring the development of carbapenem-resistant enterobacteria, worsening hospital outbreaks, and/or endemics [5,6]. To tackle this problem, the implementation of antimicrobial stewardship programs (ASPs) has encouraged the promotion of the prudent use of antibiotics and minimize the emergence and spread of antibiotic resistance. Some educational and interventional measures have proven effective in reducing antimicrobial consumption and resistance [7–12]. However, the design quality of most studies evaluating ASPs is low, and only a small number of studies report microbiological data, with great heterogeneity in design and outcome endpoints. Consequently, it is not possible to reach a conclusion on changes in antibiotic resistance, thus making further studies necessary to analyze this association [13–15]. Since 2012, our hospital has an ongoing institutional ASP (PROA) aimed at optimizing antimicrobial use. In 2014, a Program for the Validation of Restricted-Use Antibiotics (PROVAUR) aimed at carbapenems was launched as a strategic action within the framework of PROA in response to a high rate of KPC-3-producing *K. pneumoniae* (KPC-Kp) suffered by our center [16,17]. In this work, we study the efficacy and safety of PROVAUR to optimize the use of carbapenems and the impact of these measures on carbapenem resistance in all adult inpatient areas of a tertiary-care hospital with a high incidence of these microorganisms. We hypothesized that this program would lead to a reduction in carbapenem consumption and would reduce the incidence of CR-GNB, particularly the endemic CR-Kp in our hospital, without increasing mortality rates.

## 2. Results

During the study period, 125,847 adult patients were admitted to the hospital, 48.2% of whom were males (Table S1). Since the start of the PROVAUR, a total number of 1359 face-to-face educational interviews were conducted between the prescribers and the specialists from the antimicrobial stewardship team (see “Intervention” in the Materials and Methods section).

### 2.1. Antimicrobial Consumption

The implementation of PROVAUR was associated with a long-term reduction in carbapenem consumption and the ATC-J01 group (antibacterials for systemic use), with significant absolute and relative differences from the pre-intervention trend (Table 1, Figure 1). This reduction was especially marked in carbapenems, which showed a rapid absolute decrease of  $-60.32$  defined daily doses (DDD) per 1000 occupied bed days (OBD) (95% CI  $-68.83$  to  $-51.80$ ;  $p < 0.0001$ ) one month after the beginning of the intervention, whose effect was maintained over time until reaching a relative reduction of  $-83.51\%$  (95% CI  $-87.23$  to  $-79.79$ ) at the end of the two-year intervention period. The ATC-J01 group also showed a significant change in trend during the intervention, with a relative decrease in consumption at two years of  $-16.22\%$  (CI 95%  $-25.64$  to  $-6.81$ ). The joinpoint regression analysis is shown in Table S2 and Figure S1. The use of  $\beta$ -lactams/ $\beta$ -lactamase inhibitors changed from a downward pre-intervention trend to a sustained increase during the intervention period, while the consumption of third- and fourth-generation cephalosporins showed a stable trend during the intervention period after an upward pre-intervention trend. No differences between periods were observed in the consumption of quinolones and aminoglycosides at the end of the study (Table 1, Figure S2).

**Table 1.** Interrupted time-series analysis of changes in trends of antimicrobial consumption.

Outcomes	Regression Intercept	Pre-Intervention Trend	Change in Level <sup>a</sup>	Change in Trend <sup>b</sup>	Absolute Effect <sup>c</sup>	Relative Effect (%) <sup>c</sup>
Total antibiotics (ATC-J01)	823.7	0.472 (−2.999, 3.943)	26.72 (3.210, 50.22)	−6.531 (−9.696, −3.365)	−136.5 (−237.2, −35.94)	−16.22 (−25.64, −6.809)
Carbapenems	103.4	−0.203 (−1.221, 0.815)	−60.32 (−68.83, −51.80)	−0.783 (−1.749, 0.182)	−79.90 (−110.6, −49.13)	−83.51 (−87.23, −79.79)
Third- and fourth-generation cephalosporins	67.94	2.168 (0.690, 3.645)	5.205 (−8.088, 18.50)	−1.896 (−3.473, −0.318)	−42.19 (−88.98, 4.585)	−28.07 (−49.03, −7.106)
β-lactams and β-lactamase inhibitors	237.2	−4.049 (−4.981, −3.118)	49.06 (42.46, 55.65)	3.623 (2.777, 4.469)	139.6 (112.5, 166.8)	167.6 (63.81, 271.4)
Quinolones	162.1	−0.391 (−1.233, 0.451)	7.290 (−4.924, 19.50)	−1.217 (−2.134, −0.299)	−23.13 (−53.21, 6.953)	−15.71 (−32.83, 1.411)
Aminoglycosides	20.336	−0.304 (−0.862, 0.255)	4.617 (−0.302, 9.536)	0.044 (−0.567, 0.654)	5.711 (−12.08, 23.50)	64.94 (−292.1, 422.0)

Data are presented as monthly defined daily doses (DDDs) per 1000 occupied bed days (OBDs) with a 95% confidence interval unless otherwise specified. <sup>a</sup> Increase or decrease in the first month after the start of the intervention period with respect to the expected value. <sup>b</sup> Change in slope for the intervention period. <sup>c</sup> Absolute or percentage difference between the expected value according to the pre-intervention trend of antibiotic prescription and the trend two years after the start of the intervention.

## 2.2. Carbapenem Resistant

The incidence density of CR-GNB decreased significantly, with a relative reduction of 80.46% (95% CI; −90.49 to −70.43) two years after starting the program, compared with the expected values in the absence of intervention. This effect was especially marked in *K. pneumoniae* and *Escherichia coli*, where the increasing trend in the pre-intervention period reverted towards an intense decreasing trend during the intervention (Table 2, Figure 2). Thus, CR-Kp showed a relative reduction of −91.15% (95% CI; −105.53 to −76.76) two years after starting the program, accounting for an absolute reduction of −1.244 cases per 1000 OBDs (−2.060 to −0.427). In CR-*E. coli*, a relative reduction of −89.93% (95% CI; −107.03 to −72.83) was observed, achieving an absolute decrease of −0.207 cases per 1000 OBDs (−0.376 to −0.039) at the end of the study period. The Joinpoint regression analysis is described in Table S3 and Figure S3. The proportion of CR-Kp and CR-*E. coli* per year is shown in Tables 3 and S4, respectively. The incidence density of CR-*Pseudomonas aeruginosa* and CR-*Acinetobacter baumannii* showed a downward trend beginning in the pre-intervention period, presenting no changes associated with the intervention, while the incidence of the other Enterobacteriaceae remained steady during the study period (Table 2, Figure S4).

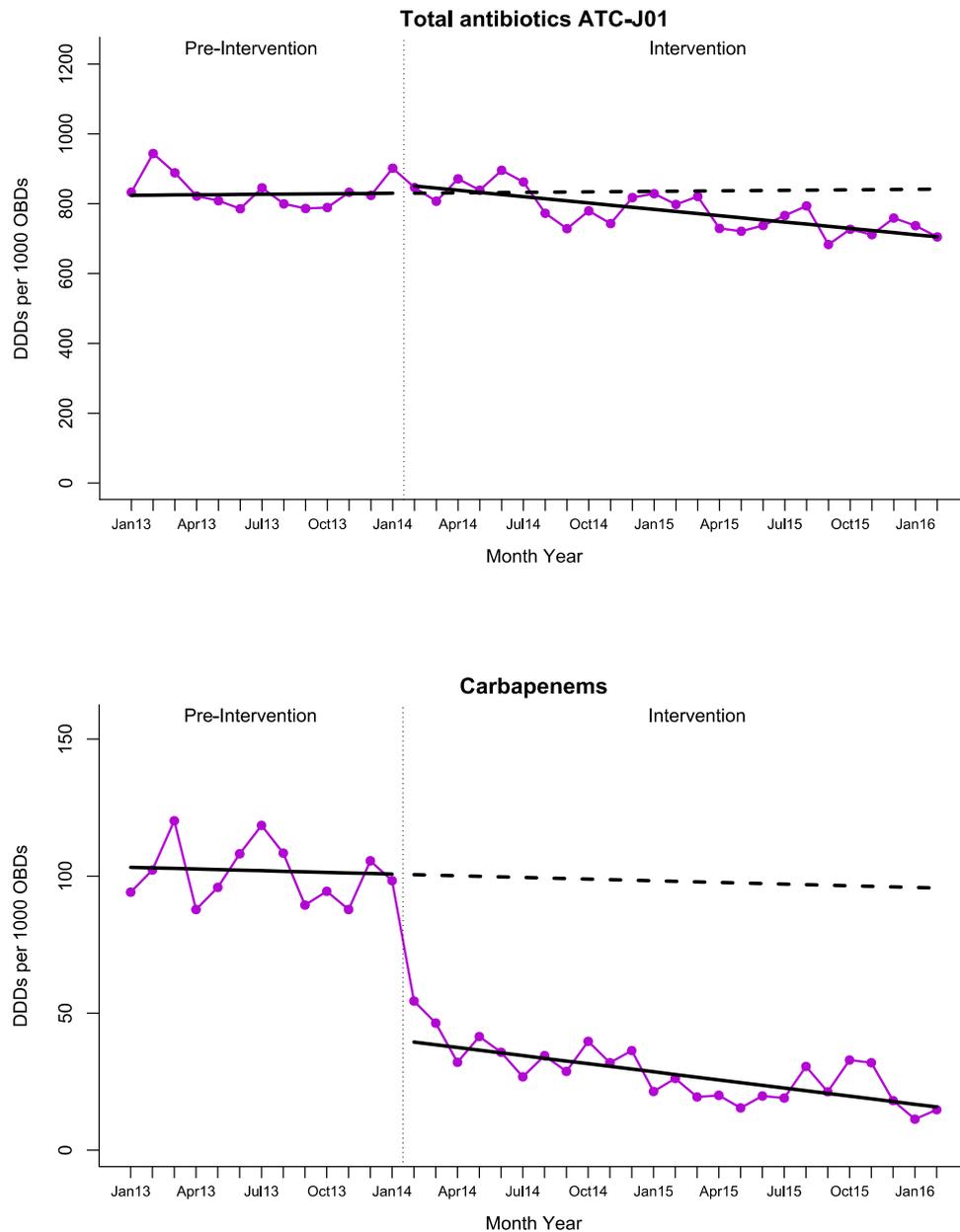
**Table 2.** Interrupted time-series analysis of changes in trends of incidence density of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli.

Outcomes	Regression Intercept	Pre-Intervention Trend	Change in Level <sup>a</sup>	Change in Trend <sup>b</sup>	Absolute Effect <sup>c</sup>	Relative Effect (%) <sup>c</sup>
Global CR-GNB	1.063	0.002 (−0.025, 0.028)	−0.349 (−0.629, −0.068)	−0.026 (−0.053, 0.002)	−0.915 (−1.743, −0.087)	−80.46 (−90.49, −70.43)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.359	0.026 (0.0007, 0.052)	−0.316 (−0.609, −0.022)	−0.042 (−0.070, −0.014)	−1.244 (−2.060, −0.427)	−91.15 (−105.5, −76.76)
Other Enterobacteriaceae	0.137	0.001 (−0.003, 0.005)	−0.053 (−0.094, −0.013)	−0.004 (−0.008, 0.0005)	−0.133 (−0.257, −0.008)	−75.11 (−85.64, −64.58)
<i>Escherichia coli</i>	0.061	0.004 (−0.0009, 0.009)	−0.060 (−0.121, 0.0006)	−0.007 (−0.012, −0.0008)	−0.207 (−0.376, −0.039)	−89.93 (−107.0, −72.83)
<i>Proteus mirabilis</i>	0.023	−0.0001 (−0.003, 0.003)	−0.006 (−0.044, 0.031)	−0.0002 (−0.003, 0.003)	−0.011 (−0.109, 0.088)	−60.07 (−279.2, 159.1)
<i>Klebsiella aerogenes</i> / <i>Enterobacter cloacae</i>	0.015	0.0004 (−0.002, 0.003)	−0.006 (−0.029, 0.017)	−0.0007 (−0.003, 0.002)	−0.022 (−0.096, 0.051)	−68.72 (−113.52, −23.92)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.258	−0.011 (−0.019, −0.003)	0.079 (−0.002, 0.161)	0.008 (−0.0004, 0.017)	0.260 (0.0009, 0.520)	−146.5 (−263.2, −29.84)

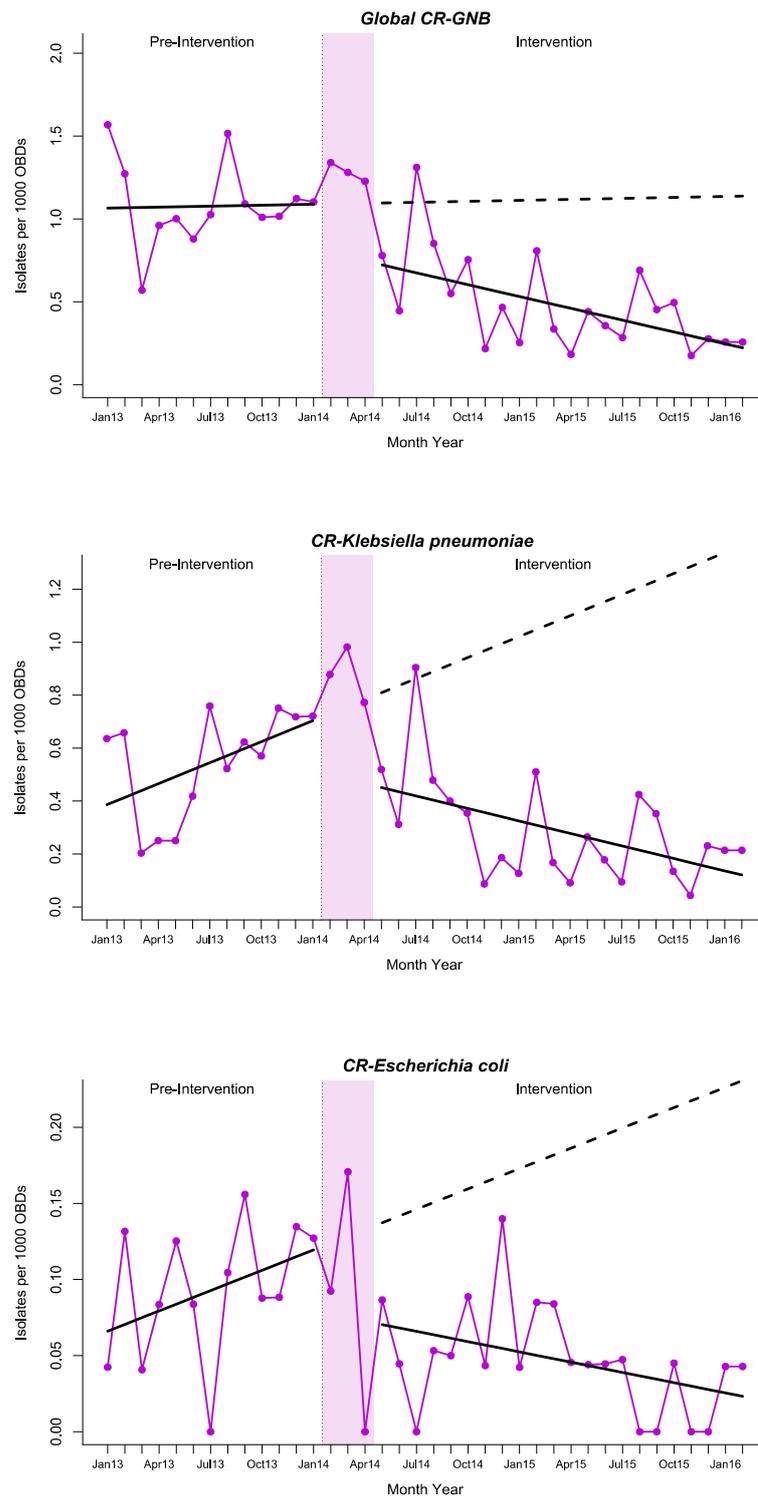
Table 2. Cont.

Outcomes	Regression Intercept	Pre-Intervention Trend	Change in Level <sup>a</sup>	Change in Trend <sup>b</sup>	Absolute Effect <sup>c</sup>	Relative Effect (%) <sup>c</sup>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0.333	−0.016 (−0.023, −0.010)	−0.025 (−0.088, 0.037)	0.014 (0.007, 0.020)	0.283 (0.089, 0.477)	−96.25 (−110.9, −81.64)

Data are presented as the monthly incidence of healthcare-associated carbapenem-resistant Gram-negative bacilli (CR-GNB) with a 95% confidence interval unless otherwise specified. <sup>a</sup> Increase or decrease in the first month after the start of the intervention period with respect to the expected value. <sup>b</sup> Change in slope for the intervention period. <sup>c</sup> Absolute or percentage difference between the expected value according to the pre-intervention trend of incidence density and the trend two years after the start of the intervention.



**Figure 1.** Interrupted time series analysis of the trends in ATC group J01 (antibacterials for systemic use) and carbapenem (meropenem/imipenem) consumption observed before and after the implementation of the antimicrobial stewardship program. Solid purple line: antibiotic consumption time series. Solid black lines: observed trend during the pre-intervention and intervention periods. Dashed black line: counterfactual (expected) trend after the intervention according to the pre-intervention values. DDDs: defined daily doses; OBDs: occupied bed days.



**Figure 2.** Interrupted time series analysis of changes in trends of incidence density of global carbapenem-resistant Gram-negative bacilli (CR-GNB), CR-*K. pneumoniae* and CR-*E. coli* observed before and after the intervention. Solid purple line: incidence density of CR-GNB time series. Solid black lines: observed trend during the pre-intervention and intervention periods. Dashed black line: counterfactual (expected) trend after the intervention according to the pre-intervention values. OBDS: occupied bed days.

**Table 3.** Proportion of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* per year.

Year	Number of <i>K. pneumoniae</i> Isolates	Number of CR-Producing <i>K. pneumoniae</i>	Resistance Proportion (%)
2013	222	142	64%
2014	249	146	58.6%
2015	160	57	35.6%
2016 *	27	10	37%

\* Data for 2016 correspond only to the months included in the study period: January and February.

### 2.3. Impact on Mortality Rates for Sentinel Events

Regarding the program's safety, the 14-day crude death rate remained stable throughout the study period, showing no significant changes related to the intervention (Table 4, Figure S5).

**Table 4.** Interrupted time-series analysis of changes in sentinel event survival rate.

Regression Intercept	Pre-Intervention Trend	Change in Level <sup>a</sup>	Change in Trend <sup>b</sup>	Absolute Effect <sup>c</sup>	Relative Effect (%) <sup>c</sup>
0.103	−0.004 (−0.009, 0.001)	−0.010 (−0.057, 0.036)	0.004 (−0.0006, 0.009)	0.105 (−0.061, 0.272)	−190.9 (−612.4, 230.6)

Data are presented as monthly crude death rate with a 95% confidence interval unless otherwise specified. <sup>a</sup> Increase or decrease in the first month after the start of the intervention period with respect to the expected value. <sup>b</sup> Change in slope for the intervention period. <sup>c</sup> Absolute or percentage difference between the expected value according to the pre-intervention trend of crude death rate and the trend two years after the start of the intervention.

### 2.4. Changes in Healthcare during the Study Period

Infection control indicator trends remained steady. Thus, the proportion of hand-hygiene compliance did not present any change in trend during the study period (Table S5, Figure S6). Moreover, correct contact isolation was observed in all of indicated cases, and all hospital complexity indicators showed a stable trend, except for the number of solid-organ transplantations, which increased progressively throughout the study period (Figure S7).

### 2.5. Acceptance of the PROVAUR Program

Three hundred questionnaires were distributed to the physicians, of which 282 (94%) were completed. Of these, 278 (98.6%) were familiar with the program, 275 (97.5%) stated that it was useful, and 276 (97.9%) were satisfied with its implementation.

## 3. Discussion

Our results show the positive impact of a bundle of educational and restrictive measures to optimize carbapenem use and reduce the incidence of CR-GNB in a hospital with a high endemic of CR-Kp. Moreover, these measures had no effect on the mortality rate for sentinel events and were met with a high degree of acceptance by the prescribers. Carbapenem consumption reduced markedly after the intervention, and in parallel, a significant reduction in the rate of CR-GNB was observed, especially in CR-*K. pneumoniae* and CR-*E. coli*, thus supporting the initial hypothesis that a reduction in carbapenem pressure can contribute to reducing bacterial resistance to these antibiotics. As previously described [5,6], the overuse of carbapenems is one of the most significant risk factors favoring the spread of CR-Enterobacteriaceae. It is known that carbapenemase genes are transported by a small number of plasmids and transposons, which allows them to acquire successful multi-resistant platforms of rapid global expansion. When a resistance plasmid has been transferred and replicated in a new bacterial host, the existence of antimicrobials will produce an artificial selective pressure that fosters the onset of bacterial populations containing such resistance plasmids, thus providing high-risk clones the opportunity to become successful intestinal colonizers and cause infection. However, in the absence of

antimicrobials, the resistance plasmid may be retained only temporarily by the bacterium if it is unstable within the host [18]. In our hospital, the successful ST512 *K. pneumoniae* clone caused an important outbreak from an imported case in 2012 and was the first outbreak to be reported in Spain caused by the KPC-3-producing ST512 *K. pneumoniae* clone, leading to a mortality of 30% [19]. Although several steps were taken, the outbreak evolved into an endemic situation. Considering the above, carbapenem overuse could facilitate the selection of CR-GNB in patients with frank colonization that is detectable in colonization studies or in selected minority populations with these agents. Based on the favorable outcomes of PROVAUR resulting from a previous study [9], in 2014, we decided to adapt the program to optimize carbapenem use, achieving a more than 80% reduction in consumption within two years of its implementation. Although there is sufficient evidence about the positive effect of ASPs on improving antimicrobial use [6–13], recent systematic reviews have found no strong evidence of the efficacy of ASPs in reducing antibiotic resistance in hospitals due to the small number of studies evaluating this relationship, as well as a large heterogeneity in study designs and outcome endpoints [13–15,20]. Indeed, many of these studies were conducted in a single hospitalization unit, and the correlations between consumption and resistance were sometimes contradictory. Giacobbe et al. [7] implemented an educational and semi-restrictive ASP (excluding emergency and ICU units), during which they achieved a significant reduction in both carbapenem consumption and the incidence of CR-Kp infections. In contrast, Faraone et al. [6] implemented an educational and restrictive carbapenem ASP in an internal medicine unit and found that carbapenem consumption was significantly reduced but not the incidence of CR-Kp infections, which remained unchanged. Our ASP was conducted in all adult hospitalization units, including the ICU, where patients' stay has been considered a risk factor for the development of CR-GNB [5]. The most relevant finding of our study was the marked ecological impact observed in CR-Kp and CR *E. coli*. Regarding CR-*P. aeruginosa* and CR-*A. baumannii*, the time-series showed a previous decreasing trend not related to our intervention, possibly caused by the ecological change that the arrival of KPC brought about in the epidemiology of our hospital. However, it must be considered that the prevalence of antimicrobial resistance is a result of multiple other factors, including infection control practices, exposure to other antimicrobials, and patient comorbidities [5]. Because the possibility of ecological bias is inherent to our study design, we analyzed infection control measures and complexity indicators of hospital activity as potential confounding factors, which remained unchanged except for the number of solid-organ transplantations, which increased throughout the study period. Furthermore, we evaluated the consumption of other antibiotics whose use has been shown to influence the growth of CR-GNB [5]. No significant changes were observed except for the consumption of  $\beta$ -lactams/ $\beta$ -lactamase inhibitors, which increased during the intervention, probably because they were prescribed as an appropriate alternative to carbapenem use. To assess the impact on the overall antimicrobial use, we evaluated the consumption of the ATC-J01 group, which significantly decreased during the intervention, likely due to the intense reduction in carbapenem use, which counteracted and surpassed the compensatory increase in the use of  $\beta$ -lactams/ $\beta$ -lactamase inhibitors. These findings suggest that our bundle of interventions was successful in improving overall antimicrobial use in the hospital without triggering the 'squeezing balloon' phenomenon described in other ASPs due to the overuse of other antimicrobials [12,21]. The core activity of PROVAUR combines a restrictive measure with an educational one. The latest Cochrane systematic review on ASPs concluded that implementing both educational and restrictive interventions increases appropriate antibiotic use without increasing the mortality risk. However, some studies have reported that restrictive interventions could be unsafe due to a delay in the initiation of empirical antibiotic therapy and may also lead to negative effects on professional culture through deterioration in confidence and communication with clinicians [13]. Our program allows carbapenems to be dispensed until the expert of the antimicrobial team reviews the case during the day or by the next working day if it is a weekend, thus avoiding delays in antibiotic dose, which in many cases is paramount.

In addition, due to the educational approach of our program, it has shown a high degree of acceptance by prescribers, with 97.9% of them being satisfied with its implementation. Besides the core activity aimed especially at carbapenems use and coinciding with the launching of the Institutional Program for the Prevention and Control of Healthcare-associated Infections and Antimicrobial Stewardship in Andalusia (PIRASOA) [22], our program also implemented other measures during the intervention period to optimize antimicrobial use (see “Intervention” in the Materials and Methods section). Specifically, antibiotic consumption indicators were implemented in each department, guidelines for empirical treatment and surgical prophylaxis were updated, training sessions were conducted with the antimicrobial team, and a program was carried out to validate antibiotic treatment duration. Our results suggest that the sustainability of these measures, alongside the main ongoing activity of targeting carbapenem use, has enabled us to maintain the decreasing consumption levels throughout the intervention period.

This study had some limitations. First, this is a single-center study, which implies the need to confirm the reproducibility of our findings in other healthcare centers and in the pediatric population, which was not analyzed. Secondly, it is a retrospective, quasi-experimental study. Most of these studies use an uncontrolled before-after design, which is much more susceptible to bias and random error. Therefore, we used the interrupted time series (ITS) analysis which, after clinical trials, is considered the most robust design to study the impact of health interventions [23,24]. Our study could not include a feasible control group as the intervention was set in the entire hospital. We performed a joinpoint regression analysis to enhance the strength of the inference and to reinforce our outcomes [25]. Our results detected significant inflection points consistent with the results of the ITS analyses (Tables S2 and S3 and Figures S1, S3, S5 and S6). Finally, a cost-effectiveness analysis was not performed. Some strengths of our study are a large number of variables analyzed, and the reporting of clinical and microbiological outcomes since the review of the current literature has shown that very few ASP studies include these results [8–10,12]. Regarding mortality outcomes, reports about the safety of ASP programs targeting carbapenems are scarce. Recent studies have reported that these carbapenem-targeted programs do not increase mortality rates [12,26]. However, it should be noted that these studies were based on educational strategies only (audit and feedback), unlike our program, which incorporates a restrictive measure. Furthermore, these studies were conducted in settings without endemicity of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae; thus, the impact in highly endemic areas is uncertain. In our study, we evaluated the program’s safety by analyzing the 14-day crude death rate of several events considered sentinel, as they are related to significant mortality rates and for which carbapenems are considered a therapeutic option. Our results showed that no changes occurred during the study period, so we consider the program a safe strategy. Given the substantial reduction in CR-GNB isolates reported in our study, it would be interesting in the future to assess whether this reduction is indeed associated with a reduction in mortality rates of infections due to these multidrug-resistant microorganisms, as would be expected.

## 4. Materials and Methods

### 4.1. Study Design and Period

We performed a quasi-experimental, before-after study of ITS based on an ecological time-trend analysis, following the ORION statement. The study period included one year before (January 2013–January 2014) and two years after (February 2014–February 2016) the start of the intervention.

### 4.2. Study Setting and Population

The study was conducted at the Reina Sofia University Hospital (Cordoba, Spain), a 1000 bed tertiary-care teaching hospital with 32 intensive-care unit (ICU) beds and active solid-organ and hematopoietic stem-cell transplantation programs. No data from pediatric patients were recorded. Since June 2012, a high rate of KPC-Kp was detected after an

infected patient was transferred from an Italian hospital. The index case and multiple other isolates representative of the initial outbreak and subsequent endemic period were characterized at the molecular level. The organisms corresponded to an ST512 clone and produced KPC-3, in addition to SHV-11 and TEM-1 [19]. The involved strain showed resistance to all tested  $\beta$ -lactams and carbapenems, fluoroquinolones, amikacin, tobramycin, and cotrimoxazole and presented variable susceptibility to fosfomycin, tigecycline, gentamicin, and colistin. The organism was susceptible to ceftazidime-avibactam, although a few isolates resistant to this combination have already been identified [27]. No other hospital outbreaks occurred during the study period.

#### 4.3. Intervention

PROVAUR was headed by a multidisciplinary team of 15 Infectious Diseases experts from different clinical units (validators), as well as a hospital pharmacist, who identified daily carbapenem prescriptions through the pharmacy's computerized system, providing the antimicrobial stewardship team with a list of patients (name, clinical history number, bed, dose, and day of prescription). PROVAUR's main activity has been described elsewhere [9] and was both restrictive (prescription form, Table 5) and educational, through a face-to-face interview between the patient's attending physician and the specialist from the antimicrobial stewardship team, who jointly reviewed the case and discussed the appropriateness of the prescription and therapeutic alternatives. In addition to the core activity targeting carbapenems, this program also implemented additional measures to optimize antimicrobial use. Table 6 summarizes the activities carried out before the intervention and the bundle of interventional measures. PROVAUR was disseminated to health professionals in all clinical units through the hospital's website, courses, and face-to-face sessions. To assess their level of acceptance, the professionals were invited to complete a voluntary and anonymous survey [9]. The program received institutional support, and its objectives were included in the annual agreement between each clinical unit with the hospital manager and the Andalusian Health Service. No other interventions were performed in the hospital during the study period.

**Table 5.** Institutionally approved guidelines for carbapenem use.

- 
- Empirical treatment of nosocomial infections in areas with an endemic or epidemic outbreak of infections due to Gram-negative bacilli sensitive to carbapenems and resistant to other therapeutic options;
  - Empirical treatment of severe nosocomial infections that need to cover *Pseudomonas aeruginosa* or ESBL-producing Enterobacteriaceae after the failure of other valid therapeutic options;
  - Targeted treatment of severe infections due to: (i) sensitive Gram-negative bacilli when there are no other therapeutic alternatives or they have failed; (ii) multi-resistant Gram-negative bacilli in which carbapenems are the most reasonable option;
  - Neutropenic patients with severe nosocomial infection presenting a possible abdominal (including severe mucositis) or gynecological focus after the failure of other valid therapeutic options;
  - Empirical treatment of severe community infections in patients with risk factors for ESBL;
  - Targeted treatment of infections caused by ESBL-producing microorganisms without other reasonable options.
- 

ESBL: extended-spectrum  $\beta$ -lactamase.

**Table 6.** Measures carried out before and during the program for the Validation of Guidelines for Restricted-Use Antibiotics (PROVAUR program).

Periods	Activity
Pre-intervention	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Carbapenems were dispensed without standardized written justification of the indication;</li> <li>2. The pharmacy unit issued quarterly information concerning the profile of antibiotic use in each service, with an analysis of the results obtained for feedback and comparative evaluation;</li> <li>3. A report on antimicrobial and overall spending was presented twice a year at a meeting attended by the hospital medical director, clinical unit directors, and the antimicrobial team;</li> <li>4. Active “Bacteremia program” conducted by an infectious disease specialist in all cases of bacteremia, with recommendations for patient management and targeted treatment;</li> <li>5. A consultancy program with infectious disease specialists was available;</li> <li>6. Colonization work-up: Rectal swab culture at admission and weekly in high-risk wards (ICU and hematology);</li> <li>7. Contact isolation of patients infected/colonized with CR-GNB and ESBL-producing Enterobacteriaceae.</li> </ol>
Intervention	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. PROVAUR was authorized by the institution, and all services were informed about the program, which accepted the intervention and designated a departmental-level program manager;</li> <li>2. PROVAUR was described to each clinical unit in educational sessions;</li> <li>3. The Pharmacy and Therapeutics Committee updated guidelines for carbapenem use based on the local epidemiology and review of best available evidence by infectious disease specialists and informed all prescribers;</li> <li>4. A carbapenem prescription form for approved indications and personal prescription validation interview were developed;</li> <li>5. Each carbapenem prescription was validated on the next working day, and a personal prescription validation interview was conducted at the bedside by a member of the PROVAUR team;</li> <li>6. The pharmacy unit was contacted by phone or e-mail of the validation to continue dispensing carbapenems. Non-validated antimicrobials were replaced by alternative treatments following the recommendation by specialists;</li> <li>7. Antibiotic consumption indicators were implemented in each clinical unit;</li> <li>8. Quarterly and bi-annual information on overall consumption and profile of antibiotic use was maintained;</li> <li>9. Guidelines for empirical treatment and surgical prophylaxis were updated;</li> <li>10. An intervention program for the duration of antimicrobial treatment (PROVATEM) in all hospitalization units was implemented by the PROVAUR team;</li> <li>11. Training sessions were held monthly with the PROVAUR team for healthcare staff to review the most prevalent infectious syndromes in the hospital setting and the main aspects of antibiotic use;</li> <li>12. The bacteremia program and consultancy with infectious disease specialists were maintained;</li> <li>13. Colonization work-up in high-risk wards and contact isolation of patients with CR-GNB and ESBL-producing Enterobacteriaceae were maintained.</li> </ol>

ICU: Intensive Care Unit; ESBL: extended-spectrum  $\beta$ -lactamase; CR-GNB: carbapenem-resistant Gram-negative bacilli.

#### 4.4. Variables and Definitions

The primary outcome variable was the incidence density of nosocomial infections or colonizations caused by CR-GNB per 1000 OBDs: *K. pneumoniae* and other Enterobacteriaceae, *A. baumannii*, and *P. aeruginosa*. The main explanatory variable was the consumption of the ATC group J01, carbapenems (meropenem/imipenem),  $\beta$ -lactams/ $\beta$ -lactamase inhibitors, third- and fourth-generation cephalosporins, quinolones, and aminoglycosides, which were recorded as DDD per 1000 OBDs and calculated according to the WHO’s Anatomical Therapeutic Chemical Classification System. Other variables potentially related to the incidence density of CR-GNB were also analyzed. Data on the average of the proportion of correct hand-hygiene compliance in each unit were collected, and handwashing was evaluated according to WHO recommendations [28]. The percentage of correct contact isolation in patients colonized/infected with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) and CR-GNB was collected following the Centers for Disease Control and Prevention criteria [29], and indicators related to the complexity of the hospital’s activity were recorded as the “All-Patient Refined Diagnosis-Related Groups” (APR-DRGs) index [30], number of ICU OBDs, number of major surgical procedures, and number of transplants (solid-organ

and hematopoietic stem-cell). The safety of the intervention was assessed by analyzing the all-cause crude death rate (deaths per 1000 OBDs) on day 14 after the diagnosis of sentinel events: bacteremia and nosocomial pneumonia (including ventilator-associated pneumonia) caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae and *P. aeruginosa*. All the variables were recorded monthly.

#### 4.5. Microbiological Definitions

A GNB was considered hospital-acquired when it was isolated from a sample obtained  $\geq 48$  h after a patient's admission or in those cases when, even occurring in the first 48 h, the patient was hospitalized or had contact with the healthcare system during the previous 4 weeks. Recurrent isolation of the same microorganism was considered to represent a unique episode unless the culture was obtained 4 weeks after the last positive sample. Only isolates obtained from clinical samples were used to estimate infection/colonization incidence density. Isolates from rectal colonization studies were not considered, as these were only of epidemiological significance. During our study period, these studies were not protocolized hospital-wide and were only carried out in selected units during a specific period of time; therefore, they were not considered suitable for the objectives of this study. Identification and susceptibility testing were performed by commercial microdilution panels (WalkAway system, Dade MicroScan, Sacramento, CA, USA). The clinical category was classified according to the EUCAST breakpoints [31]. ESBL production was confirmed by disk-diffusion using discs (Bio-Rad Laboratories, Inc., Marnes-la-Coquette, France) of cefotaxime, ceftazidime, and cefepime with and without clavulanic-acid in all cases. Carbapenemase production was confirmed by either a commercial PCR assay (Xpert<sup>®</sup> Carba-R, Cepheid Inc., Sunnyvale, CA, USA) or an immunochromatography assay (KPC K-SeT, Coris BioConcept, Belgium and NG-Test CARBA 5, NG-Biotech, Guipry, France).

#### 4.6. Statistical Analysis

To assess the effect of the intervention, we used an ITS analysis. We performed a longitudinal segmented regression with a generalized least squares approach to evaluate changes in level and/or trend after the intervention, adjusting for seasonality and detecting possible outliers. Autocorrelation was considered using autoregressive moving-average models. To select the most parsimonious models, we applied the Akaike Information Criterion. The normality of residuals was verified, and the autocorrelation patterns were validated through likelihood-ratio tests to determine the final model for each variable. To assess whether the changes in results were attributable to the intervention, we calculated absolute and relative differences between observed changes and estimated values that would have been expected with no intervention for a time point equivalent to 2 years after the ASP. To take into account the delay between the effect of antimicrobial use and resistance, we considered a 3-month phase-in period [32] in the ITS analysis of the incidence density of CR-GNB. Statistical analyses were performed using R software, version 3.6.1. Furthermore, we performed a joinpoint regression analysis [25] (Joinpoint Regression Program, version 4.7.0) to test the robustness of the ITS analysis, as well as to detect significant trend changes associated with the intervention on indicators of hospital complexity. A *p*-value < 0.05 (two-tailed) was considered significant.

## 5. Conclusions

In conclusion, our ASP, based on a bundle of educational and restrictive measures, has proven effective and safe in reducing antibiotic use and has contributed to a decrease in CR-GNB, especially CR-Kp, in the context of a hospital with a high incidence of these resistant microorganisms. Our study could be useful in hospitals where carbapenems need to be targeted, and an infectious disease expert is available for intervention.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/antibiotics10050586/s1>, Table S1: Breakdown of monthly admitted patients. Table S2: Joinpoint regression analysis of antibiotic consumption. Table S3: Joinpoint regression analysis of the incidence density of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli. Table S4: Proportion of carbapenem-resistant *Escherichia coli* per year. Table S5: Interrupted time-series analysis of changes in hand hygiene compliance. Figure S1: Joinpoint regression analysis of carbapenem/ATC-J01 consumption. Figure S2: Interrupted time-series analysis of changes in consumption of other antibiotics. Figure S3: Joinpoint regression analysis of the incidence density of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli. Figure S4: Interrupted time-series analysis of changes in incidence density of other carbapenem-resistant Gram-negative bacilli. Figure S5: Joinpoint regression analysis of 14-day crude death rate. Figure S6: Joinpoint regression analysis of hand hygiene. Figure S7: Joinpoint regression analysis of complexity indicators associated with healthcare during the study period.

**Author Contributions:** Conceptualization, J.T.-C. and L.M.-M. Methodology, T.L.-V. and G.P. Formal analysis, T.L.-V. and G.P. Investigation T.L.-V., I.G.-A., L.G.-M., L.M.-M., M.M.-R., I.S., C.d.l.F., M.R., J.J.C., Á.C., J.R.d.P. and J.T.-C. Writing—original draft preparation, T.L.-V. Writing—review and editing, J.T.-C., G.P., I.G.-A., L.M.-M., J.R.A., M.M.-R., J.J.C., Á.C., I.S., M.R., J.R.d.P., C.d.l.F., E.G.-M., E.P.-N., J.M.C. and L.G.-M. Funding acquisition, J.T.-C. and L.M.-M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was funded by the Plan Nacional de I + D+i 2013–2016 and Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI RD16/0016/0008; RD16/0016/0009) co-financed by European Development Regional Fund ‘A way to achieve Europe’ and Operative program intelligent Growth 2014–2020, which did not participate in the development of the program or the analysis of its results. The funders had no role in the study design, data collection, and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the University Hospital Reina Sofia (approval number 4731).

**Informed Consent Statement:** Taking into consideration the risks and potential harms involved in the research, the Ethics Committee approved the exemption of informed consent as all collected data were anonymized.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

**Acknowledgments:** The members of the antimicrobial stewardship team that conducted the validation interviews 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 of the antimicrobial stewardship team, all the hospital physicians for their cooperation and the Medical Directory Board for their support.

**Conflicts of Interest:** L.M.M. has been a consultant for MSD and Shionogi, has served as speaker for MSD, Astra-Zeneca, Astellas, Becton Dickinson, and bioMérieux, and has received research support from Shionogi, Janssen-Cilag, and Pfizer. A.C. has received honoraria for the development of educational presentations for Pfizer. J.M.C. has received travel grants and honoraria as a speaker from Novartis, Astellas Pharma, Pfizer, MSD, Janssen Pharmaceuticals, and AstraZeneca, outside the submitted work. G.P. and J.M.C. report grants from Instituto de Salud Carlos III, Spanish Government, co-financed by the European Development Regional Fund “A way to achieve Europe”, during the conduct of the study. All other authors: none to declare.

## References

1. Logan, L.K.; Weinstein, R.A. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J. Infect. Dis.* **2017**, *215*, S28–S36. [CrossRef] [PubMed]
2. Stewardson, A.J.; Marimuthu, K.; Sengupta, S.; Allignol, A.; El-Bouseary, M.; Carvalho, M.J.; Hassan, B.; Delgado-Ramirez, M.A.; Arora, A.; Bagga, R.; et al. Effect of carbapenem resistance on outcomes of bloodstream infection caused by Enterobacteriaceae in low-income and middle-income countries (PANORAMA): A multinational prospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* **2019**, *19*, 601–610. [CrossRef]
3. Tumbarello, M.; Trecarichi, E.M.; de Rosa, F.G.; Giannella, M.; Giacobbe, D.R.; Bassetti, M.; Losito, A.R.; Bartoletti, M.; del Bono, V.; Corcione, S.; et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: Differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J. Antimicrob. Chemother.* **2015**, *70*, 2133–2143. [CrossRef]
4. Ecdc. Antimicrobial Resistance in the EU/EEA (EARS-Net)—AER for 2019. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe> (accessed on 15 January 2021).
5. Wong, D.; Spellberg, B. Leveraging antimicrobial stewardship into improving rates of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Virulence* **2016**, *8*, 383–390. [CrossRef] [PubMed]
6. Faraone, A.; Poggi, A.; Cappugi, C.; Tofani, L.; Riccobono, E.; Giani, T.; Fortini, A. Inappropriate use of carbapenems in an internal medicine ward: Impact of a carbapenem-focused antimicrobial stewardship program. *Eur. J. Intern. Med.* **2020**, *78*, 50–57. [CrossRef]
7. Giacobbe, D.R.; On behalf of the San Martino Antimicrobial Stewardship Group; Del Bono, V.; Mikulska, M.; Gustinetti, G.; Marchese, A.; Mina, F.; Signori, A.; Orsi, A.; Rudello, F.; et al. Impact of a mixed educational and semi-restrictive antimicrobial stewardship project in a large teaching hospital in Northern Italy. *Infection* **2017**, *45*, 849–856. [CrossRef] [PubMed]
8. Giacobbe, D.R.; Salsano, A.; del Puente, F.; Campanini, F.; Mariscalco, G.; Marchese, A.; Viscoli, C.; Santini, F. Puente Reduced Incidence of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections in Cardiac Surgery Patients after Implementation of an Antimicrobial Stewardship Project. *Antibiotics* **2019**, *8*, 132. [CrossRef] [PubMed]
9. García-Martínez, L.; Gracia-Ahufinger, I.; Machuca, I.; Cantisán, S.; de la Fuente, S.; Natera, C.; Pérez-Nadales, E.; Vidal, E.; Rivero, A.; Rodríguez-Lopez, F.; 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**, *71*, 2606–2611. [CrossRef] [PubMed]
10. Molina, J.; Peñalva, G.; Gil-Navarro, M.V.; Praena, J.; Lepe, J.A.; Pérez-Moreno, M.A.; Ferrándiz, C.; Aldabó, T.; Aguilar, M.; Olbrich, P.; et al. Long-Term Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections: A Quasi-Experimental Study of Interrupted Time-Series Analysis. *Clin. Infect. Dis.* **2017**, *65*, 1992–1999. [CrossRef] [PubMed]
11. Peñalva, G.; Fernández-Urrusuno, R.; Turmo, J.M.; Hernández-Soto, R.; Pajares, I.; Carrión, L.; Vázquez-Cruz, I.; Botello, B.; García-Robredo, B.; Cámara-Mestres, M.; et al. Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship programme in primary care on infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in the community: An interrupted time-series analysis. *Lancet Infect. Dis.* **2020**, *20*, 199–207. [CrossRef]
12. García-Rodríguez, J.F.; Bardán-García, B.; Peña-Rodríguez, M.F.; Álvarez-Díaz, H.; Mariño-Callejo, A. Meropenem antimicrobial stewardship program: Clinical, economic, and antibiotic resistance impact. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2019**, *38*, 161–170. [CrossRef] [PubMed]
13. Davey, P.; Marwick, C.; Scott, C.; Charani, E.; McNeil, K.; Brown, E.; Gould, I.M.; Ramsay, C.R.; Michie, S. Cochrane Database of Systematic Reviews Interventions to Improve Antibiotic Prescribing Practices for Hospital Inpatients (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**.
14. Bertollo, L.G.; Lutkemeyer, D.S.; Levin, A.S. Are antimicrobial stewardship programs effective strategies for preventing antibiotic resistance? A systematic review. *Am. J. Infect. Control.* **2018**, *46*, 824–836. [CrossRef]
15. Schweitzer, V.A.; van Heijl, I.; van Werkhoven, C.H.; Islam, J.; Hendriks-Spoor, K.D.; Bielicki, J.; Bonten, M.J.M.; Walker, A.S.; Llewelyn, M.J. The quality of studies evaluating antimicrobial stewardship interventions: A systematic review. *Clin. Microbiol. Infect.* **2019**, *25*, 555–561. [CrossRef]
16. Cano, A.; Gutiérrez-Gutiérrez, B.; Machuca, I.; Gracia-Ahufinger, I.; Pérez-Nadales, E.; Causse, M.; Castón, J.J.; Guzman-Puche, J.; Torre-Giménez, J.; Kindelán, L.; et al. Risks of Infection and Mortality Among Patients Colonized with *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing, K. pneumoniae: Validation of Scores and Proposal for Management. *Clin. Infect. Dis.* **2018**, *66*, 1204–1210. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29126110/> (accessed on 13 September 2020). [CrossRef] [PubMed]
17. Machuca, I.; Gutiérrez-Gutiérrez, B.; Gracia-Ahufinger, I.; Espinar, F.R.; Cano, Á.; Guzmán-Puche, J.; Pérez-Nadales, E.; Natera, C.; Rodríguez, M.; León, R.; et al. Mortality Associated with Bacteremia Due to Colistin-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with High-Level Meropenem Resistance: Importance of Combination Therapy without Colistin and Carbapenems. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *61*, 61. [CrossRef] [PubMed]
18. Mathers, A.J.; Peirano, G.; Pitout, J.D.D. The Role of Epidemic Resistance Plasmids and International High-Risk Clones in the Spread of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae. *Clin. Microbiol. Rev.* **2015**, *28*, 565–591. [CrossRef]
19. López-Cerero, L.; Egea, P.; Gracia-Ahufinger, I.; González-Padilla, M.; Rodríguez-López, F.; Rodríguez-Baño, J.; Pascual, A. Characterisation of the first ongoing outbreak due to KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* (ST512) in Spain. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2014**, *44*, 538–540. [CrossRef]

20. Schuts, E.C.; Hulscher, M.E.J.E.; Mouton, J.W.; Verduin, C.M.; Cohen Stuart, J.W.T.; Overdiek, H.W.P.M.; van der Linden, P.D.; Natsch, S.; Hertogh, C.M.P.M.; Wolfs, T.F.W.; et al. Current Evidence on Hospital Antimicrobial Stewardship Objectives: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Artic Lancet Infect. Dis.* **2016**, *16*, 847. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26947617/> (accessed on 25 September 2020). [CrossRef]
21. Peterson, L. Squeezing the antibiotic balloon: The impact of antimicrobial classes on emerging resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* **2005**, *11*, 4–16. Available online: [pmc/articles/PMC7128169/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15411111/) (accessed on 9 November 2020). [CrossRef] [PubMed]
22. Rojo-Martín, M.D.; Peñalva, G.; Pinto, C.; Salcedo, I.; Fernández-Urrusuno, R.; Cabeza, J.; Alcántara, J.; Neth, O.; Porras, P.; Bautista, J.; et al. The PIRASOA programme: Design, structure, organisation and indicators of a comprehensive regional Institutional Programme for the Prevention and Control of Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Stewardship for Hospitals and Primary Care Setti. *WwwProtocolsIo*. 2018. Available online: <https://www.protocols.io/view/the-pirasoa-programme-design-structure-organisatio-r3bd8in/abstract>. (accessed on 15 May 2021).
23. Penfold, R.B.; Zhang, F. Use of Interrupted Time Series Analysis in Evaluating Health Care Quality Improvements. *Acad. Pediatr.* **2013**, *13*, S38–S44. [CrossRef] [PubMed]
24. De Kraker, M.E.; Abbas, M.; Huttner, B.; Harbarth, S. Good epidemiological practice: A narrative review of appropriate scientific methods to evaluate the impact of antimicrobial stewardship interventions. *Clin. Microbiol. Infect.* **2017**, *23*, 819–825. [CrossRef] [PubMed]
25. Kim, H.-J.; Fay, M.P.; Feuer, E.J.; Midthune, D.N. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat. Med.* **2000**, *19*, 335–351. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10649300/> (accessed on 4 October 2020). [CrossRef]
26. Seah, V.X.F.; Ong, R.Y.L.; Lim, A.S.Y.; Chong, C.Y.; Tan, N.W.H.; Thoon, K.C. Impact of a Carbapenem Antimicrobial Stewardship Program on Patient Outcomes. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *61*, e00736–17. [CrossRef] [PubMed]
27. Cano, Á.; Guzmán-Puche, J.; García-Gutiérrez, M.; Castón, J.J.; Gracia-Ahufinger, I.; Pérez-Nadales, E.; Recio, M.; Natera, A.M.; Marfil-Pérez, E.; Martínez-Martínez, L.; et al. Use of carbapenems in the combined treatment of emerging ceftazidime/avibactam-resistant and carbapenem-susceptible KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: Report of a case and review of the literature. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* **2020**, *22*, 9–12. [CrossRef] [PubMed]
28. An, E.F.; Cedu, L.E.; Patient, A.; Patient, A.; Patient, T. Hand Hygiene Technical Reference Manual. Available online: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44196/9789241598606\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44196/9789241598606_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (accessed on 15 May 2021).
29. Siegel, J.D.; Rhinehart, E.; Jackson, M.; Chiarello, L. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am. J. Infect. Control.* **2007**, *35*, S65–S164. [CrossRef]
30. Servicio Andaluz de Salud. Conjunto mínimo básico de datos al alta hospitalaria: Grupos relacionados por el diagnóstico. Andalucía 2019. Available online: [https://ws027.sspa.juntadeandalucia.es/contenidos/publicaciones/Datos/734/pdf/conj\\_mini\\_datos\\_2019.pdf](https://ws027.sspa.juntadeandalucia.es/contenidos/publicaciones/Datos/734/pdf/conj_mini_datos_2019.pdf) (accessed on 4 October 2020). (In Spanish)
31. Testing EC on AS. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 3.1, 2013. Available online: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/%5Chttp://www.eucast.org/eucast\\_disk\\_diffusion\\_test/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/%5Chttp://www.eucast.org/eucast_disk_diffusion_test/) (accessed on 15 May 2021).
32. López-Lozano, J.-M.; Monnet, D.L.; Yagüe, A.; Burgos, A.; Gonzalo, N.; Campillos, P.; Saez, M. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: A time series analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2000**, *14*, 21–31. [CrossRef]

