

Evaluación de la implementación de una estrategia de terapia secuencial antibiótica

**Evaluation of the implementation
of an early oral switch
antimicrobial strategy.**

Autora: María José Cumbras Sánchez

**Director: Prof. Fernando José Ruiz Laiglesia.
Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología
Facultad de Medicina**

Co-Directora: María de los Ángeles Allende Bandrés

**Máster en Salud
Pública**

Curso 2015-2016



**Universidad
Zaragoza**

ÍNDICE

Contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. OBJETIVOS	18
3. MATERIAL Y MÉTODOS	22
3.1. Ámbito del estudio	24
3.2. Estrategia de trabajo.....	24
3.3. Diseño del estudio y población	24
3.4. Intervención	25
3.5. Variables de estudio	26
3.6. Análisis estadístico	28
4. RESULTADOS	30
4.1 Análisis descriptivo de los casos incluidos en el estudio	32
4.1.1 Descripción del Servicio de Medicina Interna.....	32
4.1.2 Distribución demográfica de los casos	32
4.1.3 Distribución de los antibióticos entre los casos	34
4.2 Análisis de la duración del tratamiento IV	34
4.3 Análisis de la duración del tratamiento oral.....	36
4.4 Análisis del consumo de antibióticos IV	38
4.5 Análisis del consumo de antibióticos vía oral	40
4.6 Análisis del impacto económico de los antibióticos IV	43
4.7 Análisis del impacto económico de los antibióticos orales	45
4.8 Grado de aceptación de la intervención.....	49
Resumen de los resultados:	50
5. DISCUSIÓN.....	52
6. CONCLUSIONES	60
7. BIBLIOGRAFÍA.....	64

1. INTRODUCCIÓN

El descubrimiento e introducción de los antimicrobianos en la práctica clínica ha supuesto uno de los mayores avances de la medicina, tanto por sus efectos directos (curación de infecciones) como indirectos (permitiendo el desarrollo de procedimientos terapéuticos asociados a una alta probabilidad de aparición de infecciones graves, como los trasplantes, la ventilación mecánica, etc.). La utilización precoz de antibióticos en pacientes con infecciones graves se asocia con un beneficio muy marcado en términos de reducción de mortalidad, siendo una de las intervenciones terapéuticas en medicina con un efecto positivo más llamativo [1].

El beneficio de la utilización de antibióticos es claro, sin embargo, desde la introducción de los mismos se ha comprobado cómo los microorganismos pierden con el tiempo su sensibilidad natural a estos agentes a través de la selección y transmisión de diversos mecanismos de resistencia. Los factores relacionados con este fenómeno son múltiples, pero cabría destacar la transmisión horizontal de microorganismos resistentes o de mecanismos de resistencia, así como la influencia de la exposición a los antimicrobianos [2]. En términos generales, los antimicrobianos actúan seleccionando las poblaciones de microorganismos que hayan adquirido genes que causan resistencia a dichos agentes. En este sentido, la selección y la diseminación de microorganismos resistentes es una consecuencia, casi ineludible, del empleo de estos antibióticos [2]. Estudios recientes en el ámbito hospitalario han demostrado como los antimicrobianos que han visto incrementado su consumo han presentado disminuciones significativas de sensibilidad [3].

La pérdida de sensibilidad a los antibióticos ha sido minimizada, hasta hace poco, mediante el desarrollo de nuevas moléculas que han aumentado el arsenal terapéutico. Sin embargo, actualmente la incorporación de dichas moléculas es limitada. De hecho, en el período de 1983 a 1987 se aprobaron dieciséis nuevas moléculas de antibióticos, en contraste con el período de 2008 a 2011 en el que aprobaron tan solo cuatro [4]. Esta baja tasa de incorporación de nuevos antibióticos hace comprensible la necesidad de optimización de los disponibles en la actualidad.

Los antibióticos son extensamente utilizados en los hospitales, de hecho según el último estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales en España (EPINE), en 2015 el 46,05% de los pacientes hospitalizados tomaba antimicrobianos, cifra que se eleva al 60,94% en los pacientes críticos de los servicios de medicina intensiva [5]. En relación a esto, diversas publicaciones muestran que el uso de los antibióticos en el ámbito hospitalario es mejorable [6]. Por ejemplo, un estudio desarrollado por Werner en el 2011 [7] pone de manifiesto que, en un hospital de tercer nivel, hasta el 39% de tratamientos con fluorquinolonas eran innecesarios.

Aunque habitualmente los antibióticos son fármacos con baja toxicidad, no están exentos de efectos indeseados. Recientemente se ha observado que los efectos adversos asociados a los antibióticos suponen el 20% de las visitas a los servicios de urgencias hospitalarias por toxicidades farmacológicas, doblando la frecuencia de visitas asociadas a otros medicamentos considerados de “alto riesgo” como anticoagulantes orales, digoxina o insulina [8]. Por otro lado, desde un punto de vista institucional, el uso de

antimicrobianos representa un alto porcentaje del gasto farmacéutico hospitalario [9].

Por este motivo surge la necesidad de programas de optimización de uso de antibióticos en los hospitales (PROA), con los objetivos de mejorar los resultados clínicos en terapia antibiótica, minimizar los efectos adversos asociados a la misma y garantizar terapias antimicrobianas coste-efectivas en pacientes hospitalizados. Ya en 2008, una revisión de la bibliografía realizada por Lawson *et al* [10] demuestra que los programas de optimización antibiótica (“antimicrobial stewardship”) están relacionados con una disminución en el consumo de antimicrobianos. Además, en la literatura se evidencia la eficacia de estos programas en términos de disminución de resistencias, reducción en el consumo de antimicrobianos y reducción del gasto farmacéutico [11-13]. Es destacable, por ejemplo, un estudio publicado en 2011 por Talpaert *et al.* [14] en el cual, mediante la actualización de guías de terapia antibiótica y la creación de un equipo de vigilancia antibiótica en el hospital, se objetivó una reducción en el consumo de cefalosporinas y fluorquinolonas y a su vez, una disminución en la incidencia de infecciones por *Clostridium difficile*.

Dentro de estos PROA se engloban diversas intervenciones dirigidas a mejorar el uso de los antibióticos en los hospitales, llevadas a cabo por un equipo multidisciplinar de profesionales entre los cuales se debe de contar con un infectólogo clínico experto en enfermedades infecciosas, un farmacéutico clínico experto en antimicrobianos y un microbiólogo experto en resistencias antibióticas, además de valorar la participación de los profesionales de las

disciplinas que se consideren necesarias (por ejemplo, un médico de medicina preventiva y un médico intensivista) [12]. Las intervenciones llevadas a cabo por los PROA son las siguientes: actividades formativas, difusión de guías de práctica clínica externas, elaboración y actualización de protocolos y guías locales de tratamiento antimicrobiano, elaboración de protocolos de profilaxis antibiótica y programas de auditorías. Estos programas de auditorías se fundamentan en el asesoramiento sobre tratamientos antibióticos específicos que se consideran susceptibles de optimización, y consisten en la realización de recomendaciones específicas al médico tras la evaluación de determinadas prescripciones de antibacterianos.

Un ejemplo de intervención que se realiza en dichas auditorías es la recomendación de paso precoz de tratamiento antibiótico intravenoso a vía oral, denominado terapia secuencial. La literatura muestra esta intervención como una de las fundamentales a la hora de optimizar el uso de antimicrobianos a nivel hospitalario [15]. El interés por la terapia secuencial antibiótica se puede explicar por tres circunstancias: disminución de la estancia hospitalaria, reducción de complicaciones y efectos adversos derivados de la terapia parenteral (las ventajas e inconvenientes de la vía intravenosa se resumen en la tabla 1) y, desde un punto de vista institucional, disminución de los costes económicos del tratamiento antimicrobiano [16] (recordemos que los antibióticos son los medicamentos más utilizados a nivel hospitalario).

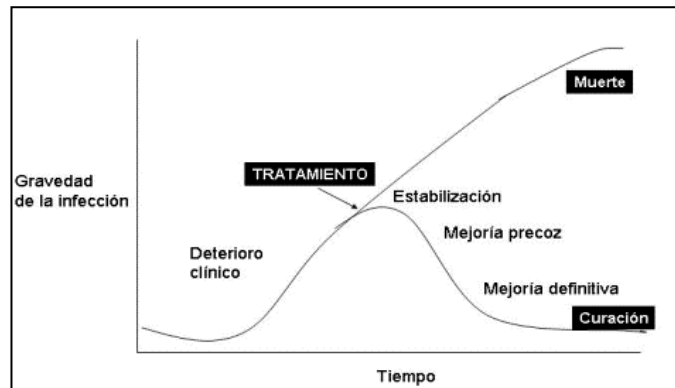
Tabla 1. Ventajas y desventajas de la terapia intravenosa

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Biodisponibilidad del 100%	Mayor toxicidad por dosis
Evita el posible metabolismo de primer paso	Mayor riesgo de reacciones alérgicas inmediatas
Inicio inmediato de la acción	Riesgo de flebitis e infección asociada
Menos dolorosa que la administración intramuscular	Administración inadvertida de burbujas de aire
Rápido acceso sistémico en pacientes incapaces de adecuada absorción oral	Necesidad de hospitalización o atención IV domiciliaria

Los pacientes candidatos a terapia secuencial no se seleccionan aleatoriamente, sino que han de reunir una serie de requisitos [17]. Primordialmente, debe de haberse producido una mejoría clínica inicial del paciente tratado. En los primeros días del tratamiento antimicrobiano de una infección grave, tiene lugar una primera fase de en la que el paciente se estabiliza y, si responde favorablemente al tratamiento, tiene lugar una fase de mejoría precoz que precede inmediatamente a la mejoría definitiva (Figura 1). La terapia convencional consistiría en mantener la terapia intravenosa hasta la curación del paciente. El concepto actual de terapia secuencial tiene por objeto la conversión a tratamiento oral en los primeros días, es decir, en una fase de mejoría precoz. En definitiva, un régimen breve de 2 o 3 días de tratamiento

intravenoso seguido de tratamiento oral a fin de facilitar un alta hospitalaria precoz al paciente.

Figura 1. Fases de la respuesta al tratamiento antimicrobiano



Los criterios clínicos que definen esa fase temprana de mejoría y que deben por tanto cumplirse para que un paciente sea candidato a terapia secuencial son:

- Mejoría clínica evaluada objetivamente por la estabilidad hemodinámica, normalización de la temperatura y de los marcadores de inflamación.
- Adecuada tolerancia oral
- Ausencia de factores que puedan comprometer la absorción gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, malabsorción...)
- Alternativa de un antibiótico disponible por vía oral adecuado al tipo de infección tratada.

El abanico de infecciones sobre las que se ha evaluado esta alternativa de tratamiento es muy amplio, abarcando infecciones del tracto respiratorio inferior

[18,19], infecciones complicadas de tracto urinario [20], infección intraabdominal [21], e infección de piel y tejidos blandos. Por el contrario no está indicada en las siguientes infecciones:

- Endocarditis
- Bacteriemias primarias (sin foco o foco endovascular)
- Infecciones del SNC
- Osteomielitis aguda (o crónica con intención curativa)
- Abscesos viscerales/de cavidades parcialmente drenados

Los antibióticos sobre los cuales puede realizarse terapia secuencial son aquellos que presentan una adecuada biodisponibilidad oral y que proporcionan unos niveles sanguíneos y tisulares semejantes a los obtenidos con la administración intravenosa. Por otra parte, los programas de terapia secuencial desarrollados en los hospitales deben de diseñarse sobre antibióticos de elevada utilización y que generan por tanto un mayor impacto tanto ecológico como económico [16].

La eficacia de los programas de terapia secuencial en términos de efectividad, seguridad y coste-efectividad ha sido largamente evidenciada. Desde el año 1993 se empiezan a publicar estudios centrados en evaluar la terapia secuencial en comparación con terapia intravenosa convencional en infecciones moderadas-graves, tanto en cuanto a la eficacia como en cuanto a la eficiencia de los tratamientos antimicrobianos. El trabajo de Ramírez *et al.* [22], pionero en la definición del concepto de terapia secuencial, define los

principios básicos de la misma y los criterios que ha de cumplir el paciente para ser candidato. El estudio se realiza sobre pacientes diagnosticados de neumonía y tratados con cefalosporinas de 3ª generación por vía IV, y se demuestra la transcendencia que tiene este paso precoz a antibiótico por vía oral para reducir la estancia hospitalaria (consigue una reducción de la estancia media en 2 días), con un 99% de éxito terapéutico.

Posteriormente, durante toda la década de los noventa se han publicado más trabajos centrados en la evaluación de terapia secuencial versus terapia intravenosa convencional. Por ejemplo, en el año 1997 Akhee *et al.* [23] publican un trabajo en el cual estudian 665 pacientes candidatos a terapia secuencial antibiótica, obteniendo un resultado favorable en cuanto a la eficacia clínica (98% de éxito terapéutico) y en cuanto al alto porcentaje de pacientes candidatos a terapia secuencial (46%).

En el año anterior, el grupo de Malfair *et al* [24]. introduce la figura del farmacéutico en la realización de terapia secuencial. Se trata de un estudio en el que compara duración, coste y efectos adversos del tratamiento secuencial versus la terapia intravenosa convencional. La intervención consiste en la introducción de una hoja informativa acerca de la terapia secuencial en la historia clínica del paciente, y es realizada por el farmacéutico clínico miembro del equipo PROA. Los resultados del estudio muestran un impacto positivo de dicha intervención en la aplicación de tratamientos secuenciales, además de una disminución de la duración, efectos adversos y costes asociados a la terapia intravenosa convencional, sin deterioro de la respuesta clínica.

Hendrickson et al. [25] también incluyen la figura del farmacéutico clínico como emisor de recomendaciones de terapia secuencial en pacientes con infecciones del tracto urinario. A partir de entonces, se han publicado más estudios con sobre programas de intervención farmacéutica en terapia secuencial con favorables resultados [26,27].

En 2001, se publica el primer metanálisis de la literatura que evalúa los estudios publicados de terapia secuencial precoz en neumonía adquirida en la comunidad, concluyendo que la aplicación de estrategias de terapia secuencial produce una reducción significativa de la estancia hospitalaria [28]. Más recientemente, se publican dos revisiones que evalúan el impacto tanto clínico como económico de la terapia secuencial, concluyendo el beneficio de la aplicación de programas de terapia secuencial tanto en el consumo como en el impacto clínico para el paciente [29, 30].

Por todo esto, las recomendaciones de realización de terapia secuencial en pacientes seleccionados se convierten en una parte importante de los PROA para la optimización del tratamiento antibiótico en los hospitales. En octubre del año 2015 el equipo PROA del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa instauró en el servicio de Medicina Interna un programa interno de optimización de uso de antibióticos, en el cual se enmarca la estrategia de realización de intervenciones de terapia secuencial. Una de las facetas del farmacéutico clínico como parte del equipo multidisciplinar es llevar a cabo estas recomendaciones de terapia secuencial tras una evaluación de la historia clínica y farmacoterapéutica del paciente. El presente trabajo tiene como

objetivo evaluar el impacto de una intervención farmacéutica de terapia secuencial en la reducción en la duración del tratamiento intravenoso, con la consiguiente disminución en el consumo antibiótico.

2. OBJETIVOS

- Objetivo principal
 - Evaluar el impacto en la duración del tratamiento antibiótico intravenoso de la realización de intervenciones de recomendación de terapia secuencial en pacientes con tratamiento antibiótico parenteral en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza.

- Objetivos secundarios
 - Evaluar el impacto en el consumo de antibióticos vía intravenosa y oral.
 - Evaluar el impacto económico obtenido mediante dicha intervención.
 - Cuantificar el número de intervenciones de terapia secuencial realizadas y el grado aceptación de las mismas.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Ámbito del estudio

Estudio realizado en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza (HCUZ).

3.2. Estrategia de trabajo

Se pretende evaluar si la realización de recomendaciones de terapia secuencial por parte del farmacéutico promovería una reducción en la duración del tratamiento intravenoso de pacientes ingresados en las unidades de medicina interna de un hospital de tercer nivel, junto con una reducción del consumo antibiótico y el coste del tratamiento.

3.3. Diseño del estudio y población

Estudio prospectivo en el que se compara una fase pre-intervención (enero – mayo 2015) en la cual no se realizan recomendaciones de terapia secuencial, con una fase post-intervención en la que sí se realizan (enero – mayo 2016).

En el estudio se incluyeron todos los pacientes ingresados en las unidades de Medicina Interna del HCUZ entre enero - mayo del 2015 y enero - mayo del 2016 que hubieran recibido terapia antibiótica parenteral con uno de los antibióticos seleccionados. Los antibióticos seleccionados son amoxicilina/clavulánico, ceftriaxona, levofloxacino y ciprofloxacino. La selección de los mismos se ha realizado en función de su elevada utilización y de la existencia de presentación farmacéutica para administración oral con una

adecuada biodisponibilidad, presentando todos ellos adecuadas concentraciones plasmáticas que proporcionan una eficacia clínica similar a la vía parenteral y existencia de presentación farmacéutica para administración oral. En el caso de ceftriaxona (sólo disponible para administración parenteral) se seleccionaron las cefalosporinas de tercera generación utilizadas para el paso de ceftriaxona a vía oral: cefixima y cefditoren. Se excluyeron los antibióticos carbapenémicos, denominados como estratégicos por el grupo PROA, ya que son pacientes de mayor complejidad y difíciles de valorar para recomendar terapia secuencial. La antibioterapia prescrita al paciente al alta hospitalaria no es tenida en cuenta.

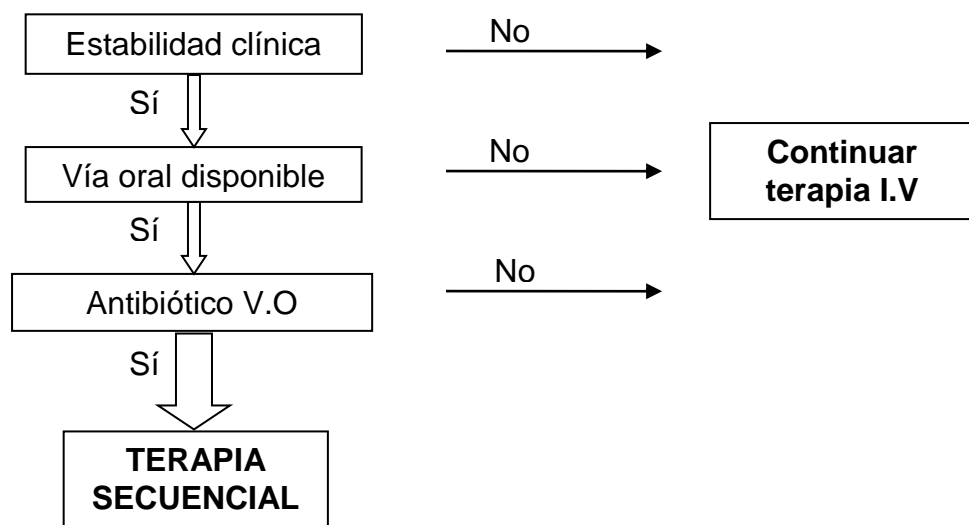
Los pacientes en tratamiento intravenoso con dichos antibióticos son detectados en el Servicio de Farmacia mediante el programa de prescripción electrónica.

3.4. Intervención

Durante el periodo de intervención, el farmacéutico localiza a los pacientes ingresados en Medicina Interna que son candidatos a terapia secuencial precoz. Los criterios que han de cumplir los pacientes son: haber estado a tratamiento intravenoso con los antibióticos a estudio durante > 72 h, adecuada tolerancia oral, absorción gastrointestinal no comprometida, ausencia de fiebre, mejoría de los síntomas, estabilidad hemodinámica y recuento leucocitario dentro de los límites de normalidad. En la figura 2 se muestra el algoritmo utilizado para la selección de los pacientes.

Una vez seleccionados, se realiza la recomendación de terapia secuencial mediante el programa de prescripción electrónica, en el que el farmacéutico escribe en la historia farmacoterapéutica del paciente la recomendación de terapia secuencial destinada al médico responsable. Para evitar variabilidad en las recomendaciones se utiliza un texto predefinido.

Figura 2. Algoritmo de aplicación de terapia secuencial



3.5. Variables de estudio

Las variables que se comparan entre los periodos pre y post-intervención son:

- Variables demográficas: edad, sexo, distribución de los antibióticos entre los casos.
- Duración de tratamiento antibiótico IV, medido en días totales de tratamiento antibiótico por vía intravenosa por paciente. Se realiza una estimación de la duración total y estratificada por cada antibiótico.

- Duración de tratamiento antibiótico oral, medido en días totales de tratamiento antibiótico por vía oral por paciente. Se realiza una estimación de la duración total y estratificada por cada antibiótico.
- Consumo de antibióticos IV medido en dosis diaria definida por cada 100 estancias (DDD/100estancias). Se realiza una estimación del consumo total y estratificado por cada antibiótico.
- Consumo de antibióticos oral medido en dosis diaria definida por cada 100 estancias (DDD/100estancias). Se realiza una estimación del consumo total y estratificado por cada antibiótico.

La medida del consumo se realiza en DDD/100 estancias porque es la medida estándar de consumo de antibióticos, utilizada para establecer comparaciones entre hospitales o dentro de un mismo hospital.

- Impacto económico medido en importe/100 estancias, importe total e importe por paciente de los antibióticos IV y los antibióticos vía oral. Únicamente se han considerado los costes de adquisición, sin tener en cuenta los costes de preparación y administración, costes del ingreso hospitalario ni costes indirectos.

3.6. Indicador de actividad y calidad de la intervención

- Indicador de actividad: se ha obtenido el número de recomendaciones farmacéuticas realizadas en el periodo de intervención.
- Indicador de calidad de la intervención: se hace una evaluación del número de intervenciones realizadas y el grado de aceptación de las

mismas (intervenciones aceptadas/realizadas) durante la fase de intervención.

Los datos de duración, consumo e importe de los antibióticos fueron obtenidos a través del programa informático de gestión del Servicio de Farmacia. Los datos demográficos de los pacientes fueron obtenidos mediante el programa de prescripción electrónica. Los datos demográficos del Servicio de Medicina Interna fueron extraídos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD).

3.6. Análisis estadístico

Para el análisis, se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 19. El estudio incluye variables de tipo cuantitativas continuas (DDD/100 estancias, importe/100 estancias, días de tratamiento antibiótico IV, edad), cualitativas dicotómicas (sexo) y cualitativas policotómicas (antibiótico).

Se realiza una estadística descriptiva de las variables según su carácter: las variables cuantitativas se expresan como media e intervalo de confianza (IC) al 95%, y las variables cualitativas como proporción. Se ha utilizado del test de Kolmogorov-Smirnoff de ajuste a una distribución normal para la asunción de normalidad de las variables cuantitativas. En muestras de tamaño reducido se ha utilizado el test de normalidad de Shapiro-Wilks.

La comparación de variables cuantitativas se realiza en función de si se puede asumir o no una distribución normal. Se utilizó el test T-Wilcoxon para

comparar medias que no siguieron una distribución normal y el test T de Student para muestras relacionadas si las medias siguieron una distribución normal.

Todos los análisis estadísticos fueron bivariados y se consideró estadísticamente significativo un “p” valor <0.05.

También se ha expresado la comparación entre ciertas variables cuantitativas

como diferencia porcentual: $\frac{\text{valor antiguo}-\text{valor nuevo}}{\text{valor antiguo}}*100$.

4. RESULTADOS

4.1 Análisis descriptivo de los casos incluidos en el estudio

4.1.1 Descripción del Servicio de Medicina Interna

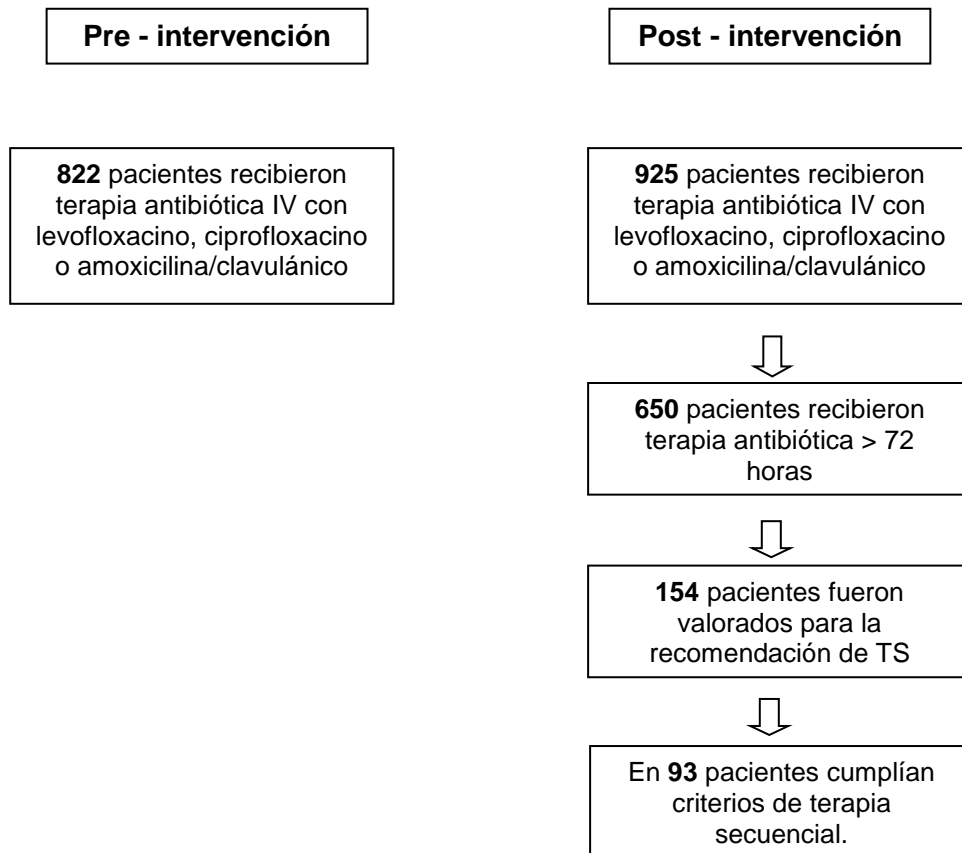
El servicio consta de 120 camas. El número de ingresos fue de 1.677 ingresos durante el periodo ene-mayo 2015, y de 1.798 ingresos durante el periodo ene-mayo 2016.

La estancia media anual del servicio es de 9,38 días (datos a fecha de noviembre 2015).

4.1.2 Distribución demográfica de los casos

De todos los pacientes ingresados en Medicina interna en los periodos de estudio, en el periodo pre-intervención 822 pacientes estuvieron a tratamiento intravenoso con los antibióticos seleccionados. En el periodo post-intervención, fueron 927 pacientes, de los cuales se realizó intervención en 96 pacientes. El algoritmo de selección se presenta en la figura 3.

Figura 3. Algoritmo de pacientes elegibles



La media de edad de los pacientes de la fase pre-intervención fue de 83,8 años (IC95% 82,9 – 84,6), y en la fase post-intervención fue de 79,9 (IC95% 79,1 – 80,0). La distribución por sexo se recoge en la tabla 2.

Tabla 2: Distribución de frecuencias por género en ambos periodos de estudio

Sexo	Pre-intervención	Post-intervención
Varón	382 (46,5%)	458 (49,4%)
Mujer	440 (53,5%)	468 (50,5%)
Total	822	926

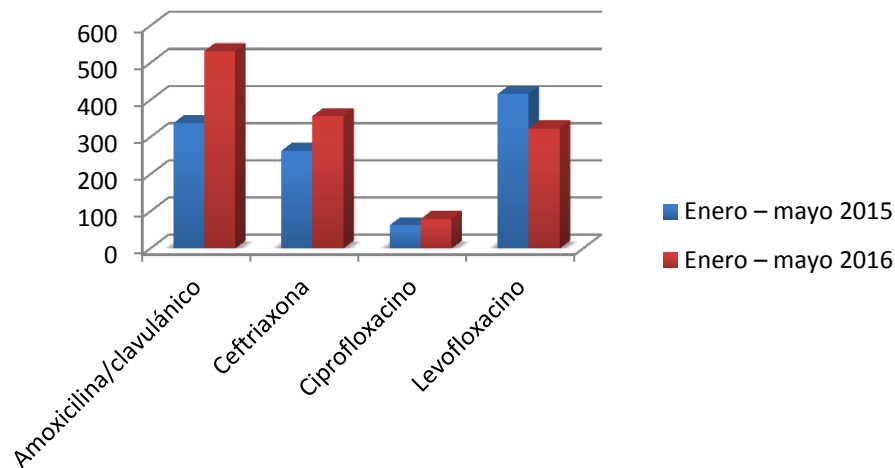
4.1.3 Distribución de los antibióticos entre los casos

Para analizar la distribución de los antibióticos, si un paciente ha recibido dos antibióticos distintos durante el periodo de estudio, es considerado como dos casos distintos. La distribución por antibiótico se resume en la tabla 3 y se ilustra en la figura 4.

Tabla 3. Distribución de casos por antibióticos y periodos de estudio

Antibiótico	Enero – mayo 2015	Enero – mayo 2016
Amoxicilina/clavulánico	338 (31,2%)	532 (41,1%)
Ceftriaxona	264 (24,4%)	357 (27,6%)
Ciprofloxacino	63 (5,8%)	80 (6,2%)
Levofloxacino	417 (38,5%)	324 (25%)

Figura 4. Gráfico de distribución de casos por antibiótico y periodo de estudio



4.2 Análisis de la duración del tratamiento IV

La media de duración del tratamiento intravenoso por paciente con los antibióticos seleccionados en el periodo pre-intervención fue de 4,36 días (IC95% 4,17 – 4,55). La duración media de tratamiento intravenoso en el

periodo post-intervención fue de 3,56 días (IC95% 3,39 – 3,72). La diferencia no resultó significativa, obteniéndose una $p=0,08$, pero la reducción fue de cerca de 1 día de tratamiento endovenoso. La reducción porcentual fue de 17,74%. El diagrama de cajas para la duración media en cada periodo se ilustra en las figuras 5 y 6.

Figura 5. Duración del tratamiento IV ene – may 2015

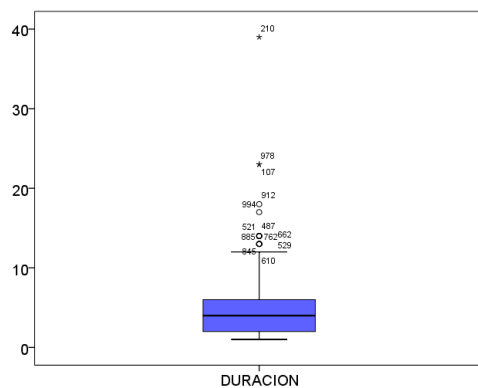
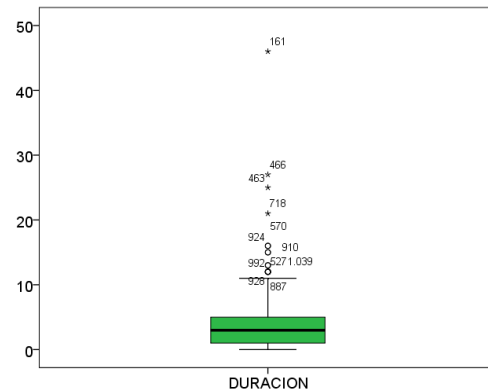


Figura 6. Duración del tratamiento IV ene – may 2016



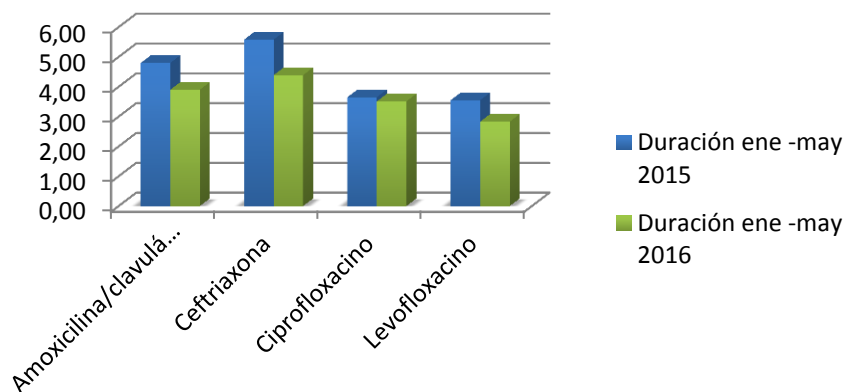
Como se ve, las distribuciones son simétricas aunque existen casos atípicos, debidos a duraciones de tratamiento muy prolongadas que no son representativas. La mediana de duración es menor en la fase post-intervención.

La duración también fue hallada por antibiótico, obteniéndose los resultados que se resumen en la tabla 4 y figura 7.

Tabla 4. Duración de cada antibiótico en días totales de tratamiento IV por paciente

Antibiótico	Enero – mayo 2015	Enero – mayo 2016	P
Amoxicilina/clavulánico	4,44 (IC95% 4,12 – 4,76)	3,60 (IC95% 3,38 – 3,81)	0,01
Ceftriaxona	5,69 (IC95% 5,36 – 6,18)	4,27 (IC95% 3,86 – 4,71)	0,01
Ciprofloxacino	3,65 (IC95% 3,09 – 4,30)	3,63 (IC95% 3,04– 4,21)	0,70
Levofloxacino	3,55 (IC95% 3,31 – 3,78)	3,10 IC95% (2,82 – 3,37)	0,05

Figura 7. Duración de cada antibiótico en días totales de tratamiento



Se alcanza la significación estadística en el caso de duración de amoxicilina/clavulánico y ceftriaxona obteniéndose una $p=0,01$ e intervalos de confianza no superponibles.

4.3 Análisis de la duración del tratamiento oral

La duración del tratamiento oral en el periodo pre-intervención fue de 4,05 días (IC95% 3,83 – 4,26). La duración media de tratamiento oral en el periodo post-intervención fue de 2,88 días (IC95% 2,72 – 3,04). La diferencia no resultó

significativa, obteniéndose una $p=0,10$. El diagrama de cajas para la duración media en cada periodo se ilustra en las figuras 8 y 9.

Figura 8. Duración del tratamiento oral ene – may 2015

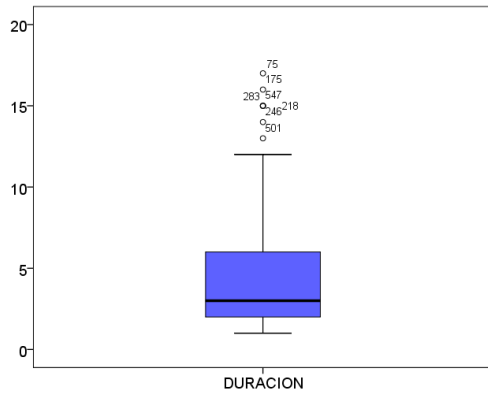
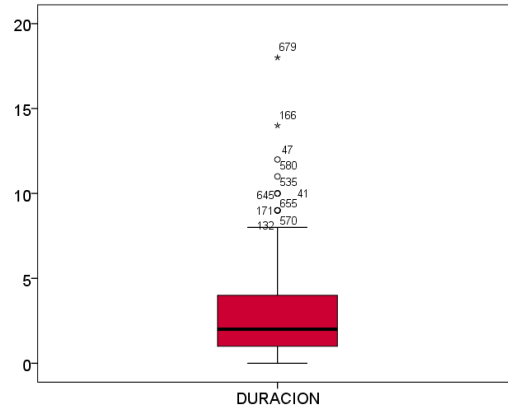


Figura 9. Duración del tratamiento oral ene – may 2016



Gráficamente, se observa que en este caso las distribuciones no son simétricas y la media de duración en el periodo post-intervención es inferior. Al igual que en el caso de la duración de antibióticos IV, aparecen casos atípicos debido a duraciones de tratamiento que no son representativas.

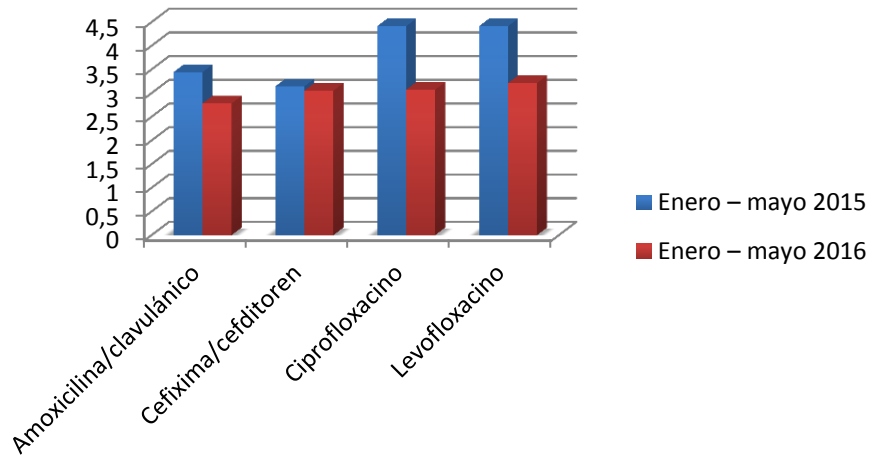
La duración también fue comparada por antibiótico, obteniéndose los resultados que se resumen en la tabla 5 y figura 10.

Tabla 5. Duración de cada antibiótico en días totales de tratamiento oral por paciente

Antibiótico	Enero – mayo 2015	Enero – mayo 2016	P
Amoxicilina/clavulánico	3,37 (IC95% 3,12 – 3,72)	2,88 (IC95% 2,67 – 3,09)	0,20
Cefalosporinas 3ª gen	3,14 (IC95% 2,18 – 4,11)	3,05 (IC95% 1,98 – 4,11)	0,88
Ciprofloxacino	4,43 (IC95% 3,40 – 5,47)	3,29 (IC95% 2,62 – 3,96)	0,07
Levofloxacino	4,43 (IC95% 4,14 – 4,73)	3,05 (IC95% 2,75 – 3,36)	0,02

Se observa que las duraciones de los tratamientos orales disminuyen en el periodo post-intervención, alcanza la significación estadística en la duración de levofloxacino.

Figura 10. Duración de cada antibiótico en días totales de tratamiento oral por paciente



4.4 Análisis del consumo de antibióticos IV

El consumo medio de los antibióticos IV seleccionados en el periodo pre-intervención fue de 6,35 DDD/100estancias (IC95% 4,71 – 7,98). El consumo medio de tratamiento intravenoso en el periodo post-intervención fue de 6,14 DDD/100estancias (IC95% 4,34 – 7,93). La diferencia no resultó significativa, obteniéndose una $p=0,77$. El diagrama de cajas para el consumo medio en cada periodo se ilustra en las figuras 11 y 12.

Figura 11. Consumo de antibióticos IV ene – may 2015

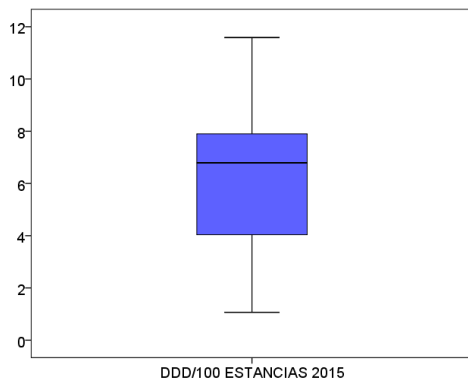
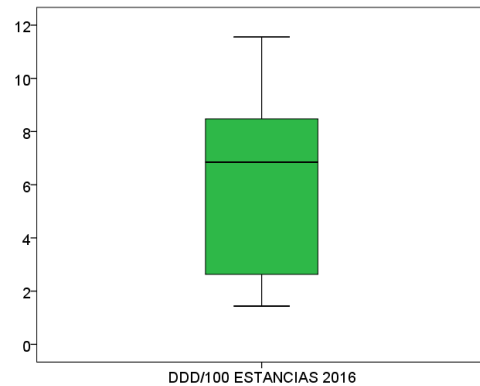


Figura 12. Consumo de antibióticos IV ene – may 2016



Gráficamente, se observa que las distribuciones no son simétricas y la media de consumo de antibióticos IV en el periodo post-intervención es ligeramente inferior.

El consumo también fue comparado por antibiótico, obteniéndose los resultados que se resumen en la tabla 6 y figuras 13, 14 y 15.

Tabla 6. Consumo en DDD/100estancias de los antibióticos IV

Antibiótico	Enero – mayo 2015	Enero – mayo 2016	P
Amoxicilina/clav.	7,94 (IC95% 5,75 – 10,13)	9,70 (IC95% 7,14 – 12,25)	0,25
Ceftriaxona	7,14 (IC95% 3,68 – 10,60)	8,15 (IC95% 5,97– 10,34)	0,59
Ciprofloxacino	1,98 (IC95% 0,73 – 3,22)	1,77 (IC95% 1,34 – 2,19)	0,61
Levofloxacino	8,33 (IC95% 4,41 – 11,85)	4,93 IC95% (2,42 – 7,45)	0,05

En todos los casos se observa una disminución en el consumo de los antibióticos respecto al periodo pre-intervención, aunque no se alcanzó en ninguno de ellos la significación estadística.

Figura 13. Consumo de cada antibiótico en DDD/100estancias

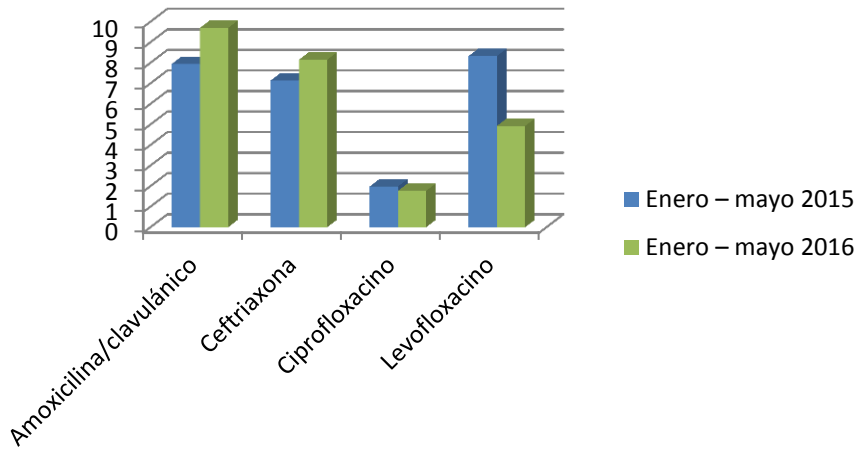


Figura 14. Consumo de cada antibiótico IV ene – may 2015

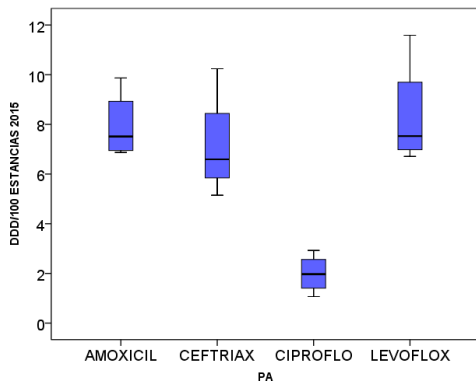
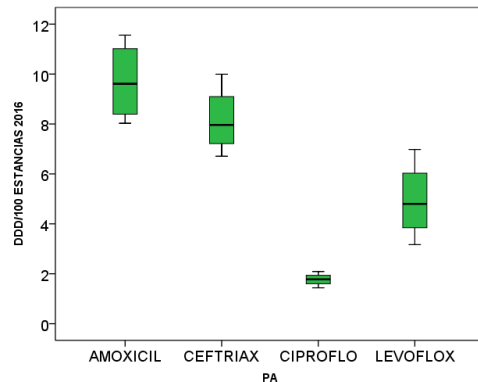


Figura 15. Consumo de cada antibiótico IV ene – may 2016



Gráficamente, se observa una importante disminución del consumo de levofloxacino paralelamente a un aumento de amoxicilina/clavulánico.

4.5 Análisis del consumo de antibióticos vía oral

El consumo medio de los antibióticos orales seleccionados en el periodo pre-intervención fue de 4,84 DDD/100estancias (IC95% 2,71 – 6,97). El consumo medio de tratamiento oral en el periodo post-intervención fue de 3,89

DDD/100estancias (IC95% 1,19 – 6,59). La diferencia no resultó significativa, obteniéndose una $p=0,12$. El diagrama de cajas para el consumo medio en cada periodo se ilustra en las figuras 16 y 17.

Figura 16. Consumo de antibióticos vía oral ene – may 2015

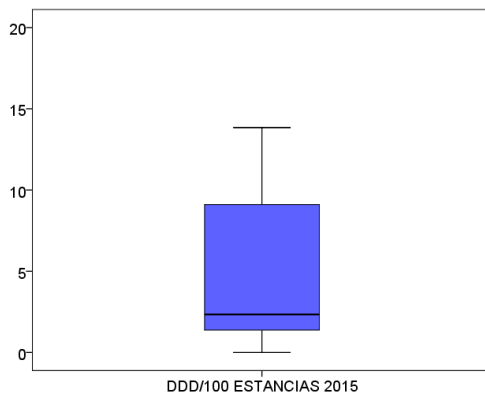
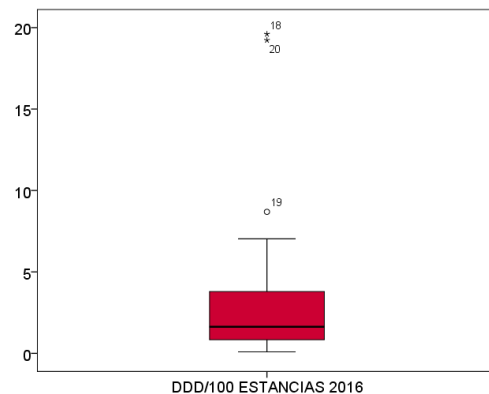


Figura 17. Consumo de antibióticos vía oral ene – may 2016



Gráficamente, se observa que las distribuciones no son simétricas y la media de consumo de antibióticos orales en el periodo post-intervención es ligeramente inferior. En el periodo 2016 aparecen valores atípicos que no son considerados representativos.

El consumo también fue comparado por antibiótico, obteniéndose los resultados que se resumen en la tabla 7 y figuras 18, 19 y 20.

Tabla 7. Media del consumo en DDD/100estancias de los antibióticos orales

Antibiótico	Enero – mayo 2015	Enero – mayo 2016	P
Amoxicilina/clav.	9,49 (IC95% 5,23 – 13,75)	13,63 (IC95% 2,96 – 24,31)	0,21
Cefas 3ª gen.	2,53 (IC95% 0,54 – 4,52)	1,53 (IC95% 0,10 – 2,95)	0,20
Ciprofloxacino	1,40 (IC95% 0,58 – 2,21)	1,17 (IC95% 0,49 – 1,85)	0,36
Levofloxacino	8,49 (IC95% 4,84 – 13,06)	3,33 IC95% (2,30 – 4,36)	0,02

En todos los casos hubo disminución del consumo de los antibióticos orales respecto al periodo pre-intervención, aunque no se alcanzó la significación estadística.

Figura 18. Consumo de cada antibiótico oral en DDD/100estancias

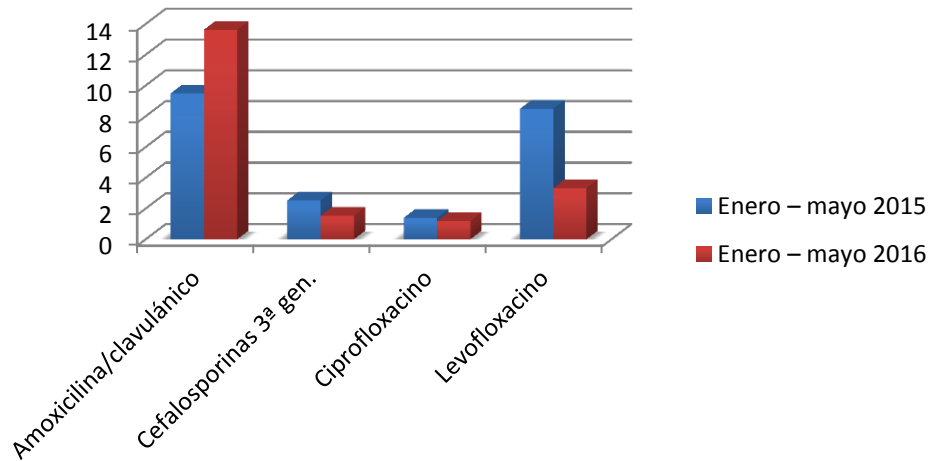


Figura 19. Consumo de cada antibiótico vía oral ene – may 2015

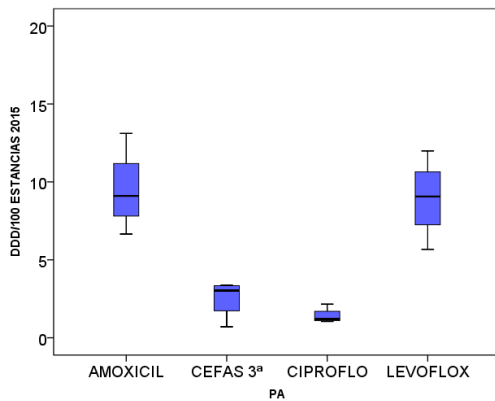
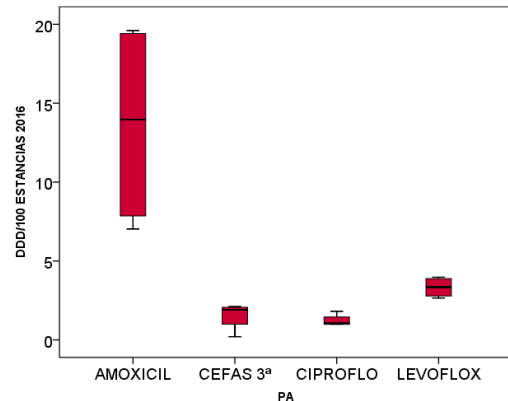


Figura 20. Consumo de cada antibiótico vía oral ene – may 2016



Gráficamente, se observa una importante disminución del consumo de levofloxacino paralelamente a un aumento de amoxicilina/clavulánico. Esta tendencia se observa de la misma manera en dichos antibióticos vía intravenosa.

4.6 Análisis del impacto económico de los antibióticos IV

En el periodo pre-intervención en coste por 100 estancias de los antibióticos IV fue de una media de 8,91€/100estancias (IC95% 4,94 – 12,36) y en el periodo post-intervención de 8,16€/100estancias (IC95% 5,70 – 11,42). La diferencia no resultó significativa, obteniéndose una $p=0,90$). Se obtuvo por tanto una disminución de 0,75€ por cada 100 estancias en los antibióticos IV.

Expresado en importe total gastado en los antibióticos IV, en el periodo pre-intervención fue de un total de 6.230,67€ (7,57€ por paciente), y en el periodo post-intervención fue de 6.014,48€ (6,49€ por paciente). La disminución fue por tanto de 1,08€ por paciente.

El diagrama de cajas para el importe/100estancias medio en cada periodo se ilustra en las figuras 21 y 22.

Figura 21. Importe medio por cada 100 estancias ene- may 2015

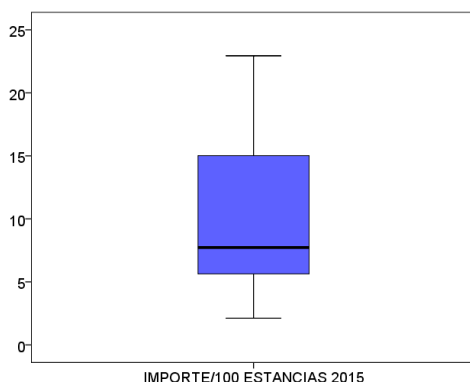
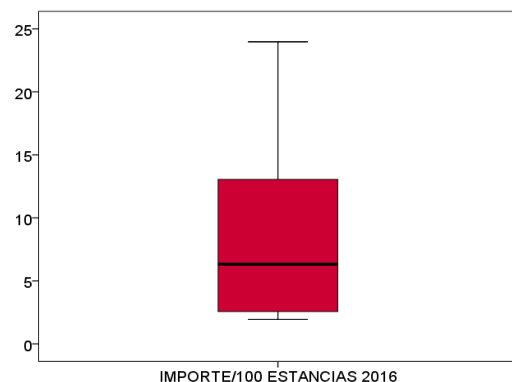


Figura 22. Importe medio por cada 100 estancias ene- may 2016



Gráficamente, se observa que las distribuciones no son simétricas y la media de importe/100 estancias de antibióticos IV en el periodo post-intervención es inferior.

El análisis económico estratificado por antibiótico medido en importe/100estancias se muestra en la tabla 8 y en los gráficos 23, 24 y 25. En la tabla 9 se muestran los datos de coste total en cada periodo teniendo en cuenta las estancias totales.

Tabla 8. Importe en € por cada 100 estancias medio para cada antibiótico IV en los periodos de estudio

Antibiótico	Enero – mayo 2015	Enero – mayo 2016	P
Amoxicilina/clav.	16,58 (IC95% 11,90 – 21,26)	20,27 (IC95% 15,12 – 25,43)	0,25
Ceftriaxona	8,30 (IC95% 4,41 – 12,18)	9,16 (IC95% 6,74 – 11,58)	0,68
Ciprofloxacino	3,24 (IC95% 1,25 – 8,25)	2,47 (IC95% 1,86 – 2,84)	0,29
Levofloxacino	6,32 (IC95% 3,656 – 8,99)	3,74 (IC95% 1,83 – 5,65)	0,00

Tabla 9. Importe total medido en € de cada antibiótico IV en los periodos de estudio

Antibiótico	Enero – mayo 2015	Enero – mayo 2016	Diferencia (%)
Amoxicilina/clav	2.996,66	3.430,48	-433,82 (-13%)
Ceftriaxona	1.507,33	1.541,84	-34,51 (-2%)
Ciprofloxacino	584,16	415,10	169,06 (29%)
Levofloxacino	1.142,52	627,05	515,47 (45%)

Excepto en el caso de amoxicilina/clavulánico, cuyo gasto se ha incrementado en el periodo post-intervención (al igual que su consumo, como hemos visto previamente), y de la ceftriaxona que también ha experimentado un ligero aumento, se observa una disminución del importe de los antibióticos IV respecto al periodo pre-intervención, alcanzándose la significación estadística en el caso del levofloxacino ($p=0,00$), con un ahorro de 515,47€ en el periodo post-intervención (un 45% de reducción).

Figura 23. Media del importe total medido en € de cada antibiótico IV en ambos periodos de estudio

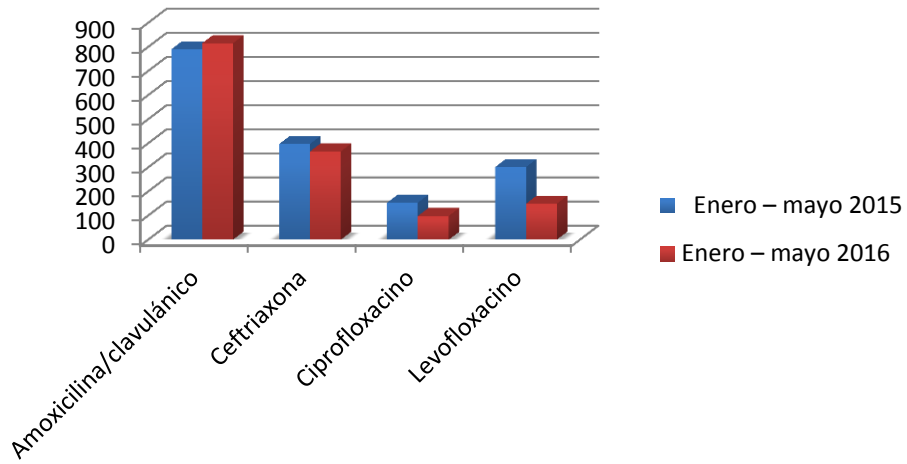


Figura 24. Importe de cada antibiótico IV ene – may 2015

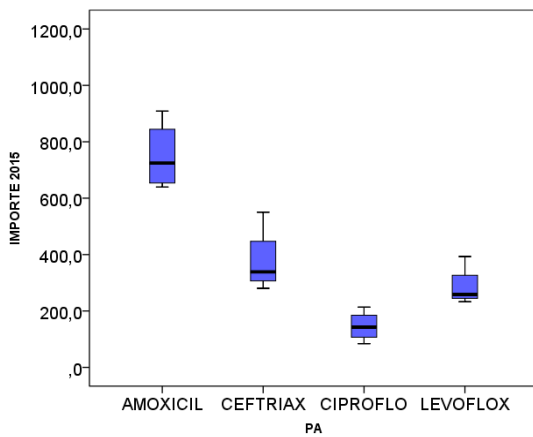
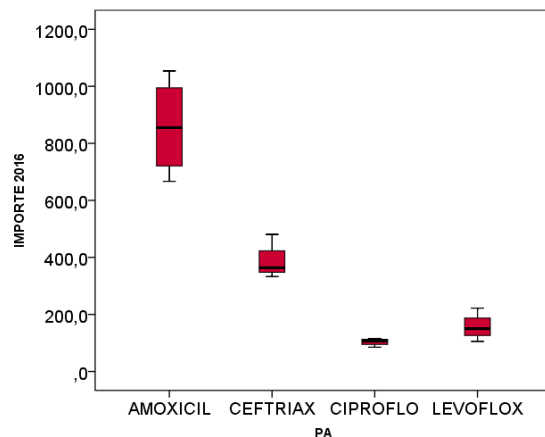


Figura 25. Importe de cada antibiótico IV ene – may 2016



En los gráficos se observa el visible aumento del importe de la amoxicilina/clavulánico IV y la disminución notable de las quinolonas.

4.7 Análisis del impacto económico de los antibióticos orales

En el periodo pre-intervención, el gasto medio en importe/100estancias de los antibióticos orales fue de una media de 1,78€/100estancias (IC95% 0,66 – 2,91) y 1,65€/100estancias (IC96% 0,67 – 2,65) en el periodo post-intervención

($p=0,16$). Se obtuvo por tanto una disminución de 0,13€ por cada 100 estancias.

Expresado en importe total gastado en los antibióticos orales, en el periodo pre-intervención fue de un total de 1.132,31€ (2,01€ por paciente), y en el periodo post-intervención fue de 1.132,07€ (1,91€ por paciente). La disminución fue por tanto de 0,24€, 0,10€ por paciente.

El diagrama de cajas para el importe/100estancias medio en cada periodo se ilustra en las figuras 26 y 27.

Figura 26. Importe medio por cada 100 estancias ene- may 2015

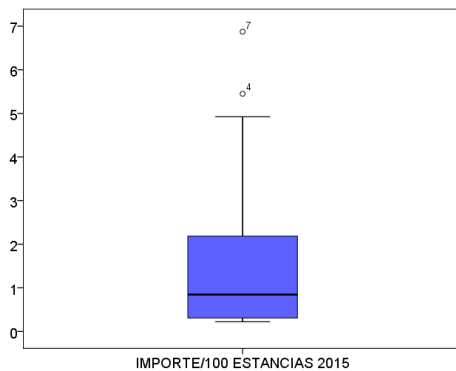
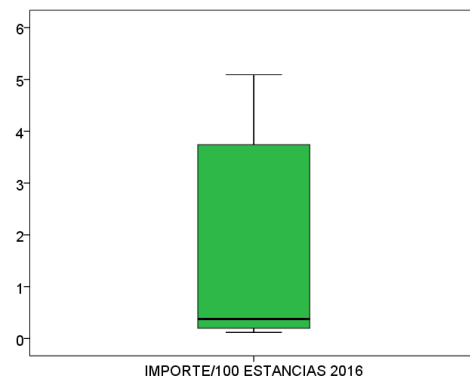


Figura 27. Importe medio por cada 100 estancias ene- may 2016



Gráficamente, se observa que las distribuciones no son simétricas, y una disminución de la mediana de importe/100 estancias en el periodo post-intervención.

El análisis económico estratificado por antibiótico se muestra en la tabla 10 y en los gráficos 28, 29 y 30.

Tabla 10. Media del importe/100 estancias para cada antibiótico vía oral en los periodos de estudio

Antibiótico	Enero – mayo 2015	Enero – mayo 2016	P
Amoxicilina/clav.	1,62 (IC95% 0,89 – 2,35)	2,96 (IC95% 0,64 – 5,29)	0,10
Cefas 3ª gen.	4,84 (IC95% 1,67 – 8,01)	3,06 (IC95% 0,36 – 6,16)	0,05
Ciprofloxacino	0,35 (IC95% 0,14 – 0,56)	0,26 (IC95% 0,11 – 0,41)	0,27
Levofloxacino	0,32 (IC95% 0,17 – 0,48)	0,15 (IC95% 0,09 – 0,20)	0,05

Tabla 11. Importe total medido en € de cada antibiótico oral en los periodos de estudio

Antibiótico	Enero – mayo 2015	Enero – mayo 2016	Diferencia
Amoxicilina/clav.	257,19	521,98	-264,79 (-49%)
Cefas 3ª generación	767,35	538,58	228,77 (29%)
Ciprofloxacino	56,17	45,54	10,63 (19%)
Levofloxacino	51,57	25,96	25,61 (49%)

Se ve una disminución en el coste de las quinolonas en casi un 50%, así como una disminución en las cefalosporinas orales, aunque no se alcanzó la significación estadística. El coste de amoxicilina/clavulánico aumenta en casi un 50%. Esta tendencia de aumento de consumo de amoxicilina/clavulánico y disminución de quinolonas se ha observado en los anteriores resultados.

Figura 28. Media del impacto económico de cada antibiótico IV medido en importe/100estancias.

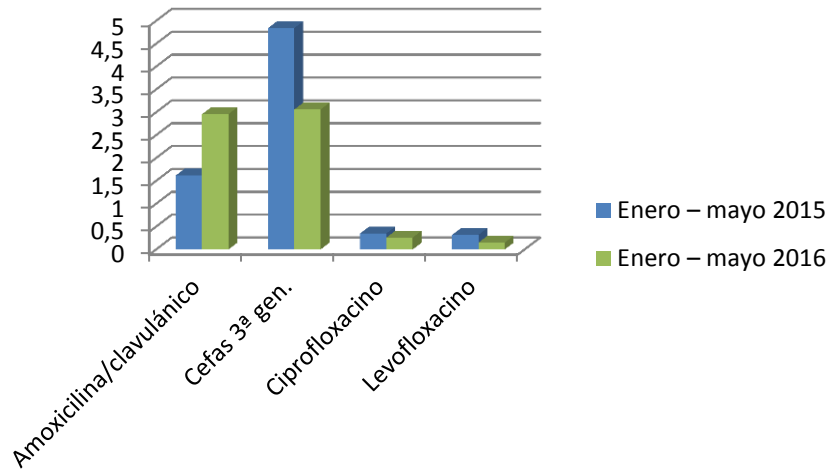


Figura 29. Importe medio por cada 100 estancias ene- may 2015

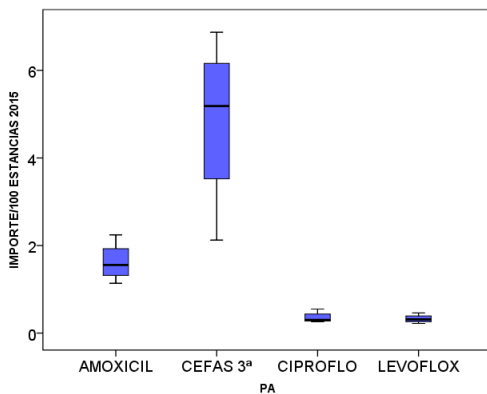
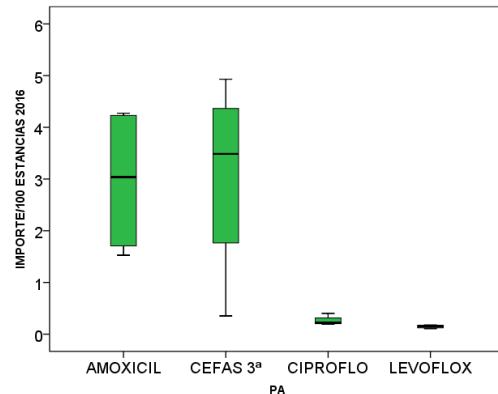


Figura 30. Importe medio por cada 100 estancias ene- may 2016



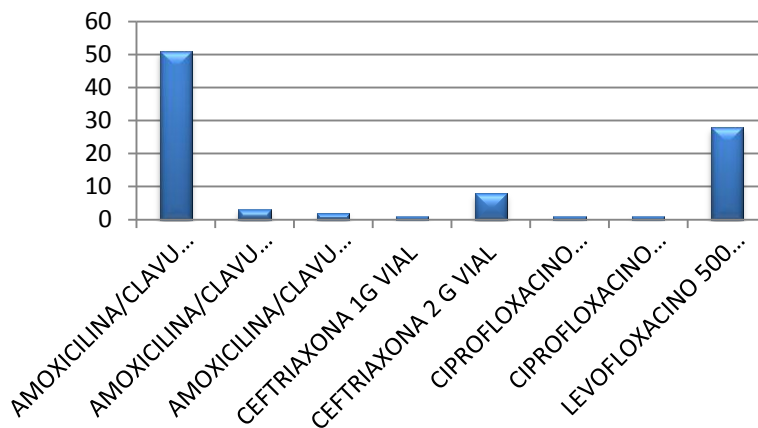
Gráficamente, se observa un claro aumento del importe de amoxicilina/clavulánico como se ha visto en cuanto al consumo en DDD/100 estancias. Por el contrario, disminuyen las quinolonas y también discretamente las cefalosporinas orales.

4.8 Grado de aceptación de la intervención

De las 93 recomendaciones de terapia secuencial que se realizaron, 62 fueron aceptadas (65,20%), 22 fueron rechazadas (23,15%) y 10 fueron no valorables (10,52%) debido a que el paciente sale de nuestro seguimiento.

En la figura 31 se muestra la distribución de intervenciones por antibiótico, siendo las más numerosas las realizadas sobre amoxicilina/clavulánico y levofloxacino.

Figura 31. Distribución de las intervenciones por antibiótico



Analizando los antibióticos con intervenciones más numerosas, de las recomendaciones de terapia secuencial realizadas sobre amoxicilina/clavulánico (49), 36 fueron aceptadas (73,50%) y 13 fueron rechazadas (26,50%). En cuanto al levofloxacino (26), 19 fueron aceptadas (67,90%) y 7 rechazadas (25%).

Resumen de los principales resultados:

En las tablas 12 y 13 se resumen los principales resultados asociados a la duración, consumo y coste de los antibióticos en ambos periodos de estudio.

Tabla 12. Resultados de los antibióticos IV

	DURACIÓN			CONSUMO			COSTE		
	(DÍAS POR PACIENTE)			(DDD/100ESTANCIAS)			(IMPORTE/100ESTANCIAS)		
	Pre int.	Post int.	Sig.	Pre int.	Post int.	Sig.	Pre int.	Post int.	Sig.
Global	4,36	3,56	0,08	6,35	6,14	0,77	8,91	8,16	0,90
Amoxi/clav.	4,44	3,60	0,01	7,94	9,70	0,25	16,58	20,27	0,25
Ceftriaxona	5,69	4,27	0,01	7,14	8,15	0,59	8,30	9,16	0,68
Ciproflo.	3,65	3,63	0,70	1,98	1,77	0,61	3,24	2,47	0,29
Levoflox.	3,53	3,10	0,05	8,33	4,93	0,05	6,32	3,74	0,00

Tabla 13. Resultados de los antibióticos orales

	DURACIÓN			CONSUMO			COSTE		
	(DÍAS POR PACIENTE)			(DDD/100ESTANCIAS)			(IMPORTE/100ESTANCIAS)		
	Pre int.	Post int.	Sig.	Pre int.	Post int.	Sig.	Pre int.	Post int.	Sig.
Global	4,05	2,88	0,10	4,48	3,89	0,12	1,78	1,65	0,16
Amoxi/clav.	3,37	2,88	0,20	9,49	13,63	0,21	1,62	296	0,10
Cefas 3ª gen.	3,14	3,05	0,88	2,53	1,53	0,20	4,84	3,06	0,05
Ciproflo.	4,43	3,29	0,07	1,40	1,17	0,36	0,35	0,26	0,27
Levoflox.	4,43	3,05	0,02	8,49	3,33	0,02	0,32	0,15	0,05

5. DISCUSIÓN

El presente trabajo pretende evaluar una de las estrategias de mejora de uso de antibióticos enmarcada dentro de un programa de optimización de antimicrobianos instaurado el Servicio de Medicina Interna del hospital (PROA-MI). Este PROA-MI se basa en la puesta en marcha de estrategias y programas para la mejora del uso de antimicrobianos en las plantas de medicina interna, y una de estas estrategias es la de la realización de recomendaciones de terapia secuencial hechas por un farmacéutico clínico. El posible efecto de esta intervención en la mejora del uso de antimicrobianos es lo que se quiere valorar en este trabajo. Para ello, se ha hecho una evaluación del impacto de dichas intervenciones de terapia secuencial en términos de duración de tratamiento, consumo de antimicrobianos e impacto económico derivado.

En cuanto a duración, hemos obtenido una reducción del 17,74% respecto al periodo pre-intervención, lo cual ha supuesto cerca de un día de reducción de tratamiento antimicrobiano intravenoso. En la misma línea de nuestro estudio, la literatura muestra evidencias de la reducción en la duración del tratamiento derivada de estrategias de terapia secuencial. Al igual que en nuestro trabajo, en 2015, Thompson *et al.* [31] realizaron un estudio pre-post intervención para evaluar la eficacia de una intervención de terapia secuencial. A diferencia de nuestra intervención, para la cual utilizamos el programa de prescripción electrónica, la suya consistió en la realización de una hoja de información con las recomendaciones de terapia secuencial y un espacio destinado a la respuesta del médico responsable. Sus resultados arrojaron que la duración media del tratamiento antibiótico endovenoso supuso una disminución del 42%

respecto a la fase pre-intervención, a diferencia de nuestro resultado de reducción del 17% de la duración de la antibioterapia IV. Quizás estos datos podrían hacernos plantear cambios en la metodología de nuestra estrategia de terapia secuencial para alcanzar una mayor eficacia. Este mismo año 2016 se ha publicado el estudio SEQUENCE [32], un estudio multicéntrico de cohortes realizado por Rodríguez-Pardo *et al.* en el que se evaluó la eficacia de la aplicación de un algoritmo de terapia secuencial en infecciones por microorganismos gram-positivos, comparando una cohorte retrospectiva en la cual no se aplicó el algoritmo de terapia secuencial con una cohorte prospectiva en la que sí se aplicó dicho algoritmo. Se concluyó que en la cohorte prospectiva hubo una significativa reducción en la duración del tratamiento antibiótico IV de 14, 2 días a 7,8 días (45%). En este trabajo, los pacientes incluidos en la cohorte de intervención fueron todos aquellos tratados con terapia antibiótica IV y una infección confirmada por microorganismos gram positivos. Nuestro estudio por el contrario se limita a pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna, pacientes que tienen unas características que comprenden una mayor complejidad y son menos dados a la terapia secuencial (añosos, encamados, con la vía oral no disponible...). Además, en dicho estudio los pacientes incluidos en la cohorte de intervención fueron evaluados por médicos especialistas en el manejo de antibióticos, lo cual proporciona un punto de vista clínico que facilita la realización de terapia secuencial. Además, se dedicaron exclusivamente a la evaluación de los pacientes incluidos en el estudio, mientras que nuestra intervención se enmarcaba dentro de una actividad asistencial que no permitía la dedicación exclusiva. Estas diferencias metodológicas pueden explicar por qué la reducción que hemos obtenido en

nuestro estudio en la duración del tratamiento IV es de 1 día respecto a 7 días que han obtenido en el estudio SEQUENCE.

Paralelamente, hemos evaluado la duración de los tratamientos orales con los mismos antibióticos, esperando encontrar un aumento en la duración en consonancia con la disminución de la duración de la terapia IV. Sin embargo no ha sido así, hemos encontrado que la duración de los tratamientos orales disminuyó 1,17 días. Esto puede ser debido a que no hemos tenido en cuenta la duración de la antibioterapia al alta del paciente. Dado que hemos encontrado que la duración del tratamiento IV fue menor, es probable que los pacientes se pudieran ir antes de alta con el tratamiento oral y este fuese más duradero. En un futuro trabajo más exhaustivo sería interesante tener este dato en consideración.

En términos de análisis del consumo de antibacterianos IV, hemos obtenido una reducción en del 3,30% con respecto a la fase pre-intervención. También hemos querido comparar si hubiese habido aumento en el consumo de los antibióticos orales al haber una disminución de los IV. Esto no ha sido así, ya que el consumo ha disminuido respecto al. Esto puede ser debido a que la disminución en el consumo de antibióticos tanto orales como intravenosos es un resultado no sólo de nuestra intervención, sino derivado de todas las estrategias llevadas a cabo por el PROA-MI para la optimización de antibióticos.

Al hilo de nuestro resultado, el trabajo de Pablos A. et al. [33] compara el consumo de quinolonas medido en DDD/100estancias durante 6 meses antes y 6 meses después de la implantación de un programa de terapia secuencial en paciente hospitalizados. Este trabajo arroja un resultado de disminución en el consumo de quinolonas IV del 53%, así como aumento en el consumo de quinolonas orales en un 36%. Nuestro resultado de consumo de quinolonas IV concuerda con este trabajo, ya que hemos obtenido una disminución en el consumo de levofloxacino IV del 40,81%. Por el contrario no hemos obtenido aumento el consumo de quinolonas orales que esperábamos. Como ya hemos mencionado anteriormente, no hemos tenido en cuenta el tratamiento al alta de los pacientes. Además, cabe mencionar que el uso de quinolonas ha sufrido un gran descenso desde la aplicación de programas PROA en el hospital. En consonancia con esto, en nuestro trabajo hemos encontrado una disminución importante del consumo de quinolonas tanto IV y orales paralelo a un incremento notable en el uso de amoxicilina/clavulánico. Esto concuerda con un cambio en el hábito de prescripción de quinolonas a favor de los beta-lactámicos, objetivo estratégico del programa PROA.

En cuanto a los resultados económicos, hemos obtenido que en el periodo pre-intervención, el coste por paciente fue de 7,57€ y en el periodo post-intervención fue de 6,49€ (14,26% de reducción), suponiendo un ahorro de 1,08€ por paciente con antibioterapia intravenosa. Otros estudios han mostrado una disminución mayor del coste por paciente tras la aplicación de estrategias de terapia secuencial. Es el caso de Dunn *et al.* [27], que también realizaron un estudio pre-post intervención pero en este caso fue un estudio controlado con

un grupo en el que se realizaba intervención y un grupo en el que no. Ellos obtuvieron una reducción de 6,41€ de tratamiento antibiótico total por paciente en el grupo intervención. Nosotros hemos obtenido un ahorro de 1,08€ por paciente. Cabe señalar que el trabajo de Dunn es un estudio controlado, con un diseño metodológico distinto al nuestro. En el trabajo de McLaughlin *et al.*, [34] un trabajo pre-post intervención metodológicamente similar al nuestro con la diferencia de que no se restringen a cuatro antibióticos sino a todos los prescritos en el hospital. En este trabajo se obtiene un ahorro tras la intervención de terapia secuencial de 1,88€ por paciente, más en concordancia con nuestros resultados.

En cuanto a la eficacia de nuestras intervenciones, hemos encontrado un grado de aceptación global del 65,20%. Pocos estudios de intervenciones de terapia secuencial realizan un análisis del grado de aceptación de las recomendaciones. La tesis de la Dra. Martínez-Vázquez [16], un completo estudio del impacto clínico y económico de una intervención farmacéutica de promoción de terapia secuencial, muestra un grado de aceptación del 47,70%. En este caso, la intervención consistió en la introducción de hojas de información de terapia secuencial en la historia clínica en papel de todos los pacientes que llevasen más de 72 horas a tratamiento antibiótico, a diferencia de nuestra intervención, que consistió en mensajes directos dirigidos al médico prescriptor a través del programa de prescripción electrónica. El farmacéutico clínico solo realizó la intervención si consideraba que el paciente reunía los criterios adecuados para terapia secuencial. Quizás esto pueda explicar el

buen resultado de aceptación que hemos obtenido, ya que nuestras recomendaciones eran directas y dirigidas a pacientes muy seleccionados.

Limitaciones

La principal limitación que tiene nuestro trabajo es que nuestros datos pueden estar sesgados por la aplicación de los diferentes programas de optimización antibiótica llevados a cabo por el PROA-MI, dentro del cual se engloba nuestra intervención. La mayor actividad de dicho programa se desarrolló en los meses inmediatamente anteriores a nuestro periodo de intervención, con lo que la reducción del consumo y la duración de los antibióticos no podemos relacionarla únicamente con nuestro trabajo de recomendación de terapia secuencial.

Otra limitación destacable es la falta de medición del impacto clínico y económico global de la intervención, teniendo en cuenta la duración de la estancia hospitalaria y los efectos secundarios derivados de la perpetuación de los tratamientos intravenosos. También sería interesante incluir un análisis descriptivo de los diagnósticos sobre los que se ha realizado la intervención.

Un estudio más completo será por tanto necesario para establecer el impacto real de las intervenciones de terapia secuencial en el manejo del paciente.

6. CONCLUSIONES

1. El presente estudio sugiere la eficacia de la inclusión de estrategias de terapia secuencial con antibióticos en términos de reducción de consumo y duración de tratamiento intravenoso, obteniéndose una reducción en el consumo y una reducción en la duración del tratamiento antibacteriano intravenoso. Aunque no hemos alcanzado la significación estadística en la reducción global de consumo y duración, sí hemos visto una tendencia de disminución del uso de antibióticos intravenosos.

2. Nuestro estudio sugiere una importante reducción en la utilización de quinolonas, alcanzándose la significación estadística en la disminución del impacto económico del uso de levofloxacino IV y en la disminución del consumo de levofloxacino oral, además de encontrarse un importante incremento en el uso de beta-lactámicos. Aunque este no es un objetivo directo de nuestro trabajo, nuestras intervenciones se engloban dentro de un programa PROA-MI, y una de las prioridades de este programa PROA es la protección de antibióticos estratégicos como las quinolonas. Se quiere promover preferentemente la utilización de beta-lactámicos en lugar de quinolonas en los pacientes con infecciones tratables con ambos grupos de antibacterianos. Efectivamente, nuestro estudio muestra una disminución del uso de las quinolonas paralelamente a un aumento del uso de los beta-lactámicos.

3. La tendencia a la reducción en el uso de antibacterianos intravenosos y la importante reducción en el uso de quinolonas sugeridas en este trabajo demuestran la eficacia de programas PROA implantados en los

hospitales, formados por equipos multidisciplinares, enfocados a la aplicación de estrategias de optimización de uso de antimicrobianos, como los programas de terapia secuencial llevados a cabo por farmacéuticos clínicos integrados en el equipo PROA.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Appropriate Empiric Antibiotic Therapy for Sepsis. *Antimicrob Agents Chemother.*2010;54:4851–63.
2. Martínez-martínez L, Calvo J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:4–9.
3. Iba B, Martí D, Maortua H. Relación entre la resistencia bacteriana intrahospitalaria y el consumo de antimicrobianos durante un período de 13 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:441–8.
4. Moreno GC. Antibióticos en los hospitales : una estrategia efectiva para disminuir la resistencia a los antimicrobianos. *Rev Enferm Infecc Pediat* 2013;26:4–5.
5. Epine-epps E. Informe Global de España (resumen provisional). 2015;2015.
6. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 2003;163:972-8.
7. Werner NL, Hecker MT, Sethi AK, Donskey CJ. Unnecessary use of fluoroquinolone antibiotics in hospitalized patients. *BMC Infect Dis.* 2011;11:187.
8. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency Department Visits for Antibiotic- Associated Adverse Events. *Clin Infect Dis.* 2008;30333:735–43.
9. John JF, Fishman N. Programmatic Role of the Infectious Diseases Physician in Controlling Antimicrobial Costs in the Hospital. *Clin Infect Dis.* 1997;24:471-85.
10. Lawson W, Guglielmo BJ. Antimicrobial stewardship programs : interventions and associated outcomes. 2008;209–22.
11. Arco A, Tortajada B, Olalla J. Programa de asesoramiento en tratamiento antibiótico en un hospital de segundo nivel : resultados de un año de actuación. *Rev Esp Quimioter.* 2011;24:96-8.
12. Rodríguez-Baño J1, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:22.e1–22.e23.
13. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Sau M, Salamone F. A Hospitalwide Intervention Program to Optimize the Quality of Antibiotic

- Use : Impact on Prescribing Practice , Antibiotic Consumption , Cost Savings , and Bacterial Resistance. *Clin Infect Dis*. 2003 15;37:180-6.
14. Talpaert MJ¹, Gopal Rao G, Cooper BS, Wade P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2011 ;66:2168-74.
 15. Beique L, Zvonar R. Addressing Concerns about Changing the Route of Antimicrobial Administration from Intravenous to Oral in Adult Inpatients. *Can J Hosp Pharm*. 2015;68:318-26.
 16. Martínez-Vázquez MJ. Impacto clínico y económico de una intervención farmacéutica para promover el uso de la terapia secuencial con cuatro antibióticos [tesis]. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela. Facultad de Farmacia;2001.
 17. Carratalá Fernández J, Navas Elorza E, San Juan R, Soriano F, Rodríguez Cerrato V. Guía de recomendaciones en la terapia secuencial antibiótica. SEIMC. Aguado JM, editor. 2006.
 18. Uni M, Nishimura N, Yamano Y, Ishikawa G, Kitamura A, Tomishima Y et al. Efficacy of early switch from intravenous to oral antimicrobials in patients with aspiration pneumonia : A prospective observational study. *Respir Investig*. 2015 Sep;53:225-31.
 19. Fernández P, San Martín L. Community acquired pneumonia: from intravenous to oral cephalosporin sequential therapy. *Rev Med Chil*. 2000 Mar;128:267-72.
 20. Monmaturapoj T, Montakantikul P, Mootsikapun P, Tragulpiankit P. A prospective , randomized, double dummy , placebo-controlled trial of oral cefditoren pivoxil 400 mg once daily as switch therapy after intravenous ceftriaxone in the treatment of acute pyelonephritis. *Int J Infect Dis*. 2012;16:843–9.
 21. Wacha H¹, Warren B, Bassaris H, Nikolaidis P; Intra-Abdominal Infections Study Group. Comparison of sequential intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazole with intravenous ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006;7:341-54.
 22. Ramirez JA, Srinath L, Anke S, Huang A, Raff MJ. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 1995. 26;155:1273-6.
 23. Ahke S, Smith S, Newman D, Ritter W, Burke J, Ramirez JA. Early Switch from Intravenous to Oral Antibiotics in Hospitalized Patients with

- Infections : A 6-Month Prospective Study.
Pharmacotherapy. 1997;17:569-75.
24. Malfair SC, Frighetto L, Nickoloff DM, Martinusen SM, Jewesson PJ. Evaluation of the use of cefuroxime and cefuroxime axetil in an intravenous-oral stepdown program. *Ann Pharmacother.* 1996;30:337-342.
25. Hendrickson JR, North DS. Pharmacoeconomic benefit of antibiotic step-down therapy: converting patients from intravenous ceftriaxone to oral cefpodoxime proxetil. *Ann Pharmacother* 1995; 29:561-5.
26. Ho BP, Lau TTY, Balen RM, Naumann TL, Jewesson PJ. The impact of a pharmacist-managed dosage form conversion service on ciprofloxacin usage at a major Canadian teaching hospital: a pre- and post-intervention study. *BMC Health Serv Res.* 2005;5:48.
27. Dunn K, Reilly AO, Silke B, Rogers T, Bergin C. Implementing a pharmacist-led sequential antimicrobial therapy strategy: a controlled before-and-after study. *Int J Clin Pharm.* 2011 Apr;33:208-14.
28. Rhew DC, Tu GS, Ofman J, Henning JM, Richards MS, Weingarten SR. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2001;161:722-7.
29. Sallach-ruma R, Phan C. Evaluation of outcomes of intravenous to oral antimicrobial conversion initiatives : a literature review. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013;6:703-29.
30. Nadeau Kuti E. Clinical and Economic Impact of Intravenous to Oral Conversion Therapy Programs. *Conn Med.* 2011;75:25-9.
31. Thompson C, Zahradnik M, Brown A, Fleming DG, Law M. The use of an IV to PO clinical intervention form to improve antibiotic administration in a community based hospital. *BMJ Qual Improv Rep.* 2015;28:4(1).
32. Rodriguez-Pardo D, Pigrau C, Campany D, Diaz-Brito V, Morata L, de Diego IC. Effectiveness of sequential intravenous-to-oral antibiotic switch therapy in hospitalized patients with gram-positive infection: the SEQUENCE cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35:1269-76.
33. Pablos AI, Escobar I, Albiñana S, Serrano O, Ferrari JM, Herreros de Tejada A. Evaluation of an antibiotic intravenous to oral sequential therapy program. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14:53-9.
34. McLaughlin CM, Bodasing N, Boyter AC, Fenelon C, Fox JG, Seaton RA. Pharmacy-implemented guidelines on switching from intravenous to oral antibiotics: an intervention study. *QJM.* 2005;98:745-52

